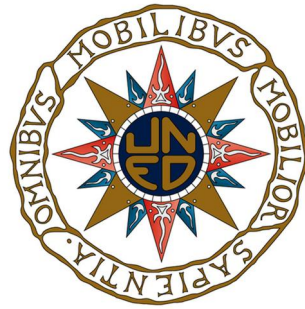


Proyecto Fin de Máster
Algoritmo de planificación basado en capas (SBAP) para
tratamientos de radioterapia de intensidad modulada con
Philips Pinnacle

Universidad Nacional de Educación a Distancia



Autor: Alejandro Bertolet Reina
Tutor: José Carlos Antoranz Callejo

Al tutor de este trabajo, José Carlos Antoranz, por sus consejos y su guía en la elaboración del mismo.

A los servicios de Radiofísica y Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen Macarena, por sus enseñanzas, su experiencia y permitirme utilizar sus instalaciones para el diseño y desarrollo de este trabajo.

En especial, a José Macías, Mónica Ortiz, Héctor Miras y Antonio Ureña, por su habilidad planificando y transmitiendo conocimientos, por su cercanía y por su amistad. A Loli Vera y Nuria Navarrete, por su entrega y su colaboración testeando el algoritmo.

Y a mi familia y amigos, por su paciencia y apoyo.

A todos ellos, muchas gracias.

Índice general

I	Introducción y contexto	5
1.	Física de la radioterapia	6
1.1.	Haces de fotones	7
1.2.	Interacción de fotones con la materia	7
1.2.1.	Efecto Compton y dispersión coherente	7
1.2.2.	Efecto fotoeléctrico	9
1.2.3.	Producción de pares	9
1.3.	Deposición de energía y Dosis Absorbida	10
1.4.	Producción de haces de fotones	11
1.4.1.	Inyector	13
1.4.2.	Guía aceleradora y <i>bending magnet</i>	13
1.4.3.	Cabezal del acelerador	13
2.	Planificación de tratamientos	15
2.1.	Definición de volúmenes	16
2.2.	Técnicas de tratamiento	17
2.2.1.	Radioterapia 3D Conformada (3D-CRT)	18
2.2.2.	Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)	19
2.2.3.	Radioterapia guiada por imagen (IGRT)	20
2.2.4.	Radioterapia estereotáxica corporal (SBRT)	21
2.3.	Cálculo de dosis	21
2.3.1.	Métodos de superposición/convolución basados en <i>kernels</i>	22
2.4.	Evaluación de planes	24
2.4.1.	Histogramas dosis-volumen	25
2.4.2.	Prescripción. Objetivos sobre el <i>target</i>	26
2.4.3.	Relaciones dosis-respuesta. Modelos TCP y NTCP. Ventana terapéutica	27
2.4.4.	Objetivos sobre órganos de riesgo	28
2.5.	Optimización de planes de tratamiento	29
2.5.1.	Grados de libertad en optimización de planes	29
2.5.2.	Proceso de optimización en IMRT	30
2.5.3.	Optimización por <i>beamlets</i> y optimización basada en aperturas	31

II	Métodos	34
3.	Sistemas de planificación de tratamientos. Philips Pinnacle	35
3.1.	Expansión y contracción de ROIs	36
3.2.	Optimizador	37
3.2.1.	Función objetivo en Pinnacle	40
3.2.2.	Optimización de fluencias (optimización por <i>beamlets</i>)	41
3.2.3.	DMPO (optimización basada en aperturas)	42
3.3.	Lenguaje de <i>scripts</i> de Philips Pinnacle	43
3.3.1.	Variables: el objeto <i>Store</i>	44
3.3.2.	Estructuras de control	44
4.	Algoritmo de planificación	46
4.1.	Objetivos clínicos	46
4.2.	Parámetros de la optimización	47
4.3.	Generación de ROIs de planificación y objetivos de optimización	48
5.	Presentación y evaluación de casos clínicos	54
5.1.	Evaluación de planes	55
5.1.1.	Índice de conformación	55
5.1.2.	Índice de homogeneidad	56
5.2.	Próstata	57
5.2.1.	Caso 1. Un solo PTV: Lecho vesículo-prostático.	59
5.2.2.	Caso 2. Dos PTVs: próstata y vesículas seminales.	60
5.3.	Localizaciones ginecológicas	62
5.4.	Cabeza y cuello	65
5.5.	Pulmón	69
III	Resultados y discusión	73
6.	Resultados	74
6.1.	Próstata. Casos clínicos.	74
6.1.1.	Caso 1	74
6.1.2.	Caso 2	77
6.2.	Ginecológicos. Caso clínico	80
6.3.	Cabeza y cuello. Caso clínico.	84
6.4.	Pulmón. Caso clínico.	88
7.	Discusión y conclusiones	91
7.1.	Análisis de resultados	91
7.2.	Elección de los parámetros del algoritmo	95
7.3.	Limitaciones y posibilidades de mejora	96

IV Apéndices	98
A. Estructura del <i>script</i>	99

Parte I

Introducción y contexto

Capítulo 1

Física de la radioterapia

La radioterapia consiste en el tratamiento de tumores malignos con radiación ionizante con el objetivo de matar o inactivar células tumorales. Esto se consigue generando daño (ionización) del ADN de estas células mediante o bien fotones, o bien partículas cargadas como electrones, protones o iones más pesados. Existen varios efectos más complicados producidos por la ionización del ADN que desembocan en diferente daño biológico. De entre ellos, destaca la rotura de ambas cadenas de ADN o rotura de cadena doble. En estos casos, el proceso de reparación es difícil y puede producirse muerte celular o supervivencia, a costa de modificaciones en el ADN. Cuando alguna de éstas se produce en material genético de una célula sana, puede, de hecho, iniciarse un proceso carcinogénico. La ionización del ADN puede producirse de forma directa, cuando la radiación interacciona con el ADN, o de forma indirecta. En este segundo caso, la radiación ioniza otras zonas del medio celular (normalmente, agua) y se producen radicales libres que posteriormente ionizan el ADN.

Esta sección se centra en el uso de haces de fotones de alta energía producidos por aceleradores lineales de electrones (ALEs) clínicos. En un ALE clínico, el haz de fotones sale de la cabeza del acelerador y viaja a través del aire hasta llegar finalmente al paciente. En el paciente, los fotones interactúan con los distintos tejidos y el haz se va atenuando mediante dispersión y absorción, produciéndose por tanto electrones secundarios de alta energía. Es decir, los fotones transfieren su energía al tejido mediante procesos de excitación e ionización. El paciente se coloca sobre la mesa de tratamiento, que generalmente puede trasladarse en las tres dimensiones espaciales así como rotar en torno a, al menos, un eje. En combinación con la rotación del cabezal, del cual emerge el haz, mediante un brazo grúa o *gantry*, esto proporciona la posibilidad de irradiar al paciente desde cualquier angulación.

En las siguientes secciones, comenzamos por dar una breve descripción de un haz de fotones clínicos. Luego, se discuten las posibles interacciones de los fotones con la materia (1.2). Se especifican los procesos mediante la energía se deposita y se obtiene una dosis absorbida (1.3). Finalmente, se describe la producción de haces de fotones (1.4) en un ALE. Puede encontrarse más información en textos generales como [Chang et al. \(2014\)](#), [Khan \(2003\)](#), [Smith \(2000\)](#), [Metcalfe et al. \(2007\)](#).

1.1. Haces de fotones

Los haces de fotones se describen normalmente en términos de fluencia y fluencia energética. Se define la fluencia de un haz como el número de fotones N atravesando una sección de área A

$$\Phi = \frac{dN}{dA} \quad (1.1)$$

Como el haz que produce un ALE clínico es polienergético, la fluencia total es la integración de las fluencias de los fotones de cada energía

$$\Phi = \int_0^{E_{max}} \frac{\partial\Phi(E)}{\partial E} dE \quad (1.2)$$

La fluencia energética es la cantidad total de energía que atraviesa dA

$$\Psi = \frac{dE}{dA} \quad (1.3)$$

Una vez que el haz de fotones impacta sobre el medio, comienza a atenuarse. La sección eficaz σ de cada interacción describe la probabilidad de que un fotón incidente en una sección transversal de área unidad interactúe. Por otro lado, el coeficiente de atenuación μ describe la atenuación del haz de fotones. Como μ es dependiente de la densidad del material, el coeficiente de atenuación másico μ/ρ se emplea a menudo, puesto que depende de las propiedades atómicas del medio y de la energía del fotón, pero es independiente de la densidad del mismo.

1.2. Interacción de fotones con la materia

En el contexto que nos ocupa, se consideran tres tipos principales de interacción de un haz de fotones producidos por un ALE con la materia. Los fotones pueden ser absorbidos mediante (i) efecto fotoeléctrico y (ii) producción de pares, o pueden ser dispersados a través del (iii) efecto Compton. También pueden ocurrir otros efectos, como la dispersión coherente o Rayleigh, pero sólo es importante a bajas energías y con materiales de alto número atómico, por lo que normalmente no es relevante para radioterapia. En cada interacción el haz de fotones queda atenuado. La probabilidad de que ocurra cada tipo de evento se asocia físicamente con una sección eficaz y un coeficiente de atenuación o un coeficiente másico de atenuación, es decir, el anterior dividido por la densidad del medio atenuador.

1.2.1. Efecto Compton y dispersión coherente

El efecto Compton tiene lugar cuando el fotón incidente interactúa con un electrón de una capa externa de un átomo del material blanco (figura 1.1). Parte de la energía del fotón incidente se transmite al electrón. Para que pueda ocurrir efecto Compton, la energía del fotón incidente debe ser mucho mayor que la energía de enlace del electrón,

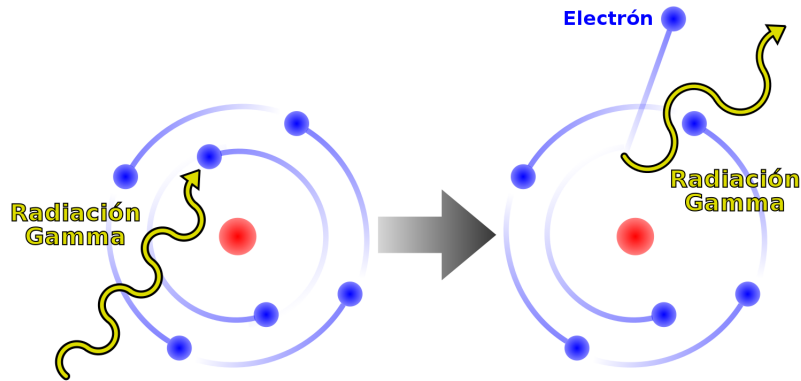


Figura 1.1: Esquema de la dispersión Compton.
 “Compton.Effect.Schematic-de.svg” de Dirk Hünninger. Licencia CC-BY 3.0

de modo que pueda asumirse la aproximación de electrón libre. Tras la interacción, el electrón adquiere una energía cinética E_{cin} . Por tanto, la energía del fotón tras la colisión viene dada por

$$E'_\gamma = E_\gamma - E_{cin} - E_e \quad (1.4)$$

donde E_γ es la energía original del fotón, E'_γ es la energía del fotón tras la colisión y E_e es la energía de enlace del electrón. Como E_e es muy pequeña en comparación con los otros términos, generalmente puede despreciarse. Es decir, como suponemos que el electrón es libre, la sección eficaz y el coeficiente másico de atenuación para el efecto Compton son independientes del número atómico, Z , del material y únicamente dependen del número de electrones por unidad de masa del material. Por tanto, si el efecto Compton es el único proceso atenuante para un haz de fotones, es esperable que se tenga la misma atenuación en cualquier material de igual espesor másico¹, expresado en g/cm^2 . Por ejemplo, para un haz de fotones clínico con un espectro de energía máxima 6 MeV, la atenuación por g/cm^2 en hueso es prácticamente la misma que en tejido blando. Sin embargo, 1 cm de hueso atenúa más que 1 cm de tejido blando debido a la mayor densidad electrónica² del hueso.

Dispersión coherente. Este efecto se produce cuando un fotón es simplemente desviado en la vecindad de un electrón atómico que puede considerarse ligado. Esta forma de dispersión se observa cuando la energía de ionización del electrón, E_{ion} , es mucho mayor que la energía del fotón. Se trata, por tanto, de un efecto despreciable por encima de los 100 keV y no tiene relevancia en radioterapia (Khan (2003)).

¹Se define el espesor másico como el espesor lineal multiplicado por la densidad y se da en $\text{cm} \times \text{g}/\text{cm}^3 = \text{g}/\text{cm}^2$.

²Es posible encontrar en la literatura el término densidad electrónica como el número de electrones por gramo y como el número de electrones por cm^3 .

1.2.2. Efecto fotoeléctrico

Una interacción fotoeléctrica tiene lugar si un fotón impacta sobre un electrón atómico (es decir, se da la condición $E_{ion} \gg E_\gamma$) y transfiere toda su energía al electrón (figura 1.2). Si éste es de una capa interna del átomo, abandonará la misma dejando un hueco

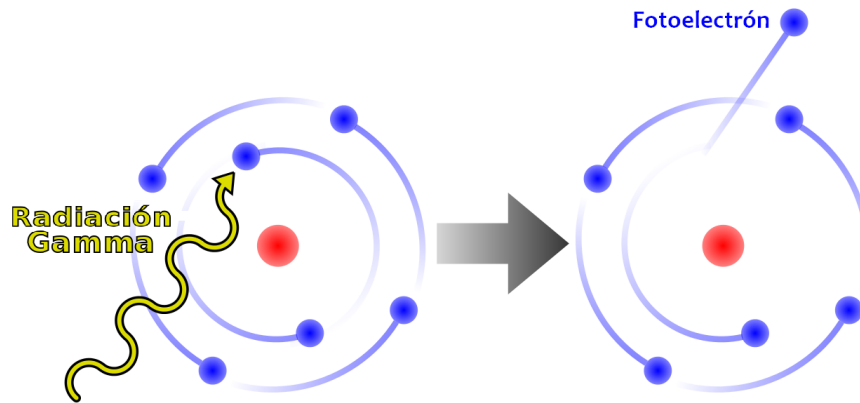


Figura 1.2: Esquema del efecto fotoeléctrico.

“Photoelectric_Effect_Schematic-de.svg” de Dirk Hünninger. Licencia CC-BY 3.0

que puede ser ocupado por un electrón de alguna capa más externa, emitiéndose en el proceso un nuevo fotón, denominado rayo X característico, con energía igual a la diferencia de energía de enlace de ambas capas. También es posible la emisión de electrones Auger, que son electrones monoenergéticos producidos por la absorción de los rayos X característicos internamente en el átomo. El electrón expelido obtiene una energía cinética E_{cin} igual a la energía del fotón original menos la energía de enlace del electrón

$$E_{cin} = E_\gamma - E_e \quad (1.5)$$

La probabilidad de absorción fotoeléctrica depende, aproximadamente, de la energía del fotón incidente como $1/E_\gamma^3$. Además, los datos para varios materiales indican que la atenuación fotoeléctrica depende marcadamente del número atómico del material absorbente, aproximadamente, como Z^3 (Khan (2003)).

1.2.3. Producción de pares

Si un fotón interactúa con el campo electromagnético de un núcleo, puede absorberse y producir un par electrón-positrón (figura 1.3). Para que la producción de pares ocurra, la energía del fotón E_γ debe ser mayor que dos veces la energía en reposo del electrón, es decir, $2m_0c^2 = 1,022$ MeV. Tras la interacción, el electrón y el positrón comparten la diferencia de energía entre la energía del fotón incidente E_γ y la $2m_0c^2$ necesaria para su generación, no necesariamente equitativamente. En promedio, la energía cinética de

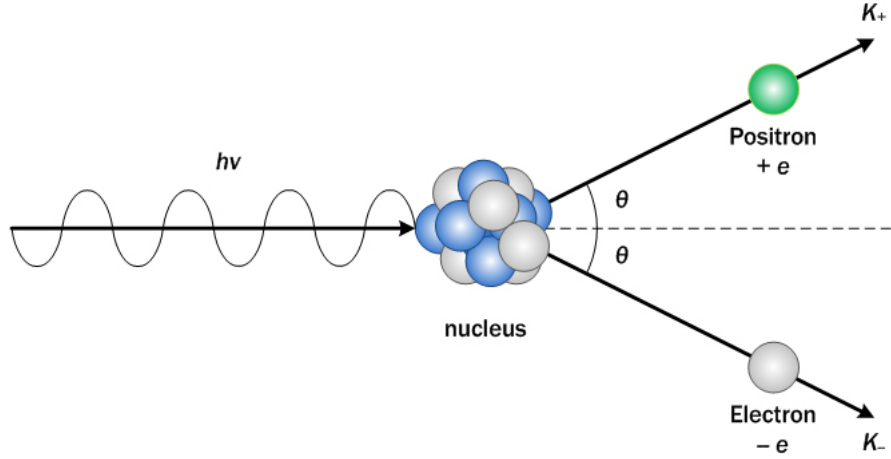


Figura 1.3: Esquema de la producción de pares.
Licencia CC-BY-SA 3.0

cada no es igual a la mitad de la diferencia entre la energía del fotón incidente E_γ y dos veces la energía en reposo del electrón

$$\bar{E}_{cin,e^\pm} = \frac{E_\gamma - 2m_0c^2}{2} \quad (1.6)$$

donde \bar{E}_{cin,e^\pm} denota la energía cinética adquirida promedio por el electrón o el positrón. El positrón, tras perder su energía mediante ionización, excitación o *bremsstrahlung*, interactúa con un electrón del tejido cercano y produce dos fotones de 0,511 MeV mediante un proceso de aniquilación electrón-positrón.

Como el proceso de producción de pares proviene de una interacción con el campo electromagnético del núcleo atómico, la probabilidad de este proceso se incrementa agudamente con el número atómico.

1.3. Deposición de energía y Dosis Absorbida

Como se ha descrito en la sección previa, los fotones interactúan con el tejido mediante efecto Compton, interacciones fotoeléctricas y procesos de producción de pares, transfiriendo toda o parte de su energía a los electrones del medio. La energía cinética que estos obtienen se denomina kerma (por sus siglas en inglés, *Kinetic energy released per unit mass*)

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} = \Psi \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right) \quad (1.7)$$

donde dE_{tr} es la energía promedio transferida a las partículas cargadas como energía cinética por interacción, y μ_{tr} es el coeficiente de transferencia energética, que se define como la fracción de la energía del fotón transferida como energía cinética a las partículas cargadas en un espesor igual a la unidad (Khan (2003)). Los electrones transfieren más

tarde su energía cinética mediante ionización y excitación. Sin embargo, una pequeña porción de esta energía se irradia como *bremsstrahlung* por lo que no contribuye a la deposición local de energía. Es decir, el kerma comprende dos términos: el término por colisiones (K_{col}) y el término radiativo (K_{rad}).

$$K_{col} = \Psi \frac{\mu_{ab}}{\rho} = \frac{dE_{tr}}{dm} (1 - g) \quad (1.8)$$

$$K_{rad} = \frac{dE_{tr}}{dm} g \quad (1.9)$$

donde g es la fracción de energía que se irradia lejos del punto de interacción como *bremsstrahlung* y μ_{ab} es el coeficiente de absorción, definido como

$$\mu_{ab} = \mu_{tr} (1 - g) \quad (1.10)$$

Se define la dosis absorbida como la energía media depositada en un volumen de masa unidad

$$D = \frac{d\bar{E}}{dm} \quad (1.11)$$

Ésta es la magnitud de relevancia en radioterapia, pues se relaciona directamente con el daño a las células tumorales y otros tejidos. El kerma de colisión se acerca a la dosis absorbida para fotones de baja energía y comparten unidades, aunque difieren para fotones de energías mayores. Esto se debe a que los electrones de alta energía pueden viajar distancias mayores en el medio de modo que depositan su energía cinética en puntos más alejados del punto de interacción del fotón primario. Como la mayoría de los electrones se dispersan en la dirección del haz, la curva de dosis en profundidad se haya algo desplazada hacia zonas más profundas respecto al kerma una vez alcanzado equilibrio de partículas cargadas³. En la figura 1.4 se muestra un esquema de dosis absorbida y kerma de colisión como funciones de la profundidad y se observa este efecto. En la situación de equilibrio de partículas cargadas puede considerarse que el número y la distribución de energía de electrones entrando y saliendo del volumen local es igual, de modo que la dosis absorbida y el kerma de colisión coinciden. En la figura 1.5 se muestra una curva medida de dosis en profundidad en agua, en porcentaje respecto a la dosis en el punto de máxima dosis, para un haz de fotones de 6 MV.

1.4. Producción de haces de fotones

Un ALE clínico produce haces de fotones acelerando electrones que luego impactan sobre un material blanco o *target*. La forma de acelerar estos electrones es empleando un campo electromagnético de alta frecuencia. Un ALE clínico típico emplea un magnetrón o *klystron* para generar microondas en la guía de ondas del acelerador. Un inyector o

³Se define el equilibrio de partículas cargadas como la situación en la que la energía que transportan las partículas cargadas que acceden al volumen local originadas en interacciones fuera del mismo es igual a la energía de aquellas partículas cargadas originadas en el volumen local que salen de él.

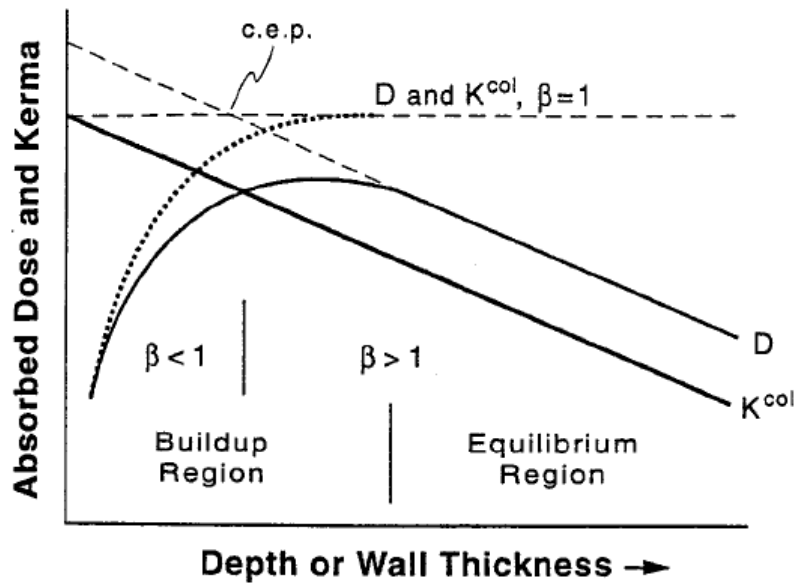


Figura 1.4: Relación entre dosis absorbida D y kerma de colisión (K_{col}) para un haz de fotones de megavoltaje. β es el cociente entre la dosis absorbida y el kerma de colisión. El punto designado como c.e.p. es el de equilibrio de partículas cargadas. Obtenida de Khan (2003).

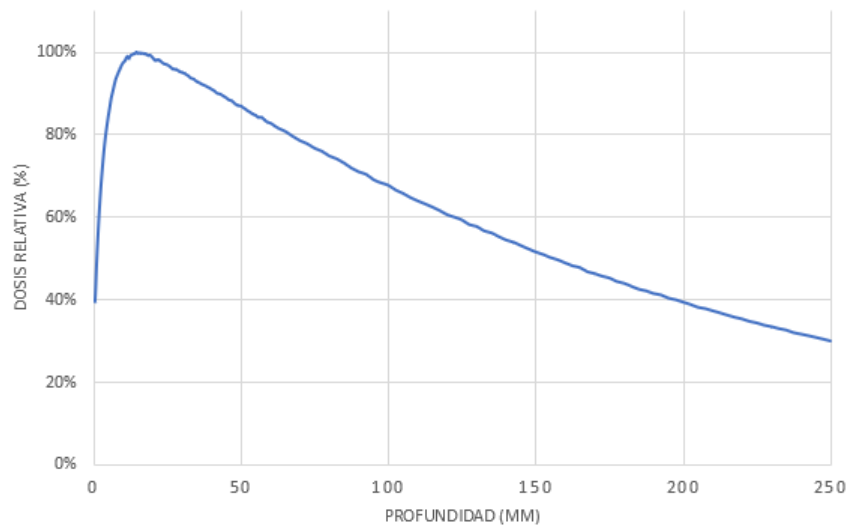


Figura 1.5: Curva de porcentaje de dosis en profundidad para un haz de fotones de energía nominal de 6 MV medido en el eje central en un campo de $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$.

pistola de electrones proporciona entonces electrones de baja energía, que son acelerados hasta alcanzar velocidades cercanas a la velocidad de la luz. Cuando abandonan la guía

de ondas, normalmente su trayectoria se curva mediante un imán conocido como *bending magnet* y finalmente impactan sobre el pequeño *target* produciéndose, en consecuencia, rayos X por *bremsstrahlung*. Estos rayos X viajan entonces a través del cabezal del acelerador y llegan finalmente al paciente.

1.4.1. Inyector

El inyector o fuente de electrones sirve al acelerador como origen de los electrones acelerados. Consiste en un cátodo de tungsteno y un ánodo en un tubo de vacío. El cátodo se calienta a altas temperaturas ($T > 1000^{\circ}\text{C}$) para producir electrones libres mediante emisión termoiónica. Los electrones generados se aceleran entonces entre el cátodo y el ánodo a través de un campo eléctrico de entre, típicamente, 30-100 kV. En el ánodo, finalmente, los electrones se insertan en la guía de ondas del ALE.

1.4.2. Guía aceleradora y *bending magnet*

Las microondas producidas en el *klystron* o el magnetrón se llevan a la guía de ondas aceleradora, donde se emplean para acelerar los electrones inyectados. La guía de ondas consiste en varias cavidades de cobre en las que los electrones se agrupan y alcanzan velocidades cercanas a la de la luz. La forma más eficiente de emplear estas guías es mediante ondas estacionarias, es decir, usando microondas que se reflejen al final de la guía. Cuando el electrón abandona la guía de ondas necesita curvarse hacia el paciente. Esto se consigue empleando un *bending magnet*. Sin embargo, electrones de diferentes energías seguirán un camino diferente en el seno del campo magnético del *bending magnet* y, por tanto, el haz divergerá tras deflectarse 90° . Por tanto, en los ALE clínicos, para permitir enfocar de nuevo el haz, o bien se usan tres *bending magnets* de 90° para curvar el haz 270° , o bien se usan dos de 44° en combinación con uno de 112° para deflectar el haz a lo largo de una curva en forma de serpiente. Más detalles pueden encontrarse en [Khan \(2003\)](#).

1.4.3. Cabezal del acelerador

El cabezal del acelerador consiste en varios componentes que conforman y monitorizan el haz. Entre ellos, los principales son el *target*, un filtro aplanador, cámaras de ionización y colimadores. El *target* está hecho de tungsteno y emite *bremsstrahlung* y rayos X característicos de este material cuando los electrones de alta energía impactan sobre él. El *bremsstrahlung* se genera cuando los electrones incidentes se curvan en el seno del campo de los núcleos del material y se desaceleran. La pérdida de energía cinética consecuente se traduce en la generación de fotones. La distribución angular de los fotones depende de la energía de los electrones que inciden sobre el *target*. A energías mayores de, al menos, unos pocos keV, la mayoría de estos fotones se emiten en la dirección de avance de los electrones, mientras que para energías inferiores, se emiten más lateralmente. El conjunto de fotones de *bremsstrahlung* tiene un espectro continuo con

energías de hasta la energía cinética inicial del electrón, ya que éste puede perder parte o toda su energía en el proceso.

Justo por debajo del *target* se encuentra el colimador primario, que previene fugas, seguido de un filtro aplanador. Este filtro se emplea para obtener un perfil lateral del haz uniforme. Sin embargo, también produce atenuación significativamente. En algunos casos el filtro puede ser omitido si se planea modular la fluencia del haz para obtener una mayor eficiencia del haz, lo que se traduce en una mayor tasa de dosis. El filtro aplanador también causa cambios en la distribución energética y angular del haz, ya que el coeficiente de atenuación másico del material es diferente para distintas energías de los fotones. Los fotones de baja energía se atenúan con más probabilidad que los de alta energía, de modo que el efecto final que se obtiene es un desplazamiento de la energía media del haz hacia energías superiores. Esto se denomina “endurecimiento” del haz. El haz también se endurece cuando los fotones interactúan con los tejidos del paciente.

Debajo del filtro aplanador se colocan cámaras de ionización que monitorizan la tasa de dosis, así como la simetría y homogeneidad del haz. Como estas cámaras controlan la fluencia que el acelerador emite, están calibradas de modo que una fluencia de referencia se denomina unidad de monitor (UM). Ésta es la unidad general que emplea el acelerador para controlar la cantidad de radiación que debe dar con cada campo. Debajo de las cámaras hay dos o cuatro mandíbulas móviles de plomo o tungsteno que pueden generar aperturas rectangulares. Además de estas mandíbulas, los ALEs modernos incorporan colimadores multiláminas (CMLs) para crear formas de campo irregulares. El cabezal incorpora una grúa o *gantry* para poder rotar en torno al eje craneo-caudal del paciente. Además, se encuentra rodeado por blindajes espesos para evitar las fugas de rayos X por el resto del cabezal.

Capítulo 2

Planificación de tratamientos

El proceso de planificación de tratamientos en radioterapia contiene varias etapas. La primera de ellas se denomina simulación y se realiza con el objetivo de obtener un marco de referencia del paciente sobre el que poder realizar el plan terapéutico posterior. Hoy en día es totalmente común emplear un estudio de tomografía computarizada (TAC¹) para el ejecutar el proceso de simulación. Tanto el TAC como el ALE disponen de un conjunto de láseres ortogonales que se utilizan para la colocación del paciente. Durante la simulación, se colocan sobre la piel del paciente algunas marcas o tatuajes haciéndolos coincidir con la proyección de los láseres sobre la superficie del paciente. Esto sirve como referencia para el posterior posicionamiento de éste en la mesa del ALE, haciendo coincidir ahora, los láseres con los puntos tatuados. Es posible y frecuente, según la localización anatómica, emplear dispositivos que contribuyen a la inmovilización del paciente. Cualquier elemento de este tipo debe incluirse desde la sesión de simulación, puesto que el objetivo primordial es repetir la situación de referencia allí establecida.

El siguiente paso consiste en la delimitación de volúmenes. Esto incluye dos categorías generales: tumores y órganos críticos. El propio TAC de simulación puede emplearse para contornear las estructuras de interés, pero también es posible emplear otras modalidades de imagen como resonancia magnética (RM) o tomografía por emisión de positrones (PET) para ayudar en este proceso. Un médico², entonces, debe establecer la dosis de tratamiento sobre el tumor y las restricciones o *constraints* sobre el tejido sano crítico.

Con los volúmenes contorneados y la dosis prescrita, un físico médico o un dosimetrista se encarga entonces de diseñar el plan de tratamiento³. Esto incluye, en general, escoger la energía de los haces, la disposición angular de los mismos, la forma de los campos y los factores de peso de cada uno de ellos. El TAC de planificación se emplea también para el cálculo de la distribución de dosis resultante.

¹TAC significa tomografía axial computarizada. No todas las exploraciones son axiales. De hecho, lo habitual es emplear tomografías helicoidales. Por motivos históricos, sin embargo, en castellano se emplea el término TAC para hablar de cualquier exploración con tomografía computarizada.

²En España existe la figura del Oncólogo Radioterapeuta como especialista para la prescripción de dosis de radioterapia.

³En España, esta responsabilidad recae legalmente sobre el facultativo especialista denominado Radiofísico Hospitalario.

Finalmente, el plan de tratamiento se evalúa y se aprueba tanto por el médico como por el físico y, frecuentemente, se verifica su dosimetría sobre un maniquí o fantoma, antes de administrarse sobre el paciente. La dosis total del tratamiento no se da, habitualmente, en una sola sesión sino que se administra en varias pequeñas dosis denominadas fracciones. Por lo tanto, un tratamiento típico de radioterapia puede durar varias semanas con un fraccionamiento diario. Puede encontrarse información general sobre el proceso global de planificación de tratamientos radioterapéuticos en [Bentel \(1996\)](#), [Levitt \(2006\)](#) [Barrett \(2009\)](#) o [Videtic y Vassil \(2011\)](#).

2.1. Definición de volúmenes

Empleando un estudio CT y, posiblemente, otros estudios adicionales como RM o PET, deben contornearse los siguientes volúmenes o ROIs (por sus siglas en inglés⁴, *Region of Interest*), definidos por la Comisión Internacional de Unidades Radiológicas (ICRU, por sus siglas en inglés) en [ICRU \(1999\)](#):

- GTV (*Gross Tumor Volume*). Contiene la región macroscópica visible del tumor a tratar en el TAC y la información obtenida de otras modalidades de imagen.
- CTV (*Clinical Target Volume*). Es posible que se haya extendido enfermedad microscópicamente más allá del tumor visible en el escáner de planificación. Como es crucial matar -idealmente- todas las células tumorales para un tratamiento radioterapéutico curativo, se introduce un margen para hacer crecer el volumen blanco o *target* y tener en cuenta la posible diseminación microscópica del tumor. El volumen así generado se denomina CTV.
- ITV (*Internal Target Volume*). Si el CTV se mueve durante la simulación debido a la respiración o al movimiento interno de los órganos, se realiza una expansión del mismo para tener en cuenta todas las posibles posiciones en las que este puede situarse. El ITV sólo se genera cuando hay movimiento esperable y medible del CTV. Por ejemplo, el ITV se emplea frecuentemente para tumores en pulmón, especialmente en tratamientos de radioterapia estereotáxica corporal (SBRT, por sus siglas en inglés), donde se contornean varios GTVs en diferentes fases respiratorias.
- PTV (*Planning Target Volume*). Este volumen tiene en cuenta la incertidumbre en la repetibilidad del posicionamiento del paciente respecto a la situación de referencia (simulación) y las incertidumbres geométricas asociadas al ALE y al paciente. Para ello, el PTV se genera añadiendo un nuevo margen al CTV (o al ITV en su caso). Estas incertidumbres pueden ser sistemáticas o aleatorias, y pueden ocurrir mientras una fracción se administra (intrafracción) o entre fracciones (interfracción).

⁴Seguiremos la denominación anglosajona para todos estos elementos por emplearse ampliamente en la práctica clínica en España.

Los márgenes adecuados para convertir el *target* de GTV a CTV y de éste a PTV dependen de la técnica de tratamiento y los protocolos clínicos empleados. En la figura 2.1 se ilustra la definición de estos volúmenes.

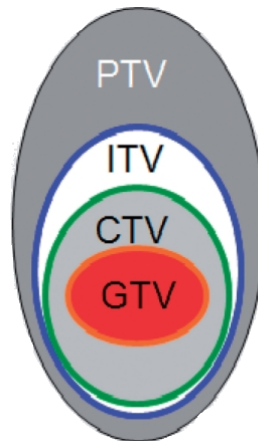


Figura 2.1: Concepto de GTV, CTV, ITV y PTV.
Obtenida de Høyer et al. (2011).

Además de las ROIs relacionadas con el *target*, cada órgano de riesgo (OAR, por sus siglas en inglés) también deben delimitarse sobre el TAC de planificación, de modo que sea posible evaluar la dosis absorbida en los tejidos normales tras la elaboración del plan de tratamiento. De igual forma que con el PTV, puede construirse un margen para salvaguardar al OAR teniendo en cuenta las distintas incertidumbres. El volumen así generado se denomina *planning organ at risk volume* (PRV). Puesto que el PTV es una expansión del tumor, invade el tejido normal, de modo que debe encontrarse una solución de compromiso entre cubrir suficientemente el PTV con la dosis prescrita y limitar la dosis en los OARs. Por tanto, encontrar los márgenes óptimos es aún objeto de investigación y éstos variarán diferentes centros, técnica de tratamiento, sistemas de imagen, localizaciones anatómicas y protocolos de fraccionamiento. Algunas recomendaciones, según la modalidad de tratamiento, para obtener y establecer estos márgenes se dan en ICRU (1999), Herk et al. (2000), ICRU (2004) o Molinelli et al. (2008).

