



**IMPLEMENTACIÓN PRECISA Y
NORMALIZADA DE IMÁGENES
MORFOFUNCIONALES EN LA
PLANIFICACIÓN DE
TRATAMIENTOS PARA LA
RADIOTERAPIA PERSONALIZADA**

Elisa Eugenia Jiménez Ortega

Memoria presentada para optar al grado de Doctora.
Departamento de Fisiología Médica y Biofísica.
Facultad de Medicina.

Director
Prof. Antonio Leal Plaza

Septiembre 2018

Agradecimientos

El trabajo presentado en esta memoria de tesis fue posible gracias a la ayuda económica brindada por la Junta de Andalucía, organismo financiador del Proyecto de Excelencia CTS-2482 con título “Integración de la imagen PET/CT en una planificación radioterápica de precisión y adaptativa”.

Los resultados y la metodología empleados en este trabajo han dado lugar a las siguientes publicaciones y contribuciones a congresos:

Jiménez-Ortega E, Ureba A, Vargas A, Baeza JA, Wals-Zurita A, García-Gómez FJ, Barbeiro AR, Leal A. Dose painting by means of Monte Carlo treatment planning at the voxel level. *Physica Medica*, 2017;42: 339-344.

Míguez C, Jiménez-Ortega E, Palma BA, Miras H, Ureba A, Arráns R, Carrasco-Peña F, Illescas-Vacas A, Leal A. Clinical implementation of combined modulated electron and photon beams with conventional MLC for accelerated partial breast irradiation. *Radiotherapy and Oncology*, 2017;124:124-9.

Balcerzyk M, Fernández-López R, Parrado-Gallego A, Pachón-Garrudo VM, Chavero-Royan J, Hevilla J, Jiménez-Ortega E, Leal A. Application of EARL (ResEARch 4 Life®) protocols for [18F]FDG-PET/CT clinical and research studies. A roadmap towards exact recovery coefficient. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*, 2017;873:39-42

Irazola L, Terrón JA, Bedogni R, Pola A, Lorenzoli M, Jiménez-Ortega E, Barbeiro AR, Sánchez-Nieto B, Sánchez-Doblado F. Neutron measurements in radiotherapy: A method to correct neutron sensitive devices for parasitic photon response. *Applied Radiation and Isotopes*, 2017;123:32-35.

Barbeiro AR, Ureba A, Baeza JA, Linares R, Perucha M, Jiménez-Ortega E, Velázquez S, Mateos JC, Leal A. 3D VMAT Verification Based on Monte Carlo Log File Simulation with Experimental Feedback from Film Dosimetry. *PLOS ONE*. 2016;11(11):e0166767.

Ureba A, Salguero FJ, Barbeiro AR, Jiménez-Ortega E, Baeza JA, Miras H, et al. MCTP system model based on linear programming optimization of apertures obtained from sequencing patient image data maps. *Medical Physics*. 2014;41(8):216-30.

Jiménez-Ortega E, Ureba A, Barbeiro AR, Balcerzyk M, Parrado-Gallego A, Wals-Zurita A, García-Gómez FJ, Leal A. A robust Monte Carlo Treatment Planning optimization algorithm for dose painting clinical implementation. *Physica Medica*. 2017;42(S1):37-38.

Jiménez-Ortega E, Ureba A, Vargas A, Baeza JA, Wals-Zurita A, García-Gómez FJ, Arráns R, Barbeiro AR, Balcerzyk M, Parrado A, Leal A. Planificación Dose Painting al nivel del vóxel bajo cálculo Monte Carlo. V Congreso Conjunto de las Sociedades de Física Médica y Protección Radiológica. Girona (España), 2017.

Blanco-Trejo S, Jiménez-Ortega E, Ureba A, Baeza JA, Velázquez S, Linares R, Barbeiro AR, Leal A. Planificación 4D para la entrega de dosis sincronizada mediante VMAT. V Congreso Conjunto de las Sociedades de Física Médica y Protección Radiológica. Girona (España), 2017.

Jiménez-Ortega E, Ureba A, Vargas-Medina A, Baeza JA, Walls-Zurita A, García-Gómez FJ, Barbeiro AR, Leal A. Dose Painting by means of Monte Carlo treatment planning at the voxel level. Workshop: Radiotherapy Modelling. Luz Saint Sauveur, France, 2016.

Jiménez-Ortega E, Ureba A, Baeza JA, Barbeiro AR, Vargas-Medina A, Leal A*. A Monte Carlo model for planning radiotherapy based on the morpho-functional image towards the theragnosis. Workshop: Radiotherapy Modelling. Luz Saint Sauveur, France, 2016.

Barbeiro AR, Ureba A, Baeza JA, Linares R, Perucha M, Jiménez-Ortega E, Leal A. A model for assessing VMAT pre-treatment verification systems and VMAT optimization algorithms. Workshop: Radiotherapy Modelling. Luz Saint Sauveur, France, 2016.

Jiménez-Ortega E, Ureba A, Balcerzyk M, Fernández-Maza L, Parrado-Gallego A, Hevilla J, Vargas-Medina A, Leal A. New model for PET/CT image processing and radiotherapy planning based on dose painting. Imaging 2016. Stockholm, Sweden, 2016.

Balcercyk M, Fernández R, Parrado-Gallego A, Chavero J, Hevilla J, Jiménez-Ortega E, Leal A. Application of EARL (ResEARch 4 Life®) approved and rejected protocols for [18F]FDG-PET/CT clinical and research studies. Imaging 2016. Stockholm, Sweden. 2016.

Jiménez-Ortega E, Míguez-Sánchez C, Palma B, Ureba A, Miras H, Arráns R, Barbeiro AR, Baeza JA Carrasco F, Leal A. SU-E-T-593: Outcomes and Toxicities from a Clinical Trial of APBI Using MERT+IMRT with the Same XMLC. Medical Physics. 2015;42(6):3472.

Baeza JA, Ureba A, Jiménez-Ortega E, Barbeiro AR, Lagares JI, Plaza A. SU-E-T-157: CARMEN: A MatLab-Based Research Platform for Monte Carlo Treatment Planning (MCTP) and Customized System for Planning Evaluation. Medical Physics. 2015;42:3367-8.

Barbeiro AR, Ureba A, Baeza JA, Linares R, Jiménez-Ortega E, Mateos JC, Velázquez S, Leal A. SU-E-T-644: QuAArC: A 3D VMAT QA System Based On Radiochromic Film and Monte Carlo Simulation of Log Files. Medical Physics. 2015;42(6):3484.

Jiménez-Ortega E, Brualla L, Ureba A, Baeza JA, González A, Barbeiro AR, Roselló J, López-Torrecilla J, Ferrer J, Leal A. EP-1592: Prone accelerated partial breast irradiation with MERT+IMRT using a Monte Carlo treatment planning system. Radiotherapy and Oncology.111:S199-S200.

Barbeiro AR, Ureba A, Baeza JA, Mateos JC, Velázquez S, Linares R, Jiménez-Ortega E, Leal A. PO-0806: VMAT verification, commissioning and QA based on MC simulation. Radiotherapy and Oncology .111:S62-S3.

Leal A, Míguez-Sánchez C, Palma B, Arráns R, Jiménez-Ortega E, Ureba A, Miras H. PO-0697: Clinical implementation of APBI using combined modulated electron and photon beams by means of the same MLC device. Radiotherapy and Oncology.111:S20.

Ureba A, Barbeiro AR, Jiménez-Ortega E, Baeza JA, Salguero FJ, Leal A. CARMEN: Un sistema de planificación Monte Carlo basado en programación lineal

a partir de aberturas directas. III Congreso Conjunto de las Sociedades de Física Médica y Protección Radiológica. Cáceres (España), 2013.

Barbeiro AR, Ureba A, Baeza JA, Mateos JC, Velázquez S, Jiménez-Ortega E, Leal A. Control de calidad de la arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) basado en simulación Monte Carlo. III Congreso Conjunto de las Sociedades de Física Médica y Protección Radiológica. Cáceres (España), 2013.

Leal A, Ureba A, Barbeiro AR, Baeza JA, Jiménez-Ortega E. Verificación y planificación Monte Carlo de tratamientos complejos. Limitaciones actuales y perspectiva de los planificadores comerciales. III Congreso Conjunto de las Sociedades de Física Médica y Protección Radiológica. Cáceres (España), 2013.

Baeza JA, Ureba A, Jiménez-Ortega E, Barbeiro AR, Leal A. Plataforma MatLab para planificación Monte Carlo y evaluación dosimétrica experimental. III Congreso Conjunto de las Sociedades de Física Médica y Protección Radiológica. Cáceres (España), 2013.

Moreno-Reyes JC, Macías J, Jiménez-Ortega E. Herramienta para la comparación gamma: BEAMnrc vs Pinnacle. III Congreso Conjunto de las Sociedades de Física Médica y Protección Radiológica. Cáceres (España), 2013.