2.2. Técnicas de tratamiento

Los primeros pacientes tratados con radioterapia datan de finales del siglo XIX y hasta la década de los años 30 del siglo XX se empleaban tubos de Coolidge o fuentes de radio. Estos dispositivos estaban limitados a fotones de energías de entre 50-200 kV, por lo que sólo podían tratarse tumores superficiales. Con las unidades de cobalto-60, con emisiones de fotones de 1,17 y 1,33 MeV, en torno al final de la década de los 40, se hizo posible tratar localizaciones más profundas. Energías más altas pudieron alcanzarse con la introducción de los ALEs (hasta en torno a 20 MeV), sentando las bases para que pu-

dieran tratarse tumores profundos con dosis de hasta 60-70 Gy. El uso de imágenes para el contorno y planificación de tratamientos comenzó con radiografías planares, técnica conocida como radioterapia bidimensional (2D-RT). Se empleaban campos rectangulares que cubrieran el volumen a tratar, de modo que los OARs recibían también dosis superiores en comparación con las técnicas actuales. El diseño de bloques personalizados tapando las a zonas a evitar ayudó en ese sentido, pero la dificultad en su producción y manejo los hacía poco prácticos. Un poco más de detalle y referencias sobre el desarrollo histórico de la radioterapia pueden encontrarse en [Thariat et al. \(2013\)](#) o [Gianfaldoni et al. \(2017\)](#).

Desde la década de 1970, se han producido grandes avances generalizados en radioterapia, empezando por la radioterapia 3D conformada (3D-CRT) gracias al uso de imagen TAC, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la radioterapia guiada por imagen (IGRT), gracias a las cuales ha sido posible reducir márgenes del *target* mientras se aumentaban los niveles de dosis en el mismo, hasta llegar al ámbito de la SBRT.

2.2.1. Radioterapia 3D Conformada (3D-CRT)

La introducción del TAC ([Hounsfield \(1980\)](#)) marcó el inicio de una época de constantes avances en radioterapia. Desde la década de 1980, las imágenes radiográficas empleadas en la 2D-RT fueron paulatinamente dando paso al uso de estudios TAC, que permitían realizar planificaciones tridimensionales de tratamientos, dando lugar a una administración de dosis mucho más precisa. Además, la incorporación de los colimadores multilámina (CML) (ver sección 1.4) en los años 90, abrió la posibilidad de emplear campos mucho más adaptados a la forma del tumor de forma práctica, evitando de forma individualizada mucho más tejido sano en cada paciente. Por tanto, la introducción de la 3D-CRT hizo posible un escalado de la dosis de prescripción para cada tumor al reducir la irradiación sobre los OARs críticos.

El uso de imágenes TAC convierte en obligatorio el uso de ordenadores para calcular la distribución tridimensional de dosis sobre el paciente. Para ello existe una categoría de software denominado sistema de planificación de tratamientos (TPS por sus siglas en inglés). Un TPS permite diseñar el tratamiento y observar virtualmente la distribución de dosis depositada sobre el paciente empleando las imágenes obtenidas en el proceso de simulación. La correspondencia entre lo observado en el TPS y lo recibido por el paciente depende, por tanto, de la capacidad de reproducir la situación de la simulación. Por otra parte, se hace necesario emplear herramientas para la evaluación de la información tridimensional de dosis. Los TPS incorporan estas herramientas, como los histogramas dosis-volumen (DVH por sus siglas en inglés), que constituyen una de las principales referencias para la evaluación de planes, o las curvas de nivel de dosis o curvas de isodosis, que permiten una visualización gráfica de la distribución espacial de la dosis del plan.

La planificación en 3D-CRT se hace de forma directa, es decir, el plan es diseñado de forma manual por el físico o dosimetrista. Buenas pautas para el diseño de tratamientos pueden encontrarse en trabajos como [Webb \(1993\)](#), [Bentel \(1996\)](#), [De Neve et al. \(1996\)](#) [Barrett \(2009\)](#) o [Lee y Lu \(2013\)](#).

2.2.2. Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)

La 3D-CRT convencional emplea fluencias relativamente uniformes a lo largo de cada haz o incidencia. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) se desvía de esta estrategia y administra una fluencia no uniforme para cada incidencia. Esto se lleva a cabo variando las posiciones de los CMLs durante la administración del tratamiento, de modo que se generan segmentos de diferente forma para cada haz. En general, la IMRT puede administrarse de dos formas: mediante la técnica denominada *step-and-shoot* o la llamada *sliding window*. La primera consiste en irradiar segmentos estáticos y la segunda, dinámicos. Es decir, mientras en una técnica *step-and-shoot* la radiación se desconecta cada vez que hay que cambiar de forma, en una técnica *sliding window* la radiación continúa administrándose incluso mientras las láminas se mueven. Con la segunda se gana en velocidad de administración, pues el tiempo es un factor de importancia en radioterapia si se consigue disminuir la probabilidad de movimientos del paciente, que producen desviaciones respecto del tratamiento planificado. Sin embargo, como puede imaginarse, la precisión de la relación entre dosis calculada y administrada es superior en una irradiación estática. En ambos casos, no obstante, no hay haz mientras el *gantry* se mueve ni variaciones de la tasa de fluencia emitida por el cabezal.

Sin embargo, una técnica más reciente consiste en segmentación dinámica, movimiento del gantry y modulación de tasa de fluencia simultáneamente. Esta técnica ya fue propuesta en Yu (1995) y se denomina radioterapia de intensidad modulada (IMAT). No obstante, la implementación más conocida de la misma se denomina arcoterapia volumétrica modulada (VMAT, por sus siglas en inglés). Una revisión sobre el uso de VMAT en la clínica puede encontrarse en Teoh et al. (2011).

El uso de IMRT permite evitar los OARs obteniendo una conformación de la dosis alrededor del tumor mejor y permitiendo la posibilidad de generar concavidades en la distribución espacial de dosis. Esto puede observarse con profundidad, por ejemplo, en Webb (2001) o Chao et al. (2013). Numerosos estudios en varias localizaciones muestran que los pacientes tratados con IMRT tienen menores toxicidades que los tratados con 3D-CRT, incluso en situaciones de escalado de dosis (Chandra et al. (2005), Zelefsky et al. (2008), Gupta et al. (2012), Dolezel et al. (2015), Shimizuguchi et al. (2017)).

Es posible diseñar planes de tratamientos de IMRT de forma “directa”. Es decir, al igual que en la 3D-CRT, pueden diseñarse segmentos de forma manual que permiten una distribución espacial de dosis con concavidades. Esto se desarrolló de forma particular en tratamientos de cáncer de cabeza y cuello (De Neve et al. (1996)) o mama (Evans et al. (2000)), pero puede generalizarse a cualquier localización siguiendo una serie de pautas. Surgen así las llamadas “soluciones de clase” (Arráns et al. (2003)) para cada localización, que consisten en un conjuntos de segmentos predefinidos y establecidos en virtud de las pautas generales mencionadas.

Sin embargo, habitualmente la fluencia y los segmentos de los planes IMRT deben ser computacionalmente optimizados especificando una serie de objetivos y restricciones del plan de tratamiento, en lugar de especificar la forma de los campos manualmente. Esto se denomina planificación mediante optimización inversa o, más brevemente, IMRT inversa. En este caso, los objetivos se convierten en funciones matemáticas que han de

ser optimizadas. Por ejemplo, un objetivo en un plan IMRT puede ser maximizar la dosis mínima que la ROI del *target* reciba. Otro ejemplo puede ser minimizar la dosis media a un OAR. Las restricciones o *constraints*, por otra parte, son condiciones obligadas que el plan debe cumplir. Por ejemplo, se puede exigir como *constraint* la dosis máxima aceptable a un OAR. Conseguir una combinación adecuada de objetivos y/o *constraints* no es una operación sencilla y depende del algoritmo concreto del optimizador del TPS y la experiencia y pericia del físico o dosimetrista.

Se ha mostrado que las incidencias empleadas normalmente en una 3D-CRT no necesariamente son las óptimas para realizar un plan IMRT (Mohan y Bortfeld (2006)). Es más, el uso de haces opuestos no introduce ninguna ventaja cuando se emplea IMRT, por lo que un número impar de haces equiespaciados se usa normalmente como una forma simple de evitar estos haces opuestos.

2.2.3. Radioterapia guiada por imagen (IGRT)

El término IGRT se refiere al uso de imágenes antes o durante el tratamiento (Grau et al. (2008), Jaffray (2012)) y no es, en sí mismo, una modalidad de tratamiento, sino que se combina con otras como la 3D-CRT y la IMRT. El objetivo fundamental del empleo de la imagen en radioterapia es asegurarse de la administración precisa de la dosis sobre el tumor mientras se intenta a la vez evitar innecesariamente tejidos sanos. De este modo, durante el desarrollo del tratamiento, se toman imágenes del paciente para reducir los errores asociados al posicionamiento del mismo. Los ALEs actuales incorporan sistemas de imagen como los EPIDs (del inglés *electronic portal imaging device*), y, habitualmente, un tubo de rayos X enfrentado al EPID y acoplado lateralmente al *gantry* del acelerador, es decir, a 90° del cabezal. Otros ALEs emplean directamente el haz que sale del cabezal utilizando espectros energéticos menores que los usados en el tratamiento. En general, es posible obtener imágenes ortogonales planares, denominadas imágenes portales o, también, tomografías computarizadas si se hace girar el *gantry*. Este tipo de tomografías suelen denominarse *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT), en alusión a la forma de cono del haz y en contraposición al TAC habitual, cuyo haz tiene forma de abanico (*fan beam*). El CBCT adquirido se compara con el TAC de simulación, que sirve como referencia, para conseguir un posicionamiento del paciente más preciso. Si la mesa es capaz de moverse en las tres direcciones y girar alrededor de los tres ejes posibles, es posible corregir la posición del paciente en los seis grados de libertad a través del CBCT. Además, es posible emplear marcas fiduciales, esto es, cuya posición se espera constante a lo largo de todo el tratamiento, para un mejor ajuste entre las imágenes adquiridas y de referencia (Ung y Wee (2011)). Todo esto permite la reducción de los márgenes entre CTV y PTV y, por tanto, reducir más la dosis a estructuras críticas (Oehler et al. (2014)). Si se emplean imágenes portales, estas se comparan con las correspondientes proyecciones bidimensionales reconstruidas digitalmente a partir de las imágenes del TAC. Este tipo de reconstrucción se denomina *digitally reconstructed radiography* (DRR).

Otras modalidades de imagen, como ultrasonidos, equipos fluoroscópicos o RM acoplada al ALE pueden emplearse o están bajo investigación o desarrollo, aunque su uso es menos frecuente clínicamente.

2.2.4. Radioterapia estereotáxica corporal (SBRT)

El desarrollo conjunto de, por un lado, una técnica que permite conformar mejor la dosis (IMRT) y otra que permite mitigar incertidumbres en el posicionamiento y, por tanto, reducir los márgenes del PTV (IGRT), abre la puerta al escalado de dosis y el hipofraccionamiento, es decir, reducir el número de fracciones, pues ambos aspectos contribuyen a salvaguardar más el tejido sano. Cuando se emplea un método con una administración muy precisa -habitualmente con un marco estereotáxico como referencia independiente- sobre un *target* extracraneal, empleando una dosis única o muy pocas fracciones hablamos de SBRT (ACR (2009)). Cuando el *target* se encuentra en el cráneo hablamos de radiocirugía estereotáxica (SRS). Los orígenes de la SRS como tratamiento de tumores pequeños localizados en el cráneo se remontan mucho tiempo atrás debido a la mayor facilidad para inmovilizar el cráneo y a la relativa radiorresistencia del cerebro respecto a otras partes del cuerpo. El uso de los principios de esta técnica en otras localizaciones anatómicas es, precisamente, lo que da su nombre a la SBRT. Puede consultarse más información sobre la SRS en Chin y Regine (2008).

La SBRT se caracteriza por varios aspectos: la inmovilización del paciente; la limitación de la exposición del tejido normal a altas dosis; el uso de dispositivos o estrategias para tener en cuenta el movimiento interno de los órganos (por ejemplo, el respiratorio); el uso de un marco estereotáxico; y una precisión elevada en la administración de la dosis (Benedict et al. (2010)). Algunas estrategias de gestión del movimiento de órganos e indicaciones clínicas para esta modalidad de tratamiento pueden verse en trabajos como Tsang (2016) o Caillet et al. (2017). Debe notarse, no obstante, que la SBRT tampoco constituye una técnica de administración de tratamiento en sí, sino que supone un conjunto específico de condiciones para el mismo. Es más, un tratamiento con SBRT puede administrarse empleando 3DCRT, IMRT o VMAT, por ejemplo.

2.3. Cálculo de dosis

La distribución de dosis administrada al paciente no puede medirse directamente, sino que debe ser calculada con anterioridad al tratamiento. El cálculo exacto de la dosis absorbida en los tejidos de un paciente es un problema matemáticamente complejo que requiere conocer con exactitud la geometría del paciente y el espectro energético del haz empleado y necesita de una gran potencia de computación. Sin embargo, a menudo en el ámbito clínico esto no es posible, de modo que se emplean soluciones semi-empíricas que aproximan la distribución de dosis calculada a la real en un rango de determinadas condiciones. Esto hace que haya que tener consideraciones especiales a la hora de diseñar un plan, pues generar planes con condiciones mal modeladas pueden desembocar en errores importantes en la evaluación de la dosis. En tratamientos complejos, de hecho, es esencial una verificación experimental del cálculo de dosis llevado a cabo por el TPS.

Hay varios métodos de cálculo de la dosis, pero pueden dividirse en dos grandes grupos. Los primeros están basados en modelos aproximados, lo que los hace más ágiles. Los segundos, resuelven problemas exactos utilizando unas pocas aproximaciones, lo

que los hace menos inexactos. Entre esta segunda categoría, podemos distinguir dos estrategias claramente diferenciadas: las simulaciones Monte Carlo (MC) y los algoritmos que resuelven la ecuación de transporte de Boltzmann. En los TPS, comúnmente se implementan tres tipos de algoritmos de cálculo: los basados en modelos (a) *Pencil Beam* (PB) y (b) *Collapsed Cone* (CC); y (c) los basados en simulaciones MC. Los algoritmos que resuelven la ecuación de transporte de Boltzmann son menos frecuentes en el uso clínico. No obstante, el algoritmo **Acuros X** del TPS **Eclipse** de **Varian Medical Systems** consiste en esta idea. Un buen resumen del proceso de cálculo de dosis y los diferentes algoritmos puede encontrarse en [Ahnesjö y Aspradakis \(1999\)](#). Por otra parte, puede observarse una comparación del resultado clínico de todos ellos, por ejemplo, en [Fogliata et al. \(2007\)](#).

En este trabajo empleamos el TPS **Pinnacle** de **Philips**, que emplea algoritmos basados en modelos analíticos aproximados. Además, en el capítulo 3 veremos más en detalle las características de **Pinnacle**, por lo que aquí nos ocuparemos simplemente de dar una visión general de estos algoritmos.

2.3.1. Métodos de superposición/convolución basados en *kernels*

El primer paso es generar un modelo del haz suficientemente preciso. Es decir, se asume que las propiedades del haz tienen expresiones analíticas dadas por parámetros característicos de cada máquina concreta. Los valores de estos parámetros pueden obtenerse ajustando el modelo a medidas experimentales o a simulaciones MC suficientemente precisas, consideradas el *gold standard* del cálculo de dosis. El modelo del haz puede emplearse entonces para obtener la fluencia energética primaria $\Psi(\mathbf{r})$, es decir, antes de que cualquier interacción tejido-haz tenga lugar. Se calcula, entonces, la energía total liberada por unidad de masa en agua $T(\mathbf{r})$ (terma, por sus siglas en inglés) como

$$T(\mathbf{r}) = \Psi(\mathbf{r}) \left(\frac{\mu}{\rho} \right) \quad (2.1)$$

donde $\left(\frac{\mu}{\rho} \right)$ es el coeficiente de atenuación másico del agua en función del espectro energético de la fluencia primaria. Como sabemos, la dosis en cualquier punto consiste en dos contribuciones: la dosis primaria -es decir, la que se deposita por las interacciones del haz primario- y la dosis dispersa -la que se deposita por las interacciones de partículas secundarias provenientes de posiciones \mathbf{r}' . Por tanto, podemos obtener la dosis como la convolución del terma, que sólo tiene en cuenta la contribución del haz primario, con una función que dé cuenta de la *dispersión* de la dosis lateralmente. Esta función \mathbf{A} se denomina *dose spread function* o *kernel* de convolución ([Ahnesjö et al. \(1987\)](#)). Así, se tiene

$$D(\mathbf{r}) = \int T(\mathbf{r}') \mathbf{A}(\mathbf{r} - \mathbf{r}') d^3 \mathbf{r}' \quad (2.2)$$

La *dose spread function* \mathbf{A} proporciona la distribución de dosis resultante de la interacción del haz primario en el punto \mathbf{r}' . Puede hallarse, de nuevo, empleando simulaciones MC ([Mackie et al. \(1988\)](#)). La convolución proporciona la dosis en el punto \mathbf{r} resultante

de todas las interacciones de fotones primarios en todos los puntos \mathbf{r}' recorridos en la integración que contribuyen. El *kernel* \mathbf{A} se calcula también en agua, y necesita corregirse cuando se encuentran inhomogeneidades en la densidad electrónica de los tejidos del paciente. Es decir, los *kernels* deben adaptarse de modo que las distancias $(\mathbf{r} - \mathbf{r}')$ queden corregidas según el espesor equivalente en agua (WET por sus siglas en inglés) del camino recorrido por la partícula secundaria. El WET es la distancia del camino recorrido escalada por la densidad electrónica relativa al agua de cada tejido en dicho camino (Khan (2003)). Haciendo esto se obtiene para la dosis

$$D(\mathbf{r}) = \int T(\rho_{\mathbf{r}\mathbf{r}'})\mathbf{A}(\rho_{\mathbf{r}-\mathbf{r}'}(\mathbf{r} - \mathbf{r}')) d^3\mathbf{r}' \quad (2.3)$$

donde $\rho_{\mathbf{r}\mathbf{r}'}$ es el WET desde la fuente a \mathbf{r}' . Un cálculo completo de superposición/convolución puede ser computacionalmente caro porque en un cálculo completo, la contribución de dosis proveniente de cada vóxel debe tenerse en cuenta en el cómputo de la dosis de todos los vóxeles (Childress et al. (2012)). Por tanto, existen soluciones simplificadas para reducir los tiempos de cálculo a niveles clínicos aceptables.

2.3.1.1. *Pencil Beam*

Los algoritmos PB aproximan la convolución de (2.3) por la superposición de convoluciones de funciones analíticas a trozos a lo largo de un número finito de trazas del haz, denominadas *pencil beams* (Ahnesjö et al. (1992)). Para ello, se pre-calculan los denominados *pencil beam kernels* de deposición de dosis a lo largo de una traza completa mediante simulaciones MC. Esto se hace para haces primarios monoenergéticos de fotones y los resultados se almacenan en una base de datos en función de la energía. Entonces, un *kernel* de un haz polienergético puede obtenerse por superposición de los *pencil beam kernels* pre-calculados. Pueden generarse los *pencil beam kernels* partiendo de *point-spread kernels*, que representan el transporte secundario de electrones y fotones en torno a un punto. Es decir, proporcionan la distribución de energía o dosis en los puntos alrededor del punto en el que se produce una interacción en agua. Igualmente, se pre-calculan mediante simulaciones MC y pueden integrarse para obtener la distribución a lo largo de toda la traza del *pencil beam*. La representación de ambos tipos de *kernel* puede observarse en la figura 2.2.

La presencia de inhomogeneidades se introducen escalando los *kernels* con base al WET, que se calcula considerando la densidad electrónica total entre el punto de incidencia del *pencil beam* y el vóxel en el que la dosis se deposita. De esta forma los *kernels* quedan acortados para altas densidades y alargados para bajas densidades. Sin embargo, estas correcciones sólo se aplican en la dirección de incidencia del haz, mientras que lateralmente se asume que todo el medio es agua. Por tanto, los algoritmos PB adolecen de inexactitud en el cálculo para tejidos heterogéneos, incluso a pesar de las correcciones por densidad, pues las todas las interacciones secundarias que no estén en la dirección del haz se omiten completamente.

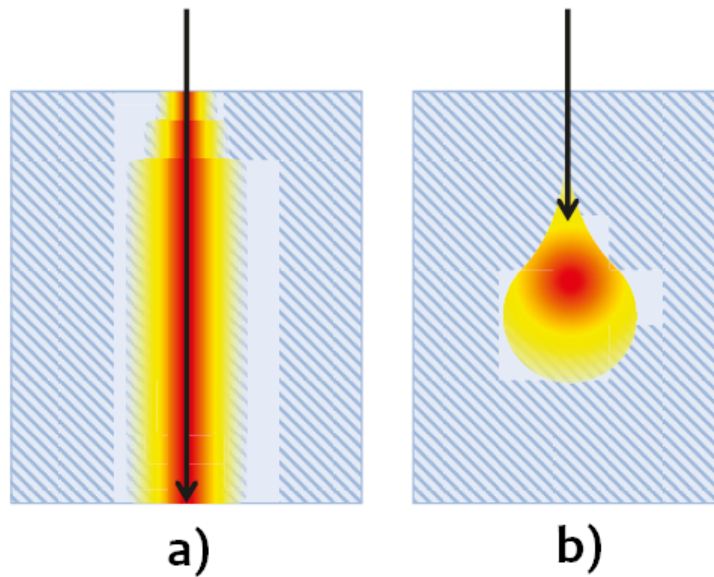


Figura 2.2: a) *Pencil Beam Kernel* y b) *Point-Spread Kernel*.
Obtenida de [Pyyry \(2016\)](#).

2.3.1.2. *Collapsed Cone*

Los algoritmos CC se basan en la discretización angular de los *kernels* en conos ([Ahnesjö \(1989\)](#), [Ahnesjö y Aspradakis \(1999\)](#)). Así, el *kernel* ahora proporciona la distribución de energía o dosis que produce una interacción primaria en los vóxeles dentro de un cono con ápice en el punto de la interacción primaria. Toda la dosis se deposita únicamente en los vóxeles a lo largo de la línea del eje central del cono. Sin embargo, como los demás vóxeles en el cono reciben dosis de los conos vecinos y cada vóxel puede incluirse en varios conos diferentes, las desviaciones producidas no son excesivas. La exactitud y el tiempo de cálculo de los algoritmos CC dependen del número de conos usados. Puede observarse un esquema en la figura [2.3](#).

El empleo del WET en trazas cónicas mejora el cálculo de dosis con heterogeneidades. Por otra parte, en los algoritmos CC sí se modela la dispersión lateral y la retrodispersión, aunque de forma simplificada y despreciando procesos de dispersión múltiple.

2.4. Evaluación de planes

En la práctica clínica no es práctico evaluar la calidad de un plan de tratamiento considerando la dosis en cada uno de los vóxeles de la imagen del TAC usado en la planificación. Debido a ello, se hace imprescindible el uso de algunas herramientas específicas para la evaluación de los planes.

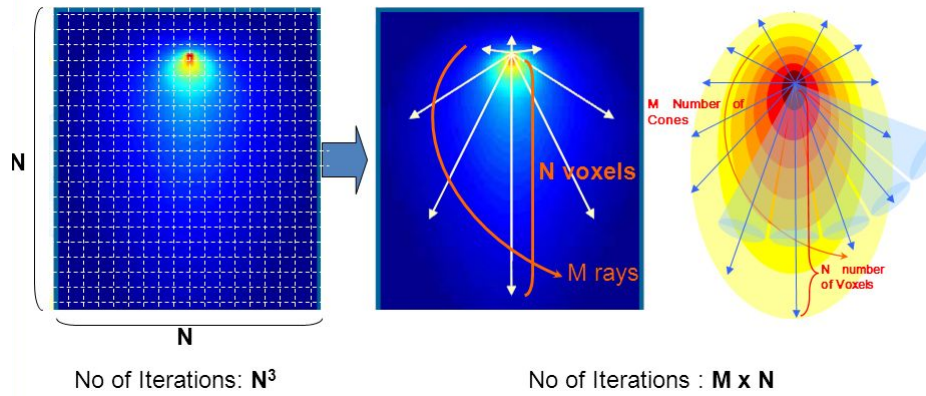


Figura 2.3: Ilustración de la ventaja principal del CC: se reduce el tiempo de cómputo porque se calcula la dosis en $M \times N$ puntos en lugar de en $N \times N \times N$ puntos. Obtenida de Cho (2014).

2.4.1. Histogramas dosis-volumen

La distribución de dosis en los vóxeles de una ROI puede reducirse a una representación gráfica denominada histograma dosis-volumen (DVH), que permite una evaluación basada en algunas observaciones sobre estos elementos. En general, se distinguen dos tipos de DVH:

- Los DVH diferenciales (dDVH) se calculan combinando en *bins* vóxeles con dosis similar y registrando su frecuencia o volumen combinada. Como hay una variación considerable en el tamaño de los órganos y otras estructuras entre pacientes, generalmente el DVH se muestra en términos de volumen relativo en lugar de volumen absoluto:

$$dDVH(D_i) = v_i \quad (2.4)$$

donde v_i es el volumen relativo de todos los vóxeles con dosis en el *bin* D_i .

- En el ámbito clínico, sin embargo, es más relevante saber qué porcentaje de volumen de una estructura recibe cierta dosis o más. Para ello, se suelen emplear los DVH acumulativos (cDVH):

$$cDVH(D_i) = 1 - \sum_{i|D>D_i} v_i \quad (2.5)$$

De esta forma un $cDVH(D_i) = 0,9$ para una estructura significa que el 90% de su volumen recibe al menos la dosis D_i .

Salvo que se especifique lo contrario, en lo que sigue nos referiremos al cDVH cuando hablemos simplemente de DVH. Es muy común también, para especificar puntos en el DVH de una ROI, emplear:

$$D_{v(\%)} \text{ o } D_V \quad (2.6)$$

para referirnos a la dosis que llega al menos al porcentaje v del volumen de la ROI o la dosis que llega al menos al volumen absoluto V . En el subíndice también pueden ir funciones como en el caso de D_{max} , D_{min} o D_{mean} , que se refieren a la dosis máxima, mínima y media, respectivamente, en la ROI. También usaremos

$$V_D \text{ o } V_{d(\%)} \quad (2.7)$$

para referirnos al volumen al que, al menos, llega la dosis D o al volumen al que, al menos llega, el porcentaje d de la dosis de prescripción para el PTV. Un ejemplo de histogramas dDVH y sus correspondientes dDVH para varias estructuras se muestra en la figura 2.4.

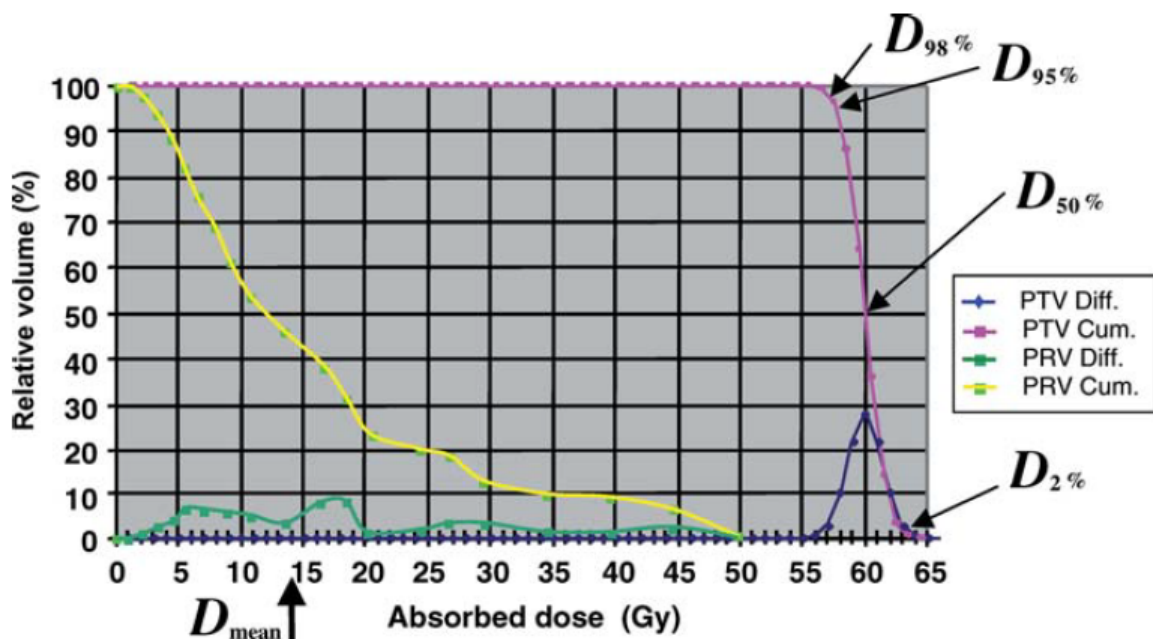


Figura 2.4: Ejemplo de histogramas diferenciales (Diff) y acumulados (Cum) para un PTV y un PRV. Se señalan los puntos del histograma $D_{98\%}$, $D_{95\%}$, $D_{50\%}$ y $D_{2\%}$ para el PTV y el punto D_{mean} , es decir, la dosis media, para el PRV. Obtenida de ICRU (2004).

2.4.2. Prescripción. Objetivos sobre el *target*

Tradicionalmente, la dosis de prescripción se refiere a un punto (punto de referencia ICRU) dentro del *target* donde la dosis pueda determinarse de forma ajustada y se considere representativo del volumen a irradiar (ICRU (1999)). Sin embargo, el impacto de las técnicas modernas de tratamiento y la imposición de la imagen TAC como estándar hacen recomendable el empleo de métricas basadas en DVH en su lugar (ICRU (2004)). El objetivo, generalmente, es conseguir en el PTV una dosis lo más homogénea posible

y cercana a la dosis prescrita, o bien especificar una dosis mínima y una dosis máxima cercanas a la dosis de prescripción.

No se recomienda utilizar, por ejemplo, la dosis mínima que recibe un PTV, D_{min} , para evaluar la calidad del tratamiento, debido a que habitualmente se calcula poco precisamente al estar situados los vóxeles de esa dosis en una zona de alto gradiente en el borde del PTV. La dosis mínima que llega al tumor debería reportarse entonces mediante la dosis casi-mínima, mejor determinada, $D_{98\%}$. También pueden reportarse otras dosis como $D_{95\%}$.

La importancia clínica de la dosis absorbida más baja por el PTV puede depender de la posición de la zona concreta en el PTV. Si se encuentra cerca del borde, es posible que tenga menos relevancia clínica. Sin embargo, la localización de estas zonas en el GTV o el CTV pueden ser motivo de mayor preocupación. La información acerca de la localización de estas zonas, sin embargo, no está presente en un DVH. Por ello, es necesario emplear herramientas de visualización de la distribución de dosis corte a corte (o 3D) para asegurarse de que el PTV está siendo irradiado adecuadamente.

Respecto a la dosis máxima, se recomienda también en [ICRU \(2004\)](#) reportar la dosis casi-máxima, $D_{2\%}$, por los mismas razones que en el caso anterior. Igualmente, la mediana de dosis absorbida en el PTV, $D_{50\%}$ puede ser una buena medida de la dosis absorbida típica en un tumor irradiado de forma relativamente homogénea.

Es posible generar planes con distintos objetivos de tipo DVH para una misma dosis de prescripción, según el criterio clínico de cada institución. Algunos ejemplos son (sea D_P la dosis prescrita):

- $D_{95\%} \geq 95\%D_P$ y $D_{max} \leq 107\%D_P$. ([ICRU \(1999\)](#))
- $D_{95\%} \geq D_P$ y $D_{max} \leq 110\%D_P$. ([Bruner et al. \(2015\)](#))

2.4.3. Relaciones dosis-respuesta. Modelos TCP y NTCP. Ventana terapéutica

Existen modelos que intentan describir los efectos de las relaciones entre dosis absorbida en un determinado volumen y la respuesta clínica que se observa. La forma más común de abordar este problema es generar modelos para los índices biológicos como la probabilidad de control tumoral (TCP, por sus siglas en inglés) y la probabilidad de complicación de los tejidos sanos (NTCP) ([Kutcher \(1996\)](#), [Baumann y Petersen \(2005\)](#)). Puede definirse la probabilidad de control tumoral sin complicaciones (UCP) como

$$UCP = TCP(1 - NTCP) \tag{2.8}$$

En la figura [2.5](#) puede visualizarse un ejemplo de curvas TCP, NTCP y UCP para un plan concreto. Como puede imaginarse, el objetivo fundamental es maximizar la TCP minimizando la NTCP. Si se da el mismo valor a ambos objetivos, esto es equivalente a maximizar la función UCP. Cuanto más cerca se encuentren las curvas TCP y NTCP, más difícil es escoger un nivel de dosis para controlar el tumor sin dañar tejidos sanos

y más bajo será el valor de UCP. La distancia entre ambas curvas se denomina ventana terapéutica, pues corresponde al rango de dosis en que el tratamiento puede ser beneficioso.

Existen propuestas de modelos analíticos para estas funciones, pero no se tratarán en este trabajo. Pueden consultarse los trabajos [Brahme y Argren \(1987\)](#), [Webb y Nahum \(1993\)](#), [Deasy \(1996\)](#) o [Stavrev et al. \(1996\)](#).

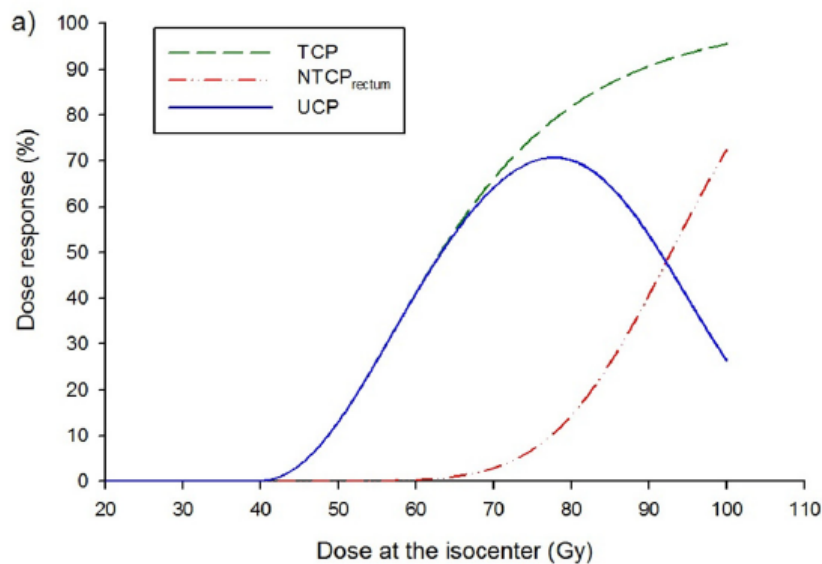


Figura 2.5: Ejemplo de curvas TCP, NTCP y UCP para un caso de cáncer de próstata y el recto como OAR.

Obtenida de [Sánchez-Nieto et al. \(2017\)](#).

2.4.4. Objetivos sobre órganos de riesgo

En general, la dosis de prescripción y la posibilidad de una cobertura mayor del PTV viene limitada por las dosis de tolerancia de los órganos de riesgo involucrados en el tratamiento. Estas dosis de tolerancia se establecen a través de observaciones experimentales y mediante estudios clínicos aleatorizados. En general, debe distinguirse entre dos tipos ideales de órganos de riesgo: tipo serie y tipo paralelo ([Withers et al. \(1988\)](#)). Los órganos tipo serie funcionan de forma secuencial por lo que si una región sufre daños severos, la funcionalidad del órgano completo queda comprometida. En contraste, pueden llegar a tolerarse altas dosis una cierta región de un órgano paralelo sin que la funcionalidad global quede afectada. En la realidad no existen, sin embargo, estos comportamientos extremos, sino puntos intermedios entre ambos. Aun así, el comportamiento de cada órgano puede aproximarse por alguna de estas dos opciones. Los objetivos de dosis absorbida serán diferentes para cada tipo: en órganos serie no se permitirá que ninguna zona del OAR supere un determinado nivel de dosis, mientras que en órganos paralelo

interesará que un cierto volumen del OAR no supere el nivel correspondiente. Es decir, en órganos serie se especificará $D_{0\%} = D_{max}$ y en órganos paralelo, algún punto D_v (%) del DVH. En función de ello, de los resultados de los modelos NTCP y de los resultados observados en ensayos clínicos, en la literatura se proponen límites de dosis para cada órgano (Withers et al. (1988), Emami et al. (1991), Dale y Olsen (1997)). En la actualidad se emplean ampliamente los límites desarrollados en Bentzen et al. (2010), referido a menudo como QUANTEC (*Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*). Este trabajo supone una completa guía práctica para categorizar los riesgos de toxicidad basados en parámetros del DVH.