Índice general

Resumen	1
1. Introducción	3
1.1. Radioterapia poblacional frente a radioterapia personalizada	3
1.1.1. Imagen funcional en Radioterapia.	5
1.2. <i>Dose Painting</i>	11
1.2.1. Experiencia clínica basada en <i>Dose Painting</i> con imagen PET/CT.	15
1.2.2. Posibilidades y limitaciones de la imagen funcional con PET/CT.	18
1.3. Radioterapia adaptativa.	21
1.4. La necesidad de una planificación precisa y robusta.	25
2. Hipótesis y Objetivos	31
3. Material y Método	33
3.1. Sistema de planificación para un tratamiento teragnóstico.	33
3.2. Incorporación de la imagen funcional en la planificación: Imagen PET/CT.	34
3.2.1. Normalización de la imagen para estudios multi-céntricos.	34
3.2.2. Co-registro de imágenes y tamaño del <i>grid</i> de cálculo de dosis.	40
3.2.3. Definición de estructuras y mapas de prescripción de dosis.	43
3.3. Algoritmo de optimización.	45
3.3.1. Segmentación y secuenciación para DPBC y DPBN.	46
3.3.1.1. Esquema de planificación inversa.	46
3.3.1.2. Planificación basada en aberturas directas: BIOMAP-3D.	47
3.3.2. Optimización de los pesos basada en Programación Lineal.	50
3.4. Incorporación de incertidumbres en la planificación: Optimización robusta.	52

3.5. Cálculo de dosis Monte Carlo: esquemas de simulación.	55
3.6. Evaluación de los resultados.	59
3.7. Casos bajo estudio.	61
3.8. Verificación experimental de los tratamientos.	63
3.9. Planificación adaptativa	65
4. Resultados y Discusión	67
4.1. Normalización de la imagen PET/CT. Acreditación EARL	67
4.2. Planificación inversa para <i>Dose Painting by Numbers</i>	70
4.3. Planificación con BIOMAP-3D para <i>Dose Painting by Numbers</i>	75
4.4. Planificación robusta.	79
4.4.1. Robustez frente a soluciones normalizadas.	79
4.4.2. Robustez frente a niveles de discretización.	82
4.5. Verificación experimental.	84
4.6. Planificación adaptativa con BIOMAP-3D.	87
5. Conclusiones	93
Glosario	95
Bibliografía	97

Índice de figuras

1.1.	Esquema sobre el concepto de volumen blanco biológico o BTV	5
1.2.	Diferencias entre volúmenes delineados sobre CT y sobre PET/CT combinado	9
1.3.	Imagen funcional multiparamétrica	11
1.4.	Representación de DPBC y DPBN	14
1.5.	Distribuciones de dosis en radioterapia adaptativa	23
1.6.	Esquema de registro deformable en radioterapia adaptativa	24
1.7.	Esquema representativo sobre precisión y exactitud	28
3.1.	Montaje experimental para la acreditación EARL	36
3.2.	Maniquí CIRS 062 para la calibración de CT	39
3.3.	Estudio de co-registro de la imagen PET/CT	41
3.4.	Maniquí utilizado en el co-registro de la imagen PET/CT	42
3.5.	Agrupamiento de vóxeles tras la segmentación del SUV	45
3.6.	Comparativa medidas MC-experimental del acelerador Oncor	56
3.7.	Visualización de archivo <i>egs4phant</i>	59
3.8.	Caso de cáncer de pulmón bajo estudio	61
3.9.	Caso de cáncer de cabeza y cuello bajo estudio	63
3.10.	Montaje experimental para verificación	64
4.1.	Certificado EARL para el equipo PET/CT del CNA	67
4.2.	Imágenes PET/CT del maniquí para el control de calidad	69
4.3.	Imágenes CT del maniquí de calibración de densidades	70
4.4.	Curvas de calibración CT (Densidad-HU)	70
4.5.	Mapa de prescripción DPBN para el caso de pulmón	71
4.6.	QVHs obtenidos en la planificación de IMRT inversa para DPBN	73
4.7.	Mapas de fluencia en planificación IMRT inversa para DPBN	73
4.8.	Distribución de dosis y de los valores de Q en planificación de IMRT inversa para DPBN	75
4.9.	Ejemplo de aberturas obtenidas con BIOMAP-3D	76

4.10. Comparativa en QVHs con IMRT inversa y BIOMAP-3D	77
4.11. Distribución de dosis y QVH de la solución DPBN para la reconstrucción BIOGRAPH	78
4.12. Diferencias en las imágenes PET según el protocolo de reconstrucción.	79
4.13. Distribuciones de dosis obtenidas para la robustez frente a la discretización	83
4.14. Evaluación gamma en la verificación experimental de DPBN	85
4.15. Evaluación con perfiles de dosis en la verificación experimental de DPBN	85
4.16. Evaluación con perfiles de dosis en la verificación experimental de DPBN	86
4.17. PET inicial y PET adaptativo para el caso de pulmón	87
4.18. Distribución de dosis adaptativa y QVH correspondiente	88
4.19. Distribución de dosis inicial y adaptativa para el caso de cabeza y cuello	89

Índice de tablas

3.1. Coeficientes de recuperación esperados según SUV medio	38
3.2. Coeficientes de recuperación esperados según SUV máximo	38
3.3. Estudio para el co-registro de la imagen PET/CT	43
3.4. Parámetros simulación MC EGSNrc y BEAMnrc	57
3.5. Parámetros de simulación en BEAMDOSE.	58
3.6. Restricciones de dosis en OARs para el caso de pulmón	62
3.7. Restricciones de dosis en OARs para el caso de cabeza y cuello	63
4.1. Coeficientes de recuperación para la acreditación EARL según SUV medio	68
4.2. Coeficientes de recuperación para la acreditación EARL según SUV máximo	68
4.3. Coeficientes de recuperación para el protocolo BIOGRAPH	69
4.4. Características de los planes obtenidos en IMRT inversa para DPBN .	72
4.5. Comparativa de los planes obtenidos con IMRT inversa y BIOMAP-3D	78
4.6. Evaluación de la robustez según el protocolo de reconstrucción	80
4.7. Evaluación de la robustez según el nivel de discretización	84
4.8. Evaluación de la planificación adaptativa para el caso de cabeza y cuello	90

Resumen

En general, la mayoría de los tratamientos de radioterapia están basados en la evidencia que aporta la medicina poblacional, donde la prescripción de dosis se ha ido ajustando a unos volúmenes descritos sobre la imagen morfológica del paciente, pero reajustados según unos criterios genéricos. A través de la imagen médica, es posible tener en cuenta los cambios que se producen en la anatomía y/o la fisiología de los pacientes durante el curso del tratamiento, lo que puede conducir a una radioterapia más personalizada. Las incertidumbres asociadas con la adquisición y el procesamiento de imágenes funcionales están ralentizando la implementación clínica de las diferentes consideraciones biológicas. En este trabajo, se abordan estas incertidumbres para el caso de la imagen PET/CT, y se propone una metodología para reducirlas y controlarlas a través de la implementación de *dose painting by numbers* (DPBN) en el sistema de planificación de los tratamientos. Desde este enfoque, tanto la prescripción heterogénea de la dosis de radiación, la definición de las dianas terapéuticas, y la propia planificación de los tratamientos, deben realizarse basadas exclusivamente en la información contenida en la imagen morfofuncional.

Para lograr el objetivo, se ha desarrollado un modelo que trata de ser aplicable a la clínica bajo condiciones de normalización, acomodándose a una acreditación internacional como la EARL, para la extensión de resultados. Además se ha mantenido el más alto compromiso de precisión a través del cálculo de la dosis con simulación *full* Monte Carlo, y se ha presentado una planificación robusta que impone prescripción y restricciones al nivel del vóxel en la imagen PET/CT, sin necesidad de incorporar volúmenes al proceso de optimización.

Los resultados obtenidos mostraron soluciones capaces de abordar los diferentes tipos de incertidumbre inherentes a la imagen PET/CT, apoyando la viabilidad de la implementación clínica de la técnica DPBN. Además, se propusieron soluciones para tratamientos de radioterapia adaptativa basadas exclusivamente en los cambios que aparecían en la imagen morfofuncional. Así, se demostró que es posible superar los inconvenientes típicos asociados a la imagen PET/CT, a través de una metodología capaz de controlar las incertidumbres al nivel del vóxel en la imagen morfofuncional,

incorporando así las consideraciones biológicas que permiten la personalización de los tratamientos radioterápicos frente al cáncer.

1. Introducción

1.1. Radioterapia poblacional frente a radioterapia personalizada

La radioterapia (RT) desempeña un papel fundamental en el tratamiento del cáncer, aplicándose aproximadamente al 50% de los casos oncológicos, bien como tratamiento único, o en combinación con la quimioterapia, cirugía, o más recientemente, inmunoterapia. Probablemente en mayor medida que en cualquier otra modalidad clínica, la RT requiere imágenes médicas para su aplicación metodológica, desde determinar la extensión de la enfermedad y definir la región objetivo y los tejidos sanos, hasta su implementación en el cálculo de la planificación del tratamiento correspondiente [1]. Durante las últimas décadas, el uso de la información anatómica tridimensional, obtenida básicamente a partir de la tomografía computarizada (CT, del inglés *computed tomography*) o, en menor medida, de la resonancia magnética (MRI, del inglés *magnetic resonance imaging*), ha supuesto un gran avance en el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

Las imágenes de CT, además de la información acerca de la morfología del paciente, proporcionan los valores de densidad electrónica o física (a partir de la conversión de las unidades Hounsfield, HU) necesarios para hacer el cálculo dosimétrico del tratamiento planificado. Sin embargo, el contraste entre tejidos blandos es muy bajo en estas imágenes, por lo que en ocasiones es complicada la delineación de determinados órganos. En estos casos, la MRI parece más adecuada, aunque posibles distorsiones espaciales en las imágenes e inhomogeneidades en la intensidad hacen que sea difícil obtener directamente valores de densidad electrónica para el cálculo dosimétrico a partir de estos datos [2].

Una vez obtenida la imagen y transferida a los sistemas de planificación, en primer lugar se delinea el volumen tumoral macroscópico visible en la imagen (GTV, del inglés *gross tumour volume*). Este paso es definitivo, ya que toda la planificación del tratamiento se va a basar en este volumen. En muchos tipos de tumores, además del GTV se define un volumen blanco clínico (CTV, del inglés *clinical target volume*), para lo que se tiene en cuenta el comportamiento biológico

del tumor, es decir, la probabilidad de la extensión microscópica de la enfermedad [3]. Así, se añaden una serie de márgenes que deben ser adecuados para abarcar toda la extensión tumoral, y que normalmente están basados en la extrapolación de estudios clínico-patológicos sobre tumores extraídos quirúrgicamente, ya que no es posible basarse en la imagen anatómica para definirlos. A partir del CTV, se genera el volumen blanco de planificación (PTV, del inglés *planning target volume*). Este volumen, igualmente a través de márgenes, tiene en cuenta las incertidumbres debidas a posibles movimientos de los tejidos o al posicionamiento del paciente en la sala de tratamiento, ya sea durante el transcurso de una sesión (intra-fracción) o entre sesiones diferentes (inter-fracción) [4]. En ocasiones también se delinea el ITV (del inglés *internal target volume*), que incluye al CTV y además, los márgenes correspondientes a los movimientos internos del volumen tumoral (por ejemplo, los movimientos debidos a la respiración de un tumor localizado en el pulmón). En un enfoque más ambicioso, la RT guiada por imágenes (IGRT, del inglés *image-guided radiation therapy*), permite incluir el tiempo como una dimensión adicional para minimizar las incertidumbres geométricas en el posicionamiento del paciente en cada sesión, y en la posición y volumen del tumor durante el curso del tratamiento.

Más allá del éxito alcanzado por la RT, sola o en combinación con otras terapias, es bien conocido que los pacientes oncológicos tienen a menudo respuestas tumorales variadas tras un tratamiento, debido a diferencias en el tipo de tumor y a otros factores genéticos. Desafortunadamente, tanto la prescripción de la dosis como la planificación de los tratamientos se basan en gran medida en un enfoque poblacional, limitado a la información morfológica proporcionada por las imágenes de CT o de MRI, sin que apenas se incluyan consideraciones biológicas en el proceso de planificación diferentes a las anteriormente mencionadas.

En este sentido, la forma de definir los volúmenes de tratamiento está siendo complementada con la información que se puede obtener a partir de la imagen molecular funcional, permitiendo una evaluación de algunas características biológicas de los tumores. Aparece un nuevo concepto, el “volumen objetivo biológico” (BTV, del inglés *biological target volume*), o simplemente BT (*biological target*), que se obtiene a partir de la combinación de la información morfológica y funcional, como puede observarse de modo esquemático en la figura 1.1.

Las últimas modalidades de imagen funcional como la CT funcional, la resonancia magnética funcional (fMRI, del inglés *functional magnetic resonance imaging*), la tomografía por emisión de fotón único (SPECT, del inglés *single photon emission tomography*) o la tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés *positron*

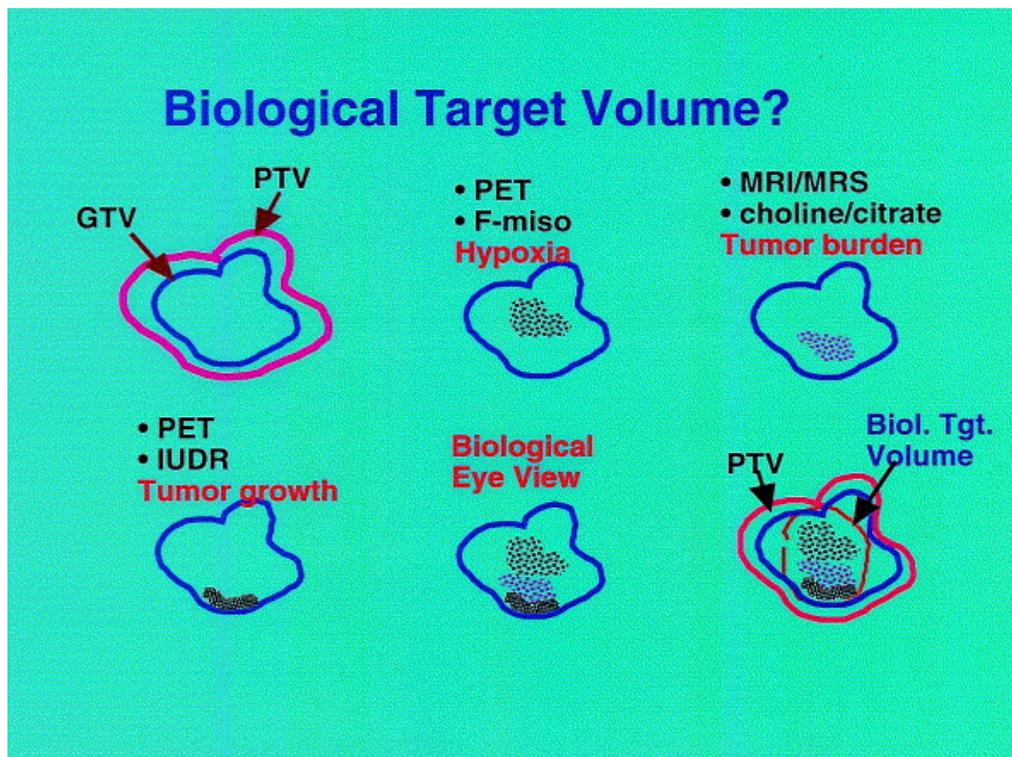


Figura 1.1: Esquema que ilustra el concepto de volumen blanco biológico o BTV. Mientras que tradicionalmente el volumen blanco se caracteriza por los conceptos de GTV, CTV y PTV, la imagen funcional puede proporcionar información biológica que permite mejorar la dosis dirigida a ciertas regiones del volumen objetivo. Por ejemplo, regiones hipóxicas, con alta carga tumoral o alta proliferación [5].

emission tomography), permiten visualizar determinadas características biológicas del tumor, incluso aquellas relacionadas con la radiosensibilidad de este. Sin embargo, esta información biológica rara vez es considerada para parametrizar la evolución de la enfermedad de cada paciente. Es por ello que en RT aún queda por resolver el abordaje de una terapia individualizada, frente al enfoque actual basado en una medicina poblacional. Los esfuerzos por conocer e integrar la información funcional en el proceso de planificación son cada vez mayores, y suponen un tópico de investigación abierto en este campo de estudio.

1.1.1. Imagen funcional en Radioterapia.

Como se ha mencionado anteriormente, los tumores a menudo muestran una heterogeneidad intratumoral significativa en el momento del diagnóstico. Las diferencias genéticas, en combinación con la variación regional en el microambiente tumoral, dan como resultado subregiones tumorales fenotípicamente distintas [6]. Las imágenes morfológicas en combinación con las funcionales dan la posibilidad de

cuantificar las variaciones espaciales, anatómicas y funcionales en el tumor, así como en el microambiente tumoral, de una forma mínimamente invasiva [7]. Algunas de las ventajas de utilizar esta información a lo largo del tratamiento radioterápico son las siguientes:

- Pueden observarse objetivos que no se visualizan en la imagen morfológica. Estos pueden estar alejados del tumor primario, como en el caso de ganglios linfáticos o metástasis a distancia, o pueden ser regiones neoplásicas adicionales adyacentes al volumen tumoral definido por la imagen anatómica.
- Es menos probable que se traten zonas no tumorales, o regiones que puedan ser confundidas con tumores, como el caso de las atelectasias en cáncer de pulmón.
- Las heterogeneidades encontradas en ciertas características del tumor pueden ofrecer la posibilidad de adaptar la dosis según la radiosensibilidad de cada zona.
- Se pueden observar cambios en las características del tumor que ayuden a modificar el tratamiento radioterápico.
- La imagen funcional permite realizar un seguimiento más exhaustivo de la evolución de la enfermedad tras el tratamiento de RT.