No obstante, las asociaciones entre dosis absorbida en el OAR y los riesgos de efectos adversos dados en estos trabajos se refieren, generalmente, a un esquema de fraccionamiento convencional, es decir, de 2 Gy/fracción. Es posible emplear otros esquemas de fraccionamiento, es decir, combinaciones diferentes de dosis por fracción y número de fracciones. En tales casos, es posible adaptar estos límites empleando el modelo lineal-cuadrático como modelo predictivo de la respuesta de supervivencia celular de cada tejido hasta un cierto valor de dosis por fracción (Kirkpatrick et al. (2009)). No es el objetivo de este trabajo ahondar en las implicaciones de diferentes esquemas de fraccionamiento. El lector puede encontrar más información sobre esquemas de fraccionamiento en Guirado Llorente et al. (2003), Joiner y Kogel (2009) o Guirado Llorente et al. (2016).

2.5. Optimización de planes de tratamiento

El objetivo de la planificación de tratamientos es encontrar un plan óptimo adaptado a cada paciente que equilibre la probabilidad de curación y los riesgos de toxicidades en tejido sano. El proceso de optimización de planes de tratamiento se denomina frecuentemente como “planificación inversa” debido a que se comienza definiendo una serie de objetivos y se solicita al sistema que encuentre una configuración de haces adecuada para cumplirlos. La mayoría de las estrategias de optimización se basan en procesos iterativos en los que se recalcula la dosis mediante alguno de los algoritmos específicos para ello. En este trabajo nos centraremos en este tipo de optimización, particularmente en la implementada en **Pinnacle**. No obstante, existen algunas propuestas de cálculo de dosis como un problema inverso (Brahme et al. (1982), Cormack y Cormack (1987), Brahme (1995)).

2.5.1. Grados de libertad en optimización de planes

Como hemos visto, existen distintas técnicas de tratamiento en radioterapia con fotones⁵. Además de esta elección, entre los grados de libertad en la optimización de planes se incluye: el esquema de fraccionamiento de dosis, la energía de los haces, sus incidencias, su colimación (estática o dinámica), su perfil y su peso o importancia relativa.

⁵Existen otras modalidades de tratamiento según el tipo de partícula del haz (electrones, protones, otras partículas pesadas y algunas otras elecciones más exóticas), pero la discusión acerca de la elección óptima del tipo de partícula a emplear se escapa del objetivo de este trabajo.

El perfil de los haces, cuando se emplea 3D-CRT, puede ser (relativamente) plano, en forma de cuña o de cualquier otra forma conocida empleando compensadores o modificadores del haz. Sin embargo, en planes IMRT el perfil de cada haz se divide en pequeños elementos, cada uno con una intensidad o amplitud diferente. Esto puede conseguirse dividiendo cada haz en segmentos, cada uno con una determinada fluencia, mediante el uso de CMLs. La determinación de la forma y fluencia de estos segmentos incrementa el número de grados de libertad en la optimización de un plan IMRT. Por tanto, una optimización que tenga en cuenta todos los grados de libertad posibles puede resultar demasiado costosa o directamente imposible de manejar. Por ello, es habitual prefiar el esquema de fraccionamiento, la energía, las incidencias e incluso el perfil de los haces empleando elecciones fundamentadas física y/o clínicamente.

Además, existen algunas propuestas de optimización de los ángulos de incidencia de los haces una vez fijado el número de haces, de forma independiente a la optimización de la colimación y peso de cada uno de ellos (Wang et al. (2004)). Además, se han propuesto otros modelos de optimización conjunta (Romeijn et al. (2005)), recientemente conocido como optimización 4π , con aplicación especial en tratamientos de SBRT (Dong et al. (2013), Rwigema et al. (2015)).

Cuando se optimizan planes de arcoterapia de intensidad modulada, sin embargo, se incluyen como grados de libertad la velocidad de rotación del *gantry* y la posibilidad de modular la tasa de dosis, además de la colimación dinámica, generalmente todo al mismo tiempo.

2.5.2. Proceso de optimización en IMRT

El proceso de optimización consiste en explorar las soluciones para una serie de condiciones dadas y hallar la mejor posible. Esto se hace empleando la denominada función objetivo, que tiene en cuenta todos los objetivos y restricciones de dosis absorbida, con su nivel de importancia relativa o peso, que se hayan planteado. La minimización del valor de esta función permite alcanzar el patrón de intensidad óptimo para cada haz (y entre haces).

En los algoritmos implementados en un TPS pueden incluirse una serie de condiciones inviolables (*hard constraints*) para restringir las soluciones a aquellas que son posibles o realizables. Por ejemplo, puede prohibirse el uso de intensidades negativas para un haz o determinados tamaños de campo o direcciones. Esta situación se representa esquemáticamente en la figura 2.6a, en la que la intensidad para dos haces con incidencia fijada se restringe a la zona posible. En el interior de esta región se tiene un conjunto de soluciones que satisfacen todas las *hard constraints*. Ahora, si se establece un conjunto de *soft constraints* u objetivos, que pueden referirse a conseguir o restringir determinados niveles en un DVH, buscar uniformidad de dosis en una ROI o incluso referirse a distribuciones de magnitudes radiobiológicas como la EUD.

El número de dimensiones del espacio de soluciones posibles se corresponde con el número de *beamlets* con intensidad independiente en que dividimos todos los haces. Por ejemplo, si se tienen cinco haces (incidencias) y el área de cada campo se discretiza en 40×40 *beamlets*, el espacio de soluciones contendrá $5 \times 40 \times 40 = 8000$ dimensiones.

Si la intensidad de cada *beamlet* puede tomar 10 valores, por ejemplo, el número de posibles soluciones sería de 10^{8000} . Una búsqueda exhaustiva, por lo tanto, no es posible. Este número crece con el número de incidencias y es muy superior, por tanto, cuando se optimizan técnicas de tipo IMAT.

Para encontrar el patrón de intensidades óptimo se empieza inicializando la intensidad de cada uno de los posibles *beamlets*. Las dos estrategias más comunes de inicialización consisten en o bien asignar la misma intensidad a todos los *beamlets* que atraviesen el *target* o bien asignar intensidad cero a todos los *beamlets*. Idealmente, las condiciones iniciales no deberían influir en el resultado. Sin embargo, esto no ocurre en la práctica, como puede visualizarse en la figura 2.6c).

Con independencia de su formulación, la solución al problema de optimización se obtiene buscando iterativamente el mínimo de una función objetivo. Hay dos formas generales de hacer esto: emplear métodos deterministas o métodos estocásticos. En los deterministas, dadas las mismas condiciones iniciales y la misma configuración, siempre se encuentra la misma solución. Un ejemplo de este tipo es el método del gradiente o del descenso más pronunciado (Morse y Feshbach (1953)). En cada nueva iteración, el método del gradiente encuentra un valor de la función objetivo menor que el último (Bortfeld (1999), Holmes y Mackie (1994)). En los métodos estocásticos, se seleccionan pasos aleatorios en cada iteración para comprobar si regiones del espacio de soluciones son peores que la anterior. Un ejemplo es el método de *annealing* simulado (Mageras y Mohan (1993)). La mayor ventaja de los métodos deterministas es la velocidad. Por otro lado, no está garantizado encontrar el mínimo global de la función objetivo si existen múltiples mínimos locales. La única forma, para métodos deterministas, de encontrar el mínimo global en esos casos, consiste en inicializar el problema desde varias condiciones iniciales diferentes y comprobar cuál es el mínimo más pequeño. No obstante, en rigor, sería necesario recorrer todas las trayectorias posibles en el espacio de soluciones para acabar encontrando el mínimo global. Los métodos estocásticos sí tienen la posibilidad de escapar de mínimos locales al probar aleatoriamente el valor de la función objetivo en otras regiones del espacio de soluciones, de modo que con el suficiente tiempo existe la garantía de encontrar la solución óptima. En la práctica, los tiempos de optimización disponibles son limitados.

En ambos casos, la convergencia al mínimo es mucho más rápida al principio que al final de la optimización. Por tanto, es necesario establecer criterios de parada de la búsqueda iterativa. Por ejemplo, son comunes los métodos automáticos para finalizar la optimización si la función objetivo cae por debajo de un umbral dado. Algunos TPS permiten también la finalización manual.

2.5.3. Optimización por *beamlets* y optimización basada en aperturas

Tanto para métodos deterministas como estocásticas, se establecen dos estrategias generales para el problema de optimización en IMRT.

En la optimización por *beamlets*, cada campo se discretiza en una rejilla de sub-haces o *beamlets* de intensidad independiente. Una vez se tiene el mapa óptimo de intensidades, debe traducirse en unas instrucciones de administración del tratamiento de acuerdo a la

técnica particular y a las características físicas de la máquina que se empleen. Este proceso se conoce como “segmentación” (*leaf segmentation*). Tras el mismo, y dependiendo de la técnica de administración, el cálculo final de dosis puede resultar en una distribución significativamente diferente de la sugerida por el plan optimizado. Esta discrepancia se denomina “error de convergencia” (Jeraj y Keall (2000)). Hay dos causas para esta discrepancia. Por un lado, en la optimización, a menudo, se usa un modelo más simple debido a razones de velocidad de deposición de energía que el usado en el cálculo final de dosis. Por otro, el cálculo final de dosis tiene en cuenta las limitaciones del CML y el optimizador no. Algunos ejemplos de estas limitaciones son la distancia de apertura mínima que debe mantenerse entre dos láminas opuestas (para que no se toquen y se pueda producir daño mecánico) y las UM mínimas permitidas para una administración ajustada de la dosis correspondiente a un segmento.

Por otra parte, la optimización basada en aperturas evita el paso de segmentación a láminas y tiene en cuenta las limitaciones asociadas al CML durante cada iteración. Lo que ahora se busca es el conjunto de aperturas físicas y su peso relativo que mejor patrón de intensidades produce sin la discretización explícita del haz en *beamlets*. Las aperturas suelen inicializarse según la forma de la proyección de los PTVs. Hecho esto, se van modificando iterativamente o se van generando nuevos segmentos de apertura diferente basados en aumentar la dosis en regiones “frías” -zonas con menos dosis de la deseada- o disminuir la dosis en zonas “calientes” -zonas con más dosis de la deseada-. La búsqueda de las mejores aperturas directamente es la mejor estrategia tanto para planes basados en segmentos con el CML como para planes de tipo IMAT, ya que si se emplea el mismo algoritmo que en el cálculo final de dosis, se evitan los errores de convergencia. Además de generar nuevos segmentos, el optimizador puede modificar los límites de los segmentos anteriores para proteger mejor OARs o mejorar la homogeneidad de dosis en el *target*.

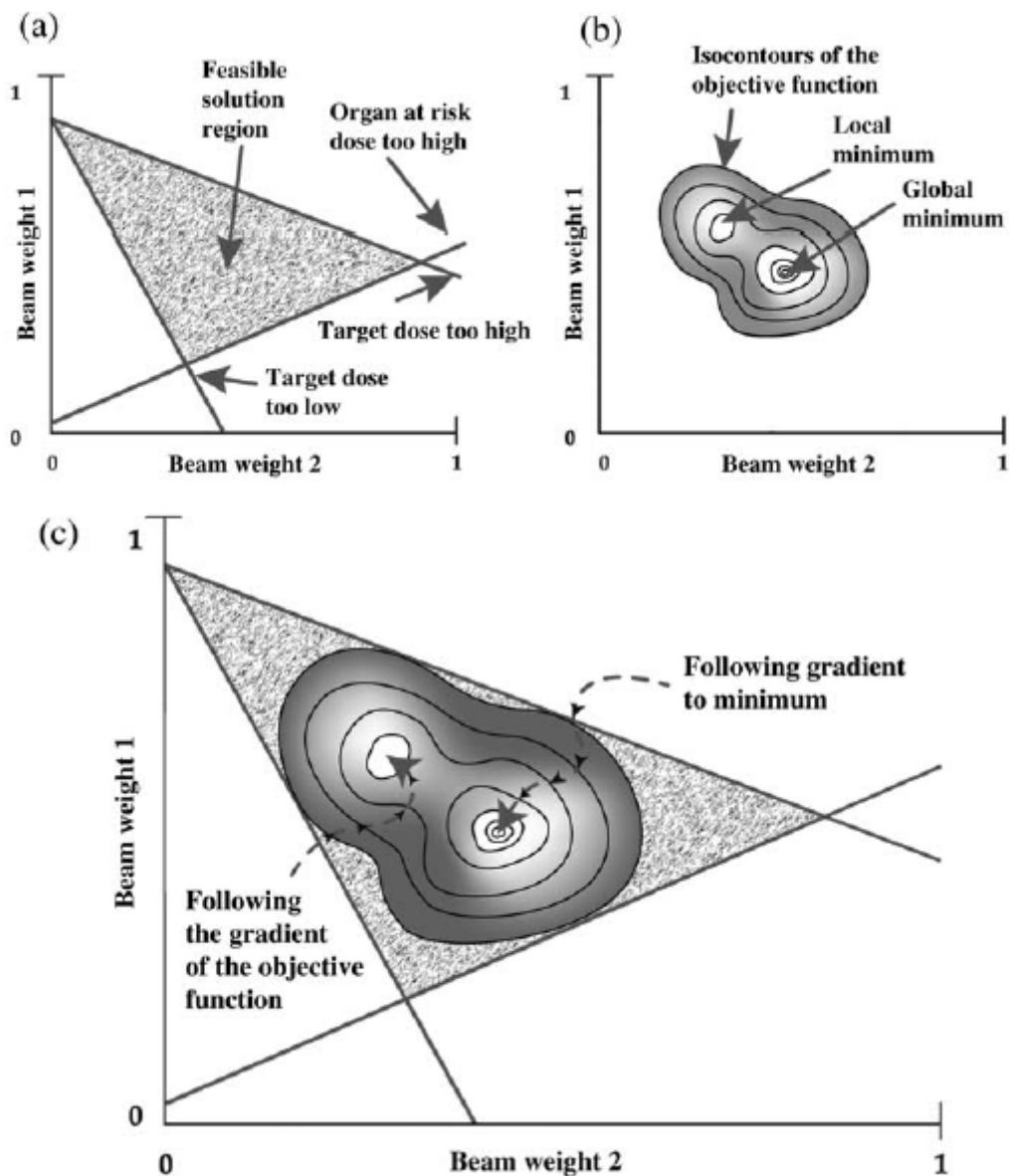


Figura 2.6: Ilustración las soluciones posibles y óptimas para la optimización del peso de dos haces en un plan. Si es un plan IMRT, los haces pueden dividirse en miles de subelementos (*beamlets*), cada uno con su propia fluencia, por lo que el espacio solución tiene un enorme número de dimensiones independientes. En la parte superior izquierda se representa una región de soluciones posibles. En la derecha, las soluciones óptimas cuando se usa la función objetivo sobre la región de soluciones posibles. Se indican dos mínimos: uno local y otro global. Este último es la mejor solución posible. Finalmente, en la parte inferior, se representan dos resultados de búsqueda de mínimos basada en el método del gradiente, visualizándose el efecto de comenzar la búsqueda desde diferentes condiciones iniciales.

Obtenida de [ICRU \(2004\)](#).

Parte II
Métodos

Capítulo 3

Sistemas de planificación de tratamientos. Philips Pinnacle

Pinnacle es un sistema de planificación de tratamientos (TPS) de la marca comercial **Philips**. En general, un TPS es un software con herramientas dedicadas a ayudar al físico o dosimetrista durante la planificación de un tratamiento de radioterapia. En este trabajo se ha empleado la versión 9.4 de Pinnacle y lo aquí expuesto se refiere a la misma.

Antes de planificar cualquier tratamiento es necesario especificar las características de los aceleradores de los que se dispone en un proceso conocido como *commissioning*. Los algoritmos de cálculo de dosis empleados en **Pinnacle** se basan en modelos físicos que contienen una serie de parámetros dependientes de las características de cada acelerador y del haz concreto que éste produce. El proceso de *commissioning* consiste en llevar a cabo y registrar una serie de medidas experimentales necesarias para obtener el valor de estos parámetros libres en el modelo correspondiente a cada ALE. En general, el espectro energético de dos ALEs clónicos no coincide, por lo que esto debe realizarse estrictamente para cada máquina. **Pinnacle** cuenta con un módulo llamado *Physics* en el que se introducen todos estos datos. Cuando un ALE queda completamente modelado, se dice que está comisionado en **Pinnacle**. Puede encontrarse una discusión detallada sobre la filosofía del *commissioning* y los datos necesarios específicos de cada máquina en [Nath et al. \(1994\)](#).

Si un ALE se ha comisionado en **Pinnacle**, puede emplearse para diseñar un tratamiento en el módulo *Planning*. En este, se incluyen diferentes secciones para guiar el proceso de planificación de un tratamiento. En primer lugar, se dispone de una sección *Setup* en la que se especifica la información del TAC de simulación. Puesto que el cálculo de dosis se realiza empleando las densidades electrónicas de cada tejido, es necesario establecer una correspondencia (curva de calibración) entre las HU¹ en cada vóxel del TAC y la densidad electrónica del tejido allí situado. Además, debe situarse el punto de origen de coordenadas referidas al paciente, lo que se visualiza gracias a la colocación de marcas radio-opacas sobre la superficie del paciente donde los láseres empleados en la

¹HU significa Unidades *Hounsfield*, una magnitud relacionada con el nivel de gris observado en un estudio TAC.

sala de simulación se proyectan. Cualquier otra modalidad de imagen puede fusionarse, es decir, registrarse geoméricamente. La siguiente sección es *Contours*. En ella, pueden definirse ROIs sobre el TAC de simulación para especificar los volúmenes *target* y los OARs. Para ello, se dispone de herramientas específicas de dibujo (por puntos, líneas, segmentación por valor de píxel, etc.). Las siguientes secciones son *Points* y *Beams*. En ellas se especifican, respectivamente, puntos de interés (POIs) y las características de los haces a emplear en el tratamiento. Los POIs pueden definirse para varios propósitos. Por ejemplo, para referencia anatómica, prescribir dosis a un punto, evaluar dosis absorbida o servir de isocentro de un haz. El isocentro es un punto asociado a la máquina de tratamiento y se encuentra en el lugar en el que los tres ejes de rotación del ALE se cortan. Así, el isocentro de un haz sirve para posicionar al paciente adecuadamente para la administración del mismo. Además del isocentro, hay que especificar varias características más de un haz, como su energía, incidencia, conformación o peso relativo.

Una vez se hayan definido los haces a utilizar en el tratamiento, puede emplearse la sección *Dose*. En ella se procede al cálculo de la dosis sobre el paciente. Para ello, es necesario definir previamente la dosis de prescripción, que es la condición que se fija para definir el número de UMs de cada haz². Hay varias formas de especificar esta condición de dosis prescrita en **Pinnacle**: fijando la dosis en un POI o fijando la dosis media, mínima o máxima en una ROI. Además, debe especificarse la rejilla de cálculo. Es decir, delimitar la zona en la que el TPS va a calcular la dosis y la resolución espacial del mismo. Entonces, puede especificarse un algoritmo de cálculo de dosis para obtener la distribución tridimensional de dosis sobre el paciente. **Pinnacle** incorpora algoritmos de convolución/superposición como los explicados en el apartado 2.3.1. En la sección *Eval* se proporcionan herramientas de evaluación de la distribución obtenida: puede configurarse el formato de las líneas de isodosis, visualizar el DVH o comparar diferentes planes. Finalmente, se tiene la sección *IMRT*, que constituye el optimizador de **Pinnacle** para diseñar tratamientos con IMRT inversa. En 3.2 profundizamos en esto.

En lo que resta de este capítulo se presentan algunas características específicas de **Pinnacle** que son usadas en el desarrollo de este trabajo. El resto de características de este TPS quedan fuera de nuestro propósito. No obstante, pueden consultarse más detalles en Philips (2012).

3.1. Expansión y contracción de ROIs

En la sección *Contours* de **Pinnacle** se proporciona una herramienta llamada *ROI Expansion/Contraction*. Esta funcionalidad permite generar nuevas ROIs empleando operaciones sobre ROIs ya definidas. Cada una de las ROIs ya existentes en el plan pueden marcarse con una de las siguientes características:

- **Source**. Significa que la ROI marcada actuará como base de la operación. Es decir, la nueva ROI generada estará basada en esta. Es obligatorio marcar, al

²En **Pinnacle** un haz no lleva un número de UMs independiente, sino un peso relativo respecto al número de UMs total, que se calcula para cumplir con la condición de dosis prescrita.

menos, una ROI como *Source*, pero es posible marcar más de una. En tal caso, la base de la operación será la unión todas las ROIs marcadas como tal. Es decir, puede emplearse para obtener una operación suma en lógica de conjuntos.

- ***Avoid interior***. Significa que se evitará en la ROI generada aquellas regiones de la ROI marcada como *Avoid interior* que se encuentren **dentro** de la(s) ROI(s) marcada(s) como *Source*. Puede emplearse, por tanto, para obtener una operación resta en lógica de conjuntos. Es posible marcar varias ROIs.
- ***Avoid exterior***. Significa que se evitará en la ROI generada aquellas regiones de la ROI marcada como *Avoid exterior* que se encuentren **fuera** de la(s) ROI(s) marcada(s) como *Source*. Puede emplearse, por tanto, para obtener una operación intersección en lógica de conjuntos. También es posible marcar varias ROIs.

Así pues, establecida la característica de cada ROI (*Source*, *Avoid interior*, *Avoid exterior* o ninguna) se establece una región “base” mediante las citadas operaciones de lógica de conjuntos. Ahora, se puede generar una nueva ROI basada en esta región de varias formas:

- Empleando el botón *Expand*. En este caso, se genera una ROI añadiéndole a esta región “base” un cierto margen. Es decir, se expande. El margen puede ser uniforme o puede especificarse un margen particular para cada una de las seis posibilidades (tres direcciones -lateral, craneo-caudal y antero-posterior- y dos sentidos). Puede visualizarse un ejemplo en la figura 3.1.
- Empleando el botón *Contract*. En tal caso, se genera una ROI contrayendo la región “base” en lugar de expandiéndola. De nuevo, los márgenes pueden especificarse de forma uniforme o particular.
- Empleando el botón *Create ring*. Pese a que con las dos herramientas anteriores ya es posible crear anillos en dos pasos³, se añade esta funcionalidad para hacerlo directamente. En tal caso, la ROI generada será una que rodea a la región “base” con un espesor dado en la especificación del margen. De nuevo, éste puede ser uniforme o particularizarse por direcciones. Puede verse también un ejemplo en la figura 3.2.

Si se especifica el valor 0 para el margen, es indiferente pulsar *Expand* o *Contract* pues no hay márgenes que añadir o sustraer. En tal caso, se obtiene simplemente la región “base” obtenida según la lógica explicada más arriba.

3.2. Optimizador

La sección *IMRT* del módulo *Planning* de **Pinnacle** contiene la interfaz de trabajo entre el usuario y el optimizador de planes de tratamiento con IMRT inversa. Como

³Se entiende aquí que un anillo es una estructura tridimensional que rodea a otra ROI. Puede obtenerse igualmente generando una ROI expandida y luego generando otra ROI marcando como *Source* la ROI expandida y como *Avoid interior* la ROI inicial.

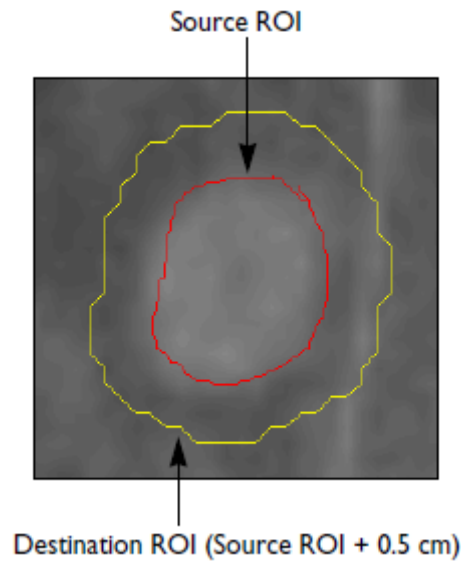


Figura 3.1: Expansión de una ROI con un margen uniforme de 0,5 cm. Obtenida de [Philips \(2012\)](#).

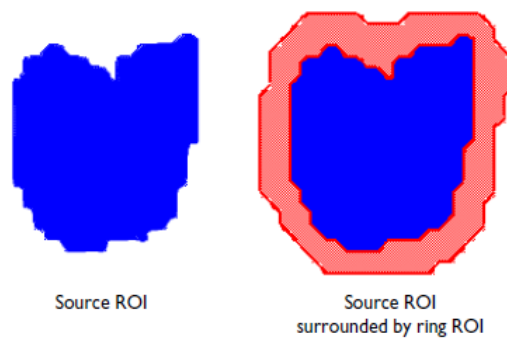


Figura 3.2: Generación de una nueva ROI tipo anillo alrededor de una ROI. Obtenida de [Philips \(2012\)](#).

se explicó en el apartado 2.5, los optimizadores emplean una construcción denominada función objetivo a partir de una serie de objetivos y restricciones especificadas al sistema.

Los objetivos y restricciones en **Pinnacle** están referidos necesariamente a una ROI definida previamente. Las ROIs que se usan no tienen por qué coincidir necesariamente con los volúmenes clínicos: pueden definirse ROIs *ad hoc* con objeto de “guiar” al optimizador. En la figura 3.3 se da un ejemplo de este tipo de estructuras.

Pinnacle tiene dos tipos de condiciones para la función objetivo, en concordancia con lo expuesto en el apartado 2.5.2. Se denominan aquí objetivos (antes denominados como *soft constraints*) y *constraints* (antes denominados como *hard constraints*). Como allí se dijo, el optimizador está forzado a cumplir las segundas, es decir, el espacio

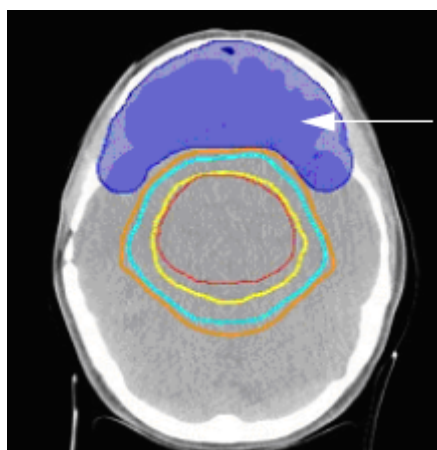


Figura 3.3: La nueva ROI se crea para limitar la dosis en la zona anterior del *target* (naranja).
Obtenida de Philips (2012).

de soluciones se restringe a aquellas que cumplen con lo dado como *constraint*⁴. Así, desde un punto de vista matemático, sólo los objetivos contribuyen a la función objetivo mientras los *constraints* limitan el dominio de la misma. Los valores objetivo dependen de la diferencia entre lo conseguido con el plan actual y lo especificado. Consecuentemente, si un objetivo se cumple su contribución a la función objetivo es nula. Si no se cumple, su valor objetivo depende de lo “lejos” que esté de cumplirse. Además, el usuario decide qué importancia tiene cada objetivo otorgándole un peso relativo que incremente el valor objetivo del mismo. Es intuitivo, por tanto, dar un mayor peso a aquellos objetivos de mayor relevancia clínica o cuyo cumplimiento contrae mayor interés. Las posibilidades que se ofrecen para especificar objetivos y *constraints* son las siguientes:

- *Min Dose*. Se cumple cuando la ROI en cuestión tiene una dosis mínima mayor que la especificada. Puede especificarse como ambos tipos de condición.
- *Max Dose*. Se cumple cuando la ROI en cuestión tiene una dosis máxima menor que la especificada. Puede especificarse como ambos tipos de condición.
- *Min DVH*. Se cumple cuando un porcentaje dado de la ROI en cuestión tiene una dosis igual o mayor que la dosis especificada. Es decir, se fuerza a que la curva DVH esté **por encima** del punto dado. Puede especificarse como ambos tipos de condición.
- *Max DVH*. Se cumple cuando un porcentaje dado de la ROI en cuestión tiene una dosis igual o menor que la dosis especificada. Es decir, se fuerza a que la curva

⁴Nótese que es necesario dar alguna condición como objetivo para que el sistema pueda optimizar. Si todo lo especificado son *constraints*, el espacio de soluciones queda limitado y, dentro de esa región, no hay ningún criterio para elegir una sobre otra.

DVH esté **por debajo** del punto dado. Puede especificarse como ambos tipos de condición.

- *Uniform Dose*. Su valor objetivo se hace más pequeño conforme más uniforme se hace la dosis en la ROI en cuestión, es decir, conforme menos diferencias de dosis se encuentran en la misma. No puede especificarse como *constraint*.
- *Uniformity*. Es la condición *constraint* para la condición de dosis uniforme. Se especifica un porcentaje que es el valor máximo de la desviación estándar relativa para la dosis de la ROI en cuestión. Como no se especifica un nivel de dosis concreto, debe acompañarse de otra condición.

En versiones más recientes de **Pinnacle** se tienen, además de estos objetivos basados en el DVH, objetivos basados en otra métrica, conocida como dosis uniforme equivalente generalizada (gEUD), relacionada con los modelos radiobiológicos TCP y NTCP. Su empleo queda fuera de este trabajo, aunque puede consultarse información sobre su base, funcionamiento y uso en Niemierko (1999), Wu et al. (2003) Zhou et al. (2007) o Zinchenko et al. (2008).

3.2.1. Función objetivo en Pinnacle

Las expresiones matemáticas concretas usadas por **Pinnacle** para cuantificar la función objetivo vienen dadas en Löf et al. (2003). En general, dados n objetivos, la función objetivo F se construye como suma de las contribuciones o valores objetivo f^k de cada objetivo k especificado:

$$F = \sum_{k=1}^n F^k \quad (3.1)$$

El objetivo k se especifica mediante un nivel de dosis d^k referido a una ROI con volumen V subdividida en vóxeles. El vóxel i posee un volumen V_i -luego un volumen relativo $\Delta v_i = V_i/V$ - y, dado un plan de tratamiento, recibe una dosis d_i . Entonces, el valor objetivo para los objetivos *Min Dose* y *Max Dose* viene dado por la expresión

$$F^k = w^k \sum_{i \in V} f(d_i, d^k) \left(\frac{d_i - d^k}{d^k} \right)^2 \Delta v_i \quad (3.2)$$

donde $f(d_i, d^k) = H(d^k - d_i)$ para objetivos *Min Dose* y $f(d_i, d^k) = H(d_i - d^k)$ para objetivos *Max Dose*, siendo H la función escalón, y w^k es el peso relativo o importancia que se otorga al objetivo. Este peso está definido por el usuario y su función es incrementar el valor objetivo de un objetivo concreto para que el optimizador se centre más en él.

Las expresiones para los objetivos de tipo *Min DVH* y *Max DVH*, en los que se expresa un porcentaje η del volumen de la ROI, son extensiones de la expresión (3.2). Así, el volumen de la ROI se separa en dos partes: el subvolumen de dosis alta V_H y el subvolumen de dosis baja V_L , donde la separación viene determinada por el volumen

fraccional especificado η (para el caso de *Min DVH*) o $1 - \eta$ (para el caso de *Max DVH*). Entonces, el valor objetivo se evalúa como F^k en (3.2) sustituyendo V por V_L (*Min DVH*) o por V_H (*Max DVH*).

En el caso de los objetivos de tipo *Uniform Dose* también se emplea la expresión (3.2) pero haciendo $f(d_i, d^k) = 1$, es decir

$$F^k = w^k \sum_{i \in V} \left(\frac{d_i - d^k}{d^k} \right)^2 \Delta v_i \quad (3.3)$$

Esta formulación hace que el algoritmo tienda a administrar la misma dosis a todos los vóxeles de la ROI.

3.2.2. Optimización de fluencias (optimización por *beamlets*)

Llamemos τ a una distribución de fluencias para las incidencias de los haces dadas. La optimización de fluencias trata, entonces, de encontrar la τ óptima para resolver el siguiente problema:

$$\begin{aligned} \text{minimizar } F(\tau) &= \sum_{i=1}^n F^k(\tau) \\ C(\tau) &\leq 0 \\ \tau &\geq 0 \end{aligned} \quad (3.4)$$

donde $C(\tau)$ denota el conjunto de *constraints* y la condición $\tau \geq 0$ prohíbe fluencias negativas. Notemos que la fluencia es una magnitud continua y, por tanto, para su implementación real, debe modelarse parcelando las aperturas de los haces en elementos más pequeños o *beamlets*. Se define entonces la matriz ODM (*opening density matrix*), que describe la transmisión⁵ a través de cada uno de estos elementos para una apertura dada. La optimización real consiste, entonces, en encontrar la configuración de valores óptimos para estos elementos de matriz, imponiendo la condición de que no puedan ser negativos. Los objetivos se refieren, sin embargo, a dosis y no a fluencia u ODM, por lo que es necesario emplear un motor de cálculo de dosis, que proporciona una función $d(\tau)$ para pasar de ODM a distribución de dosis.

Para ello, se emplea una ODM razonablemente estimada $\tau^{(0)}$ como punto de partida de la optimización. Entonces, se realiza una búsqueda iterativa según un algoritmo de programación no lineal conocido como NPSOL (Gill et al. (1986)). Este método encaja dentro de los métodos deterministas de tipo gradiente planteados en el apartado 2.5, es decir, en cada paso se buscan las direcciones de descenso del valor de la función objetivo de modo que $F(\tau^{(j+1)}) < F(\tau^{(j)})$. Para reducir el tiempo necesario de computación, además, durante una primera fase de iteraciones se simplifican las condiciones impuestas, tratándolas de forma rigurosa sólo durante las últimas iteraciones para asegurara una solución final más ajustada.

⁵La transmisión será muy similar a la fluencia si no se incluye ningún modificador en la línea del haz, pero será diferente cuando se empleen, por ejemplo, compensadores o cuñas.

3.2.3. DMPO (optimización basada en aperturas)

Si se emplea la optimización de ODM, es necesario finalmente convertir la solución obtenida en una configuración de segmentos realmente administrables teniendo en cuenta todas las limitaciones físicas de la máquina e impuestas por el usuario. Esto puede inducir el error de convergencia explicado en el apartado 2.5.3. Como allí se dijo, una solución para evitar esto es emplear una optimización basada en aperturas. Esto se implementa en **Pinnacle** bajo el nombre de DMPO (*Direct machine parameter optimization*).

Dado un modelo de haz para un acelerador, puede calcularse la distribución de fluencias de unas incidencias dadas, τ a partir de una serie de puntos de control descritos por la posición de las láminas del CML, x , y los pesos relativo de cada segmento, w . El concepto de punto de control difiere del de segmento en lo siguiente: los puntos de control son discretizaciones de los segmentos en el caso de irradiaciones dinámicas. Es decir, cuando la irradiación consiste en un movimiento continuo de las láminas (y/o el gantry), cada punto de control representa una posición instantánea x en concreto y una tasa de dosis fijada por su peso w . No obstante, en el caso de irradiaciones estáticas (*Step and shoot*), habrá tantos puntos de control como segmentos, por lo que, en este caso, son conceptos equivalentes. Así, pues, el modelo está descrito por la función $\tau(x, w)$. El problema de optimización (3.4) puede reescribirse como:

$$\begin{aligned} & \text{minimizar}_{x,w} F(x, w) \\ & C(x, w) \leq 0 \\ & Ax \leq b \\ & w \geq 0 \end{aligned} \tag{3.5}$$

donde $F(x, w) = f(d(\tau(x, w)))$ y de forma similar $C(x, w) = c(d(\tau(x, w)))$. La condición $w \geq 0$ asegura que no haya fluencias negativas y la condición $Ax \leq b$ describe las limitaciones impuestas por la máquina y el usuario a las posiciones de las láminas. Entre las limitaciones de la máquina se incluyen, por ejemplo, la especificación de distancia mínima entre un par de láminas, interdigitación de dos láminas adyacentes o distancia máxima que puede recorrer una lámina, entre otras. El usuario, además, especifica otras como área mínima del segmento, número máximo de segmentos o número mínimo de UM para cada segmento.