Una de las técnicas más recientes para la imagen funcional es la CT con energía dual (DECT, del inglés *dual-energy computed tomography*). Esta modalidad ofrece una clasificación tisular más específica y, por lo tanto, permite cálculos de dosis más precisos en el proceso de planificación, lo que es especialmente interesante en los tratamientos radioterápicos con protones o iones pesados. Existen algunos estudios preliminares en los que se investiga la caracterización y segmentación de tejidos tumorales y normales, incorporando de esta forma imágenes funcionales basadas en DECT en la planificación del tratamiento [8]. Por otro lado, está la CT con contraste dinámico (DCE-CT, del inglés *dynamic contrast-enhanced computed tomography*). Estas imágenes permiten estimar la perfusión tisular al inyectar agentes de contraste con base de yodo, por lo que tienen el potencial de determinar parámetros funcionales tales como el flujo sanguíneo, la perfusión tisular y otros a partir de la dinámica del agente de contraste utilizado [9]. La utilización de la imagen funcional proporcionada por la DCE-CT puede ser muy ventajosa, ya que se ha demostrado que puede mejorar la precisión en la delineación de los volúmenes objetivo, así como proporcionar

información acerca de la evolución de la enfermedad, y por tanto de la eficacia de la terapia.

Existen otras propiedades de los tumores que son relevantes en el proceso de la RT, y que pueden ser determinadas a partir de la combinación de diferentes técnicas de fMRI [10]. Por ejemplo, la densidad de las células tumorales, la acidosis, la proliferación, la densidad de las células madre tumorales o la oxigenación de los tejidos son factores que influyen en la radiosensibilidad del tumor. La difusión por resonancia magnética (DWI-MRI, del inglés *diffusion-weighted magnetic resonance imaging*) y la resonancia con contraste dinámico (DCE-MRI, del inglés *dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging*) son utilizadas a menudo como marcadores tempranos de la respuesta tumoral ante el tratamiento radioterápico. La DWI-MRI refleja la movilidad microscópica del agua en el entorno celular, por lo que es sensible a la densidad celular y a la organización del espacio tanto celular como extra-celular. Normalmente, la difusión se encuentra restringida en los tumores, en comparación con el tejido normal. Aunque esto se atribuye en general a un aumento de la densidad celular, también puede deberse a otro tipo de cambios en el tejido. En la DCE-MRI, los cambios temporales en la señal tras la administración del agente de contraste reflejan el flujo sanguíneo en el tejido, así como la fuga del agente de contraste desde los microvasos sanguíneos al espacio intersticial. El crecimiento del tumor depende de la formación de nuevos vasos sanguíneos que puedan proporcionar oxigenación al tejido. Sin embargo, esta nueva estructura vascular tiende a ser altamente desorganizada, y muestra una perfusión desviada. A partir de estos patrones pueden diferenciarse los tejidos sanos de los tumorales, de forma muy similar a lo que ocurre con DCE-CT, con la desventaja de que en DCE-MRI la conversión de intensidad de la señal a concentración de contraste es bastante menos inmediata que en DCE-CT.

La información que se obtiene a partir de la imagen molecular procedente de PET y SPECT se basa en el uso de biomarcadores (con determinados radioisótopos incorporados en su estructura molecular), también llamados radiofármacos, que permiten identificar ciertas características de los volúmenes tumorales. La imagen de SPECT es utilizada a menudo para estudios diagnósticos. En el caso de la RT con haz externo, su uso está menos extendido debido a la baja resolución de la imagen (entre 12 y 15 mm) y solo se utiliza en unos pocos centros, principalmente para la detección de los nodos linfáticos afectados por la enfermedad, o en estudios de seguimiento sobre cambios en la perfusión en cáncer de pulmón inducidos por altas dosis en RT [11].

En cuanto a la imagen de PET, durante los últimos años se ha establecido como la mayor fuente de información molecular y funcional en el proceso de la RT [9], debido al gran espectro de posibles radiofármacos, asociados a diferentes características del tumor. El más utilizado es la fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG o FDG) [12], una molécula análoga a la glucosa en la que el fúor estable se ha sustituido por un isótopo emisor de positrones, el ^{18}F [13]. Se incorpora a la célula tumoral a través de un mecanismo mediado por el transportador de glucosa y queda metabólicamente atrapado, después de ser fosforilado por la hexoquinasa. La acumulación de ^{18}F -FDG en las células tumorales se ve afectada, entre otras cosas, por el flujo sanguíneo tumoral, la actividad de los transportadores de glucosa y la hexoquinasa, y por el consumo de glucosa celular. Cuando se examinan patológicamente, las lesiones de masa tumoral consisten en células neoplásicas, estroma y una proporción variable de células inflamatorias reactivas asociadas, como macrófagos y linfocitos. La captación de ^{18}F -FDG que se muestra en las imágenes PET ocurre tanto en células tumorales como en células inflamatorias asociadas a tumores. En otras palabras, la ^{18}F -FDG no es un marcador específico para detectar células tumorales. Sin embargo, debido a la alta captación en muchas neoplasias malignas, la ^{18}F -FDG puede ser utilizada en RT no solo para la clasificación y estadificación tumoral, sino también para la delineación precisa del volumen objetivo. La información adicional sobre la geometría del tumor y la extensión puede conducir a mejores resultados de tratamiento. Hasta ahora, múltiples estudios han demostrado el beneficio de las imágenes de ^{18}F -FDG-PET para la estadificación y la definición de la extensión del tumor [14–16], como puede observarse en la figura 1.2.

Sin embargo, debido al potencial de absorción en los procesos inflamatorios y en aquellas células con elevadas tasas de consumo de glucosa, como por ejemplo las del cerebro o corazón, debemos considerar estas características biológicas de la ^{18}F -FDG cuando se interpreta su captación en las imágenes PET. Es importante tener un amplio conocimiento y experiencia clínica para reconocer patrones comunes de enfermedad inflamatoria y absorción fisiológica normal, como la que se da en la grasa muscular o marrón. Además, la captación de ^{18}F -FDG en el tumor y en los tejidos sanos circundantes es dependiente del tiempo, por lo que también es un factor a tener en cuenta.

Otra de las características del tumor que pueden ser más relevantes en cuanto a la radiosensibilidad de este es la presencia de zonas hipóxicas. La hipoxia es un rasgo característico de los tumores sólidos localmente avanzados, y es un factor fundamental, ya que puede promover la progresión tumoral y la resistencia a la

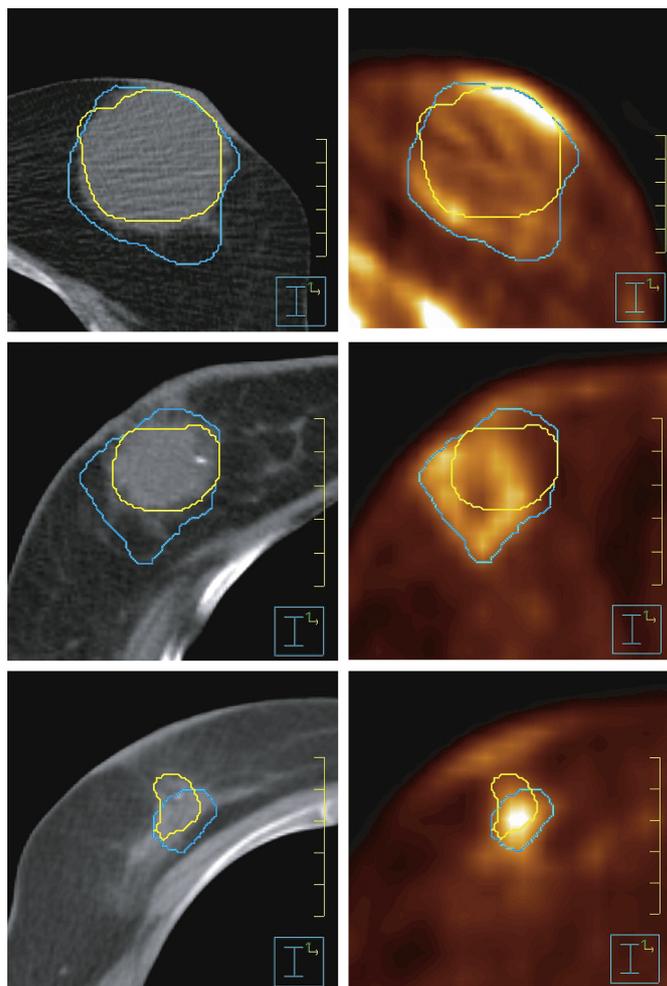


Figura 1.2: Cortes axiales representativos de CT (izquierda) y ^{18}F -FDG-PET (derecha), para tres pacientes con cáncer de mama. En amarillo, los contornos delineados sobre las imágenes de CT, y en azul los delineados sobre las imágenes de PET/CT [16].