El problema de optimización con DMPO es más complicado de resolver que la optimización de fluencias. Esto se debe a la presencia de múltiples mínimos locales en el espacio de soluciones, su mayor falta de linealidad de las restricciones y el alto grado de acoplamiento entre parámetros. Por tanto, un buen punto de partida es necesario para obtener un plan de calidad. Para ello, en **Pinnacle**, la optimización DMPO comienza con unas pocas iteraciones en las que se busca una distribución de fluencias adecuada, que se convierte rápidamente a unas pocas aperturas o segmentos. Durante el resto de iteraciones, las posiciones x de las láminas y el peso de los segmentos se optimizan. De nuevo, se emplea un algoritmo de tipo gradiente para hallar una actualización del plan que mejore, en cada paso, la versión del plan anterior hasta encontrar un mínimo. En este trabajo se emplea exclusivamente la optimización DMPO.

3.3. Lenguaje de *scripts* de Philips Pinnacle

Pinnacle cuenta con un lenguaje de programación interno para desarrollar *scripts* que automaticen diferentes acciones llevadas a cabo en el entorno de planificación. Este trabajo consiste, de hecho, en el diseño de un *script* de **Pinnacle**, que puede ejecutarse sobre el plan de cualquier paciente para generar volúmenes y objetivos de optimización. En lo que sigue exponemos una breve introducción al lenguaje, centrándonos en los aspectos más relevantes para el desarrollo de este trabajo. Puede encontrarse una guía más amplia en [Geoghegan \(2007\)](#).

Pinnacle está programado en un lenguaje orientado a objetos y cualquier acción que realiza durante la planificación de un tratamiento se corresponde con una instrucción en este lenguaje. Asimismo, la interfaz gráfica de usuario realmente funciona generando instrucciones codificadas según este lenguaje. La estructura del lenguaje es similar a la de otros orientados a objetos: se definen clases con propiedades y métodos, que sirven de plantilla para los diferentes objetos. Las clases se jerarquizan unas sobre otras, de modo que, por ejemplo, no es posible tener un objeto *Beam* sin un objeto *Trial* que lo contenga. Además, los objetos de la misma clase se agrupan en listas. Una lista, además, es también un objeto.

Uno de los objetos que nos interesan es el *Trial* (versión o intento del plan), que se agrupa en la lista *TrialList*. Cada *Trial* contiene otros objetos, generalmente también agrupados en listas, como *Beams* (haces) o *Prescriptions* (prescripciones), que a su vez también contienen objetos. La forma de acceder a esta jerarquía es empleando el separador punto (.) entre una lista y el objeto seleccionado de esa lista o entre el objeto y una clase subordinada del mismo. Puede seleccionarse un elemento concreto de una lista mediante su nombre, su índice o con las palabras reservadas *Current*, *Next*, *Previous*, *First* o *Last* para referirnos al elemento actual, al siguiente, al anterior, al primero o al último de la lista, respectivamente. Por ejemplo, si se quiere acceder al ángulo de gantry (incidencia) de un determinado haz, puede escribirse:

```
TrialList.Current.BeamList.Current.Gantry
```

Los *mensajes* en el lenguaje de **Pinnacle** se interpretan como instrucciones. Básicamente, sirven para que el sistema ejecute una orden, modificando las propiedades de algún elemento del plan, generando nuevos elementos, mostrando información al usuario, etc. Cada mensaje finaliza con el carácter punto y coma (;). El operador de asignación de valores es el símbolo igual (=). Así, ejemplos de mensajes son

```
TrialList.Current.BeamList.Current.Name = ‘‘RT_LAT’’;  
TrialList.Current.BeamList.Current.Gantry = 90;
```

donde hemos asignado el nombre “RT_LAT” al *beam* actual del *trial* actual y le hemos dado una incidencia de 90°. Nótese que las cadenas de caracteres se indican entre comillas dobles. Los comentarios se especifican con doble barra (//).

3.3.1. Variables: el objeto *Store*

Pueden generarse variables para almacenar valores (números o cadenas de caracteres). **Pinnacle** cuenta con un objeto denominado *Store* para ello. Cada objeto de **Pinnacle**, de hecho, tiene su propio *Store* en el que el usuario puede definir unas propiedades del objeto de manera personalizada. Las variables definidas en el *Store* principal de un plan se muestran al usuario mediante el objeto *StoreEditor*, siendo modificables por éste. Esto sirve de interfaz de entrada de datos para el usuario. En contraste, las variables creadas en los *Stores* de los objetos del plan no son editables por el usuario sino que sólo son accesibles a través del código. A cambio, tienen la versatilidad de poder repetir la misma variable para cualquier instancia de un mismo objeto. En el código generado en este trabajo se emplean variables del *Store* principal exclusivamente para tomar datos que el usuario debe introducir.

3.3.2. Estructuras de control

El lenguaje de scripts de **Pinnacle** sólo posee una estructura de control de flujo, de tipo condicional. Se trata de una construcción de tipo *if-then-else*. La sintaxis general es la siguiente:

```
IF.<Dato1>.<TEST>.<Dato2>.THEN.<Accion1>.ELSE.<Accion2/Dato3>= <Valor3>;
```

donde la palabra *TEST* se refiere a la comparación que se lleva a cabo entre *Dato1* y *Dato2*. Por ejemplo, las opciones para comparar números son *EQUALTO*, *GREATERTHAN*, *GREATERTHANOREQUALTO*, *LESSTHAN* y *LESSTHANOREQUALTO* para comparar si *Dato1* es igual, mayor, mayor o igual, menor o menor o igual que *Dato2*, respectivamente. Pueden ejecutarse varias instrucciones en el lugar de *Accion1* o *Accion2* empleando llaves (*{}*) para englobarlas.

Pese a que no existen estructuras de control de tipo bucle definidas en el lenguaje de **Pinnacle**, es posible generar bucles empleando la estructura *if-then-else* mediante el siguiente procedimiento. Es posible llamar a un fichero llamado *Fichero* diferente para que se ejecuten las instrucciones allí contenidas mediante la instrucción `Script.ExecuteNow = "Fichero";`. De este modo, por cada bucle debemos generar un fichero independiente. Si queremos que el bucle se recorra *i* veces, hay que generar una variable con ese número⁶ y otra que controle el fin del bucle, por ejemplo una variable llamada *Bucle*, a la que se le da el valor 1. Cada vez que se llama al fichero, la variable *i* baja en una unidad su valor (mediante el comando `Store.At.i.Subtract = 1;`). Al final del bucle, se colocan dos estructuras *if-then-else* de modo que cuando *i* valga 0, se hace *Bucle* igual a 0 y mientras *Bucle* valga 1, se vuelva a llamar al mismo fichero. El siguiente código, en un fichero cuyo nombre se encuentra almacenado en la variable *File* del *Store*, sirve como ejemplo de un bucle.

⁶En este trabajo hemos generado estas variables en el *Store* de la lista *RoiList*, por no emplear la *Store* principal para no mostrar estas variables al usuario.

```

//Variable que sirve para indicar que el bucle siga ejecutandose
Store.FloatAt.Bucle = 1;
//Bucle (tipo WHILE)
IF.Store.FloatAt.i.GREATERTHAN.##"0".THEN = {

    // CODIGO A EJECUTAR EN EL BUCLE

    //Actualizamos el numero de pasos restantes del bucle
Store.At.i.Subtract = 1;
};
//Condicion de final de bucle: actualizamos el valor de bucle a 0
IF.Store.FloatAt.i.EQUALTO.##"0".THEN.Store.FloatAt.Bucle = 0;

//Reejecutamos el fichero (un paso nuevo del bucle)
IF.Store.FloatAt.Bucle.EQUALTO.##"1".THEN.Script.ExecuteNow = Store.StringAt.File;

```

En este trabajo se han generado hasta 15 ficheros para servir de bucles, a los que se les ha dado la extensión “.loop”. Pueden consultarse más detalles sobre cómo se ha generado el código en el Apéndice [A](#).

Capítulo 4

Algoritmo de planificación

Como se ha visto en los capítulos anteriores, el diseño de tratamientos de IMRT es un proceso complejo tanto por las dificultades para el cálculo de dosis como por las limitaciones de los optimizadores. En este trabajo hemos codificado un *script* de **Pinnacle** basado en el algoritmo aquí presentado para generar automáticamente una serie de ROIs útiles para la optimización con una serie de objetivos asociados en el TPS **Philips Pinnacle**. Con ello, se pretende facilitar la obtención de planes clínicamente aceptables de una forma más simple, rápida y reproducible. Este capítulo se estructura del siguiente modo. En primer lugar, especificamos qué se considera un plan clínicamente aceptable en este trabajo. Luego, se especifican las condiciones estándar que se han seleccionado para la optimización (tipo de optimización, restricciones marcadas por el usuario, etc). Describimos posteriormente la generación de dos tipos de ROIs, las que sirven para conseguir cobertura y homogeneidad de la dosis en los PTVs y las que sirven para limitar la dosis en el resto de estructuras. Se prosigue estableciendo el tipo y nivel de dosis de cada objetivo en la optimización y, finalmente, se dan algunas consideraciones especiales a tener en cuenta para mejorar los resultados del método.

4.1. Objetivos clínicos

Tal y como se expuso en los apartados 2.4.2 y 2.4.4, los objetivos clínicos a conseguir en un plan varían según la institución e incluso según el médico solicitante. En este trabajo se ha seguido el convenio adoptado en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, consistente en los siguientes puntos:

- **Respecto a los PTVs:**

- Objetivo de cobertura. Se desea que al menos el 95 % del PTV tenga una dosis igual o superior a la dosis de prescripción (D_P): $D_{95\%} \geq D_P$.
- Objetivo de homogeneidad. Se desea que la dosis máxima en el PTV no supere el 110 % de la dosis de prescripción: $D_{max} \leq 110\%D_P$. Nótese que, realmente, este objetivo supone una cierta homogeneidad de dosis en el PTV en combinación con el primero.

▪ **Respecto a los órganos de riesgo (OARs):**

- Restricciones generales. Se siguen las recomendaciones para la limitación de dosis dadas por el grupo QUANTEC en [Bentzen et al. \(2010\)](#), adaptando los valores de dosis en caso de fraccionamientos no convencionales según los parámetros radiobiológicos dados en [Wals y Macías \(2008\)](#).

Puede ocurrir que el PTV resultante de la expansión del CTV se solape con las estructuras de los órganos de riesgo o sus expansiones (PRVs). En tales casos, a veces conviene proteger el OAR. Para ello, se busca que la curva de isodosis de la dosis de prescripción no cubra el PTV completo, sino la ROI resultante de excluir la zona de solapamiento del PTV. Este concepto ha sido denominado *protección integrada simultánea* (SIP por sus siglas en inglés) en [Brunner et al. \(2016\)](#), en analogía con el concepto de *boost* integrado simultáneo (SIB), en el que una determinada zona del PTV recibe una dosis mayor que el resto del mismo simultáneamente ([Guerrero et al. \(2004\)](#)). En este trabajo, por ejemplo, se realiza una SIP cuando se realizan planes de tratamiento de cáncer de próstata, en los que el CTV consiste en la próstata completa y normalmente su expansión tiene solapamiento con el recto. Así pues, generalmente se evaluarán los objetivos de cobertura y uniformidad sobre el volumen resultante de quitar la intersección entre PTV y recto al PTV.

4.2. Parámetros de la optimización

En este trabajo nos centramos en planes producidos con IMRT estática (*step and shoot*) empleando el optimizador DMPO de **Pinnacle**. No obstante, no tenemos motivos para pensar que no pueda aplicarse a planes con IMRT dinámica o técnicas de arcoterapia de intensidad modulada (VMAT o RapidArc). Incluso sólo con IMRT *step and shoot* es difícil comparar, en general, planes producidos en diferentes instituciones debido a la variabilidad de los parámetros empleados. Por ejemplo, el número de incidencias, el número de segmentos, el número de UMs administradas o el área mínima de cada segmento son especificaciones importantes que hacen que el plan se someta a un compromiso entre cumplimiento de los objetivos clínicos, simplicidad del plan y tiempo de tratamiento. Estas dos últimas cuestiones tienen su importancia: por un lado, un plan excesivamente complejo puede desembocar en una mayor discrepancia entre la dosis calculada y la realmente administrada. Por el otro, aumentar en exceso el número de segmentos para obtener una modulación mejor hace que el tiempo de tratamiento se dispare, lo cual conduce a una mayor probabilidad de movimiento del paciente mientras se le administra el tratamiento, de modo que la distribución de dosis planificada no se materializa. Por tanto, en cada institución debería llegarse a un acuerdo de compromiso entre estas características dependiendo, a su vez, de la precisión y velocidad de los aceleradores disponibles y de la carga de trabajo a asumir.

En nuestro caso, todos los planes se llevan a cabo con un área mínima de segmento relativamente grande (10-15 cm²), lo que hace que el cálculo de la dosis sea, en general, más fiable al evitar campos excesivamente pequeños y se obtenga un número de

UM menor, lo que reduce el tiempo de tratamiento y la dosis como consecuencia de la radiación dispersa en el cabezal (Qi y Xia (2013)). Igualmente, se exige un mínimo de 5 UM por segmento para evitar problemas de falta de linealidad de la dosis cuando se administran pocas UMs (Sharpe et al. (2000)). Por último, se especifica un número máximo de segmentos relativamente bajo para conseguir unos tiempos de tratamiento lo más bajos posible.

Los aceleradores empleados son los modelados en **Pinnacle** en el Hospital Universitario Virgen Macarena:

- **Siemens Primus**, equipado con un CML de 29 pares de láminas doblemente focalizadas, con una anchura de lámina proyectada sobre el isocentro de 1 cm en las 27 láminas centrales y 6,5 cm en los dos pares periféricos.
- **Siemens Oncor**, equipado con un CML de 80 pares de láminas, con anchura proyectada sobre el isocentro de 5 mm para todos los pares de láminas.

En general, para tratamientos más complejos o con estructuras críticas más cercanas al PTV se diseñan planes para **Siemens Oncor** debido a la mayor resolución de su CML y a su mejor sistema de IGRT.

4.3. Generación de ROIs de planificación y objetivos de optimización

El empleo de ROIs auxiliares en la planificación destinadas a propiciar un mejor desempeño del optimizador es un recurso ampliamente utilizado en el diseño de tratamientos con IMRT. En el caso concreto de **Pinnacle**, ya existen algunas propuestas en la literatura para la generación automatizada -a través de *scripts*- de este tipo de ROIs auxiliares. Pueden consultarse, por ejemplo, los trabajos Kunze-Busch (2007), Xhaferllari et al. (2013) o Boylan y Rowbottom (2014). De hecho, las últimas versiones de **Pinnacle** incorporan un módulo denominado *Autoplanning* basado en estas ideas. Fundamentalmente, estos algoritmos gestionan las intersecciones entre varios PTVs y entre PTVs y OARs y especifican objetivos para cada una de ellas. Además, es común emplear ROIs que rodeen a los PTVs denominadas normalmente “anillos de conformación” para exigir una caída del nivel de dosis en esa zona. Por último, emplean un proceso iterativo en el que, tras cada optimización, se generan nuevas ROIs con las zonas frías y las zonas calientes resultantes y se especifican nuevos objetivos para calentarlas y enfriarlas, respectivamente. Sin embargo, este proceso iterativo puede llegar a durar considerablemente y supone una “caja negra” para el usuario.

De este modo, proponemos una estrategia alternativa a las anteriores para conseguir guiar al optimizador de **Pinnacle** hacia planes que cumplan con los objetivos clínicos dados en 4.1 con las condiciones dadas en 4.2. En lugar de especificar objetivos sobre puntos del DVH de un PTV completo, se subdivide éste en estructuras concéntricas similares a capas de cebolla. Denominamos en este trabajo a cada una de estas estructuras “capas internas” o simplemente “capas”. A cada una de estas capas se le asocia un

objetivo de optimización de tipo *Uniform Dose* (ver la sección 3.2) con niveles de dosis escalonados, de modo que a la capa más interna se le exige el mayor nivel de dosis y a la más externa, el menor. Con ello, se pretende asegurar que, de haber puntos calientes, éstos se concentren en la zona más interna del PTV, que suele coincidir con el GTV o, al menos, con el CTV. Del mismo modo, de haber puntos fríos, estos deberían situarse en la periferia del PTV. Esto resulta consistente con la gestión de las posibles incertidumbres asociadas al posicionamiento del paciente: concentrar la zona de mayor dosis en el centro y la zona de menor dosis en la periferia redundará, en el promedio de los errores de todas las fracciones, en una probabilidad mayor de cobertura del PTV. El nivel de dosis que debe especificarse en los objetivos de tipo *Uniform Dose* es superior al de la dosis de prescripción, ya que nos interesa, según lo visto en 4.1 que el 95 % del volumen reciba la dosis prescrita¹.

Implementación de la protección integrada simultánea. Para tener en cuenta los casos en los que nos interese proteger la zona de solapamiento entre un OAR y un PTV, la primera operación que realizamos en nuestro *script* es excluir todas estas zonas de solapamiento de los PTVs. Esto se hace solicitando al usuario de **Pinnacle** que especifique qué ROIs de las definidas deben considerarse como PTV y qué ROIs se corresponden con OARs cuya intersección se quiere proteger. Así, para cada PTV se genera una nueva ROI cuyo nombre es el mismo añadiéndole el sufijo “_UNIF” (porque es la ROI a la que se va a exigir uniformidad) consistente en los PTVs originales con la exclusión de las zonas mencionadas. Sobre estas nuevas ROIs se generan las diferentes capas.

Gestión de múltiples PTVs. En ocasiones los planes a diseñar no están compuestos de un solo PTV. De hecho, podemos encontrarnos con varios casos: PTVs múltiples disjuntos con igual o distinta dosis de prescripción o PTVs que se solapan con distinta dosis de prescripción. En este último caso, el criterio que seguimos aquí consiste en hacer primar la dosis de prescripción mayor. Es decir, se diseña el plan de modo que el PTV de mayor dosis de prescripción quede cubierto y la zona restante del PTV de menor dosis de prescripción quede cubierta con este último nivel.

Debe notarse, además, que en estos casos es imposible obtener una caída inmediata del nivel *alto* de dosis al nivel *bajo* de dosis. Por ello, es apropiado generar un anillo de conformación sobre el PTV de mayor dosis para exigirle una dosis intermedia entre ambos niveles de dosis. No obstante, este anillo no puede colindar con el PTV por la misma razón que anteriormente: no podemos exigir una caída inmediata. Por ello, se deja un cierto margen entre el PTV y su anillo de conformación, resultando en una zona a la que no se le exige ninguna condición.

Consideraciones especiales y correcciones. Hay situaciones particulares en las que el optimizador no funciona bajo las circunstancias habituales y que deben, por lo tanto,

¹Es de esperar que si especificamos la dosis de prescripción como el nivel de dosis del objetivo *Uniform Dose*, sólo el 50 % del volumen reciba esta dosis.

“prepararse” previamente. Un caso especial es el de tumores cercanos a la superficie del paciente. Puesto que la profundidad del máximo de dosis, para una energía nominal de 6 MV², se sitúa en torno a 1,5 cm, es de esperar que en zonas más someras sea difícil obtener un determinado nivel de dosis sin aumentar la dosis en zonas más profundas del PTV. Esto lleva a veces a la obtención de planes alejados del objetivo clínico a través del optimizador, creando zonas excesivamente calientes. Por ello, se introduce la siguiente corrección: a todos los PTV_UNIF se les excluyen las zonas superficiales hasta una determinada profundidad dada por el usuario. Así se consiguen planes más racionales clínicamente aun a costa de ignorar la zona del PTV más cercana a la piel. Una forma efectiva de mejorar esta situación es emplear un bolus³. En todo caso, corresponde al clínico la decisión de sacrificar la cobertura en zonas superficiales obteniendo un plan aceptable en el resto de regiones o utilizar un bolus. En este segundo caso, la piel efectiva en nuestro *script* pasa a ser la superficie externa del bolus, por lo que la distancia especificada por el usuario se evaluará desde esta superficie.

Otro caso de consideración especial es cuando se tienen cavidades de aire en el interior de un PTV. Como los fotones prácticamente no interactúan en el aire, la dosis calculada en esas zonas tenderá a ser muy inferior a la calculada en el resto de tejidos. Esto hace que el optimizador tienda a “calentar” estas regiones, empleando, posiblemente, una fluencia superior a la necesaria. Este efecto es especialmente palpable en casos de cáncer de pulmón, donde las expansiones del GTV muy probablemente incluyen aire circundante. Una forma de abordar este problema es sobrescribir la densidad del PTV con presencia de aire en la primera optimización, asignándole densidad agua. Esto hace que se obtenga un buen punto de partida para tratar la presencia de aire. Sin embargo, debe notarse que la distribución de dosis así obtenida no es la real, por lo que una vez obtenida la solución inicial es obligatorio deshacer el cambio de densidades y volver a optimizar partiendo de la configuración conseguida con la primera optimización. Esto, sin embargo, no está incluido en el proceso automático de nuestro *script* y, por tanto, queda a criterio del dosimetrista si realizar esta operación o no.

Así pues, la forma general de actuar es la siguiente:

1. Se crea una ROI denominada “BODY” empleando la función de **Pinnacle** consistente en segmentar la imagen según un umbral para distinguir entre aire y tejido. Esto supone generar un volumen con todo el cuerpo del paciente. A este volumen se le realiza una contracción, generando una ROI que denominamos “BODY_INT”, eliminando las zonas superficiales hasta una profundidad especificada por el usuario.
2. Se ordenan los PTVs especificados por el usuario por dosis de prescripción. Para ello el propio usuario debe especificar al programa la dosis de prescripción de cada

²Esta energía es la que empleamos en este trabajo y, en general, puede considerarse la más empleada en planes de IMRT. Energías superiores tienen el máximo a mayor profundidad, por lo que este efecto incluso es más relevante.

³Un bolus es un material con densidad equivalente a agua que se coloca sobre la piel del paciente para incrementar la profundidad efectiva que ve el haz. El espesor del bolus puede seleccionarse según la profundidad real que sea de interés tratar.

ROI marcada como PTV.

3. Se coloca el foco sobre el PTV de mayor dosis de prescripción. En caso de que haya más de uno, el orden es arbitrario (concretamente, se toma la ROI que esté ordenada primero anteriormente).
4. Se genera el PTV_UNIF antes mencionado como el original excluyendo todos los volúmenes marcados como OARs a los que proteger y todas las zonas exteriores al volumen “BODYINT”.
5. Se miden las dimensiones del PTV_UNIF generado buscando el corte máximo y mínimo en el que se ha contorneado esta ROI en las tres direcciones: craneo-caudal (eje z), anteroposterior (eje y) y lateral (eje x).
6. Se generan contracciones con pasos equiespaciados de las longitudes obtenidas en el paso anterior⁴ en las tres dimensiones según el número de capas especificado por el usuario. En la primera contracción se genera el “núcleo” del volumen: la capa más interna. En cada nueva contracción se evitan las capas ya generadas para conseguir la arquitectura deseada de capas de cebolla. Cada capa tiene el nombre del PTV más el sufijo “_Cx” donde x representa el orden de la capa empezando por la más interna (“_C1”). En este punto se crea un objetivo de tipo *Uniform Dose* para cada capa creada, de forma escalonada y equiespaciada según el porcentaje de la dosis de prescripción especificado por el usuario para las capas más interna y más externa. Además, como en la capa más externa es donde hay mayor probabilidad de falta de cobertura, se añade un objetivo de tipo *Min Dose* para esta capa. Por el mismo motivo, los pesos de cada objetivo van incrementándose linealmente con cada capa (1 para la capa más interna, 2 para la siguiente, 3 para la siguiente, etc.).
7. Este proceso puede fallar si la forma geométrica de la ROI contiene concavidades muy acusadas. Por ello, se comprueba tras cada contracción si el volumen de la ROI generada es nulo. En tal caso, se elimina el volumen creado. Por tanto, puede ocurrir que finalmente se tengan menos capas de las especificadas por el usuario.
8. Se realizan dos anillos de conformación (iguales en las tres dimensiones) del volumen PTV_UNIF. La primera ROI generada tiene el nombre del PTV más el sufijo “_A0” y su espesor viene dado por el usuario. Sobre este anillo no se exigirá ningún objetivo. De hecho, esta ROI se borra al final del algoritmo. La segunda ROI tiene el sufijo “_A1”, un espesor de 5 mm y sí que sirve para exigir una caída de dosis alrededor del volumen PTV_UNIF. Para este segundo anillo se genera un objetivo

⁴Esto es así excepto para el eje z . Como generalmente se crean planes con haces cuyo eje está en el mismo plano axial, la superposición de estos en la dirección craneo-caudal (z) es muy inferior a la que tienen en las direcciones contenidas en el plano axial. Es decir, la caída de dosis que puede conseguirse en el eje z es más pronunciada. Por ello, dividimos por 10 la longitud de contracción en este eje, lo que tiene el efecto de estrechar la longitud de la caída de dosis solicitada en las capas.

de tipo *Max Dose* con el porcentaje de la dosis de prescripción especificado por el usuario.

9. Si hay más PTVs, se vuelve al paso 4, pero ahora el nuevo PTV_UNIF no sólo excluirá los OARs a proteger y las zonas exteriores a “BODY_INT”, sino también todos los volúmenes creados previamente.
10. Se generarán las capas y los anillos correspondientes al nuevo PTV_UNIF. Sin embargo, se excluye de estos nuevos anillos las regiones ya ocupadas por anillos de conformación previos. Así: si el segundo PTV tiene igual dosis de prescripción, esto simplemente evita duplicidad de objetivos en la misma región. Y si el segundo tiene menor dosis de prescripción, esto evita que se exija un gradiente excesivo en las zonas cercanas al PTV de mayor dosis.
11. Cuando no queden más PTVs, se generan otras ROIs. En primer lugar, una denominada “TOTAL” que incluye todas las capas y anillos generados (incluidos los anillos “_A0”). Sobre este, se genera un nuevo anillo denominado “TOTAL_A1”, de 1 cm de espesor, con un objetivo de tipo *Max Dose* con el porcentaje de la (mayor) dosis de prescripción especificado por el usuario.
12. Se emplea el volumenn “BODY”, generado en el primer paso, como fuente para generar la ROI “RESTO” que se obtiene excluyendo el volumen “TOTAL” previamente generado. Se añade un objetivo de tipo *Max Dose* sobre el “RESTO” para limitar la dosis integral en zonas alejadas de los PTVs, con el porcentaje de la (mayor) dosis de prescripción especificado por el usuario.

De este modo, a excepción de las pequeñas regiones más cercanas a los PTVs, todo el cuerpo del paciente queda subdividido en otros volúmenes con objetivos de optimización especificados. Recopilando, vemos que el usuario debe especificar, de modo interactivo con las ventanas de **Pinnacle** los siguientes parámetros:

- Las ROIs que constituyen los PTVs.
- Las ROIs que constituyen los OARs a proteger.
- La dosis de prescripción de cada PTV.
- El número de capas que se va a hacer en cada PTV.
- La profundidad hasta la cual se excluyen las zonas superficiales de los PTV_UNIF.
- El porcentaje de cada dosis de prescripción para los objetivos de la capa más interna y la capa más externa.
- El espesor de los anillos “_A0” o lo que es lo mismo, la distancia hasta los anillos “_A1”.
- El porcentaje de la (mayor) dosis de prescripción para el objetivo de cada anillo “_A1”.

- El porcentaje de la (mayor) dosis de prescripción para el anillo del total “TOTAL_A1”.
- El porcentaje de la (mayor) dosis de prescripción para el volumen “RESTO”.

En la figura 4.1 se representa un diagrama esquemático de las operaciones que lleva a cabo el *script*.

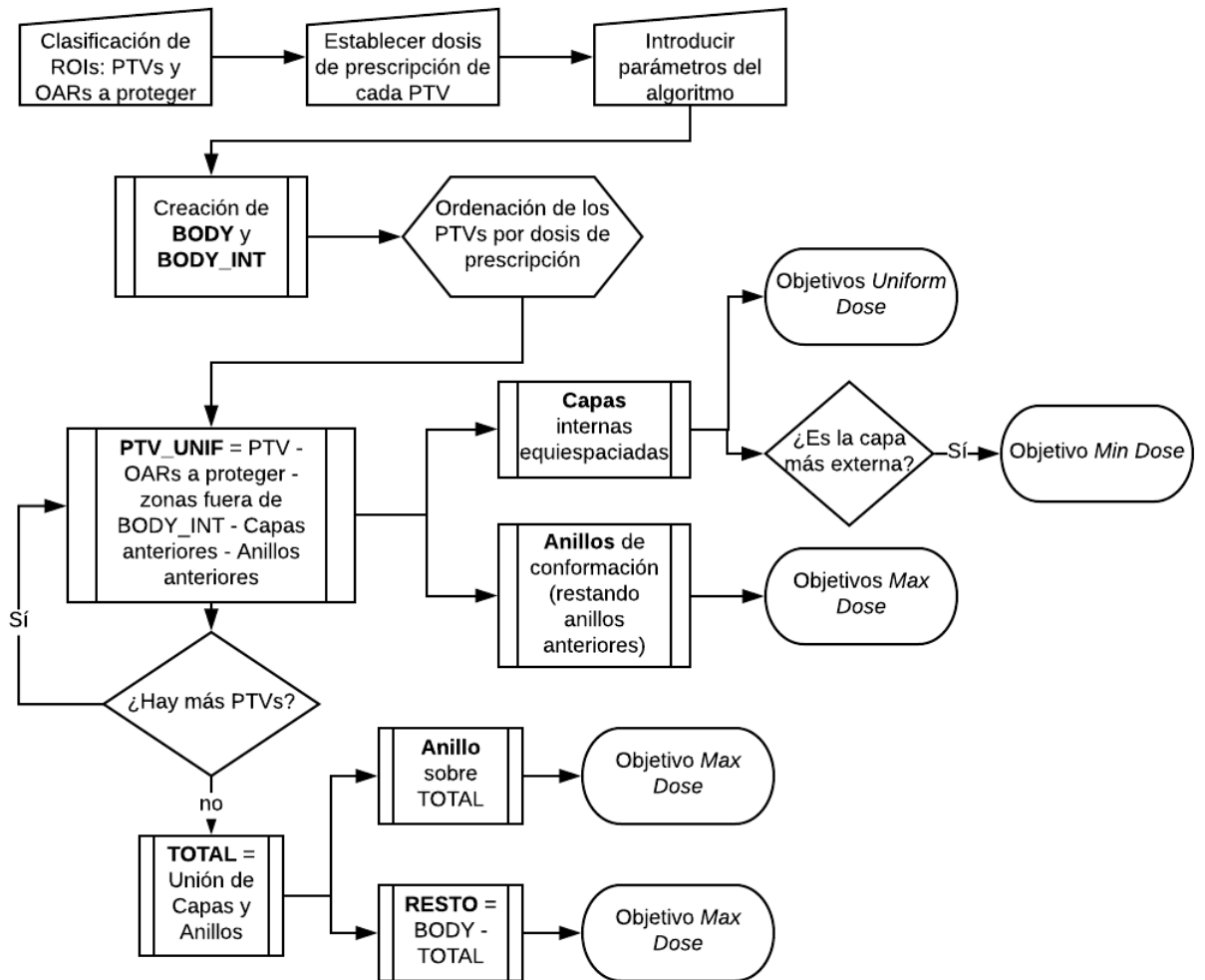


Figura 4.1: Diagrama de flujo del algoritmo de generación de ROIs y objetivos de optimización. Los rectángulos representan generación de ROIs y las formas ovaladas generación de objetivos.

Capítulo 5

Presentación y evaluación de casos clínicos

En lo que sigue, presentamos una serie de casos clínicos a los que aplicar el algoritmo previamente explicado. Algunas consideraciones deben tenerse en cuenta.

En primer lugar, aunque el algoritmo está diseñado para funcionar con cualquier caso, por cómo se construyen las capas es de esperar que se obtengan volúmenes más razonables con geometrías similares a esferas o, en general, sin concavidades muy alargadas. Esto puede verse así: como las capas se generan contrayendo según las distancias entre los cortes más separados en cada sección, con figuras como una “U”, por ejemplo, las distancias tomadas en el No obstante, en caso de tener PTVs con estas formas irregulares, una opción posible es subdividir manualmente el PTV en varios y darles igual dosis de prescripción durante el desarrollo del *script*. Otra opción es simplemente especificar un número mayor de capas, aun a costa de que algunas de ellas acaben borrándose por no tener volumen real. No obstante, aunque el funcionamiento del algoritmo en esos casos pueda no ser óptimo, parece razonable que siga proporcionando un resultado relativamente bueno.

El *script* implementado no favorece ninguna dirección de incidencia en concreto¹, de modo que es de esperar, igualmente, que funcione mejor en situaciones simétricas respecto al eje craneo-caudal del paciente. No obstante, una buena elección de incidencias es crítica en cada caso, con independencia de la ayuda a la optimización que supone el empleo de nuestro algoritmo.

La elección del conjunto de los parámetros a especificar debe depender, por tanto, esencialmente de la geometría del caso a diseñar. En este trabajo se han seleccionado una serie de parámetros para los casos clínicos que se exponen a continuación mediante suposiciones razonadas y pruebas de ensayo y error. Sin embargo, debe entenderse que en determinadas localizaciones la reproducibilidad de la situación geométrica es mayor que en otras. Por ejemplo, los tratamientos de cáncer de próstata suelen ser muy parecidos: la próstata completa suele constituir el PTV a tratar, por lo que suele ser una ROI

¹A excepción hecha de la consideración para el eje z dada en la sección 4.3, que supone el empleo de campos coplanares en el plano axial.

relativamente similar a una esfera, en una situación centrada y simétrica en el paciente y con un patrón de incidencias óptimas estudiado y definido en la literatura (véase, por ejemplo [Schreibmann y Xing \(2004\)](#) o [Chanyavanich et al. \(2011\)](#)). Esto hace que pueda emplearse una “plantilla” de valores iguales para los parámetros del algoritmo prácticamente en todos los casos. Sin embargo, los tumores de cabeza y cuello presentan una variabilidad considerable en forma, tamaño y localización por lo que la selección de incidencias y parámetros del algoritmo puede variar de un caso a otro.

5.1. Evaluación de planes

En lo que sigue se presentarán algunos casos clínicos de interés. Se pretende que estos casos sean representativos de las situaciones más habituales en la práctica clínica y suficientemente diversos como para presentar la respuesta del algoritmo frente a un rango amplio de posibilidades. Todos los casos se han planificado previamente en el Hospital Universitario Virgen Macarena por parte de radiofísicos hospitalarios clínicos creando manualmente volúmenes de planificación y especificando y corrigiendo objetivos de optimización según la experiencia de cada usuario. Denominaremos a estos planes así generados planes “clínicos”.

En cada caso, se presenta el resultado final de aplicar el *script* (etiquetamos estos planes como “SBAP”, por el inglés *Shell-Based Automated Planning*, nombre que se ha dado a este método) y se comparan con los planes clínicos. Cada plan se evalúa mediante tres herramientas:

- La visualización de las curvas de isodosis de interés en cortes representativos del CT del paciente.
- La comprobación del cumplimiento de la lista de objetivos clínicos marcados sobre el DVH tanto para los PTVs como para los OARs.
- El empleo de índices de calidad del haz como los que se definen a continuación.

Para una comparación justa entre ambos métodos, todos los parámetros que el algoritmo no configura se mantienen exactamente iguales a los utilizados en los planes clínicos. Esto es, la elección del isocentro, la disposición de haces, el número de segmentos, el número mínimo de UMs por segmento y el tamaño de área mínimo de segmento se mantienen, en cada caso, iguales a los del caso clínico.

5.1.1. Índice de conformación

Existen varias definiciones de índice de conformación. La más básica se da por RTOG en [Shaw et al. \(1993\)](#). Sin embargo, en este trabajo emplearemos una versión algo más sofisticada, dada en [Paddick \(2000\)](#). Así, se define el índice de conformación (CI) como:

$$CI = \frac{TV_{PIV}^2}{TV \times PIV} \quad (5.1)$$

donde TV_{PIV} es el volumen del target cubierto por la isodosis de prescripción, PIV es el volumen total englobado por la isodosis de prescripción y TV es el volumen del PTV delimitado. El índice de conformación mide la adaptación de la forma de la isodosis estudiada a la forma del volumen a tratar. Nótese que el CI así definido consiste en el producto de dos razones separadas: la razón de infratratamiento (TV_{PIV} / TV) y la razón de sobretatamiento (TV_{PIV} / PIV).

5.1.2. Índice de homogeneidad

Empleamos la definición dada por ICRU en [ICRU \(2004\)](#). Se define el índice de homogeneidad (HI) como:

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}} \quad (5.2)$$

donde $D_{2\%}$, $D_{98\%}$ y $D_{50\%}$ corresponden a la dosis mínima que llega al menos al 2%, 98% y 50% del PTV, respectivamente. El índice de homogeneidad mide la variabilidad del nivel de dosis en el PTV.

En la figura 5.1 se representa visualmente la diferencia entre los conceptos de conformación y homogeneidad. Nótese que la definición de Paddick del CI incluye el producto de dos cocientes, por definición, menores o iguales que la unidad, por lo que $CI \leq 1$. Para que CI sea igual a 1, debe ocurrir, por un lado, que el volumen que engloba la isodosis de prescripción dentro del PTV coincida con el volumen del PTV y, por otro, que también coincida con el volumen total que engloba la isodosis de prescripción. Por tanto, con $CI = 1$, se tiene una conformación perfecta: todos los vóxeles del PTV y sólo ellos reciben, como mínimo, la dosis de prescripción. Por otra parte, un $HI = 0$ corresponde a una caída recta en el DVH, es decir, una homogeneidad perfecta: todos los vóxeles del PTV tienen la misma dosis. Por lo tanto, si se busca conformación y homogeneidad en el PTV, la pareja de valores $CI = 1$, $HI = 0$ proporciona un plan ideal. En la práctica, este caso ideal no se conseguirá y habrá que alcanzar una solución de compromiso.

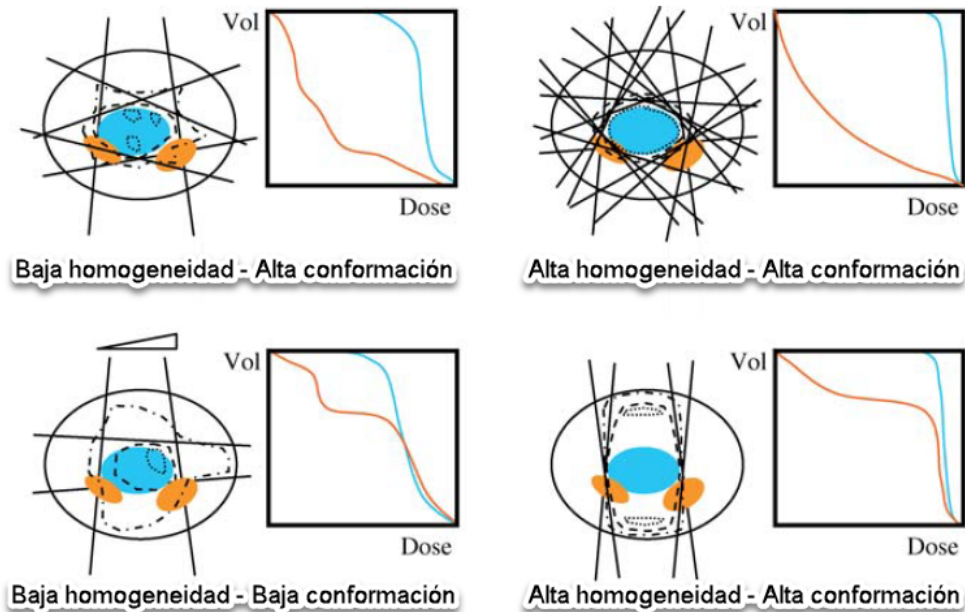


Figura 5.1: Ejemplos de casos con alta y baja conformación y homogeneidad, respectivamente. Obtenida de ICRU (2004).

5.2. Próstata

Se presentan en esta sección dos casos clínicos de cáncer de próstata. El caso 1 pasa por un caso típico de tratamiento radioterápico en cáncer de próstata y se introduce como presentación básica del funcionamiento del algoritmo y sus resultados, mientras que el Caso 2 resulta más complicado al requerirse irradiar dos volúmenes, con solapamiento, con dos niveles de dosis diferentes. Este segundo caso ilustra el coste que ahorra la utilización del *script* a la hora de gestionar volúmenes de planificación y zonas de intersección entre ROIs de interés.

Las dificultades técnicas asociadas a los tratamientos en cáncer de próstata consisten, básicamente, en la necesidad de generar una curvatura cóncava alrededor del recto. De hecho, en la práctica clínica habitual del Hospital Universitario Virgen Macarena, y, por lo tanto, a lo largo de este trabajo, si la expansión del CTV para dar lugar al PTV se superpone con el recto, se intenta excluir esta zona del PTV, de modo que la curva de la isodosis de prescripción se ajuste lo máximo posible a la forma de esta estructura. Una buena elección de incidencias es importante para conseguir esta curvatura, además de generar volúmenes auxiliares en los lóbulos de la próstata para forzar al optimizador a conseguir la distribución buscada. En el caso de nuestro *script*, siempre marcamos por tanto al recto como estructura a excluir del PTV.UNIF, es decir, se lleva a cabo el concepto de SIP visto en la sección 4.1.

Configuración de haces en casos de próstata. En el Hospital Universitario Virgen Macarena se utiliza una configuración de siete haces para el diseño de los casos de próstata. Esta configuración se ha empleado durante años en este centro, observándose una buena capacidad para producir conformación en torno al PTV. Puede emplearse una solución de clase para esta configuración de haces, como se muestra en [Arráns et al. \(2003\)](#). Así pues, se emplean las siguientes incidencias:

- Un haz anteroposterior (ángulo de gantry a 0°).
- Dos haces oblicuos anteriores (52° y 308°).
- Dos haces laterales (95° y 265°).
- Dos haces oblicuos posteriores (156° y 204°).

Órganos de riesgo y restricciones. En los casos de cáncer de próstata, los órganos de riesgo que entran en juego, por orden de importancia a la hora de protegerlos, son: el recto, la vejiga, las cabezas femorales y el bulbo peneano. A veces puede estar el intestino delgado cerca también de las estructuras a irradiar, pero no es lo común ni ocurre así en los casos aquí presentados. Las restricciones dadas en QUANTEC ([Bentzen et al. \(2010\)](#)) para estos OARs son las dadas en la tabla 5.1.

Estructura	Parámetro	Dosis/Volumen	Tasa de toxicidad	Efecto de toxicidad
Recto	$V_{50 \text{ Gy}}$	$< 50 \%$	$< 10 \%$	Grado 3
Recto	$V_{60 \text{ Gy}}$	$< 35 \%$	$< 10 \%$	Grado 3
Recto	$V_{65 \text{ Gy}}$	$< 25 \%$	$< 10 \%$	Grado 3
Recto	$V_{70 \text{ Gy}}$	$< 20 \%$	$< 10 \%$	Grado 3
Recto	$V_{75 \text{ Gy}}$	$< 15 \%$	$< 10 \%$	Grado 3
Vejiga	$V_{65 \text{ Gy}}$	$< 50 \%$		Grado 3
Vejiga	$V_{70 \text{ Gy}}$	$< 35 \%$		Grado 3
Vejiga	$V_{75 \text{ Gy}}$	$< 25 \%$		Grado 3
Vejiga	$V_{80 \text{ Gy}}$	$< 15 \%$		Grado 3
Bulbo peneano	D_{mean} al 95 %	$< 50 \text{ Gy}$	$< 35 \%$	Disfunción eréctil
Bulbo peneano	D_{90}	$< 50 \text{ Gy}$	$< 35 \%$	Disfunción eréctil
Bulbo peneano	D_{60-70}	$< 70 \text{ Gy}$	$< 55 \%$	Disfunción eréctil

Tabla 5.1: Restricciones QUANTEC para casos de próstata.

Sin embargo, la experiencia clínica de nuestro centro muestra la posibilidad de conseguir una mayor protección de la mayoría de estos órganos, en especial, del recto. Por tanto, estos objetivos no deben considerarse en sentido estricto: cuanto menor dosis se lleven estas estructuras mejor será, desde un punto de vista técnico, nuestro plan.

5.2.1. Caso 1. Un solo PTV: Lecho vesículo-prostático.

Se tiene un paciente al que se le ha practicado cirugía, retirando próstata y vesículas seminales. La radioterapia adyuvante está indicada en este caso, constituyendo el volumen clínico a tratar el lecho quirúrgico completo (más los márgenes correspondientes para obtener el PTV). En la figura 5.2 se representa un corte axial (visto desde los pies del paciente) del CT de planificación con los contornos del PTV, recto, vejiga y cabezas femorales.

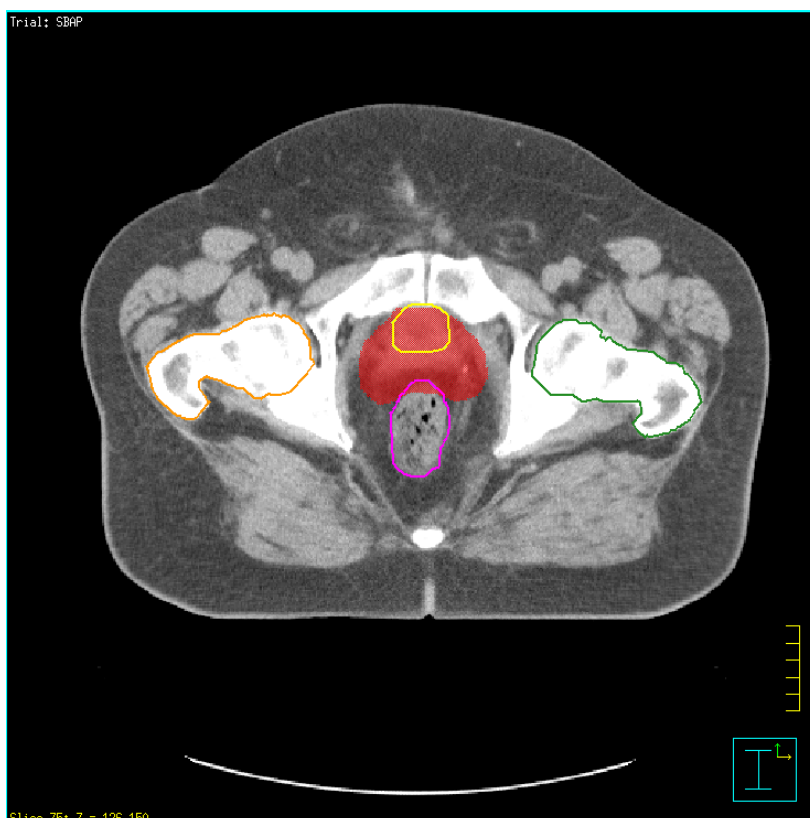


Figura 5.2: Caso 1. Corte axial en la zona central del PTV visto desde los pies del paciente. El PTV (lecho vesículo-prostático) se representa en color rojo y en tipo *colorwash*. El contorno rosa representa el recto, el amarillo representa la vejiga y el verde y el naranja, las cabezas femorales izquierda y derecha, respectivamente.

En lo que sigue se especifican algunas características de este caso:

Prescripción. Se tiene únicamente un PTV, sobre el que se prescriben 68 Gy en 34 fracciones, es decir, con un fraccionamiento convencional (2 Gy/fracción).

Parámetros empleados en la optimización. Para la optimización, tanto del plan clínico como del plan SBAP, se han empleado los siguientes parámetros:

- Número de segmentos: 18
- Área mínima del segmento: 5 cm²
- UMs mínimas de un segmento: 5

Parámetros del *script* SBAP. Se ha seleccionado la siguiente combinación, basada en la experiencia acumulada con diferentes casos similares (ver capítulo 4):

- Número de capas: 4
- Profundidad hasta la cual se excluye la superficie: 0,5 cm.
- Distancia entre PTV y anillos “_A1”: 0,1 cm.
- Dosis para el objetivo de la capa más interna: 106 % D_{presc} .
- Dosis para el objetivo de la capa más externa: 104 % D_{presc} .
- Dosis para el objetivo del anillo “_A1”: 91 % D_{presc} .
- Dosis para el objetivo del anillo sobre la ROI “TOTAL”: 72,5 % D_{presc} .
- Dosis para el objetivo de la ROI “RESTO”: 45 % D_{presc} .

Objetivos sobre los OARs (manuales). Además de los objetivos de optimización que genera el *script*, puesto que nos interesa limitar la distribución de dosis especialmente en la zona del recto, se añaden manualmente dos objetivos sobre esta estructura:

- $D_{max} = 67,2$ Gy
- $D_{40\%} < 30$ Gy

5.2.2. Caso 2. Dos PTVs: próstata y vesículas seminales.

En este caso, se pretenden irradiar dos volúmenes con distinta dosis de prescripción: próstata y vesículas seminales. Con los correspondientes márgenes sobre los volúmenes clínicos, los PTVs resultantes pueden superponerse, de modo que es necesario establecer un criterio sobre la dosis adecuada en estas zonas de intersección. El criterio que se sigue en estos casos es cubrir el PTV de mayor dosis de prescripción completamente y las zonas restantes del otro PTV con la dosis más baja. En este caso se presenta la figura 5.3, de nuevo un corte axial (visto desde los pies del paciente) del CT de planificación con los contornos de ambos PTVs, recto, vejiga y cabezas femorales.

En lo que sigue se especifican algunas características de este caso:

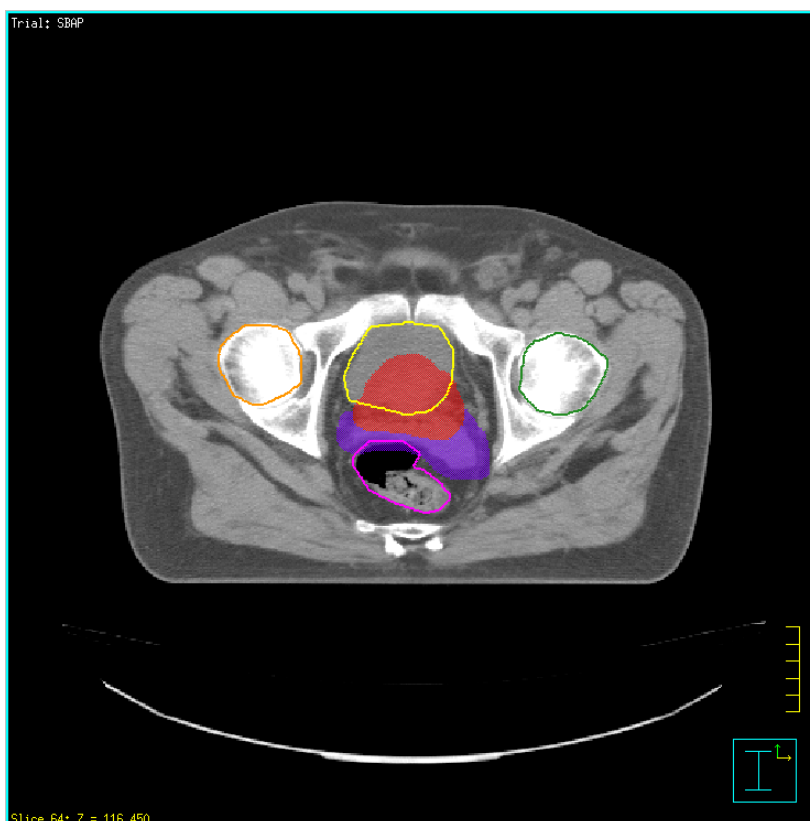


Figura 5.3: Caso 2. Corte axial de una zona en la que ambos PTVs están presentes visto desde los pies del paciente. El PTV1 (próstata) se representa en color rojo y el PTV2 (vesículas) en color morado, ambos en tipo *colorwash*. El contorno rosa representa el recto, el amarillo representa la vejiga y el verde y el naranja, las cabezas femorales izquierda y derecha, respectivamente.

Prescripción. Se prescribe:

- PTV1: 60 Gy en 20 fracciones (3 Gy/fracción).
- PTV2: 48 Gy en 20 fracciones (2,4 Gy/fracción).

Se trata, por tanto, de un régimen de hipofraccionamiento. Ambos PTVs se irradian de forma integrada o concomitante².

Parámetros empleados en la optimización. Para la optimización, tanto del plan clínico como del plan SBAP, se han empleado los siguientes parámetros:

²En contraposición a un tratamiento integrado, cabe la posibilidad de irradiar PTVs de distinta dosis en distintas fases, lo que se conoce como un tratamiento secuencial. Esto tiene sentido cuando la dosis por fracción es excesivamente alta para el PTV de mayor dosis de prescripción.

- Número de segmentos: 25
- Área mínima del segmento: 5 cm²
- UMs mínimas de un segmento: 5

Como puede verse, el hecho de tenerse dos PTVs requiere emplear un número mayor de segmentos, lo que se traduce en la posibilidad de generar una mayor modulación de la intensidad.

Parámetros del *script* SBAP. Se ha modificado la plantilla del Caso 1 para ajustar más el resultado a la planificación del caso clínico, mostrando además así, el efecto de variar los valores de la dosis para los objetivos de las capas más interna y externa:

- Número de capas: 4
- Profundidad hasta la cual se excluye la superficie: 0,5 cm.
- Distancia entre PTV y anillos “_A1”: 0,1 cm.
- Dosis para el objetivo de la capa más interna: 104,5% D_{presc} .
- Dosis para el objetivo de la capa más externa: 104% D_{presc} .
- Dosis para el objetivo del anillo “_A1”: 91% D_{presc} .
- Dosis para el objetivo del anillo sobre la ROI “TOTAL”: 72,5% D_{presc} .
- Dosis para el objetivo de la ROI “RESTO”: 45% D_{presc} .

Objetivos sobre los OARs (manuales). De nuevo, añadimos manualmente dos objetivos sobre el recto, más restrictivos que en el caso anterior al tener una dosis inferior y un caso hipofraccionado:

- $D_{max} = 58,8$ Gy
- $D_{30\%} < 30$ Gy

5.3. Localizaciones ginecológicas

En cáncer ginecológico (útero, cérvix, endometrio, vulva y vagina), la radioterapia puede actuar como tratamiento primario para evitar la cirugía o como tratamiento post-operatorio adyuvante. En este trabajo se presenta un caso de irradiación adyuvante del lecho quirúrgico cervicouterino y las cadenas pélvicas. Se trata, por tanto, de un volumen bastante considerable en forma de U invertida en el plano axial, como se ve en la figura 5.4. Nótese que la paciente se encuentra situada ahora en decúbito prono.

Al igual que con la próstata, los órganos de riesgo implicados son el recto, la vejiga y las cabezas femorales, a los que se añade con mayor importancia el intestino delgado.

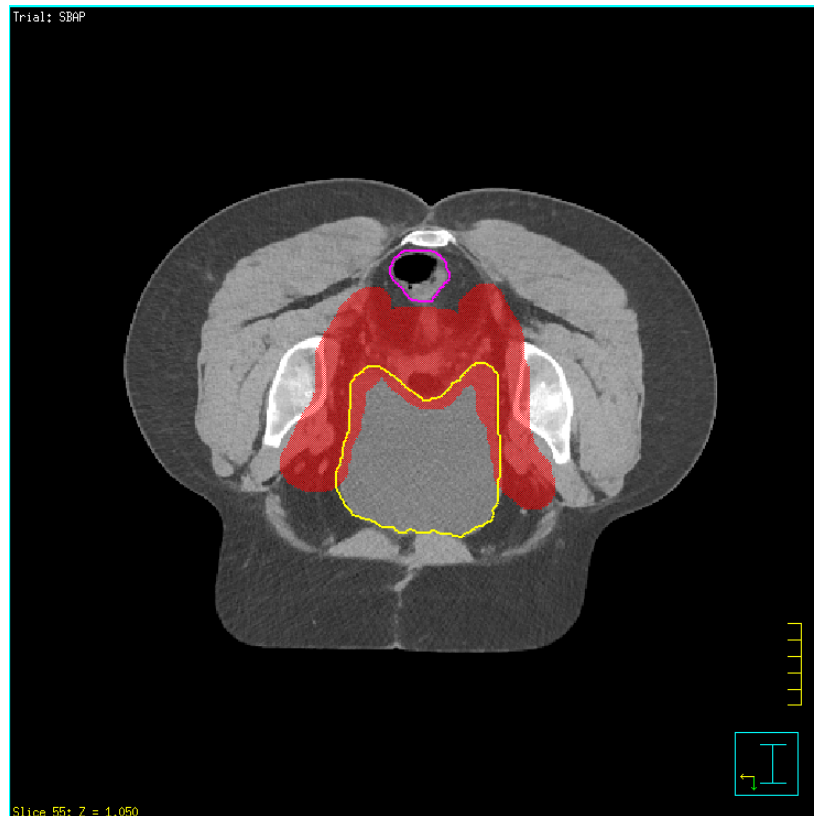


Figura 5.4: Caso ginecológico. Corte axial en la zona central del PTV visto desde los pies del paciente. El PTV (lecho cervicouterino y cadenas pélvicas) se representa en color rojo y en tipo *colorwash*. El contorno rosa representa el recto y el amarillo representa la vejiga. Nótese que la paciente se encuentra en decúbito prono.

Puesto que los volúmenes a irradiar suelen ser más grandes e irregulares que en el caso de la próstata, si se desea una distribución de dosis conformada al PTV el tratamiento, en general, ha de ser más complejo, lo que implica un mayor número de incidencias y segmentos. Igualmente, dada la mayor dificultad de salvaguardar las estructuras críticas, la dosis de prescripción del tratamiento de radioterapia externa suele ser menor y se complementa, normalmente, con braquiterapia³.

Configuración de haces. Para este caso se emplea una configuración de once incidencias, las que se definieron cuando el plan clínico se diseñó. Los haces, así pues, a emplear son:

- Un haz anteroposterior (ángulo de gantry a 0°).

³La braquiterapia es una modalidad de radioterapia consistente en alojar una fuente radiactiva encapsulada en alguna cavidad del paciente. Esta modalidad se caracteriza por un fuerte gradiente de dosis conforme aumenta la distancia a la fuente.

- Dos haces oblicuos anteriores (45° y 315°).
- Cuatro haces laterales ligeramente oblicuos (75° , 105° , 255° y 285°).
- Dos haces oblicuos posteriores (135° y 225°).
- Dos haces posteriores ligeramente oblicuos (165° y 195°).

Órganos de riesgo y restricciones. Puesto que los órganos de riesgo coinciden con los del caso de próstata, las restricciones dadas en QUANTEC pueden consultarse en la tabla 5.1. Sin embargo, añadimos en la tabla 5.2 las restricciones ligadas al intestino delgado, de mayor importancia en estos casos.

Estructura	Parámetro	Dosis/Volumen	Tasa de toxicidad	Efecto de toxicidad
Intestino	$V_{15 \text{ Gy}}$	$< 120 \text{ cc}$	$< 10 \%$	Grado 3
Recto	$V_{45 \text{ Gy}}$	$< 195 \text{ cc}$	$< 10 \%$	Grado 3

Tabla 5.2: Restricciones QUANTEC para intestino delgado. Junto con la tabla 5.1, son las que deben aplicarse a casos ginecológicos.

Estas restricciones deben tenerse en cuenta conjuntamente con el tratamiento de braquiterapia, ya que las dosis de prescripción para el tratamiento de radioterapia externa difícilmente alcanzan los límites aquí propuestos. Es por ello que es de vital importancia reducir las dosis en las estructuras críticas tanto como sea posible, pues esto permite una mayor flexibilidad a la hora de diseñar y ejecutar el tratamiento braquiterápico.

Prescripción. Se tiene únicamente un PTV, sobre el que se prescriben 46 Gy en 23 fracciones, es decir, con un fraccionamiento convencional (2 Gy/fracción).

Parámetros empleados en la optimización. Para la optimización, tanto del plan clínico como del plan SBAP, se han empleado los siguientes parámetros:

- Número de segmentos: 40
- Área mínima del segmento: 16 cm^2
- UMs mínimas de un segmento: 5

Parámetros del *script* SBAP. Se ha seleccionado la siguiente combinación, basada en la experiencia acumulada con diferentes casos similares. Nótese que se emplea la misma combinación que en el caso 1 de próstata.

- Número de capas: 4
- Profundidad hasta la cual se excluye la superficie: 0,5 cm.
- Distancia entre PTV y anillos “_A1”: 0,1 cm.

- Dosis para el objetivo de la capa más interna: 106 % D_{presc} .
- Dosis para el objetivo de la capa más externa: 104 % D_{presc} .
- Dosis para el objetivo del anillo “_A1”: 91 % D_{presc} .
- Dosis para el objetivo del anillo sobre la ROI “TOTAL”: 72,5 % D_{presc} .
- Dosis para el objetivo de la ROI “RESTO”: 45 % D_{presc} .

ROIs a excluir del PTV_UNIF y objetivos añadidos manualmente. Puesto que las regiones de intersección entre los OARs de interés (recto y vejiga, fundamentalmente) y el PTV son considerables, se ha llevado a cabo la siguiente estrategia, que en este tipo de situaciones suele funcionar bastante bien. Se ejecuta el *script* marcando recto y vejiga como estructuras a proteger, de modo que el PTV_UNIF construido excluye a ambas. En este caso no se añade ningún objetivo sobre OARs concretos, pues nos interesa limitar la dosis alrededor de prácticamente todo el PTV. Sin embargo, sí que se añade un objetivo de tipo *constraint* de mínimo DVH (dosis de prescripción al 98 %) sobre el PTV. De esta forma se fuerza a subir algo más la dosis en la zona de intersección del PTV y los OARs. Nótese que, de no incluirse este objetivo, el optimizador tenderá a conformar la isodosis de prescripción en torno al PTV_UNIF.

5.4. Cabeza y cuello

Las localizaciones denominadas “cabeza y cuello” incluyen cánceres desarrollados en nasofaringe, lengua, orofaringe, laringe y tiroides. En estos cánceres la radioterapia se aplica como tratamiento primario o tras cirugía y en posible combinación con quimioterapia.

Estas localizaciones presentan varios problemas técnicos a la hora de diseñar el tratamiento radioterápico. El enorme cambio geométrico que se produce al pasar de cuello a tórax dificulta la generación de distribuciones homogéneas. Además, la alta variabilidad entre casos (forma, tamaño y número de PTVs) y la presencia cercana de varias estructuras de riesgo (médula, parótidas, ojos...) contribuyen a hacer más complejo el diseño de estos tratamientos. De hecho, en no pocas ocasiones no es posible conseguir un plan que cumpla con todos los objetivos propuestos, de modo que debe emitirse un juicio clínico para decidir el plan que se va a administrar. Por todo ello, los casos de cabeza y cuello pueden considerarse como los casos de mayor dificultad a la hora de planificar un tratamiento de IMRT y, por tanto, es necesario un buen nivel de pericia y experiencia del dosimetrista.

En este trabajo presentamos un caso de carcinoma de células escamosas situado en la lengua. Se tienen dos PTVs, el tumor primario (PTV1) y las cadenas ganglionares más cercanas (PTV2). En la figura 5.5 se representa un corte axial del caso en el que se visualizan ambos PTVs.

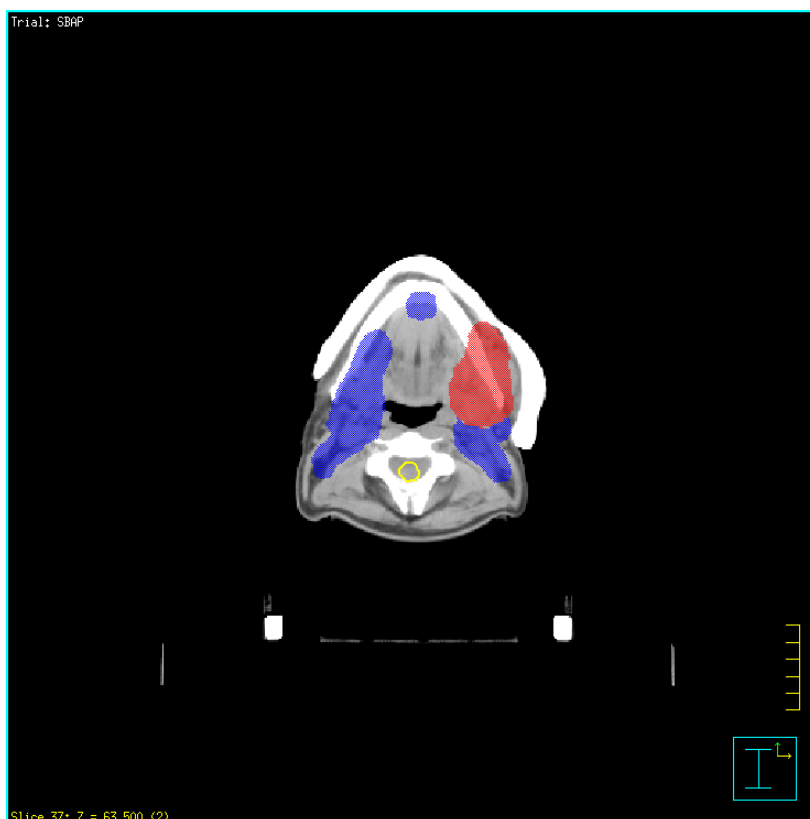


Figura 5.5: Caso de cabeza y cuello: lengua. Corte axial en la zona central del PTV visto desde los pies del paciente. El PTV1 (tumor primario) se representa en color rojo y el PTV2 (cadenas ganglionares) se representa en azul, ambos en *colorwash*. El contorno amarillo representa la médula espinal.

Configuración de haces. Para este caso se emplea una configuración de siete incidencias, las que se definieron cuando el plan clínico se diseñó. Los haces, así pues, a emplear son:

- Un haz anteroposterior (ángulo de gantry a 0°).
- Dos haces laterales ligeramente oblicuos (100° y 260° , 255° y 285°).
- Dos haces posteriores oblicuos (145° y 215°).
- Dos haces posteriores ligeramente oblicuos (170° y 190°).

Este tipo de configuración con varios haces posteriores/oblicuos y alguno anterior es común en estos tratamientos.

Órganos de riesgo y restricciones. En la tabla 5.3 se dan las restricciones QUANTEC relevantes para los tratamientos de estas patologías.

Estructura	Parámetro	Dosis/Volumen	Tasa de toxicidad	Efecto de toxicidad
Médula	D_{max}	50 Gy	0,2%	Mielopatía
Médula	D_{max}	60 Gy	6%	Mielopatía
Médula	D_{max}	69 Gy	50%	Mielopatía
Parótida (bilateral)	D_{mean}	≤ 25 Gy	$< 20\%$	Función salivar $< 25\%$
Parótida (bilateral)	D_{mean}	≤ 39 Gy	$< 50\%$	Función salivar $< 25\%$
Parótida (unilateral)	D_{mean}	≤ 20 Gy	$< 20\%$	Función salivar $< 25\%$
Nervio óptico	D_{max}	< 55 Gy	$< 3\%$	Neuropatía óptica
Nervio óptico	D_{max}	55 – 60 Gy	3 – 7%	Neuropatía óptica
Nervio óptico	D_{max}	> 60 Gy	$> 7 - 20\%$	Neuropatía óptica
Cóclea	D_{mean}	≤ 45 Gy	$< 30\%$	Pérdida audición
Constrictor faríngeo	D_{mean}	≤ 50 Gy	$< 20\%$	Disfagia y aspiración

Tabla 5.3: Restricciones QUANTEC para patologías localizadas en cabeza y cuello.

Resulta especialmente importante limitar la dosis máxima en médula espinal para reducir al mínimo el riesgo de mielopatía y la dosis media en las parótidas para salvaguardar la función salivar del paciente. En nuestro caso, al tratarse de un cáncer de lengua, los nervios ópticos y la cóclea quedan relativamente alejados de la zona de tratamiento, por lo que cumplirán las restricciones sin problemas.

Prescripción. Se prescribe:

- PTV1: 67,5 Gy en 30 fracciones (2,25 Gy/fracción).
- PTV2: 54 Gy en 30 fracciones (1,80 Gy/fracción).

Se trata, por tanto, de un régimen de hipofraccionamiento. Ambos PTVs se irradian de forma integrada o concomitante⁴.

Parámetros empleados en la optimización. Para la optimización, tanto del plan clínico como del plan SBAP, se han empleado los siguientes parámetros:

- Número de segmentos: 35
- Área mínima del segmento: 12 cm²
- UMs mínimas de un segmento: 5

Cabe señalar que se realiza un plan con un número no demasiado alto de segmentos. Esto se hace para acelerar el tratamiento, ya que para determinados pacientes soportar la máscara de inmovilización puede ocasionar una molestia importante y limitar el tiempo del tratamiento -siempre que se siga obteniendo un plan clínicamente aceptable- puede favorecer su comodidad.

⁴En contraposición a un tratamiento integrado, cabe la posibilidad de irradiar PTVs de distinta dosis en distintas fases, lo que se conoce como un tratamiento secuencial. Esto tiene sentido cuando la dosis por fracción es excesivamente alta para el PTV de mayor dosis de prescripción.

Parámetros del *script* SBAP. Puesto que los casos de cabeza y cuello tienen particularidades que les hace diferir esencialmente de la geometría y características de los tratamientos en la zona pélvica vistos hasta ahora, es de esperar que unos buenos valores para los parámetros del *script* sean distintos. Se ha comprobado, por ejemplo, que un número mayor de capas proporciona un resultado mejor respecto a los objetivos de cobertura, conformidad y homogeneidad de los PTVs. Asimismo, en general las profundidades a las que debe tratarse son mucho menores por lo que es más difícil generar grandes caídas de la dosis alrededor de los PTVs. Esto hace que, si no se quiere perjudicar la cobertura de los mismos, la distancia entre PTVs y anillos “_A1” sea algo mayor y la dosis de los objetivos para las ROIs que circuncidan los PTVs sean más altas (menos ambiciosas). Además, es conveniente escoger una dosis superior para el objetivo de la capa más interna de los PTVs en favor de generar más gradiente (aumentando la distancia entre niveles de dosis para cada capa) a la vez que se eleva el nivel de dosis en los volúmenes a tratar. Así, una plantilla de valores escogida tras cierta experimentación con estos casos es la siguiente:

- Número de capas: 8
- Profundidad hasta la cual se excluye la superficie: 0,5 cm.
- Distancia entre PTV y anillos “_A1”: 0,25 cm.
- Dosis para el objetivo de la capa más interna: $108\% D_{presc}$.
- Dosis para el objetivo de la capa más externa: $104\% D_{presc}$.
- Dosis para el objetivo del anillo “_A1”: $92,5\% D_{presc}$.
- Dosis para el objetivo del anillo sobre la ROI “TOTAL”: $75\% D_{presc}$.
- Dosis para el objetivo de la ROI “RESTO”: $55\% D_{presc}$.

Ninguna ROI se marca como órgano de riesgo a excluir del PTV_UNIF.

Objetivos sobre los OARs (manuales). Puesto que no estamos interesados en una caída de dosis igual en todas las direcciones, sino que nos interesa reducir especialmente la dosis en médula y parótidas, añadimos objetivos sobre estos OARs manualmente. En concreto, se añaden los objetivos, con peso 1:

- Médula: $D_{max} = 27,5$ Gy
- Parótida izquierda: $D_{27,5\%} < 24$ Gy
- Parótida derecha: $D_{27,5\%} < 24$ Gy

5.5. Pulmón

En cáncer de pulmón, especialmente cánceres de células no pequeñas, la radioterapia puede emplearse como tratamiento primario o adyuvante en casos de intención radical, también como tratamiento preadyuvante⁵ y como tratamiento paliativo cuando la malignidad está ampliamente extendida. En muchos casos es posible emplear una técnica 3D-CRT en este tipo de tumores, pues suelen tener una geometría relativamente esférica y no es necesario generar concavidades. Sin embargo, en algunos casos especialmente complicados, con varias masas o situadas en zonas muy cercanas a estructuras críticas, es interesante emplear IMRT para limitar la dosis en tejido sano. Igualmente, en tratamientos de SBRT resulta esencial salvaguardar el tejido circundante por debajo de ciertos niveles de dosis, por lo que el empleo de un optimizador está justificado.