terapia [17]. Está asociada con la proliferación restringida, diferenciación, necrosis o apoptosis, y también puede conducir al desarrollo de un fenotipo agresivo. Independientemente de los factores de pronóstico estándar, como el estadio tumoral y el estado ganglionar, la hipoxia se ha sugerido como un factor pronóstico adverso para el resultado del paciente [18]. Los estudios de hipoxia tumoral que implican la evaluación directa del estado de oxigenación han sugerido una peor supervivencia libre de enfermedad para los pacientes con cánceres cervicales hipóxicos o sarcomas de tejidos blandos [19–21]. En los cánceres de cabeza y cuello, los estudios sugieren que la hipoxia es un factor pronóstico de supervivencia y control local [22, 23]. La hipoxia tumoral puede ser detectada en la imagen PET a través de diferentes radiofármacos, como por ejemplo ^{64}Cu -diacetil-bis8N4-metiliosemicarbazona (^{64}Cu -ATSM) [24], ^{18}F -fluoromisonidazol (^{18}F -FMISO) [25–28], ^{18}F -fluoroazomicina

arabinósido (^{18}F -FAZA) [29–31] o ^{18}F -flortanidazol (^{18}F -HX4) [32, 33]. Los dos últimos tienen la ventaja de que presentan una farmacocinética de captación y un aclaramiento más rápidos que los que se dan con ^{18}F -FMISO.

Otros radiofármacos se basan en la captación de aminoácidos. La L-[metil- ^{11}C]-metionina (^{11}C -MET) es un análogo de aminoácido que se transporta activamente a las células [34], dado que las células tumorales sobreexpresan transportadores de aminoácidos debido a que existe un aumento de su utilización para sintetizar proteínas y otros polipéptidos necesarios para la proliferación celular. Su captación refleja el metabolismo de aminoácidos en células tumorales y otros tejidos. Aunque este radiofármaco muestra una excelente utilidad en la detección de tumores cerebrales debido a que su captación tumoral se considera más específica que la de la ^{18}F -FDG, la corta semivida del isótopo ^{11}C hace que su aplicación exija la adquisición de la imagen PET en el mismo lugar en el que esté el ciclotrón que lo genera. Por ello, se están desarrollando otros biomarcadores análogos como flúor-18-fluorometil tirosina (^{18}F -FMT) [35] y flúor-18-fluoroetil tirosina (^{18}F -FET) [36].

La proliferación celular también es un factor a tener en cuenta. La ^{18}F -fluorotimidina (^{18}F -FLT) es un análogo fluorado de la timidina, nucleósido exclusivo del ADN, por lo que este radiofármaco puede proporcionar una medida de la síntesis de ADN, y por tanto, de la proliferación celular [33]. Ha demostrado tener una mayor especificidad que la ^{18}F -FDG, dando lugar a menos falsos positivos, pero tiene una sensibilidad menor, debido por ejemplo a su alta captación en hígado o en médula ósea por la alta proliferación en esta. Es por esto que su uso en estadificación tumoral es limitado por el momento.

La forma más extendida de evaluar la imagen PET se hace generalmente de una forma semicuantitativa a través del *standardized uptake value* (SUV) [37]. Este valor proporciona un índice de captación del radiofármaco, normalizado por la dosis administrada de este. Se define como la concentración del radiofármaco en una región de interés (C_{ROI} , en Bq/ml), entre la actividad actualizada del radiofármaco en el momento de la adquisición (A , en Bq) normalizada por la masa del paciente (m , en g) (ecuación 1.1).

$$SUV = \frac{C_{ROI} \times m}{A} \quad (1.1)$$

Por tanto, el SUV quedaría expresado en unidades de densidad, que al considerar el cuerpo del paciente con densidad la del agua, resulta el mismo valor adimensional.

Además de las modalidades de imagen funcional mencionadas, a lo largo de los últimos años se han desarrollado dispositivos híbridos en los que estas modalidades aparecen combinadas, siendo una gran ventaja al poder evaluar diferentes características, funcionales y morfológicas, al mismo tiempo o sucesivamente, sin necesidad de cambiar el posicionamiento del paciente. Esto implica una mayor precisión a la hora de delinear los volúmenes tumorales y sus heterogeneidades. El dispositivo más extendido hasta la fecha es la PET/CT, y más recientemente, la PET/MRI [38].

Otros métodos más complejos han sido desarrollados para basar la planificación individualizada del tratamiento de RT en la información de imagen funcional multiparamétrica [9]. Estos métodos, además de proporcionar una información más detallada del tumor, abren la posibilidad de establecer una relación entre determinadas características funcionales y por tanto, realizar un tratamiento a la medida del paciente. En la figura 1.3 se muestran un ejemplo de imagen funcional multiparamétrica para un paciente de cáncer de cabeza y cuello.

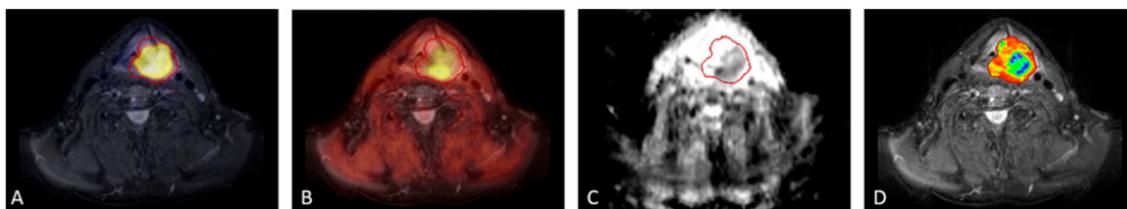


Figura 1.3: Imagen funcional multiparamétrica de un paciente de cáncer de cabeza y cuello. A) Imagen de ^{18}F -FDG-PET superpuesta sobre imagen de MRI. B) Imagen combinada de ^{18}F -FMISO-PET/MR. C) Mapa de coeficiente de difusión aparente obtenido de DWI-MR. D) Mapa de perfusión obtenido de DCE-MRI. El GTV ha sido delineado en color rojo en todas las imágenes [9].

El avance en las técnicas de imagen molecular en el contexto de la RT basada en la imagen funcional, junto con el desarrollo de nuevos biomarcadores, está generando nuevas líneas de investigación tanto preclínicas como clínicas cuyos resultados son muy esperanzadores.

1.2. *Dose Painting.*

Como hemos visto anteriormente, las técnicas de imagen molecular permiten obtener información funcional y parametrizar determinadas características biológicas del tumor. Consecuentemente, la integración de la imagen funcional en la planificación de los tratamientos radioterápicos, así como en el seguimiento de

la evolución de la enfermedad, se propone como una prometedora herramienta para la RT adaptativa e individualizada. Esta idea desemboca en el concepto de “teragnosis”, procedente de las palabras griegas *therapeia* (para tratar médicamente) y *gnosis* (conocimiento) [39]. Así, la “imagen teragnóstica” se refiere al uso de la información de las imágenes médicas para determinar cómo tratar a los pacientes de una forma personalizada, y el procedimiento teragnóstico viene a conjugar una metodología cuyo objetivo sea, al mismo tiempo, el diagnóstico y el tratamiento.

El desarrollo actual de nuevas tecnologías y dispositivos, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT), o la terapia con protones o iones pesados, permite unos tratamientos cada vez más sofisticados y con mejores resultados. Así, es posible un alto nivel de cobertura en el volumen tumoral, a la vez que se consigue reducir la toxicidad en los órganos sanos. Además, existe la opción de incrementar la dosis en las zonas más radiorresistentes del tumor, aumentando la probabilidad de control tumoral sin aumentar los efectos secundarios indeseados en las regiones sanas [9].

En IMRT, se establecen una serie de incidencias o angulaciones, en las que estarán distribuidas las formas de colimación del haz que, con su peso correspondiente y por tanto con fluencias diferentes, darán lugar a la distribución de dosis deseada. La manera más eficiente de colimar el haz en la actualidad es a través del uso de un colimador multiláminas (MLC, del inglés *Multileaf Collimator*) acoplado a la parte inferior de la cabeza del acelerador lineal. A las diferentes formas que adopta el MLC se les suele denominar aberturas. Existen dos aproximaciones diferentes para encontrar el conjunto de parámetros capaz de entregar un tratamiento de IMRT sobre el paciente [40]:

- Planificación inversa, en la que se realiza la optimización de la fluencia para obtener la dosis deseada. Es decir, se establece como objetivo la distribución de dosis de prescripción, se fijan las restricciones en los OARs, y automáticamente se obtienen las aberturas y los pesos o intensidades relativas que dan lugar a esta distribución.
- Planificación directa o *forward*, en la que a partir de la geometría del problema se establecen los grados de libertad para obtener la distribución de dosis deseada. En este caso, la intervención del usuario en el resultado final es mayor.