Cabe destacar que los tumores en pulmón incluyen una particularidad: la falta de homogeneidad en la densidad de estos volúmenes. Generalmente, el volumen clínico (CTV) coincidirá con la masa de tejido tumoral, de densidad aproximadamente igual a la del agua. Sin embargo, la expansión de estos tejidos con objetivo de tener en cuenta las incertidumbres asociadas a la repetibilidad del posicionamiento del paciente (PTV) o tener en cuenta el movimiento del tumor (ITV), suelen contener pulmón sano, que normalmente tiene densidad prácticamente igual a la del aire. Esto hace que la homogeneidad en el PTV sea muy difícil de conseguir si no se “engaña” al optimizador de alguna forma.

En este trabajo se ha realizado el siguiente procedimiento para optimizar. Antes de lanzar la optimización, se sobrescribe la densidad de todo el PTV y se le da densidad 1 g/cm^3 . Se lanza la optimización con este cambio artificial. Cuando la optimización concluye, se revierte el cambio y se recalcula la dosis, sin volver a optimizar. Cuando se hace esto, la dosis sobre la parte del PTV con densidad aire decae claramente. Sin embargo, el concepto de PTV o ITV consiste en considerar la posible falta de precisión geométrica o el movimiento del tumor, por lo que la situación real consistiría en “desplazar” el tumor a una posición diferente y recalcular en esa nueva situación. Lo que se consigue al optimizar con todo el PTV con densidad parecida a la del tumor es que en esta situación de tumor “desplazado” siga llevándose la misma dosis que en la situación inicial (aunque ahora la zona que abandona el tumor y pasa a tener densidad aire reciba, sobre el papel, una dosis inferior).

Cabe señalar que esta estrategia, sin embargo, no es estrictamente necesaria y podría haberse presentado el mismo trabajo sin llevar a cabo este procedimiento. Sin embargo, como el caso clínico fue planificado siguiendo esta idea, se ha hecho lo mismo con el plan obtenido con nuestro *script*.

Así pues, se presenta un caso con dos masas (PTVs) separadas en el pulmón derecho, con igual dosis de prescripción, una situada cerca del corazón y la otra en la parrilla costal. En la figura 5.6 se presenta un corte axial de este caso que incluye los dos PTVs.

⁵Con intención de hacer encoger al tumor antes de una posterior cirugía.

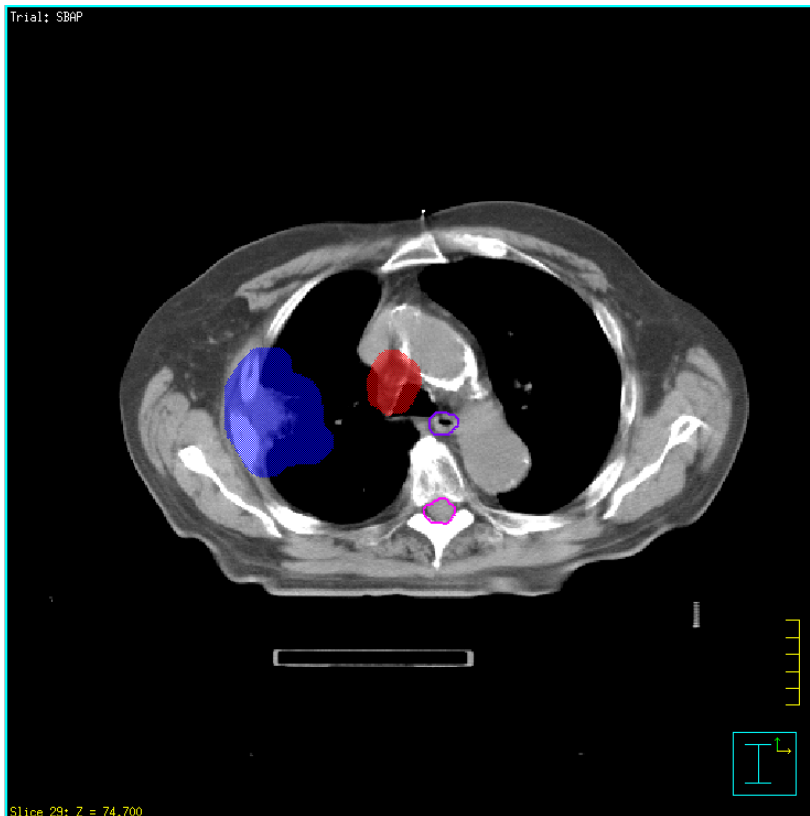


Figura 5.6: Caso de cáncer de pulmón. Corte axial visto desde pies. El PTV1 se representa en color rojo y el PTV2 en color azul, ambos en tipo *colorwash*. Los dos se localizan en el pulmón derecho del paciente. El contorno rosa representa la médula espinal y el morado la parte baja del esófago.

Configuración de haces. Se emplean cinco haces evitando entradas demasiado lejanas, es decir, haces laterales desde el lado derecho. Las incidencias concretas son:

- Un haz anterior ligeramente oblicuo (ángulo de gantry a 20°).
- Dos haces laterales izquierdos oblicuos (240° y 335°).
- Un haz posterior (180°).
- Un haz posterior ligeramente oblicuo (155°).

Órganos de riesgo y restricciones. En estos casos se incluyen las estructuras críticas contenidas en el tórax. Pueden observarse en la tabla 5.4 las restricciones QUANTEC de interés en cáncer de pulmón.

Las restricciones asociada al pulmón debe evaluarse sobre la parte sana del órgano, es decir, excluyendo los volúmenes a irradiar. No obstante, debe entenderse que a veces

Estructura	Parámetro	Dosis/Volumen	Tasa de toxicidad	Efecto de toxicidad
Corazón	D_{mean}	< 26 Gy	< 15 %	Pericarditis
Corazón	$V_{30\text{ Gy}}$	< 46 %	< 15 %	Pericarditis
Corazón	$V_{25\text{ Gy}}$	< 10 %	< 1 %	Mortalidad a largo plazo
Esófago	D_{mean}	< 34 Gy	5 – 20 %	Toxicidad grado 3+
Esófago	$V_{35\text{ Gy}}$	< 50 %	< 30 %	Toxicidad grado 2+
Esófago	$V_{50\text{ Gy}}$	< 40 %	< 30 %	Toxicidad grado 2+
Esófago	$V_{70\text{ Gy}}$	< 20 %	< 30 %	Toxicidad grado 2+
Pulmón	$V_{20\text{ Gy}}$	< 30 %	< 15 %	Neumonitis sintomática
Pulmón	D_{mean}	7 Gy	5 %	Neumonitis sintomática
Pulmón	D_{mean}	13 Gy	10 %	Neumonitis sintomática
Pulmón	D_{mean}	20 Gy	20 %	Neumonitis sintomática
Pulmón	D_{mean}	24 Gy	30 %	Neumonitis sintomática
Pulmón	D_{mean}	27 Gy	40 %	Neumonitis sintomática

Tabla 5.4: Restricciones QUANTEC para órganos de riesgo en tórax, aplicables a los casos de cáncer de pulmón.

simplemente no es posible conseguir estos objetivos porque no puede hacerse descender la dosis lo suficiente en las zonas de pulmón anexas a los PTVs.

Prescripción. Se tienen dos PTVs disjuntos con igual prescripción: 66 Gy en 33 fracciones (2 Gy/fracción).

Parámetros empleados en la optimización. Se emplean los parámetros ya fijados en el plan clínico:

- Número de segmentos: 30
- Área mínima del segmento: 20 cm²
- UMs mínimas de un segmento: 5

Parámetros del *script* SBAP. Se han empleado parámetros similares a los de próstata o ginecológicos. Simplemente se favorece algo más la homogeneidad estrechando la diferencia entre las dosis de los objetivos de la capa más interna y la capa más externa.

- Número de capas: 4
- Profundidad hasta la cual se excluye la superficie: 0,5 cm.
- Distancia entre PTV y anillos “_A1”: 0,1 cm.
- Dosis para el objetivo de la capa más interna: 105,5 % D_{presc} .
- Dosis para el objetivo de la capa más externa: 105 % D_{presc} .

- Dosis para el objetivo del anillo “_A1”: 91 % D_{presc} .
- Dosis para el objetivo del anillo sobre la ROI “TOTAL”: 72,5 % D_{presc} .
- Dosis para el objetivo de la ROI “RESTO”: 45 % D_{presc} .

ROIs a excluir del PTV_UNIF y objetivos añadidos manualmente. En este caso no se añade ningún objetivo sobre OARs concretos, pues nos interesa limitar la dosis alrededor de prácticamente todo el PTV. Tampoco se ha marcado ninguna ROI como órgano de riesgo a excluir del PTV_UNIF.

Parte III

Resultados y discusión

Capítulo 6

Resultados

6.1. Próstata. Casos clínicos.

6.1.1. Caso 1

Funcionamiento del *script*

En la figura 6.1 se observa el resultado final de la generación de volúmenes que realiza nuestro *script*, según lo especificado en la sección 4.3. Como puede verse, se han generado cuatro capas en torno al volumen PTV_UNIF, consistente en el PTV original menos la estructura del recto. Sobre él, se genera un anillo (PTV_A1) y el volumen TOTAL, al que se le hace otro anillo (TOTAL_A1). El resto del cuerpo del paciente se queda como volumen RESTO y se generan los objetivos correspondientes.

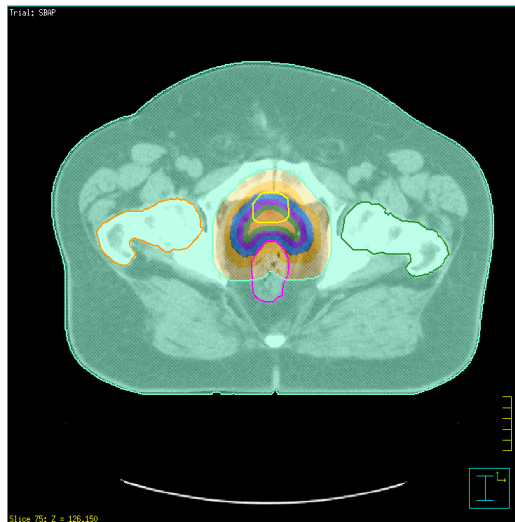


Figura 6.1: Caso 1. Volúmenes generados por el *script* SBAP, representados en *colorwash*. Puede compararse con la figura 5.2 para observar las capas generadas evitando el recto, los anillos rodeando al PTV y el volumen RESTO.

Comparación de curvas de isodosis

En la figura 6.2 se proporciona una comparación entre las curvas de isodosis obtenidas con nuestro método (etiquetado como SBAP) y las curvas obtenidas con el plan clínico.

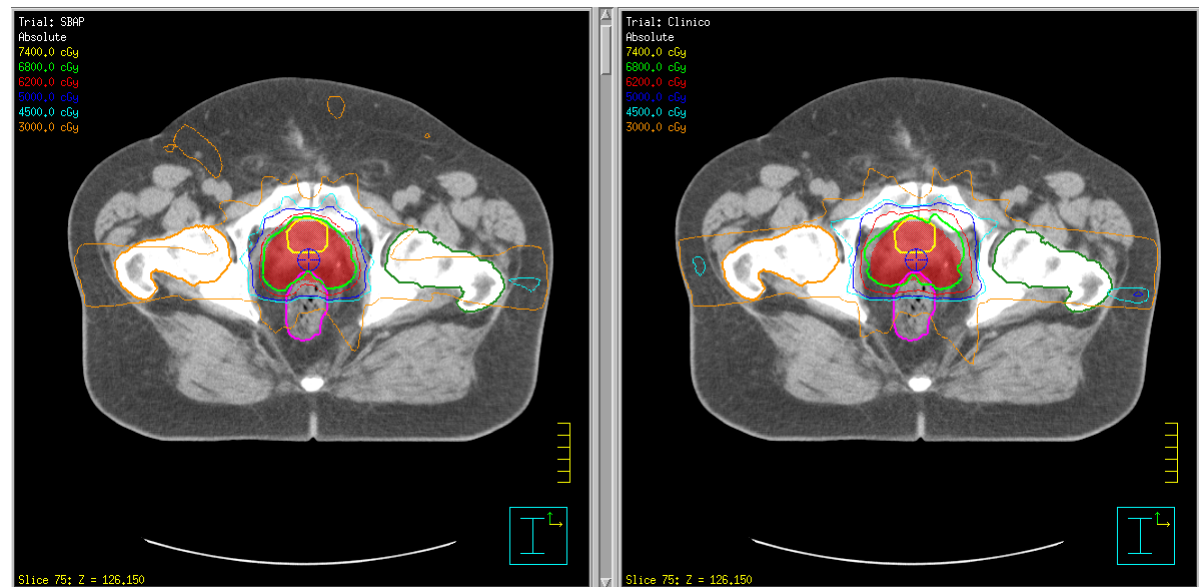


Figura 6.2: Caso 1. Comparación de curvas de isodosis en un plano axial. (Izquierda): Plan con SBAP. (Derecha): Plan clínico. La línea verde se corresponde con la dosis de prescripción.

Histograma Dosis-Volumen

En la figura 6.3 se representa la comparación entre los histogramas dosis-volumen de ambos planes para las estructuras de interés. Se añade, igualmente la representación del volumen resultante de restar al PTV el recto. Puede observarse una ampliación de la zona de caída de las curvas PTV y PTV-RECTO en la figura 6.4, con objeto de evaluar qué ocurre en cada caso en la zona de intersección entre PTV y recto.

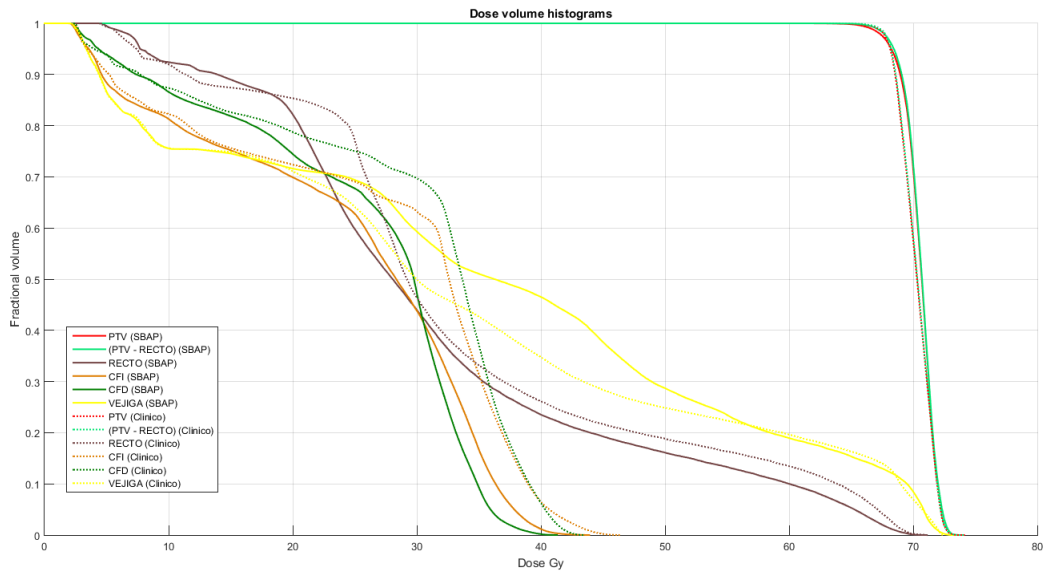


Figura 6.3: Caso 1. Histogramas dosis-volumen para los volúmenes de interés.

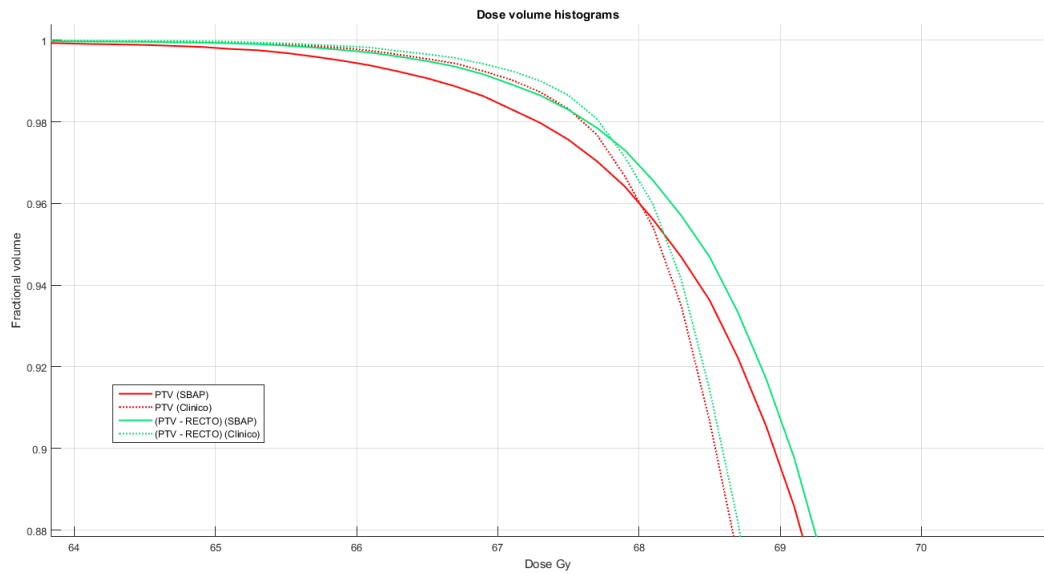


Figura 6.4: Caso 1. Ampliación de la comparación entre DVHs en la zona de caída de la curva DVH de PTV y PTV-RECTO.

Índices de calidad de los planes

En la tabla 6.1 se da una comparación entre los resultados obtenidos en algunos puntos del DVH del PTV, y los índices de homogeneidad y conformación. Esta información sobre la calidad del plan debe completarse con la dosis sobre los órganos de riesgo a considerar.

Plan	V_{PTV} a D_{presc}	D_{max} (Gy)	D_{mean} (Gy)	HI	CI
SBAP	96,02 %	73,7	70,6	0,076	0,892
Clínico	96,07 %	74,1	70,4	0,069	0,811

Tabla 6.1: Caso 1. Métricas obtenidas para el PTV. Se da el porcentaje de volumen que cubre la dosis de prescripción (debería ser mayor del 95 %), la dosis máxima en el PTV, la dosis media en el PTV y los índices de homogeneidad (HI) y conformación (CI) para ambos planes.

6.1.2. Caso 2

Funcionamiento del *script*

En la figura 6.5 se observa el resultado final de la generación de volúmenes que realiza nuestro *script* ahora. La principal diferencia respecto al caso anterior está en el PTV2. Ahora, se genera un PTV2_UNIF excluyendo las zonas dentro del PTV1 y sus anillos. Esta ROI generada, se divide a su vez en otras cuatro capas y se generan sus anillos excluyendo las zonas ya ocupadas por otras ROIs.

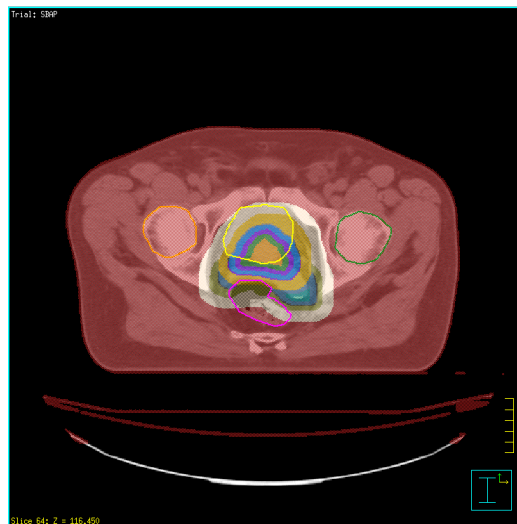


Figura 6.5: Caso 2. Volúmenes generados por el *script* SBAP, representados en *colorwash*. Puede compararse con la figura 5.3.

Comparación de curvas de isodosis

En la figura 6.6 se proporciona una comparación entre las curvas de isodosis obtenidas con nuestro método (etiquetado como SBAP) y las curvas obtenidas con el plan clínico.

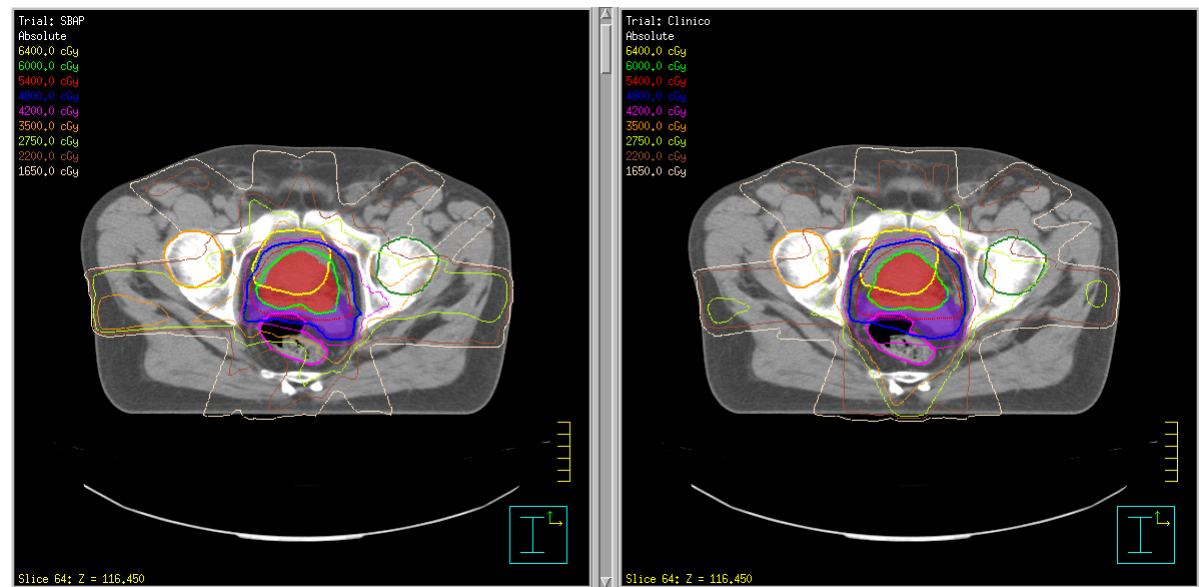


Figura 6.6: Caso 2. Comparación de curvas de isodosis en un plano axial. (Izquierda): Plan con SBAP. (Derecha): Plan clínico. La línea verde se corresponde con la dosis de prescripción del PTV1 y la línea azul, con la del PTV2.

Histograma Dosis-Volumen

En la figura 6.7 se representa la comparación entre los histogramas dosis-volumen de ambos planes para las estructuras de interés.

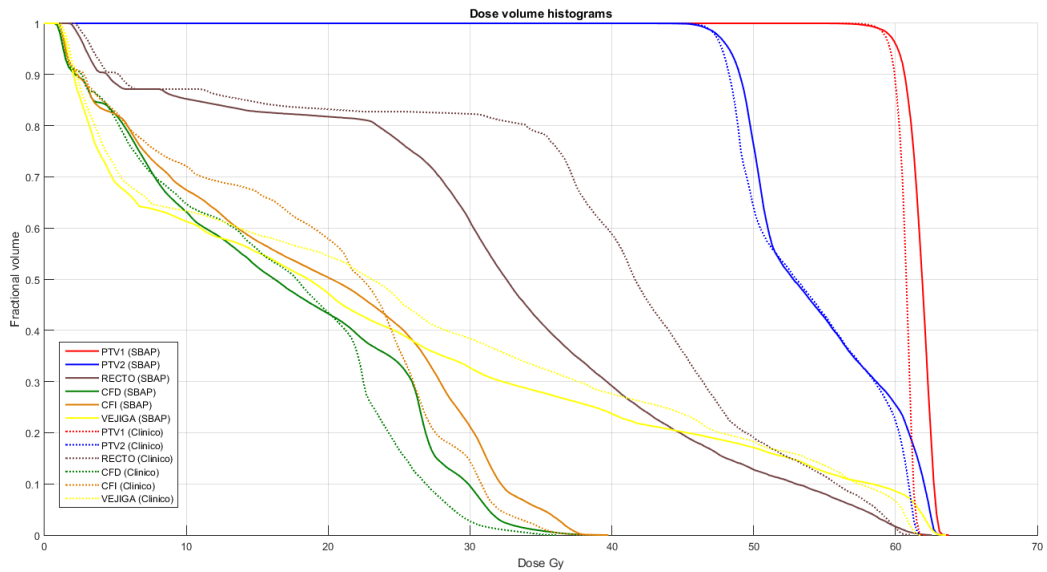


Figura 6.7: Caso 2. Histogramas dosis-volumen para los volúmenes de interés.

Índices de calidad de los planes

En la tabla 6.2 se da una comparación entre los resultados obtenidos en algunos puntos del DVH del PTV, y los índices de homogeneidad y conformación. Esta información sobre la calidad del plan debe completarse con la dosis sobre los órganos de riesgo a considerar. Los índices de conformación y homogeneidad se calculan considerando sólo el PTV de mayor dosis (PTV1).

Plan	V_{PTV} a D_{presc}	D_{max} (Gy)	D_{mean} (Gy)	HI	CI
SBAP-PTV1	95,96 %	63,7	61,8	0,057	0,888
Clínico-PTV1	88,13 %	62,1	60,8	0,039	0,858
SBAP-PTV2	96,04 %	63,5	54,6		
Clínico-PTV2	92,98 %	61,7	54,1		

Tabla 6.2: Caso 2. Métricas obtenidas para los PTVs. Se da el porcentaje de volumen que cubre la dosis de prescripción (debería ser mayor del 95 %), la dosis máxima en el PTV, la dosis media en el PTV y los índices de homogeneidad (HI) y conformación (CI) para ambos planes.

6.2. Ginecológicos. Caso clínico

Funcionamiento del *script*

De modo similar a los casos vistos en próstata, en la figura 6.8 se observa el resultado final de la generación de volúmenes que realiza nuestro *script*, según lo especificado en la sección 4.3. Como puede verse, se han generado cuatro capas en torno al volumen PTV_UNIF, consistente en el PTV original menos las estructuras de recto y vejiga. Sobre él, se genera un anillo (PTV_A1) y el volumen TOTAL, al que se le hace otro anillo (TOTAL_A1). El resto del cuerpo del paciente se queda como volumen RESTO y se generan los objetivos correspondientes.



Figura 6.8: Caso ginecológico. Volúmenes generados por el *script* SBAP, representados en *colorwash*. Puede compararse con la figura 5.4 para observar las capas generadas evitando el recto, los anillos rodeando al PTV y el volumen RESTO.

Comparación de curvas de isodosis

En la figura 6.9 se proporciona una comparación entre las curvas de isodosis obtenidas con nuestro método (etiquetado como SBAP) y las curvas obtenidas con el plan clínico en un plano axial.

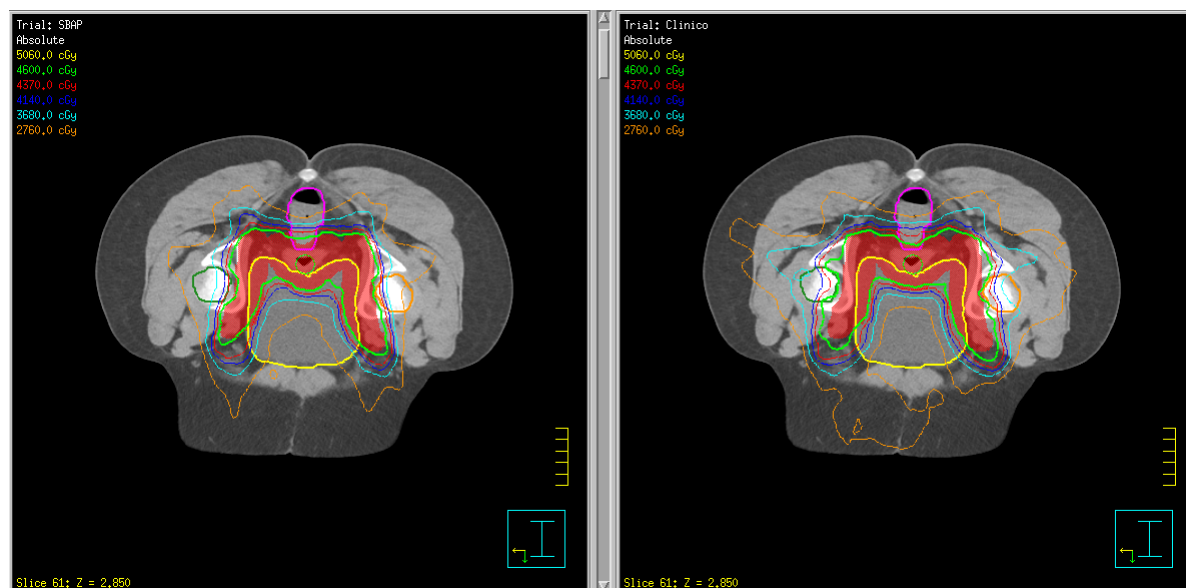


Figura 6.9: Caso ginecológico. Comparación de curvas de isodosis en un plano axial. (Izquierda): Plan con SBAP. (Derecha): Plan clínico. La línea verde se corresponde con la dosis de prescripción.

Como el eje largo del tumor, en este caso, se encuentra en la dirección craneo-caudal, se muestra asimismo una comparativa de curvas de isodosis entre ambos planes en un corte coronal en la figura 6.10, donde puede verse q.

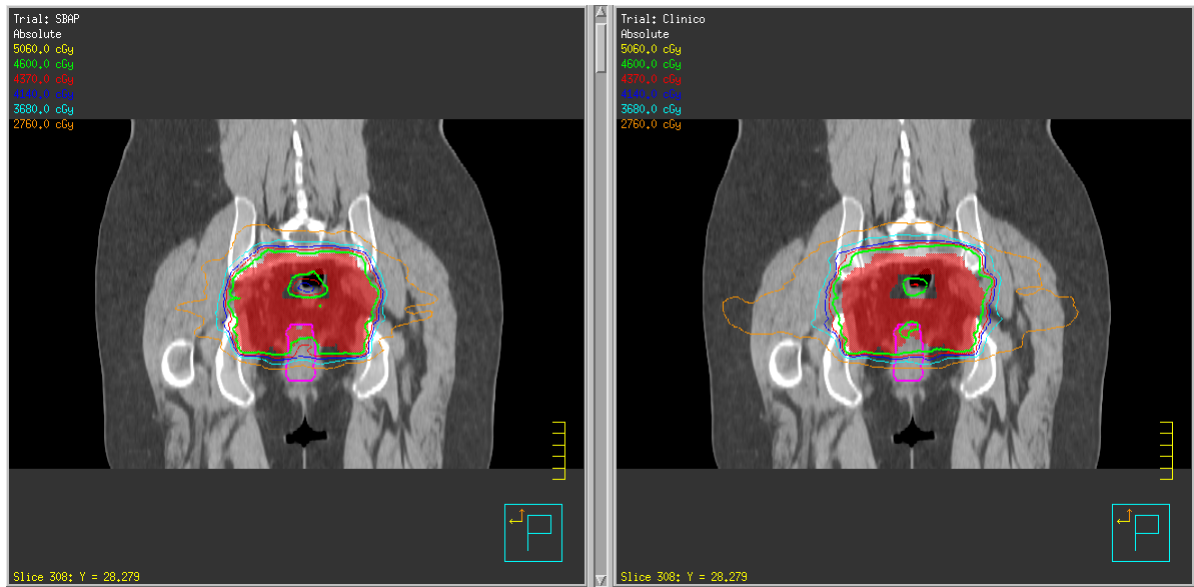


Figura 6.10: Caso ginecológico. Comparación de curvas de isodosis en un plano coronal. (Izquierda): Plan con SBAP. (Derecha): Plan clínico. La línea verde se corresponde con la dosis de prescripción.

Histograma Dosis-Volumen

En la figura 6.11 se representa la comparación entre los histogramas dosis-volumen de ambos planes para las estructuras de interés.

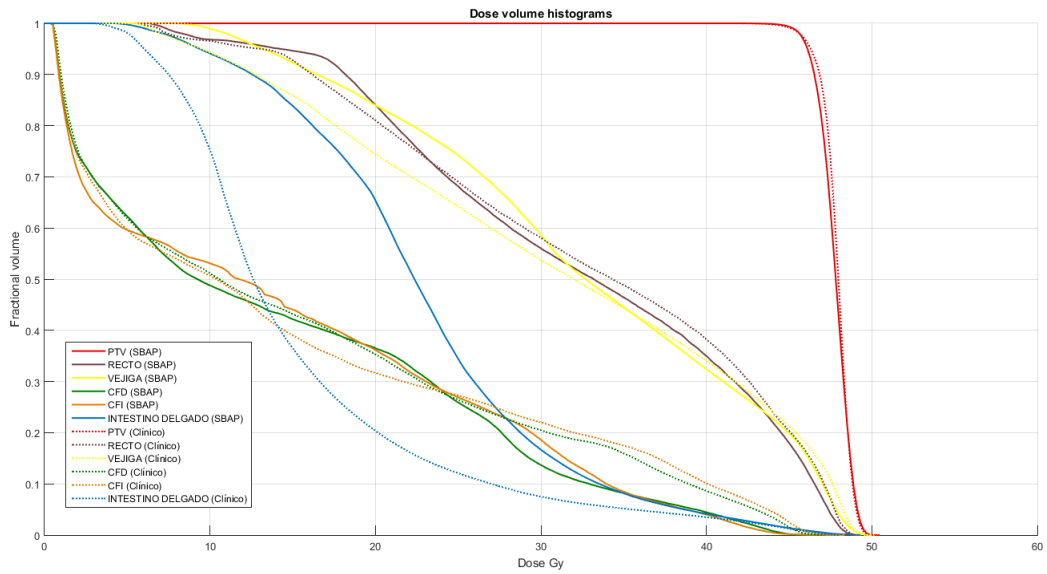


Figura 6.11: Caso ginecológico. Histogramas dosis-volumen para los volúmenes de interés.

Índices de calidad de los planes

En la tabla 6.3 se da una comparación entre los resultados obtenidos en algunos puntos del DVH del PTV, y los índices de homogeneidad y conformación. Esta información sobre la calidad del plan debe completarse con la dosis sobre los órganos de riesgo a considerar.

Plan	V_{PTV} a D_{presc}	D_{max} (Gy)	D_{mean} (Gy)	HI	CI
SBAP	95,88 %	50,3	47,9	0,078	0,852
Clínico	96,64 %	50,5	48,0	0,076	0,726

Tabla 6.3: Caso ginecológico. Métricas obtenidas para el PTV. Se da el porcentaje de volumen que cubre la dosis de prescripción (debería ser mayor del 95 %), la dosis máxima en el PTV, la dosis media en el PTV y los índices de homogeneidad (HI) y conformación (CI) para ambos planes.

6.3. Cabeza y cuello. Caso clínico.

Funcionamiento del *script*

De nuevo, se muestran los volúmenes que genera el *script* en este caso, con las capas concéntricas en cada PTV, los anillos particulares de cada uno y el anillo total. Esto se muestra en la figura 6.12.



Figura 6.12: Caso de cabeza y cuello. Volúmenes generados por el *script* SBAP, representados en *colorwash*. Puede compararse con la figura 5.5 para observar las capas generadas, los anillos de cada PTV (blanco y rojo, respectivamente) y el anillo total (verde), además del volumen RESTO (morado).

Comparación de curvas de isodosis

En la figura 6.13 se proporciona una comparación entre las curvas de isodosis obtenidas con nuestro método (etiquetado como SBAP) y las curvas obtenidas con el plan clínico en un plano axial.

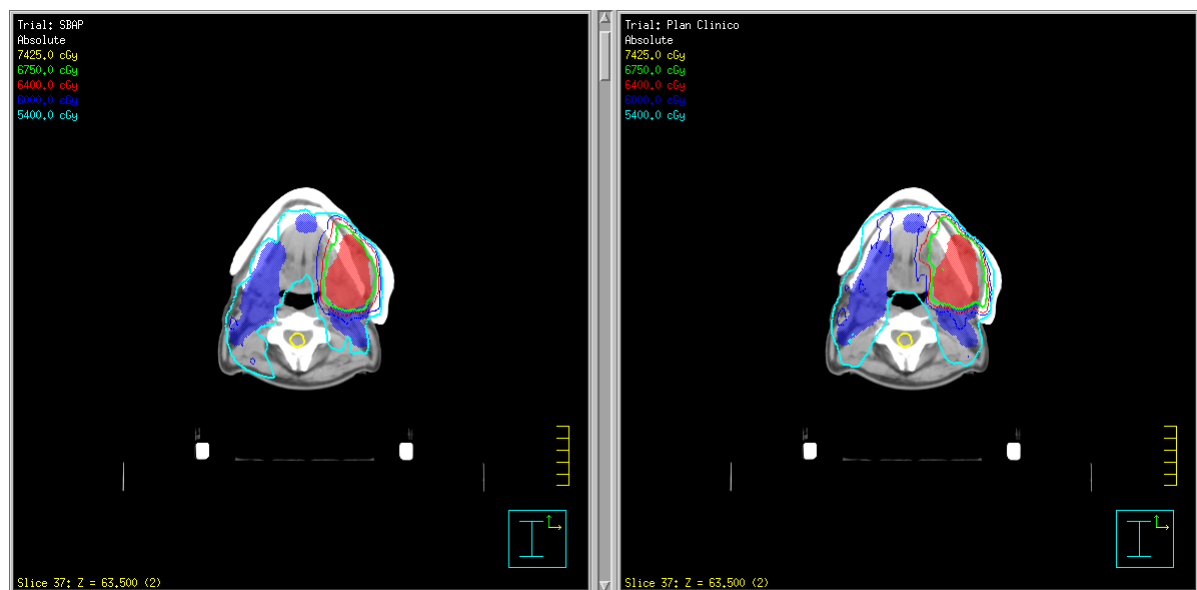


Figura 6.13: Caso de cabeza y cuello. Comparación de curvas de isodosis en un plano axial. (Izquierda): Plan con SBAP. (Derecha): Plan clínico. La línea verde se corresponde con la dosis de prescripción más alta (PTV1) y la línea celeste con la dosis de prescripción más baja (PTV2).

Igualmente, es de interés visualizar las curvas de isodosis en un plano coronal, puesto que se irradian las cadenas ganglionares, que se extienden en sentido craneo caudal. Esto se muestra en la figura 6.14.

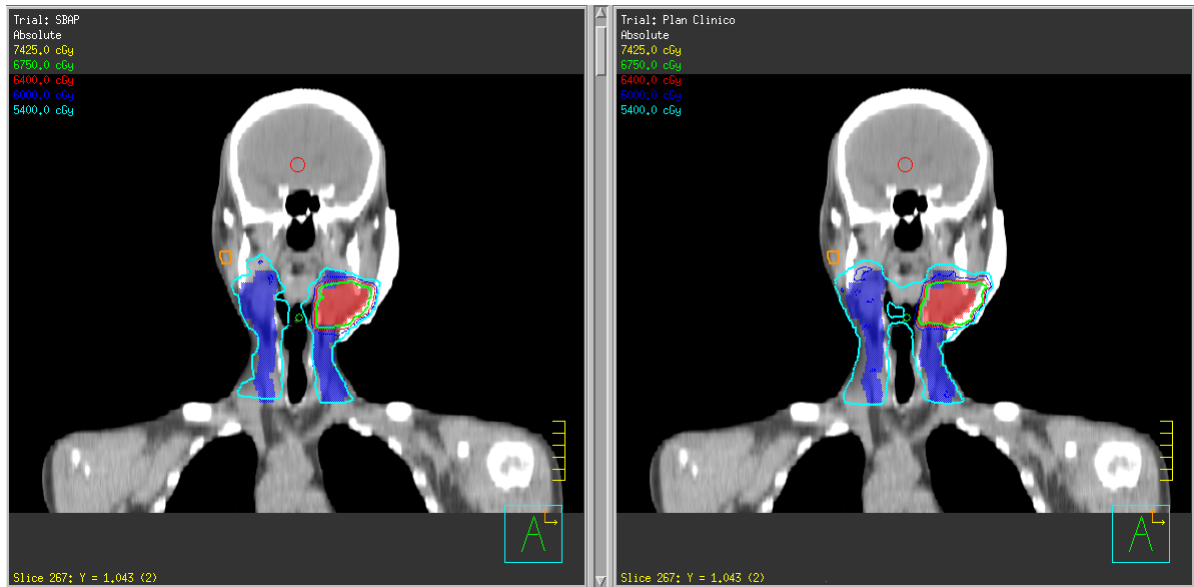


Figura 6.14: Caso de cabeza y cuello. Comparación de curvas de isodosis en un plano coronal. (Izquierda): Plan con SBAP. (Derecha): Plan clínico. La línea verde se corresponde con la dosis de prescripción más alta (PTV1) y la línea celeste con la dosis de prescripción más baja (PTV2).

Histograma Dosis-Volumen

En la figura 6.15 se representa la comparación entre los histogramas dosis-volumen de ambos planes para las estructuras de interés.

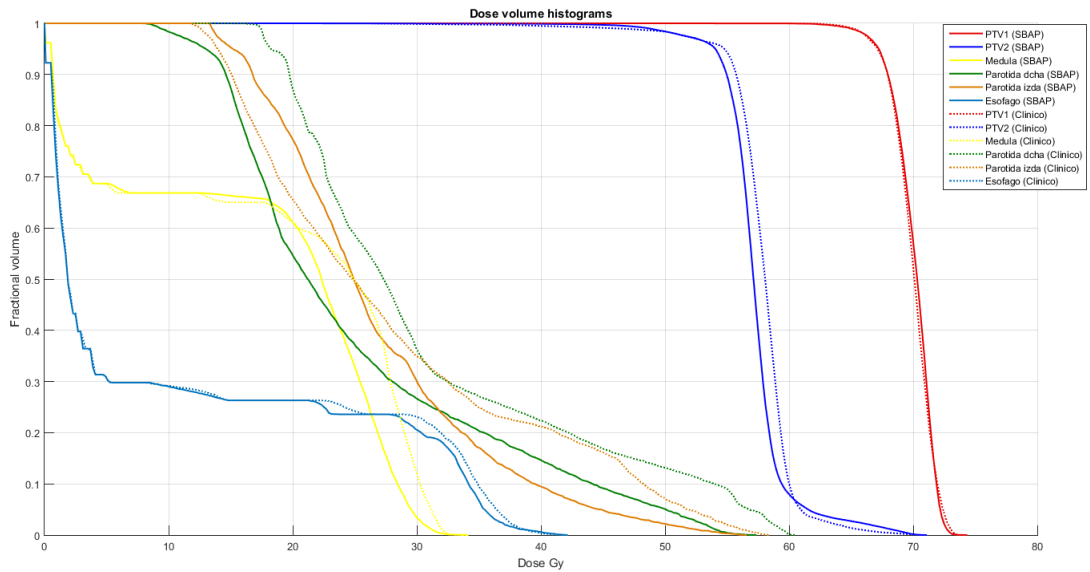


Figura 6.15: Caso de cabeza y cuello. Histogramas dosis-volumen para los volúmenes de interés.

Índices de calidad de los planes

En la tabla 6.4 se da una comparación entre los resultados obtenidos en algunos puntos del DVH del PTV, y los índices de homogeneidad y conformación. Esta información sobre la calidad del plan debe completarse con la dosis sobre los órganos de riesgo a considerar. Los índices de conformación y homogeneidad se calculan considerando sólo el PTV de mayor dosis (PTV1).

Plan	V_{PTV} a D_{presc}	D_{max} (Gy)	D_{mean} (Gy)	HI	CI
SBAP-PTV1	93,43 %	74,3	70,2	0,093	0,630
Clínico-PTV1	93,27 %	73,9	70,1	0,098	0,590
SBAP-PTV2	95,14 %	70,9	57,4		
Clínico-PTV2	96,05 %	71,1	57,9		

Tabla 6.4: Caso de cabeza y cuello. Métricas obtenidas para los PTVs. Se da el porcentaje de volumen que cubre la dosis de prescripción (debería ser mayor del 95%), la dosis máxima en el PTV, la dosis media en el PTV y los índices de homogeneidad (HI) y conformación (CI) para ambos planes.

6.4. Pulmón. Caso clínico.

Funcionamiento del *script*

En la figura 6.16 se observa el resultado final de la generación de volúmenes que realiza nuestro *script* en el caso de pulmón. Como los PTVs son disjuntos y separados, los anillos individuales no se cortan, pero sí que el anillo total acaba uniéndose.

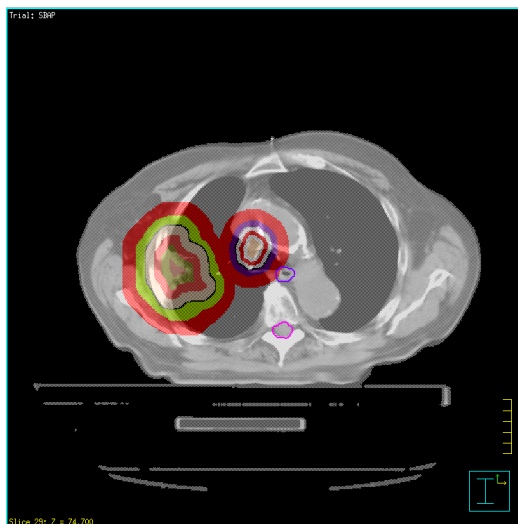


Figura 6.16: Caso 2. Volúmenes generados por el *script* SBAP, representados en *color-wash*. Puede compararse con la figura 5.6.

Comparación de curvas de isodosis

En la figura 6.6 se proporciona una comparación entre las curvas de isodosis obtenidas con nuestro método (etiquetado como SBAP) y las curvas obtenidas con el plan clínico.

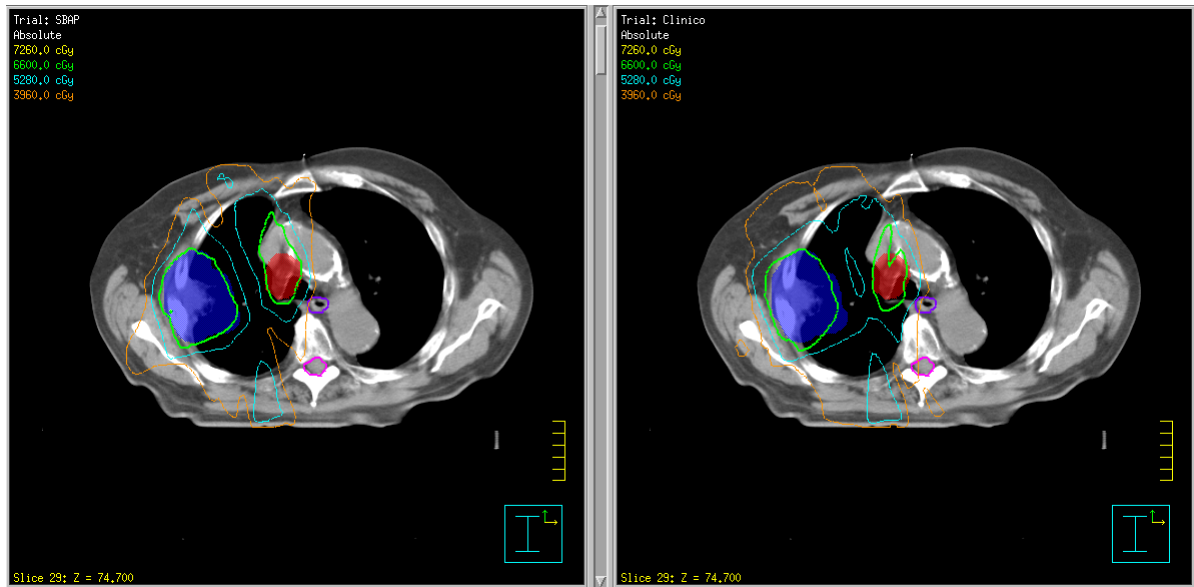


Figura 6.17: Caso de pulmón. Comparación de curvas de isodosis en un plano axial. (Izquierda): Plan con SBAP. (Derecha): Plan clínico. La línea verde se corresponde con la dosis de prescripción para ambos PTVs.

Histograma Dosis-Volumen

En la figura 6.18 se representa la comparación entre los histogramas dosis-volumen de ambos planes para las estructuras de interés.

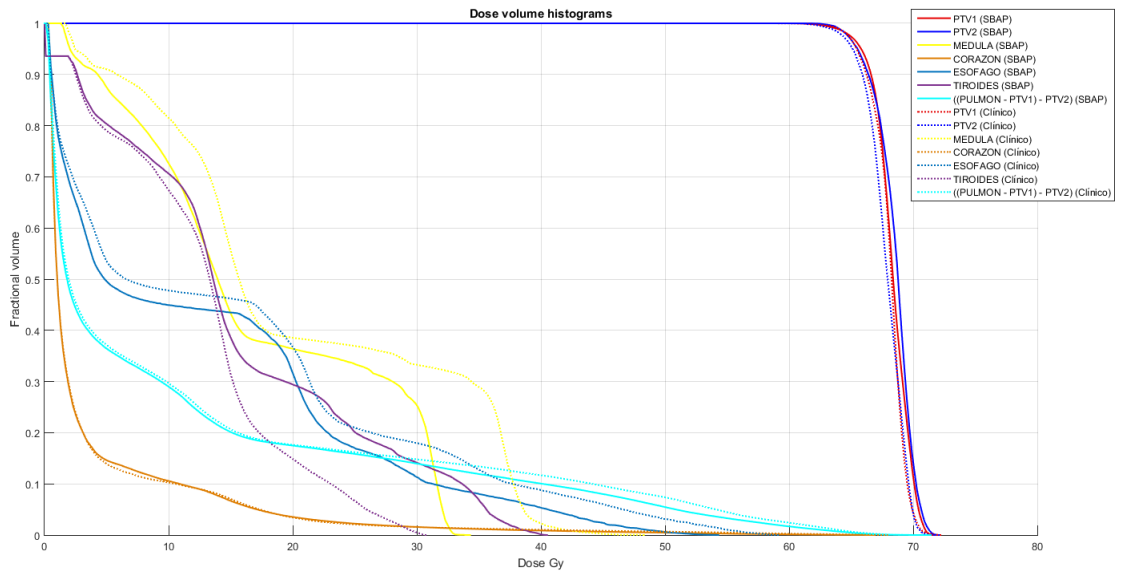


Figura 6.18: Caso de pulmón. Histogramas dosis-volumen para los volúmenes de interés.

Índices de calidad de los planes

En la tabla 6.5 se da una comparación entre los resultados obtenidos en algunos puntos del DVH del PTV, y los índices de homogeneidad y conformación. Esta información sobre la calidad del plan debe completarse con la dosis sobre los órganos de riesgo a considerar. El índice de conformación se calcula ahora considerando la unión de ambos PTVs pues no podemos separar de forma sencilla y rigurosa el volumen que ocupa la línea de isodosis de prescripción. Sin embargo, al ser volúmenes disjuntos sí puede obtenerse el índice de homogeneidad para cada PTV.

Plan	V_{PTV} a D_{presc}	D_{max} (Gy)	D_{mean} (Gy)	HI	CI
SBAP-PTV1	94,10 %	71,9	68,4	0,090	0,798
Clínico-PTV1	91,64 %	72,3	68,2	0,085	0,754
SBAP-PTV2	92,43 %	72,1	68,6	0,094	
Clínico-PTV2	89,11 %	71,7	67,9	0,090	

Tabla 6.5: Caso de pulmón. Métricas obtenidas para los PTVs. Se da el porcentaje de volumen que cubre la dosis de prescripción (debería ser mayor del 95 %), la dosis máxima en el PTV, la dosis media en el PTV y los índices de homogeneidad (HI) y conformación (CI) para ambos planes.

Capítulo 7

Discusión y conclusiones

7.1. Análisis de resultados

En lo que sigue analizamos los resultados obtenidos en los casos clínicos presentados desde una perspectiva comparativa entre el plan producido por el algoritmo SBAP y el planificado por radiofísicos de amplia experiencia, denominado plan clínico. Se analizan las particularidades para cada patología presentada, en primer lugar, para luego establecer conclusiones acerca de un uso general del algoritmo aquí presentado.

Próstata. El algoritmo se ha probado y utilizado en la práctica clínica fundamentalmente para esta patología, con un número de casos de en torno a 60 planificados actualmente. Se comprueba la tendencia que muestran los dos casos clínicos presentados en este trabajo:

1. En los casos con un sólo PTV, la ejecución del algoritmo produce, tras una sola optimización, planes cuyas curvas de isodosis siguen la curvatura del recto. Es bastante frecuente, cuando la planificación se hace de forma manual, tener que generar dos ROIs consistentes en *lobulillos* de próstata que sobresalen alrededor del recto para exigirles un objetivo de dosis mínima y guiar al optimizador a cubrir esas zonas. Esto se evita con la aplicación del algoritmo SBAP, que ya consigue esa curvatura como puede verse en la figura 6.2. Se observa, además, que añadiendo manualmente los objetivos especificados para el recto, se consigue una reducción de la dosis integral en el mismo (véase el histograma de la figura 6.3), consiguiéndose sin mucho esfuerzo en la mayoría de los casos una curva por debajo del punto $D_{40\%} = 40$ Gy. En la figura 6.4 se observa más nítidamente, además, que la distancia entre la curva DVH para el PTV y para el volumen resultante de restar el recto al PTV se ensancha. Esto significa que se consigue una protección más eficiente del recto al disminuir la dosis principalmente sobre las regiones de intersección entre PTV y recto. Finalmente, observando la tabla 6.1 puede observarse que el plan SBAP consigue prácticamente el mismo nivel de cubrimiento que el plan clínico pero con una conformación bastante superior -a costa de una homogeneidad ligeramente inferior-.

2. La misma tendencia del primer caso puede observarse en el segundo, con la particularidad añadida de tener que trabajar con dos volúmenes. Mientras en una planificación manual debe decidirse cómo gestionar las intersecciones de ambos volúmenes y el gradiente de dosis que debe producirse conforme nos acercamos del PTV1 al PTV2, con el sistema SBAP esto se hace de forma automatizada y el proceso de cara al usuario es exactamente el mismo que en el caso más simple de un solo PTV. Puede observarse en la figura 6.6 como, de nuevo, las líneas de isodosis (de las dos dosis de prescripción presentes en este caso) se conforman mejor en el plan SBAP que en el plan clínico a los PTVs correspondientes. Esto se corrobora con el valor de CI dado en la tabla 6.2¹, con, de nuevo, la contrapartida de una homogeneidad algo menor. Sin embargo, como puede apreciarse en el histograma de la figura 6.7, la reducción de la dosis en recto y vejiga es considerable, aun sin añadir un objetivo específico para este último órgano. Es decir, simplemente la generación de las ROIs y objetivos de los anillos y el volumen RESTO ya contribuye a una mayor caída de dosis en las inmediaciones de los PTVs. Evidentemente, la mayor diferencia en el recto responde al hecho de haber añadido objetivos sobre este órgano para, precisamente, darle prioridad a su protección.

Ginecológicos. Tal y como se explicó en la sección 5.3, en el caso aquí propuesto de localizaciones ginecológicas se seleccionaron tanto recto como vejiga como órganos de riesgo a evitar en el PTV_UNIF y, posteriormente, se incluyó un objetivo manual de dosis mínima sobre el PTV completo (incluyendo las intersecciones con estos dos órganos). Se ha decidido presentar este procedimiento para ilustrar la versatilidad que ofrece el algoritmo SBAP: no sólo puede aplicarse del modo habitual aquí programado, sino que está abierto a posibles innovaciones por parte del usuario. Esta manera de proceder crea capas cuya forma reproducen las curvaturas con las que recto y vejiga invaden el PTV por lo que se pide al optimizador que las líneas de isodosis recreen estas mismas curvaturas. Con el objetivo de dosis mínima se fuerza a que en las intersecciones el optimizador aumente la dosis hasta llegar a la dosis de prescripción. Como puede observarse en las figuras 6.9 y 6.14, el resultado es similar al que se obtiene en los casos de próstata: la conformación de la línea de isodosis de prescripción al PTV es bastante apreciable. Igualmente, puede verse en el histograma de la figura 6.11 cómo se consigue limitar las dosis altas recto, vejiga y cabezas femorales respecto al plan clínico. La dosis en intestino delgado podría reducirse añadiendo un objetivo manualmente sobre este órgano, tal y como sí se hizo en el plan clínico. Una vez más, puede observarse en la tabla 6.3 cómo se consiguen resultados muy similares en todos los parámetros excepto uno: el índice de conformación es significativamente superior para el plan SBAP.

Cabeza y cuello. Tal y como se expuso en la sección 5.4, las particularidades del conjunto de patologías englobadas bajo la categoría de cabeza y cuello son considerables. En muchos casos es tremendamente complicado obtener planes que cumplan con todos los

¹Recordemos, de nuevo, que en los casos de múltiples PTVs definimos el CI considerando sólo el PTV de dosis más alta.

objetivos clínicos propuestos, por lo que es necesario tomar una decisión de compromiso y escoger hacia qué objetivo debe orientarse el diseño del plan. Los cambios geométricos en la anatomía al nivel de la clavícula hacen complicada la elección de segmentos y la cantidad y cercanía de los órganos de riesgo a los PTVs dificultan la obtención de planes con distribuciones de dosis sobre los PTVs homogéneas y uniformes. Esto se ve además acuciado por el frecuente hecho de que el paciente suele tener graves molestias, por lo que el tiempo de tratamiento total es un factor a considerar. Es por ello que el listón para evaluar la calidad de los planes en estas localizaciones debe relajarse. También debe observarse que esta dificultad se traduce en la necesidad de una mayor habilidad del dosimetrista, además de un gran consumo de trabajo y tiempo hasta obtener un plan aceptable. Por otra parte, es necesario escoger, en general, unos parámetros diferentes del algoritmo SBAP respecto a otras localizaciones, pero, en cualquier caso una vez determinado un buen conjunto de parámetros, el *script* funciona con normalidad, reduciendo el trabajo a acometer manualmente y proporcionando rápidamente una solución aceptable. El conjunto de parámetros que puede emplearse discutirá en la siguiente sección. Respecto al plan clínico que aquí se presenta, puede comprobarse en la figura 6.14 cómo se consigue evitar que la línea de isodosis de prescripción invada la garganta y en la figura 6.13 cómo se consigue una curvatura más pronunciada alrededor de la médula, si bien el nivel de conformación obtenido es inferior al del resto de patologías. Esto podría mejorarse con un mayor número de segmentos a costa de un mayor tiempo total en la administración del tratamiento. En este trabajo, como sabemos, se ha optado por respetar los criterios del caso clínico. Si se visualiza el histograma (figura 6.15) puede comprobarse cómo se obtiene un nivel de cobertura y homogeneidad muy similar al del plan clínico para el PTV1 y una caída más cercana al nivel de dosis de prescripción en el PTV2, consiguiéndose reducir a todos los niveles las dosis absorbidas en ambas glándulas parótidas y en la médula espinal. Observando la tabla 6.4 se comprueba una mayor cobertura en el PTV1, mejor homogeneidad y mejor conformación que en el plan clínico, cumpliéndose igualmente el objetivo del 95 % del volumen del PTV2 cubierto con su dosis de prescripción. Se ha obtenido, por tanto, un plan superior con un coste inferior, susceptible de ser mejorado con pequeños retoques si el usuario así lo dispusiese.

Pulmón. Recordemos que en el caso aquí explicado de cáncer de pulmón se ha seguido la estrategia de optimizar sobrescribiendo la densidad de los PTVs (véase la sección 5.5), ya que el caso clínico se optimizó de esta manera. Sin embargo, el empleo de esta estrategia es independiente de la comparación entre los planes producidos por el algoritmo SBAP y una planificación clínica. Como puede verse en el histograma de la figura 6.18, el plan obtenido con SBAP mejora tanto la cobertura de la dosis de ambos PTVs como la dosis que reciben todos los órganos de riesgo a excepción del corazón, que recibe una cantidad mínima de dosis mayor con el plan SBAP. Los valores de cobertura en términos de los volúmenes de los PTVs de las dosis de prescripción pueden observarse en la tabla 6.5. Los relativamente bajos porcentajes de cobertura pueden explicarse por la presencia de tejido con densidad prácticamente aire en las expansiones que dan lugar a los PTVs. Como en el resto de casos, el índice de conformación mejora apreciablemente con el plan

SBAP, obteniéndose un índice de homogeneidad ligeramente inferior. Puede observarse, además, en la figura 6.17 cómo se consigue una mayor salvaguarda de la médula espinal con el plan SBAP, quedando la dosis máxima en esta estructura reducida en torno a 6 Gy. Se comprueba, por ende, la idoneidad de utilizar este algoritmo en este tipo de patologías, preferiblemente en combinación con la estrategia de sobreescritura de densidades para mejorar el funcionamiento del sistema optimizador y obtener una dosimetría más robusta frente a desplazamientos del paciente o el tumor intra e interfacción (véase, de nuevo, la sección 5.5).

Conclusiones generales. Puede visualizarse un elemento común en todos los planes mostrados: la conformación obtenida es significativamente superior a la que se tiene en todas las planificaciones clínicas. En algunos casos esto tiene como contrapartida la pérdida de algo de homogeneidad. Sin embargo, esta pérdida es asumible -los objetivos de cobertura y dosis máxima se cumplen- e incluso en algún caso -como el de cabeza y cuello- se consigue mejorar la homogeneidad. Esta conformación tiene un impacto directo en la dosis sobre los órganos de riesgo, especialmente aquellos situados en la proximidad de los PTVs. Es por todo ello que, sin pérdida de la idoneidad de su empleo en los casos de fraccionamiento convencional, el algoritmo SBAP se proponga como un método de enorme potencial para planificaciones en SBRT (véase la sección 2.2.4).

Debe notarse que, en todos los casos, el plan SBAP se ha obtenido tras un solo conjunto de 40 iteraciones -una optimización-, sin refinar el plan posteriormente² Esto supone, de entrada, dos ventajas fundamentales de la aplicación del método:

En primer lugar, el tiempo necesario para conseguir un plan aceptable desciende de forma considerable. Hemos estimado que, una vez escogido isocentro e incidencias, el tiempo medio para obtener el plan ronda los 15 minutos, dado que prácticamente todo el proceso está automatizado -a excepción de los objetivos a añadir manualmente-. Esto contrasta con las planificaciones “clínicas” o manuales, especialmente en casos con múltiples PTVs con solapamiento y distintas dosis de prescripción, en los que la obtención de un buen plan puede llevar horas o incluso días de trabajo. En estos casos, el radiofísico o dosimetrista debe llevar a cabo un trabajo organizado sobre las regiones de solapamiento, estableciendo las operaciones binarias con ROIs para poder guiar convenientemente al optimizador, decidiendo a su vez los niveles de dosis para cada una de estas regiones. Este trabajo, incluso para usuarios expertos, puede ser complejo de visualizar y ejecutar, lo que nos lleva a la segunda ventaja básica del empleo de este método: la facilidad de uso. Así pues, no sólo se consigue una reducción del tiempo y el esfuerzo -es decir, los recursos- necesarios para obtener un buen plan, sino que se abre la puerta a que profesionales con menos experiencia o pericia puedan diseñar planes en casos complejos.

Por último, cabe preguntarse acerca de la justificación de la efectividad del algoritmo. Desde el punto de vista del funcionamiento del optimizador DMPO, visto en 3.2.3, el ob-

²Este refinamiento, consistente en añadir o modificar objetivos a la optimización, puede llevarse a cabo por un usuario con algo de experiencia empleando el algoritmo, mediante soluciones relativamente sencillas e intuitivas si se comprende el funcionamiento del mismo.

jetivo del trabajo es generar una serie relativamente grande de objetivos coherentes que guíen al mismo hacia la solución óptima. El empleo de muchos objetivos incrementa el número de parámetros a tener en cuenta en el problema (3.5) pero, a cambio, probablemente disminuya el número de mínimos locales en el espacio de soluciones, favoreciendo la aproximación hacia una solución óptima tras el número suficiente de iteraciones. Esto se fundamenta en el hecho de que el optimizador funciona con objetivos de tipo DVH, de modo que el cómputo sobre ROIs demasiado grandes puede ser costoso en términos de cálculo y el número de posibilidades para cumplir una determinada condición sobre el DVH es mayor. Es decir, subdividir un volumen grande en volúmenes más pequeños parece tener sentido para guiar al optimizador. Además, el empleo las condiciones ordenadas de uniformidad en las diferentes capas también puede contribuir a encontrar un buen punto de partida, favoreciendo segmentos cada vez más centrados en el tumor. Así pues, estas pueden ser razones que expliquen y justifiquen la utilización del método propuesto.

7.2. Elección de los parámetros del algoritmo

En el algoritmo aquí presentado se ofrece al usuario la capacidad de seleccionar una serie de parámetros que condicionan el resultado final, permitiendo al mismo cierta versatilidad para dirigir el plan resultante hacia unas u otras características. En lo que sigue, trataremos de discutir las posibilidades que ofrece el juego con los valores de estos parámetros. La configuración que denominamos aquí habitual se corresponde con la del caso 1 de cáncer de próstata aquí presentado (ver subsección 5.2.1). Esta configuración se ha probado ampliamente y parece proporcionar muy buenos resultados en la mayoría de patologías, excepción hecha del complicado caso de cabeza y cuello.

En primer lugar, se solicita el número de capas en que se quiere subdividir la ROI conocida en este trabajo como PTV_UNIF. El número de capas tiene, por un lado, el efecto de simplemente aumentar el número y el peso total de los objetivos referidos a los PTVs en la optimización. Por el otro, subdividir en exceso puede tener el efecto de tener capas excesivamente estrechas, con un número de vóxeles pequeño, por lo que cumplir un objetivo de uniformidad se dificulta (a menor número de vóxeles, más impacta sobre la uniformidad unos pocos vóxeles difíciles de cumplir). Esto puede conducir a una pérdida de eficiencia en la optimización, con regiones minúsculas y objetivos que contribuyan en exceso a la función objetivo. En este trabajo se ha empleado el valor de 4 capas excepto en el caso de cabeza y cuello, en el que es conveniente aumentar el número de capas precisamente para favorecer los objetivos de cobertura y homogeneidad sobre los PTVs.

Respecto a las dosis dadas a los objetivos sobre las capas más interna y más externa, debe considerarse, por un lado, el valor absoluto de estas dosis y, por otro, la diferencia entre ambas. Una diferencia más estrecha supondrá buscar una mayor homogeneidad de la distribución de dosis, mientras una más grande favorece la creación de gradientes de dosis desde el centro del PTV hacia fuera, lo que potencialmente produce una mejor conformación y una mayor protección de los órganos de riesgo. Nótese como en el caso 2 de próstata empleamos una diferencia más pequeña de la habitual (fijada en 106 % -

104 % de la dosis de prescripción), mientras en el caso de cabeza y cuello empleamos una diferencia mayor. Con ello, conseguimos una distribución más homogénea en el primer caso y más conformada en el segundo de lo que daría el algoritmo SBAP con la configuración habitual. Respecto al valor absoluto de estos niveles, fijar el valor medio de ambos valores en el 105 %, como en el caso de la configuración habitual, suele proporcionar buenos resultados en la mayoría de los casos. Sin embargo, en casos en los que cuesta mayor trabajo conseguir la cobertura requerida puede hacerse crecer este valor.

Otros parámetros que entran en juego son la profundidad desde la piel a evitar en el PTV_UNIF o la distancia al anillo A1 del PTV_UNIF. La primera debería escogerse según la energía utilizada en la planificación, pues es sabido que una mayor energía nominal tiene una profundidad del máximo superior, por lo que sería conveniente aumentar esta distancia si se emplea una energía superior a 6 MV, la correspondiente con el parámetro habitual fijado. Respecto a la distancia al anillo A1, escoger un valor pequeño repercutirá en incrementar la tendencia hacia la conformación. Sin embargo, escoger un valor demasiado pequeño puede propiciar una pérdida de cobertura al exigir una gran caída de dosis demasiado cerca del volumen a tratar. Este objetivo, no obstante, se complementa con el de la dosis exigida al anillo A1, que puede hacerse más o menos exigente según las características geométricas del caso. Finalmente, esto mismo puede aplicarse a la dosis exigida al volumen RESTO. Nótese que en el caso particular de cabeza y cuello estas dosis son mayores, es decir, los objetivos de reducir la dosis fuera del PTV son menos exigentes.

7.3. Limitaciones y posibilidades de mejora

Variaciones por patología y objetivos sobre OARs. A lo largo de este trabajo se han ido presentando casos en los que se han propuesto modificaciones posibles que aplicar al algoritmo. Entre ellas: añadir objetivos sobre órganos de riesgo manualmente, estrategias específicas para patologías como cánceres ginecológicos o de pulmón, diferentes conjuntos de valores para cada caso u objetivos sobre los PTVs añadidos manualmente para reforzar una intención de cobertura o limitación de dosis máxima. Una posible solución a implementar consiste en generar diferentes algoritmos por patologías. Por ejemplo, en casos de próstata, utilizar la plantilla de parámetros ya fijada y añadir objetivos de forma automática sobre el recto. En casos de cabeza y cuello, se emplearía otra plantilla de valores y se añadirían objetivos sobre médula y parótidas, y así sucesivamente con el resto de localizaciones. Otra opción es solicitar al usuario en el propio proceso del *script* sobre qué órganos de riesgo quiere añadir objetivos y con qué niveles de dosis. En el primer caso, estos objetivos deben tener unos niveles de dosis dependientes del fraccionamiento empleado, por lo que es posible emplear el valor de un porcentaje de la dosis de prescripción, probablemente modificable por el usuario al igual que se hace ya con los parámetros ya existentes. La plantilla a emplear en cada localización debería testearse hasta encontrar unos valores óptimos sobre un conjunto de casos suficientemente extenso y variado, lo que supone una considerable carga de trabajo. No obstante, si se valora que la mejoría que supondría el realizar este trabajo compensa lo suficiente, se

debe proponer como una sofisticación del algoritmo en futuras versiones del mismo.

Juego con los pesos de los objetivos: crear un abanico de soluciones. Otra cuestión que no se ha abordado hasta el momento es la posibilidad de mantener los mismos objetivos de optimización, pero jugar con los pesos relativos de los mismos. Esto supone un paso más hacia la versatilidad de la solución obtenida. Por ejemplo, pueden definirse diferentes combinaciones de pesos, dando más relevancia a los objetivos de protección del tejido sano o a los de cobertura del PTV, según se desee. Esto haría que el usuario escogiese, en una escala lineal de tantos grados como se desee, sobre qué punto concreto desea obtener una solución. Esta se propone como otra posible mejora en futuras versiones del sistema.

Una patología sin buenos resultados: cáncer de mama. Se ha probado y utilizado en la práctica clínica el algoritmo en varias patologías diferentes. Sin embargo, no en todas se han obtenido resultados adecuados. Resulta especialmente distintivo el caso de las irradiaciones completas de mama, al menos empleando una técnica *IMRT step and shoot*³. Las características geométricas de los PTVs en estos casos -consistentes en la mama completa más los márgenes correspondientes- y la disposición de los órganos de riesgo (pulmón y corazón en caso de mama izquierda) tras la pared costal hace idóneo el uso de haces tangenciales al propio contorno del pulmón. Sin embargo, el optimizador no es capaz de generar segmentos adecuados con esta disposición y si se incluye un mayor número de incidencias, la dosis sobre pulmón y, en su caso, corazón, aumenta respecto a los planes que se obtienen con una técnica 3DCRT segmentada. Esto se obtiene esencialmente igual para una variedad de parámetros del algoritmo probados, de modo que puede concluirse que el algoritmo SBAP no debería utilizarse para esta patología con una técnica *IMRT step and shoot*.

³Es posible que utilizar técnicas de arcoterapia de intensidad modulada produzca un mejor resultado. No hemos podido comprobar este extremo por carecer de esta técnica en el Hospital Universitario Virgen Macarena.

Parte IV
Apéndices

Apéndice A

Estructura del *script*

En lo que sigue se especifica, secuencialmente, qué hace el *script* desarrollado para este trabajo con comentarios sobre cómo implementarlo en el código de **Pinnacle**.