En el año 2000, Ling *et al.* [5] se basaron en las posibilidades de obtener una determinada distribución de dosis a través de la IMRT para acuñar el término *dose painting* (DP). La idea de “pintar” o “esculpir” la dosis se basaba en realizar una

entrega de la dosis de forma no homogénea en el PTV, incrementando esta en aquellas zonas más radiorresistentes del tumor. Esta forma de prescribir y entregar la dosis pretendía maximizar el control local tumoral, basándose en la información dada por las imágenes biológicas o funcionales.

A lo largo de los últimos años se han realizado diversos estudios para evaluar la validez de la aplicación de DP en RT [41–44]. Uno de los primeros estudios en los que se aplicó esta técnica fue el realizado por Chao *et al.* en 2001 [45]. En él, se utilizó el radiofármaco ^{60}Cu -ATSM para la detección de zonas hipóxicas en PET en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Se delineó el GTV según la información radiológica proporcionada por CT, y un subvolumen hipóxico determinado por la captación del radiofármaco en la imagen PET. La dosis prescrita para este subvolumen fue escalada desde los 70 Gy prescritos al GTV hasta los 80 Gy, sin comprometer ningún tejido sano. Se mostró que era posible planificar y administrar este escalamiento de dosis mediante un esquema de IMRT inversa. Otro trabajo precursor fue el de Chang *et al.* en 2012 [46], en el que se utilizó el radiofármaco para PET ^{11}C -Colina en pacientes con cáncer de próstata. Se planificaron diferentes tratamientos de IMRT para cada paciente, en los que se iba escalando la dosis prescrita a diferentes contornos o subvolúmenes determinados por el SUV. Concluyeron que con todos los planes eran capaces de alcanzar una alta probabilidad de control tumoral (TCP, del inglés *tumor control probability*), sin aumentar la probabilidad de complicaciones al tejido normal o sano (NTCP, del inglés *normal tissue complication probability*).

Esta forma de implementar la técnica DP asignando dosis de prescripción escaladas a volúmenes, resultado de umbralizar determinados SUVs, es lo que se conoce como *dose painting by contours* (DPBC). Sin embargo, la planificación de los tratamientos según este enfoque no llega a alcanzar el concepto de optimización biológica [47]. Al ser tratadas las diferentes dianas terapéuticas como volúmenes, se produce una discretización de la imagen funcional que no corresponde con la realidad clínica y biológica. Por ejemplo, en un caso de hipoxia, los vóxeles correspondientes a cada volumen tendrían un comportamiento binario, es decir, estarían dentro o fuera de la región hipóxica. Pero la realidad es que hay gradientes de tensión o presión parcial de oxígeno en estos volúmenes. Es por ello que Bentzen en 2005 [39] propone una apuesta más radical en la forma de utilizar la imagen funcional para prescribir las distribuciones de dosis, a la que llamó *dose painting by numbers* (DPBN), tomando este nombre de las clásicas actividades infantiles consistentes en pintar con diferentes colores regiones numeradas convenientemente en un dibujo. Así, se asigna un valor de dosis de prescripción a cada vóxel considerado como

diana, según el valor de intensidad obtenido en la imagen PET. Este valor de dosis de prescripción dependerá de múltiples factores, entre ellos el radiofármaco utilizado en la imagen, si es que se está trabajando con PET, y la característica biológica que se esté estudiando, y se tratará de mantener al menos la dosis de prescripción mínima que se aplicaría en un tratamiento estándar. Estos valores individuales de dosis se representan normalmente en un mapa de prescripción de dosis tridimensional. En la figura 1.4 se esquematizan los dos enfoques de aplicación de DP, DPBC y DPBN.

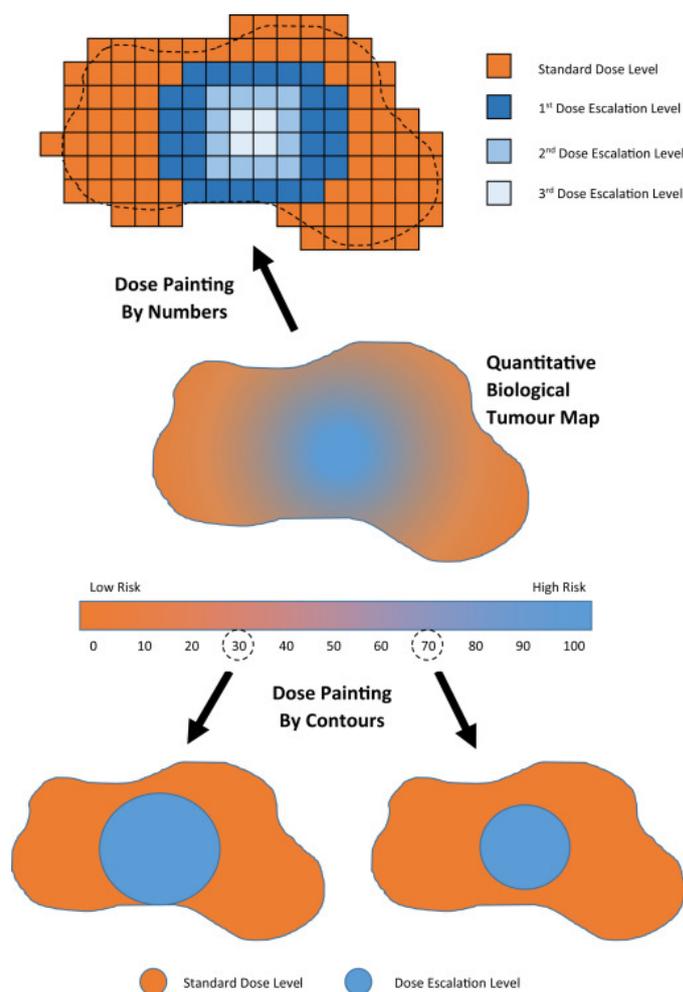


Figura 1.4: La técnica *dose painting* comienza con la adquisición de imagen funcional para generar un mapa cuantitativo que defina el riesgo de recurrencia en el volumen del tumor. Con *dose painting by contours* (DPBC), se elige un umbral para dividir el tumor en áreas de bajo riesgo y alto riesgo. En este ejemplo, se muestra el resultado al elegir dos valores de umbral diferentes. Por otro lado, para la prescripción de dosis en *dose painting by numbers* (DPBN), esta se asigna vóxel a vóxel, de acuerdo con el nivel de riesgo medido. [48].

La viabilidad técnica de este procedimiento fue demostrada por Alber *et al.* [47], quienes modificaron su software de planificación inversa para implementar el DPBN basándose en imágenes de ^{18}F -FMISO. En realidad, el enfoque DPBN

podría considerarse como el “verdadero” DP, en el sentido de que las imágenes pueden usarse realmente para prescribir distribuciones biológicas y aplicarse en los algoritmos de planificación con fines terapéuticos. Lamentablemente, hasta donde sabemos, no existe un sistema de planificación de tratamientos (TPS) comercial en el que los números se administren directamente en la optimización de la dosis, es decir, no se puede aplicar DPBN verdaderamente al nivel del vóxel [49]. La mayoría de los planificadores, y en concreto los sistemas de optimización comerciales, están preparados para realizar una optimización de la dosis a volúmenes. Por esto, los trabajos que han tratado de implementar la aplicación de DPBN han necesitado realizar una serie de aproximaciones, como la discretización de los valores de dosis en diferentes subvolúmenes [50–52] o la modificación de las funciones coste-objetivo [47], pero siempre trabajando con algoritmos de optimización dosis-volumen.

Por otro lado, la aplicación de DP debe tenerse en cuenta además como un enfoque factible en esquemas de hipofraccionamiento [53], en los que la dosis total de radiación se divide en grandes dosis para administrar tratamientos en menos sesiones de lo habitual. Las consideraciones biológicas como la hipoxia tumoral son un aspecto importante a considerar en el fraccionamiento del tratamiento [54].

1.2.1. Experiencia clínica basada en *Dose Painting* con imagen PET/CT.

Existen múltiples enfoques terapéuticos en investigación, dirigidos a mejorar el control loco-regional basando el tratamiento radioterápico en la imagen morfofuncional. Los primeros trabajos relacionados con la aplicación clínica de DP se centraron en analizar la viabilidad real de la técnica. Como una primera aproximación, algunos estudios se enfocaron en la integración de un *boost* simultáneo de dosis, es decir, generar una serie de contornos en las zonas del volumen objetivo en las que la imagen PET mostraba un mayor SUV, y asignarles una dosis de prescripción mayor a estos contornos. Es el caso del ensayo clínico en fase II reflejado en el trabajo de Van Elmpt *et al.* [55], en el que de forma aleatoria se dividieron en dos grupos los tratamientos a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, del inglés *non-small cell lung cancer*). En el primer grupo, se prescribió la misma dosis al volumen tumoral completo, y en el segundo grupo, se aplicó un incremento de dosis en la zona en la que la captación de ^{18}F -FDG era mayor (>50% del SUV máximo). Comprobaron que era posible realizar este incremento en la dosis de prescripción manteniendo las mismas restricciones a tejido sano que en un

tratamiento convencional. En la misma línea está el trabajo de Meijer *et al.* [52], en el que se formulaba la hipótesis de que un escalamiento de la dosis en los volúmenes con alta captación en la imagen PET con ^{18}F -FDG aumentaba potencialmente el control local en pacientes de NSCLC, manteniendo a su vez los niveles de toxicidad aceptables en los OARs. Abordaron el trabajo desde la perspectiva de DPBC, y de una aproximación a DPBN. Concluyeron que era posible realizar este aumento de dosis desde ambos enfoques (DPBC y DPBN) con los aceleradores lineales convencionales, siendo además el enfoque DPBN el que permitía llevar más lejos el incremento de la dosis, aunque a veces a costa de no incrementar demasiado la dosis en las zonas con el SUV más bajo. Como se discutirá en este trabajo, esta y otras aproximaciones DPBN se basan en aproximaciones por agrupamiento de vóxeles, pero nunca alcanzan el nivel del vóxel en la prescripción.