Nombre del *script* principal: “SBAP.Script”

1. **Presentación y explicación del *script*.** Mensaje de información sobre el *script*. Esto se hace con el comando `InfoMessage = "Mensaje";`.
2. **Clasificación de volúmenes por tipo.**
 - a) Mensaje de información (se pide introducir el valor 1 para PTV, el valor 2 para ROIs a excluir (SIP) y el valor 3 para el resto).
 - b) Se hace “Current” la primera ROI.
 - c) Se ejecuta el fichero-bucle “**RoiTipos.loop**”. Este bucle genera variables en el *Store* con los nombres de cada ROI para poder solicitar el tipo al usuario.
 - 1) Comando de creación de variable en el *Store* global con el nombre de cada ROI. El código para hacer esto es¹:

```
Store.StringAt.Command = "Store.FloatAt.";
Store.At.Command.AppendString = RoiList.Current.Name;
Store.At.Command.AppendString = " = \"\"";
Store.At.Command.Execute = 1;
Store.FreeAt.Command;
```
 - 2) Se crea una variable llamada *Nombre* en el *Store* de cada ROI con el nombre inicial de cada una, para poder restaurarse más adelante.
 - d) Abre una ventana para configurar las variables *Tipo*. Aquí se crea por primera vez en la ejecución del programa una ventana de editor de *Store* (`WindowList.MyStoreEditor`), por lo que se incluye un comando `Unrealize`. Esto hace que cuando se ejecuta dos veces seguidas salga esta ventana dos veces.

¹En el resto del *script* se generan códigos muy similares para crear variables. Pueden obtenerse a partir de éste.

- e) Se define la variable *NumPTVs* en el *Store* de *RoiList* para contar el número de PTVs (que tienen *Tipo* = 1).
- f) Se ejecuta el fichero-bucle “**RoiGuardarTipos.loop**”. Este bucle cuenta el número de PTVs, guarda en el *Store* de cada ROI el tipo asignado, asigna nuevos nombres a las ROIs con el tipo delante para poder ordenarlos y borra las variables que no son PTVs para solicitar dosis solo de los PTVs en el paso siguiente.
 - 1) Comando de creación de variable en el *Store* de cada ROI: se crea una variable *Tipo* para cada una y se le asigna el valor de las variables con el nombre de cada ROI (introducidas en el editor del *Store*).
 - 2) Si *Tipo* = 1, se incrementa en 1 la variable *NumPTVs*.
 - 3) Se cambia el nombre de cada ROI añadiéndole el tipo delante (número).
 - 4) Si *Tipo* != 1, se borra la variable con el nombre de la ROI del *Store*, por lo que sólo quedan las variables de los PTVs.
- g) Se ordenan los volúmenes por nombre (ahora mismo por tipo) y se ejecuta el bucle-fichero “**RoiRestaurarNombres.loop**”. Este bucle restaura los nombres de las ROIs, modificados para poder ordenarlas.
 - 1) Se asigna de nuevo el nombre almacenado en la variable *Nombre* del *Store* de cada ROI a cada una de ellas.

3. Introducir dosis para los PTVs.

- a) Se genera el mensaje de información: “Indica para cada PTV su dosis de prescripción en cGy”.
- b) Se abre una ventana del editor del *Store* con las variables actuales del *Store* global. Sólo quedan las variables con nombres de los PTVs. El usuario introduce los datos y cierra la ventana.
- c) Se ejecuta el bucle-fichero “**RoiGuardarDosis.loop**”. Este bucle guarda una variable en el *Store* de cada ROI de tipo 1 con la dosis de prescripción correspondiente.
 - 1) Comando de creación y asignación de la variable *Dosis* para cada ROI si la variable *Tipo* de esa ROI vale 1.
 - 2) Se liberan las variables *Nombre* del *Store* de cada ROI, pues no se van a volver a utilizar.
- d) Se ordenan los PTVs por dosis y se les asigna un índice. Todo lo que sigue se ejecuta sólo si *NumPTVs* es ≥ 1 . Se genera la variable *Minimo* del *Store* de la *ROIList* y se le asigna el valor de dosis del primer PTV (según el orden inicial). Se genera una variable *i* en el *Store* de la *ROIList* y se le da el valor 0. Se ejecuta el bucle-fichero “**RoiOrdenarPorDosis.loop**”. Este bucle ordena los PTVs por dosis. Para ello llama a otro bucle interno para hacer comparaciones dos a dos de las dosis.

- 1) Se crea una variable *Control* en el *Store* de la *ROIList*, que cada vez que se ejecuta el bucle se asigna al valor *NumPTVs* - 1. Mientras que *i* (inicializada a 0) sea menor que *Control*:
 - a'* Se hace *Current* el ROI con índice *i* (empezando por 0). Para utilizar el índice de una lista hay que emplear el comando `Round`.
 - b'* Se inicializa la variable *j* del *Store* de la *ROIList* al valor de *i* + 1. Se le da a *Minimo* el valor de dosis de la ROI actual.
 - c'* Se ejecuta el bucle-fichero **“RoiOrdenarPorDosisBucleInterno.loop”**. Éste es un bucle interno para realizar comparaciones de los niveles de dosis de los PTVs.
 - Si *j* (índice del PTV actual) es menor que *NumPTVs* se ejecuta lo siguiente:
 - Si *Minimo* es menor que la variable *Dosis* de la ROI actual, entonces se reordena el ROI actual y se coloca en la posición *i* y se asigna a *Minimo* el valor de dosis de la variable actual.
 - Se añade 1 al valor de *j*.
 - d'* Se añade 1 a *i* y se reejecuta el bucle salvo que se alcance el valor *Control*.

4. Introducir parámetros.

- a) Se pide al usuario que acepte o modifique los parámetros de la optimización. Se ejecuta el fichero **“Parametros.conf”**.
 - 1) Crea las variables del *Store* global, inicializadas a un valor estándar: *NumCapas* (4), *DistanciaSuperf* (0.5), *DistanciaAnillo* (0.1), *DosisCapaInt* (106), *DosisCapaExt* (104), *DosisAnillo1* (91), *DosisAnilloTot* (72.5), *DosisResto* (45).
 - 2) Se genera un mensaje explicativo de cada parámetro y una ventana de edición del *Store*.

5. Generación de volúmenes de planificación.

- a) Se crea el volumen “BODY” utilizando el umbral de aire de **Pinnacle**. Se emplea el valor por defecto.
 - 1) Se le asigna *Tipo* = 7.
 - 2) A este volumen se le realiza una contracción uniforme de la distancia especificada en *DistanciaSuperf* para excluir la zona más superficial de los PTVs de uniformidad y evitar optimizar en puntos demasiados cercanos a la piel. Se genera así un volumen llamado “BODYINT”. Esto se hace empleando el objeto *RoiExpandControl*, con un código como el siguiente (cualquier expansión o contracción se hace de modo similar):


```
RoiExpandControl.TargetRoiName = "BODYINT";
RoiList.BODY.RoiExpandState = "Source";
```

```

RoiExpandControl.ConstantPadding = Store.FloatAt.DistanciaSuperf;
RoiExpandControl.UseConstantPadding = "1";
RoiExpandControl.Expand = "0";
RoiExpandControl.DoExpand = " Contract";

```

- b) Se ejecuta el bucle-fichero **“RoiGestionarPTVs.loop”**. Este bucle contiene varios sub-bucles. Recorre los distintos PTVs para trabajar con ellos. Busca, en cada caso, las ROIs a evitar (tipo 2) y crea capas y anillos. Se recorre para cada PTV (es decir, un número de veces *NumPTVs*).
- 1) Se resetea el estado de expansión/contracción de todas las ROIs.
 - 2) Se toman *DosisMax* como el valor de la variable Dosis de la ROI cuando el PTV actual es el primero ($i = NumPTVs$) y *DosisMin* como el valor de la variable Dosis de la ROI cuando el PTV actual es el último ($i = 1$). Esto puede hacerse al haber ordenado los PTVs por dosis.
 - 3) Se generan variables en el *Store* de la *ROIList* con el nombre y la dosis del PTV actual (*NombrePTV* y *DosisPTV*).
 - 4) Se marca el PTV actual como “Source”.
 - 5) Se marca el volumen “BODYINT” como “Avoid Exterior” para quitar las zonas pegadas a la piel de los PTV_UNIF.
 - 6) Se genera la variable *CurrentIndex* en el *Store* de la *ROIList* con valor igual al índice de la ROI actual y ejecuta el bucle-fichero **“RoiBuscarROIsAEvitar.loop”**. Éste es un bucle secundario para encontrar ROIs a evitar en la generación de los PTV_UNIF.
 - Se recorren todas las ROIs comprobando su tipo. Si es del tipo 2 (OAR a evitar), 4 (capas creadas), 5 y 6 (anillos creados) (esto lo veremos posteriormente), se marcan las ROIs como “Avoid Interior” para excluirlas del PTV_UNIF.
 - 7) Para volver a la ROI actual (la ROI Current se ha ido modificando en el sub-bucle anterior) empleamos la variable *CurrentIndex*.
 - 8) Se genera una variable Nombre en el *Store* de la *ROIList* con el nombre del PTV actual más “_UNIF” (si el PTV se llama PTV50 se generará una variable Nombre igual a “PTV50_UNIF”).
 - 9) Se genera el PTV_UNIF mediante una expansión. Se le asignan tres variables a su *Store* interno: *Nombre* con el nombre original del PTV (*NombrePTV*), *Dosis* con su dosis (*DosisPTV*) y *Tipo* = 7.
 - 10) Se ejecuta el script **“RoiHacerCapas.Script”**, que puede funcionar independientemente. Este *script* genera capas dentro del PTV con sus correspondientes objetivos de optimización (tipo Uniform dose). Las capas están basadas en las longitudes máximas en las tres dimensiones del PTV. El PTV debe ser la ROI actual (*Current*) que, en este caso, es el recién generado (PTV_UNIF).

- a'* Se obtienen las dimensiones de la ROI actual ejecutando **“RoiObtenerDimensiones.lib”**. Este fichero obtiene las dimensiones (máximas) en X, Y y Z de la ROI actual. Se guardan en el *Store* de la propia ROI con los nombres *DimX*, *DimY* y *DimZ*.
- Se buscan las coordenadas máximas y mínimas de los contornos de esta ROI (mediante el comando `RoiList.Current.BinaryVolume.XMax`, por ejemplo) en cada dimensión (x, y, z) y se restan.
 - Se multiplica el resultado por el tamaño de vóxel en cada dimensión y se guarda el resultado en las variables del *Store* de cada ROI *DimX*, *DimY* y *DimZ*.
- b'* Se define la variable del *Store* de la *ROIList NumCapas*, cuyo valor se toma de la variable *NumCapas* del *Store* global, introducida o aceptada por el usuario.
- c'* Se define una variable auxiliar, *Aux*. Si se quieren 4 capas, por ejemplo, hay que dividir cada dimensión máxima en 8 trozos. Por ello, se hace $Aux = 2 * NumCapas$. Se crean tres variables (*PasoX*, *PasoY*, *PasoZ*) con los valores ($DimX/Aux$, $DimY/Aux$, $DimZ/Aux$).
- d'* Ahora se rehace $Aux = NumCapas - 1$ para obtener los márgenes de la primera contracción (habrá que multiplicar *Paso* por *Aux*).
- e'* Se resetea el estado de Expansión/Contracción de todas las ROIs.
- f'* Se crea una variable en el *Store* de la *ROIList* con la dosis de prescripción del PTV actual (*DosisPresc*).
- g'* Se ejecuta el bucle para realizar las contracciones (*NumCapas* veces). Se guarda el índice de la ROI actual en *CurrentIndex*. El bucle-fichero es **“RoiRealizarContracciones.loop”**. Las capas se generan de más interna a más externa.
- Se marca la ROI actual como “Source”.
 - Se definen las variables del *Store* de la *RoiList* (*MargenX*, *MargenY*, *MargenZ*) como ($PasoX*(k-1)/2$, $PasoY*(k-1)/2$, $PasoZ*(k-1)/2$). Recordemos que *k* se recorre de *NumCapas* a 1. La división por 2 se hace porque hay que especificar las contracciones en ambos sentidos de cada eje (por ejemplo, X positivo y X negativo).
 - Se divide, sin embargo, sólo *MargenZ* por 10, pues en la dirección craneo-caudal podemos contraer menos.
 - Se colocan estos márgenes en las casillas correspondientes del menú Expansión/Contracción y se selecciona la opción 0 en “UseConstantPadding”, es decir, márgenes no uniformes.
 - La primera contracción es sin evitar capas. Para evitar las siguientes, cada capa generada se marca como “Avoid Interior”. Se crea la variable *NombreCapa* del *Store* de la *ROIList* como el nombre del PTV actual más “_C” y el número dado por $NumCapas - k + 1$.

Así, C1 corresponde a la más interna, C2 a la siguiente, etc. Para ello, se crea la variable *Indice* con el valor $NumCapas - k + 1$.

- Se contrae con todo lo seleccionado, generando un nuevo volumen con el nombre dado (comando `RoiExpandControl.TargetRoiName = NombreCapa`).
- Se le asigna $Tipo = 4$ a esta ROI. Como vimos, esto hace que se excluya de los nuevos PTV_UNIF en “**RoiBuscarROIsAEvitar.loop**”.
- Se marca como “Avoid Interior”.
- Se crea la variable *Denominador* como $NumCapas - 1$.
- Se crea la variable *NivelMenor* como la *DosisCapaExt* del *Store* global (de la sección 3) dividida por 100 (el usuario la da en %).
- Se comprueba que la ROI actual tiene volumen mayor que 0 (puede darse el caso de que los márgenes de contracción sean demasiado exigentes). Si es mayor que 0, se hace lo siguiente:
 - Se crea la variable *DosisObj* con el valor *DosisCapaInt* del *Store* global dividida por 100.
 - Se crea la variable *Paso* con el valor $(DosisObj - NivelMenor) / Denominador$.
 - Aprovechamos la variable *Indice* creada anteriormente y le restamos 1 para que tenga el valor $NumCapas - k$.
 - Se multiplica *Paso* por *Indice*.
 - A *DosisObj* se le resta *Paso* para obtener la dosis equiespaciada de cada capa (en tanto por uno).
 - Se multiplica *DosisObj* por *DosisPresc*, se crea un objetivo IMRT (por defecto es “Uniform Dose”), se coloca como dosis *DosisObj*.
 - Aprovechamos la variable *Indice* y le sumamos 1 para darle un peso a cada objetivo que vaya incrementándose con cada capa ($Weight = Indice = NumCapas - k + 1$).
 - Se ejecuta el fichero “**CrearObjetivosCapas.lib**”, que crea un objetivo de dosis mínima para la última capa.
 - Se genera un nuevo objetivo de optimización.
 - Para cambiarlo a tipo “Min Dose” hay que ejecutar un código *Awk* mediante un comando “SpawnCommand” debido a que el lenguaje de **Pinnacle** por sí solo no permite hacerlo. No nos centraremos aquí en los detalles particulares de este código.
 - Se crea una nueva variable del *Store* de la *ROIList* *DosisObj2*, con el valor $DosisPresc * 1.03$ y se da este valor a la dosis del objetivo y peso igual a *NumCapas*.
 - Ya se han generado las capas y anillos del PTV concreto, por lo que volvemos al fichero “**RoiGestionarPTVs**”.

- 11) Se actualiza la variable i y hacemos *Current* al PTV de índice *NumPTVs* - i . Para ello, creamos la variable *Avanzar* con este valor y la empleamos como índice de la nueva ROI *Current*.
- c) Se genera el volumen “TOTAL”. Para ello, se ejecuta el bucle-fichero “**ROI-SeleccionarTodos.loop**”. Con él se seleccionan todas las ROIs creadas y se marcan como “Source”.
- 1) Se recorre cada ROI y se comprueba su *Tipo*. Si es 4, 5 o 6 (capas y anillos), se marcan como “Source”.
- d) Se le coloca como nombre “TOTAL” y se expande, de modo que la ROI generada es la suma de todas las capas y anillos creados (debe ser un volumen cerrado). Se le da $Tipo = 7$ y se marca como “Avoid Interior”.
- e) Se genera un anillo sobre este volumen. Para ello, podemos usar la configuración actual, pues todas las capas y anillos están marcados como “Source” y “TOTAL” está marcado como “Avoid Interior”, de modo que una expansión producirá, en efecto, un anillo. Se coloca 1 cm de espesor a esta nueva ROI, con nombre “TOTAL_A1”, se expande y se le da $Tipo = 7$.
- f) Se genera un objetivo IMRT de tipo “Max Dose”, de nuevo, con el código *Awk*. Se utiliza la variable *DosisObj* con el valor de la variable *DosisAnilloTot* del *Store* global dividido por 100 y multiplicado por la variable *DosisMin* (dosis de prescripción mínima de las dadas a los PTVs). Se usa esta variable para darle dosis al objetivo “Max dose” de “TOTAL_A1”. Como peso, se le da 0,5.
- g) Se crea el volumen “RESTO”. Para ello:
- 1) Se resetea el estado Expand/Contract de todas las ROIs.
 - 2) Se marcan “TOTAL” y “TOTAL_A1” como “Avoid Interior”.
 - 3) Se marca “BODY” como “Source”. Se coloca 0 como margen uniforme y se expande.
 - 4) Se le asigna $Tipo = 7$.
 - 5) Se añade también un objetivo IMRT de tipo “Max Dose” con el código *Awk*. Se actualiza *DosisObj* al valor de *DosisResto* del *Store* global dividido por 100 y multiplicado por *DosisMin*. Se le da peso 0,5 también.
- h) Finalmente, se eliminan los anillos internos (A0) y el volumen “BODYINT”. Para ello, se recorre el bucle-fichero “**RoiEliminarAnillosInternos.loop**”, que recorre todas las ROIs de la ROIList y las marca como “Source”.
- 1) Se resetea el estado de todas las ROIs.
 - 2) Si la ROI tiene $Tipo = 6$ (anillo interno), se elimina mediante el comando **Destroy**
- i) Se elimina el volumen “BODYINT” mediante el comando **Destroy**.
- j) Se genera el mensaje final del *script*.

Bibliografía

- ACR (2009). Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Body Radiation Therapy. *American College of Radiology*, page 8.
- Ahnesjö, A. (1989). Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Medical Physics*, 16(4):577–593.
- Ahnesjö, A., Andreo, P., y Brahme, A. (1987). Calculation and application of point spread functions for treatment planning with high energy photon beams. *Acta Oncologica*, 26(1):49–56.
- Ahnesjö, A. y Aspradakis, M. M. (1999). Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 44(11):R99–R155.
- Ahnesjö, A., Saxner, M., y Trepp, A. (1992). A pencil beam model for photon dose calculation. *Medical Physics*, 19(2):263–273.
- Arráns, R., Gallardo, M. I., Roselló, J., y Sánchez-Doblado, F. (2003). Computer optimization of class solutions designed on a beam segmentation basis. *Radiotherapy and Oncology*, 69(3):315–321.
- Barrett, A. (2009). *Practical radiotherapy planning*. Hodder Arnold, London, 4th ed edition.
- Baumann, M. y Petersen, C. (2005). TCP and NTCP: a basic introduction. *Rays*, 30(2):99–104.
- Benedict, S. H., Yenice, K. M., Followill, D., Galvin, J. M., Hinson, W., Kavanagh, B., Keall, P., Lovelock, M., Meeks, S., Papiez, L., Purdie, T., Sadagopan, R., Schell, M. C., Salter, B., Schlesinger, D. J., Shiu, A. S., Solberg, T., Song, D. Y., Stieber, V., Timmerman, R., Tomé, W. A., Verellen, D., Wang, L., y Yin, F.-F. (2010). Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101: Stereotactic body radiation therapy. *Medical Physics*, 37(8):4078–4101.
- Bentel, G. C. (1996). *Radiation Therapy Planning*. McGraw-Hill Professional, 2nd edition.

- Bentzen, S. M., Constine, L. S., Deasy, J. O., Eisbruch, A., Jackson, A., Marks, L. B., Haken, R. K. T., y Yorke, E. D. (2010). Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 76(3 Suppl):S3–S9.
- Bortfeld, T. (1999). Optimized planning using physical objectives and constraints. *Seminars in Radiation Oncology*, 9(1):20–34.
- Boylan, C. y Rowbottom, C. (2014). A bias-free, automated planning tool for technique comparison in radiotherapy - application to nasopharyngeal carcinoma treatments. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 15(1):213–225.
- Brahme, A. (1995). Treatment Optimization Using Physical and Radiobiological Objective Functions. In *Smith A.R. (eds) Radiation Therapy Physics*, Medical Radiology (Diagnostic Imaging and Radiation Oncology). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Brahme, A. y Argren, A. K. (1987). Optimal Dose Distribution for Eradication of Heterogeneous Tumors. *Acta Oncologica*, 26(5):377–385.
- Brahme, A., Roos, J. E., y Lax, I. (1982). Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 27(10):1221–1229.
- Bruner, D. W., Hunt, D., Michalski, J., Bosch, W., Galvin, J., Amin, M., Xiao, C., Bahary, J.-P., Patel, M., Chafe, S., Rodrigues, G., Lau, H., Duclos, M., Baikadi, M., Deshmukh, S., y Sandler, H. (2015). Preliminary Patient Reported Outcomes Analysis of 3dcrct versus IMRT on the High Dose Arm of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0126 Prostate Cancer Trial. *Cancer*, 121(14):2422–2430.
- Brunner, T. B., Nestle, U., Adebahr, S., Gkika, E., Wiehle, R., Baltas, D., y Grosu, A.-L. (2016). Simultaneous integrated protection: A new concept for high-precision radiation therapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, 192(12):886–894.
- Caillet, V., Booth, J. T., y Keall, P. (2017). IGRT and motion management during lung SBRT delivery. *Physica Medica*, 44:113–122.
- Chandra, A., Guerrero, T. M., Liu, H. H., Tucker, S. L., Liao, Z., Wang, X., Murshed, H., Bonnen, M. D., Garg, A. K., Stevens, C. W., Chang, J. Y., Jeter, M. D., Mohan, R., Cox, J. D., y Komaki, R. (2005). Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 77(3):247–253.
- Chang, D. S., Lasley, F. D., Das, I. J., Mendonca, M. S., y Dynlacht, J. R. (2014). *Basic Radiotherapy Physics and Biology*. Springer International Publishing, Cham.
- Chanyavanich, V., Das, S. K., Lee, W. R., y Lo, J. Y. (2011). Knowledge-based IMRT treatment planning for prostate cancer: Knowledge-based IMRT treatment planning for prostate cancer. *Medical Physics*, 38(5):2515–2522.

- Chao, K. S. C., Wang, T. J. C., y Marinetti, T. (2013). *Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Childress, N., Stevens, E., Eklund, D., y Zhang, M. (2012). Mobius3d White Paper: Dose Calculation Algorithm. page 10.
- Chin, L. S. y Regine, W. F., editors (2008). *Principles and practice of stereotactic radiosurgery*. Springer, New York, NY. OCLC: 255827795.
- Cho, W. (2014). Principle of convolution/superposition algorithm for dose calculation for Treatment Planning System.
- Cormack, A. y Cormack, R. A. (1987). A problem in rotation therapy with x-rays: Dose distributions with an axis of symmetry. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 13(12):1921–1925.
- Dale, E. y Olsen, D. R. (1997). Specification of the dose to organs at risk in external beam radiotherapy. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 36(2):129–135.
- De Neve, W., De Wagter, C., De Jaeger, K., Thienpont, M., Colle, C., Derycke, S., y Schelfhout, J. (1996). Planning and delivering high doses to targets surrounding the spinal cord at the lower neck and upper mediastinal levels: static beam-segmentation technique executed with a multileaf collimator. *Radiotherapy and Oncology*, 40(3):271–279.
- Deasy, J. (1996). Poisson Formulas for Tumor Control Probability with Clonogen Proliferation. *Radiation Research*, 145(3):382–384.
- Dolezel, M., Odrazka, K., Zouhar, M., Vaculikova, M., Sefrova, J., Jansa, J., Paluska, P., Kohlova, T., Vanasek, J., y Kovarik, J. (2015). Comparing morbidity and cancer control after 3d-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer. *Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Rontgen-gesellschaft ... [et Al]*, 191(4):338–346.
- Dong, P., Lee, P., Ruan, D., Long, T., Romeijn, E., Yang, Y., Low, D., Kupelian, P., y Sheng, K. (2013). 4-pi Non-Coplanar Liver SBRT: A Novel Delivery Technique. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 85(5):1360–1366.
- Emami, B., Lyman, J., Brown, A., Coia, L., Goitein, M., Munzenrider, J. E., Shank, B., Solin, L. J., y Wesson, M. (1991). Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 21(1):109–122.
- Evans, P. M., Donovan, E. M., Partridge, M., Childs, P. J., Convery, D. J., Eagle, S., Hansen, V. N., Suter, B. L., y Yarnold, J. R. (2000). The delivery of intensity modulated radiotherapy to the breast using multiple static fields. *Radiotherapy and Oncology*, page 11.

- Fogliata, A., Vanetti, E., Albers, D., Brink, C., Clivio, A., Knöös, T., Nicolini, G., y Cozzi, L. (2007). On the dosimetric behaviour of photon dose calculation algorithms in the presence of simple geometric heterogeneities: comparison with Monte Carlo calculations. *Physics in Medicine and Biology*, 52(5):1363–1385.
- Geoghegan, S. (2007). Scripting on the Pinnacle3 Treatment Planning System. *Perth Radiation Oncology and Royal Perth Hospital*.
- Gianfaldoni, S., Gianfaldoni, R., Wollina, U., Lotti, J., Tchernev, G., y Lotti, T. (2017). An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(4):521–525.
- Gill, P. E., Murray, W., Saunders, M. A., y Wright, M. H. (1986). User's Guide for NPSOL (Version 4.0). A Fortran Package for Nonlinear Programming.
- Grau, C., Muren, L. P., Høyer, M., Lindegaard, J., y Overgaard, J. (2008). Image-guided adaptive radiotherapy – integration of biology and technology to improve clinical outcome. *Acta Oncologica*, 47(7):1182–1185.
- Guerrero, M., Li, X., Earl, M. A., Sarfaraz, M., y Kiggundu, E. (2004). Simultaneous integrated boost for breast cancer using imrt: a radiobiological and treatment planning study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 59(5):1513–1522.
- Guirado Llorente, D., Ciudad Platero, J., Sánchez-Reyes Fernández, A., Sanjuanbenito Ruiz de Alda, W., y Velázquez Miranda, S., editors (2003). *Radiobiología clínica*. Sociedad Española de Física Médica.
- Guirado Llorente, D., Sociedad Española de Física Médica, y Universidad Internacional de Andalucía (2016). *Radiobiología y principios de oncología*. ADI, Madrid.
- Gupta, T., Agarwal, J., Jain, S., Phurailatpam, R., Kannan, S., Ghosh-Laskar, S., Murthy, V., Budrukkar, A., Dinshaw, K., Prabhash, K., Chaturvedi, P., y D'Cruz, A. (2012). Three-dimensional conformal radiotherapy (3d-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 104(3):343–348.
- Høyer, M., Thor, M., Thörnqvist, S., Søndergaard, J., Lassen-Ramshad, Y., y Paul Muren, L. (2011). Advances in radiotherapy: from 2d to 4d. *Cancer Imaging: The Official Publication of the International Cancer Imaging Society*, 11 Spec No A:S147–152.
- Herk, M. v., Remeijer, P., Rasch, C., y Lebesque, J. V. (2000). The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 47(4):1121–1135.
- Holmes, T. y Mackie, T. R. (1994). A comparison of three inverse treatment planning algorithms. *Physics in Medicine and Biology*, 39(1):91–106.

- Hounsfield, G. N. (1980). Computed medical imaging. *Medical Physics*, 7(4):283–290.
- ICRU (1999). *Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy*. Number 62 in ICRU report. International Commission on Radiation Units and Measurements.
- ICRU (2004). *Prescribing, recording and reporting photon beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)*. Number 83 in ICRU report. International Commission on Radiation Units and Measurements.
- Jaffray, D. A. (2012). Image-guided radiotherapy: from current concept to future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9(12):688–699.
- Jeraj, R. y Keall, P. (2000). Errors in inverse treatment planning based on inaccurate dose calculation. In *The Use of Computers in Radiation Therapy*, pages 548–550. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Joiner, M. y Kogel, A. v. d., editors (2009). *Basic clinical radiobiology*. Hodder Arnold, London, 4th ed edition.
- Khan, F. M. (2003). *The physics of radiation therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 3rd ed edition.
- Kirkpatrick, J. P., Brenner, D. J., y Orton, C. G. (2009). The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Medical Physics*, 36(8):3381.
- Kunze-Busch, M. (2007). Efficient SIB-IMRT planning of head & neck patients with Pinnacle3-DMPO. *Medica Mundi*, 51(11):5.
- Kutcher, G. J. (1996). Quantitative Plan Evaluation: TCP/NTCP Models. *3-D Conformal Radiotherapy*, 29:67–80.
- Löf, J., McNutt, T., y Johnson, S. (2003). P3imrt - Inverse planning optimization. *Pinnacle3 White Paper No. 4535 983 02479*.
- Lee, N. Y. y Lu, J. J., editors (2013). *Target volume delineation and field setup: a practical guide for conformal and intensity-modulated radiation therapy*. Springer, Heidelberg.
- Levitt, S. H., editor (2006). *Technical basis of radiation therapy: practical clinical applications*. Medical radiology. Radiation oncology. Springer, Berlin ; New York, 4th rev. ed edition.
- Mackie, T. R., Bielajew, A. F., Rogers, D. W. O., y Battista, J. J. (1988). Generation of photon energy deposition kernels using the EGS Monte Carlo code. *Physics in Medicine and Biology*, 33(1).
- Mageras, G. S. y Mohan, R. (1993). Application of fast simulated annealing to optimization of conformal radiation treatments. *Medical Physics*, 20(3):639–647.

- Metcalf, P., Kron, T., y Hoban, P. (2007). *The Physics of Radiotherapy X-rays and Electrons*. Medical Physics Pub.
- Mohan, R. y Bortfeld, T. (2006). The potential and limitations of IMRT: A physicist's point of view. *Image-Guided IMRT*.
- Molinelli, S., Pooter, J. d., Romero, A. M., Wunderink, W., Cattaneo, M., Calandrino, R., y Heijmen, B. (2008). Simultaneous tumour dose escalation and liver sparing in Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for liver tumours due to CTV-to-PTV margin reduction. *Radiotherapy and Oncology*, 87(3):432–438.
- Morse, P. M. y Feshbach, H. (1953). *Methods of theoretical physics*. McGraw-Hill Book Company.
- Nath, R., Biggs, P. J., Bova, F. J., Ling, C. C., Purdy, J. A., van de Geijn, J., y Weinhaus, M. S. (1994). AAPM Code of practice for radiotherapy accelerators - Task Group 45. *Medical Physics*, 21(7):1093–1121.
- Niemierko, A. (1999). A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD). *Med Phys*, 26(6):1100.
- Oehler, C., Lang, S., Dimmerling, P., Bolesch, C., Kloeck, S., Tini, A., Glanzmann, C., Najafi, Y., Studer, G., y Zwahlen, D. R. (2014). PTV margin definition in hypofractionated IGRT of localized prostate cancer using cone beam CT and orthogonal image pairs with fiducial markers. *Radiation Oncology (London, England)*, 9.
- Paddick, I. (2000). A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note. *Journal of Neurosurgery*, 93 Suppl 3:219–222.
- Philips (2012). Planning - Pinnacle3 Reference Guide - Release 9.4.
- Pyry, J. (2016). *Convolution and model-based dose calculation methods in radionuclide and external-beam photon therapy*. PhD thesis, Aalto University.
- Qi, P. y Xia, P. (2013). Relationship of segment area and monitor unit efficiency in aperture-based IMRT optimization. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 14(3):232–243.
- Romeijn, H. E., Ahuja, R. K., Dempsey, J. F., y Kumar, A. (2005). A Column Generation Approach to Radiation Therapy Treatment Planning Using Aperture Modulation. *SIAM Journal on Optimization*, 15(3):838–862.
- Rwigema, J.-C. M., Nguyen, D., Heron, D. E., Chen, A. M., Lee, P., Wang, P.-C., Vargo, J. A., Low, D. A., Huq, M. S., Tenn, S., Steinberg, M. L., Kupelian, P., y Sheng, K. (2015). 4-pi Noncoplanar Stereotactic Body Radiation Therapy for Head-and-Neck Cancer: Potential to Improve Tumor Control and Late Toxicity. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 91(2):401–409.

- Sánchez-Nieto, B., Romero-Expósito, M., Terrón, J. A., y Sánchez-Doblado, F. (2017). Uncomplicated and Cancer-Free Control Probability (UCFCP): A new integral approach to treatment plan optimization in photon radiation therapy. *Physica Medica*, 42:277–284.
- Schreibmann, E. y Xing, L. (2004). Feasibility study of beam orientation class-solutions for prostate IMRT: Beam orientation class-solutions for prostate IMRT. *Medical Physics*, 31(10):2863–2870.
- Sharpe, M. B., Miller, B. M., Yan, D., y Wong, J. W. (2000). Monitor unit settings for intensity modulated beams delivered using a step-and-shoot approach. *Medical Physics*, 27(12):2719–2725.
- Shaw, E., Kline, R., Gillin, M., Souhami, L., Hirschfeld, A., Dinapoli, R., y Martin, L. (1993). Radiation Therapy Oncology Group: Radiosurgery Quality Assurance Guidelines. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 27:1231–1239.
- Shimizuguchi, T., Nihei, K., Okano, T., Machitori, Y., Ito, K., y Karasawa, K. (2017). A comparison of clinical outcomes between three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, 22(2):373–379.
- Smith, F. A. (2000). *A primer applied radiation physics*. World Scientific, Singapore.
- Stavrev, P. V., Stavreva, N. A., y Round, W. H. (1996). A new method for optimum dose distribution determination taking tumour mobility into account. *Physics in Medicine and Biology*, 41(9):1679–1689.
- Teoh, M., Clark, C. H., Wood, K., Whitaker, S., y Nisbet, A. (2011). Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *The British Journal of Radiology*, 84(1007):967–996.
- Thariat, J., Hannoun-Levi, J.-M., Sun Myint, A., Vuong, T., y Gérard, J.-P. (2013). Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 10(1):52–60.
- Tsang, M. W. K. (2016). Stereotactic body radiotherapy: current strategies and future development. *Journal of Thoracic Disease*, 8(S6):S517–S527.
- Ung, N. M. y Wee, L. (2011). Fiducial registration error as a statistical process control metric in image-guidance radiotherapy with fiducial markers. *Physics in Medicine and Biology*, 56(23):7473–7485.
- Videtic, G. M. M. y Vassil, A. D. (2011). *Handbook of Treatment Planning in Radiation Oncology*. Demos Medical Publishing.
- Wals, A. y Macías, J. (2008). Albireo Target Cygnus X1.

- Wang, X., Zhang, X., Dong, L., Liu, H., Wu, Q., y Mohan, R. (2004). Development of methods for beam angle optimization for IMRT using an accelerated exhaustive search strategy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 60(4):1325–1337.
- Webb, S. (1993). *The physics of three-dimensional radiation therapy: conformal radiotherapy, radiosurgery, and treatment planning*. Series in medical physics. Institute of Physics Pub, Bristol.
- Webb, S. (2001). *Intensity-modulated radiation therapy*. Series in medical physics. Institute of Physics Pub, Bristol.
- Webb, S. y Nahum, A. E. (1993). A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Physics in Medicine and Biology*, 38(6):653–666.
- Withers, H. R., Taylor, J. M., y Maciejewski, B. (1988). Treatment volume and tissue tolerance. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 14(4):751–759.
- Wu, Q., Djajaputra, D., Wu, Y., Zhou, J., Liu, H. H., y Mohan, R. (2003). Intensity-modulated radiotherapy optimization with gEUD-guided dose volume objectives. *Physics in Medicine and Biology*, 48(3):279–291.
- Xhaferllari, I., Wong, E., Bzdusek, K., Lock, M., y Chen, J. Z. (2013). Automated IMRT planning with regional optimization using planning scripts. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 14(1):176–191.
- Yu, C. X. (1995). Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 40(9):1435–1449.
- Zelefsky, M. J., Levin, E. J., Hunt, M., Yamada, Y., Shippy, A. M., Jackson, A., y Amols, H. I. (2008). Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 70(4):1124–1129.
- Zhou, S.-M., Das, S. K., Wang, Z., Sun, X., Dewhirst, M., Yin, F.-F., y Marks, L. B. (2007). Self-consistent tumor control probability and normal tissue complication probability models based on generalized EUD. *Medical Physics*, 34(7):2807.
- Zinchenko, Y., Craig, T., Keller, H., Terlaky, T., y Sharpe, M. (2008). Controlling the dose distribution with gEUD-type constraints within the convex radiotherapy optimization framework. *Physics in Medicine and Biology*, 53(12):3231–3250.