Un punto importante a tener en cuenta es el estudio del escalamiento de la dosis, es decir, hasta qué valor se puede aumentar la dosis de prescripción al tumor manteniendo la viabilidad de los tratamientos. En este sentido, en el trabajo de Madani *et al.* [56], se realizó un ensayo clínico fase I para determinar la dosis máxima tolerada en tratamientos de DPBN para cáncer de cabeza y cuello no metastásico. Además de esto, se evaluó el control local y regional, la ausencia de metástasis a distancia, la toxicidad tardía, la enfermedad específica y la supervivencia libre de enfermedad.

Otros trabajos han abordado la viabilidad de la aplicación de DP de forma prospectiva para diferentes radiofármacos, por ejemplo para marcadores de hipoxia como ^{18}F -FMISO [57] o ^{18}F -FAZA [58], en los que se evaluó el factor pronóstico de estos radiofármacos basándose en las evidencias de fallos locales y recurrencias tumorales.

En la actualidad ya se han reportado algunos trabajos en los que se muestran los resultados a largo plazo de la aplicación de DP basada en la imagen PET/CT. Por ejemplo, en el estudio de Berwouts *et al.* de 2017 [59], se hizo la comparativa de los tratamientos de 72 pacientes de cáncer de cabeza y cuello no metastásicos, tratados con DPBC o DPBN basados en la captación de ^{18}F -FDG, con los de 72 pacientes control de características similares, tratados con IMRT convencional. En los resultados obtenidos tras 7,3 años de seguimiento de media, se observó que con DPBN se podía aumentar la dosis a subvolúmenes de tumores específicos, en general, con tasas de control locales y regionales comparables a las de los pacientes control tratados con IMRT convencional. Por otro lado, no se recomendaba el uso de DPBC con altos escalamientos de dosis a grandes volúmenes, dado el aumento en las tasas de

toxicidad severa. En el trabajo de Liu *et al.* [60], también de 2017, se evaluó la eficacia y la toxicidad asociadas a la utilización de DP en IMRT, frente a la IMRT basada sólo en la imagen CT, en casos de carcinoma nasofaríngeo locorregionalmente avanzado. Tras un seguimiento de 3 años, concluyeron que la aplicación de DP basada en PET/CT junto con quimioterapia se asociaba con un beneficio considerable en la supervivencia, sin aumentar la toxicidad de los tratamientos. Se indicó que se necesitan ensayos aleatorizados adicionales para evaluar completamente DP basado en la imagen PET/CT.

En la base de datos internacional de ensayos clínicos [61] existen varios estudios iniciados sobre DP basado en la imagen morfofuncional que están en curso o se han completado, pero aún no hay datos disponibles acerca de los resultados. Un factor añadido de interés en la aplicación de DP es la posibilidad de la adaptación de los tratamientos de RT basándose en la imagen morfofuncional, y existen múltiples estudios sobre este tema que se tratarán posteriormente en la sección correspondiente a radioterapia adaptativa.

Además de evaluar el impacto clínico de la imagen funcional en RT, es importante analizar la relación coste-efectividad de la imagen PET en oncología, debido a la percepción generalizada de que es una técnica muy costosa. Esta percepción de gasto elevado se justifica, hasta cierto punto, al considerar que la imagen PET se desarrolló principalmente como una herramienta de investigación, lo que se asocia a menudo con gastos relativamente altos. En este sentido, en un trabajo reciente basado en un gran ensayo clínico multicéntrico realizado en Reino Unido [62], se analizaron los resultados de 564 pacientes de cáncer de cabeza y cuello tratados con radio-quimioterapia. Estos pacientes fueron separados de forma aleatoria en dos grupos, uno en el que se les administraba el tratamiento convencional, y otro en el que se hacía una imagen PET/CT de seguimiento para decidir el tratamiento posterior. Concluyeron que la utilización de la imagen PET/CT supuso un ahorro promedio de 1.685€ por persona, además de un aumento de la calidad de vida. Desde la perspectiva más amplia del servicio nacional de salud y de los servicios sociales, el ahorro promedio fue de 794€, con una probabilidad del 81 % de que el uso del PET/CT fuese rentable en cada caso.

Por otro lado, como se verá a continuación, el manejo de la imagen funcional ha demostrado ser notoriamente complicado en cuanto a reproducibilidad y cuantificación [63]. Como consecuencia de estas dificultades, los ensayos han sido escasos y limitados en número de pacientes y centros involucrados, por lo que todavía hay pocas evidencias clínicas de la aplicación de DP. Sin duda, se hace necesario

llevar a cabo estudios necesarios para acometer la reducción de las incertidumbres asociadas y hacer más fiable la aplicación de la técnica en la práctica clínica.

1.2.2. Posibilidades y limitaciones de la imagen funcional con PET/CT.

DP basado en imágenes morfofuncionales conduce a un nuevo paradigma en RT que implica nuevas metodologías y protocolos de aplicación, lo que lleva a una implementación en la rutina clínica más lenta de lo habitual. Teóricamente, dadas las ventajas de esta técnica, la implementación de DP sería irrenunciable, no solo porque implementa la información biológica para la detección y la definición de objetivos en la planificación, sino porque también permite la monitorización de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, a pesar de las nuevas tecnologías capaces de mejorar la resolución espacial y la sensibilidad de detección, la inclusión de los datos proporcionados por la imagen PET/CT u otras modalidades de imagen funcional en el proceso de optimización dentro de la planificación radioterápica no está tan extendida como cabría esperar.

La calidad de las imágenes funcionales depende de una combinación de múltiples factores, incluida la preparación del paciente, la capacitación del personal clínico, el diseño del protocolo de imágenes, la tecnología del escáner, los algoritmos de reconstrucción de imagen y los métodos de análisis de datos [64]. Además, si estas imágenes van a ser utilizadas para RT, requieren un nivel adicional de reproducibilidad y calidad de imagen más allá de lo que se exige para las imágenes de diagnóstico.

En primer lugar, la aplicación de DP requiere necesariamente un análisis completo de la posible correlación entre patrones de fallo del tratamiento radioterápico y la información funcional existente en el volumen objetivo [65]. En este sentido, varios estudios demuestran que la mayoría de las recurrencias locales se dan en zonas con alta captación de ^{18}F -FDG en imágenes PET/CT [66–69]. Por otro lado, especialmente en el caso en el que se quiera aplicar DP con escalamiento de dosis bajo condiciones de hipofraccionamiento, el correcto posicionamiento del paciente es un factor fundamental que debe ser rigurosamente asegurado, tanto en el proceso de adquisición de las imágenes como durante todo el curso del tratamiento.

Las incertidumbres en la formación de imágenes funcionales pueden tener su origen en factores técnicos (por ejemplo, la calibración del escáner), factores físicos (rango de positrones), factores biológicos (metabolismo del paciente) y factores

analíticos (procesamiento de imágenes). Es importante conocer y controlar todos estos factores, sobre todo en un enfoque tan exigente como puede ser la aplicación de DPBN. Algunas limitaciones son inherentes a cada tipo de imagen funcional. Por ejemplo, la imagen de MRI tiene una buena resolución en comparación con otros equipos [70], pero son frecuentes los artefactos en la imagen, que pueden llegar a confundir zonas sanas con alguna patología [71]. En la imagen PET, la resolución de la imagen suele ser peor que en MRI. Los parámetros seleccionados en la reconstrucción de la imagen influyen fuertemente en la incorporación de la heterogeneidad intratumoral en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Según el método de reconstrucción utilizado en la imagen, es posible que existan variaciones importantes en los valores de la imagen PET, lo que va a influir directamente en los valores de las dosis de prescripción, y por tanto, en las distribuciones de dosis finales con las que se tratará a los pacientes [72]. Por otro lado, parece obvio que la definición tradicional de volúmenes en RT maneja la imagen con un nivel de discretización inadecuado para describir los gradientes reales de la tensión de oxígeno o la densidad de distribución de fenotipos celulares radiorresistentes [73]. La resolución espacial en el escáner PET determina cuánto se propaga la señal alrededor de la ubicación real de emisión, lo que se describe mediante la función de dispersión de puntos (PSF, del inglés *point spread function*). Esta resolución finita invariable genera el llamado efecto de volumen parcial (PVE) [74], lo que resulta en una importante incertidumbre en la formación de imágenes de PET, ya que está relacionado con los falsos negativos que pueden darse en las imágenes [75]. Los métodos de corrección de PVE necesarios dependen en gran medida de los métodos implementados para la definición de volúmenes, por lo que las incertidumbres existentes en los volúmenes basados en PET se relacionan con las incertidumbres de los métodos de corrección basados en el coeficiente de recuperación, lo que puede empeorar aún más la precisión [49]. Además, la definición del BTV mediante volúmenes está sesgada debido a la alineación necesaria de los diferentes sistemas de coordenadas con diferentes tamaños de vóxel en el conjunto de los datos anatómicos y metabólicos.

En cuanto a los métodos de segmentación de las imágenes funcionales para definir las áreas más activas metabólicamente o con mayor captación en el caso de PET, existen diversas estrategias incluyendo la umbralización [76], algoritmos de *region growing*, agrupamientos, detección de bordes, modelos deformables y otros [2]. En los ensayos clínicos con PET, la umbralización es el método más extendido, ya sea tomando un valor de SUV concreto, un porcentaje del SUV máximo, o alguna relación entre el valor de captación en el tumor y el valor de fondo [77]. Los diferentes

métodos de segmentación pueden llevar a definición de volúmenes sustancialmente diferentes, sobre todo en tumores no homogéneos [78].

Por todas estas razones, parece claro que es necesaria la estandarización en procedimientos tales como la reconstrucción de las imágenes y la segmentación de estas para garantizar altos niveles de reproducibilidad en relación a los valores relativos de las imágenes. En esta misma línea, también es necesaria la normalización de los valores absolutos para la utilización de la imagen de forma cuantitativa, lo que permitiría realizar comparativas confiables en estudios multicéntricos, y establecer una relación entre el SUV y la evolución de la enfermedad tras la aplicación de un determinado valor de dosis. Este objetivo es el que se pretende alcanzar a través de la implementación de protocolos, como el que comporta la acreditación EARL (ResEARch 4 Life®) otorgada por la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) [79, 80]. Esta acreditación garantiza un estándar mínimo entre todos los equipos PET/CT (utilizando ^{18}F -FDG) que la obtengan, así como una optimización de la calidad del diagnóstico y de la información cuantitativa. Sin embargo, la normalización de equipos de diferentes características hace que los equipos con más alta resolución deban bajarla para estar dentro de la norma, lo que puede lastrar las capacidades del escáner para definir el BTV, a expensas de la estandarización del valor absoluto. Esta situación supone un caballo de batalla compartido por la RT y la Medicina Nuclear. A diferencia de la imagen morfológica de CT, cuya estandarización entre equipos y centros de aplicación está asegurada, en el caso de la imagen funcional de PET/CT, este escenario solo parece posible, reduciendo las posibilidades para su implementación en el proceso de planificación.

Por último, es importante controlar los cambios que se introducen en la imagen desde que se utiliza para el diagnóstico, hasta la administración del tratamiento. Es frecuente que por ejemplo la imagen PET, con una resolución menor que la de CT, se lleve a la resolución de esta última para preparar una imagen fusionada lista para el proceso de delineación de las dianas terapéuticas. Por otro lado, si esa imagen fusionada va a utilizarse para el cálculo de la dosis, en lo que a mapas de prescripción se refiere, habrá que llevar la imagen finalmente al *grid* de cálculo de dosis. Todos estos cambios de resolución en la imagen deben ser tratados con sumo cuidado, asumiendo las incertidumbres añadidas que se introducen en el procedimiento.

1.3. Radioterapia adaptativa.

El avanzado desarrollo tecnológico de los equipos de radioterapia, así como la posibilidad de obtener imágenes diarias en la sala de tratamiento gracias a los sistemas de IGRT, tales como la CT de haz cónico (o *cone beam*) instalados en algunos aceleradores [81], y los nuevos sistemas de posicionamiento del paciente, han permitido mejorar la entrega al paciente del tratamiento radioterápico [82]. Los nuevos tratamientos han alcanzado un alto nivel de complejidad, que permite por ejemplo aumentar las dosis, hacer un seguimiento del movimiento del tumor o de los tejidos sanos, llegando incluso a la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT, del inglés *Stereotactic Body Radiation Therapy*), en la que se puede irradiar el tumor con dosis ablativas (SABR, del inglés *Stereotactic Ablative Radiation Therapy*). A pesar de todos estos avances, en la mayoría de los casos se planifica un único tratamiento inicial, que es el que básicamente se aplica durante todas las sesiones, a pesar de los posibles cambios internos que puedan darse en el paciente a lo largo de este. La revisión de la imagen del paciente durante su curso implica un coste adicional en tiempo y recursos, lo que hace que se lleve a cabo con menos frecuencia de la deseada. Si bien, la IGRT es un procedimiento adoptado ya por la rutina clínica, la imaginería que involucra es exclusivamente morfológica, tanto para cambios de posicionamiento, como para posibles movimientos internos. La inclusión de imagen funcional en esta revisión es un reto actual en RT.

La radioterapia adaptativa (ART, del inglés *adaptive radiotherapy*) [83] busca abordar esta deficiencia teniendo en cuenta los cambios que se producen en la anatomía y/o en la fisiología del paciente a lo largo del tratamiento, lo que permite un control cada vez más preciso de la enfermedad. La idea es utilizar información de imágenes para actualizar el plan diariamente o después de un determinado número de fracciones, en lugar de mantener un plan estático durante toda la terapia. Varios trabajos recientes muestran el potencial de la ART, en estos casos basada en cambios anatómicos, para reducir las incertidumbres derivadas de errores de posicionamiento no rígidos y de deformaciones en la anatomía, incluso mediante soluciones adaptativas integradas como la radioterapia guiada por MRI, a partir de la adquisición en la sala de tratamiento mediante los equipos en desarrollo denominados MRI-*linac*. [84].

Aunque algunos centros están tratando de implementar clínicamente la adaptación *on line* [82], es decir, durante el curso de una sesión de RT, la mayoría de trabajos se orientan a reclutar información de imágenes en la sala de tratamiento con

el fin de identificar, por medio de modelos predictivos, pacientes que probablemente requieran ART en el resto sesiones [85]. Todos estos estudios implican estrategias para la acumulación de dosis basadas en el registro deformable de imágenes (DIR, del inglés *deformable image registration*), para co-registrar la información obtenida entre diferentes escaneos de imágenes, teniendo en cuenta los cambios anatómicos adicionales a posibles traslaciones y rotaciones. La parametrización de estos cambios permite calcular deformaciones sistemáticas, con el fin de diseñar estrategias que sean capaces de superar la posible pérdida de cobertura en el volumen objetivo mediante la planificación sobre las modificaciones de la CT [86], o mediante la definición de nuevos márgenes alrededor del PTV para una planificación robusta [87].

Otro desafío del DIR en cuanto a la imagen anatómica es encontrar coherencia entre la variabilidad de la forma del tumor y los tejidos anatómicos circundantes, especialmente en regiones de bajo contraste o de tejido blando [88]. Aunque estos trabajos son bienvenidos para lograr el objetivo fundamental de la RT individualizada, ninguno está tomando en consideración los cambios moleculares relacionados con los procesos biológicos, que solo son visibles en las imágenes funcionales y que, como vimos anteriormente, no se pueden describir adecuadamente con volúmenes discretos [39].

Es presumible que que la repoblación de células sanas y la desaparición de las células muertas debido al daño celular inducido por la radiación aumenten con los esquemas de escalamiento de dosis, por lo que respuestas como la contracción del volumen tumoral se manifiestan, no solo con cambios anatómicos, sino también metabólicos. La evaluación de la respuesta temprana derivada de la información biológica adquirida durante el curso del tratamiento brinda la oportunidad de administrar dosis más altas de radiación a las áreas más agresivas del tumor [73].

Un factor importante que también se debe tener en cuenta es la estabilidad temporal de la imagen utilizada para la adaptación del plan de tratamiento [89]. Algunos estudios han investigado el momento óptimo para obtener una imagen de hipoxia durante el curso de la RT, con el objetivo de identificar el momento ideal para la adaptación potencial de la terapia [26, 27, 90].

Sólo se han publicado unos pocos estudios que consideran los cambios biológicos en ART para aplicar además un escalamiento de la dosis [91–94]. Estos trabajos encontraron cambios suficientes en los volúmenes objetivo durante el tratamiento para justificar la replanificación, pero el proceso para parametrizar estos cambios biológicos a través de DIR implicó nuevas incertidumbres adicionales vinculadas a cambios anatómicos ya comentadas. En el trabajo presentado por Berwouts *et*

al. [92], se hizo un estudio de ART con imagen morfofuncional, como puede verse en la figura 1.5.

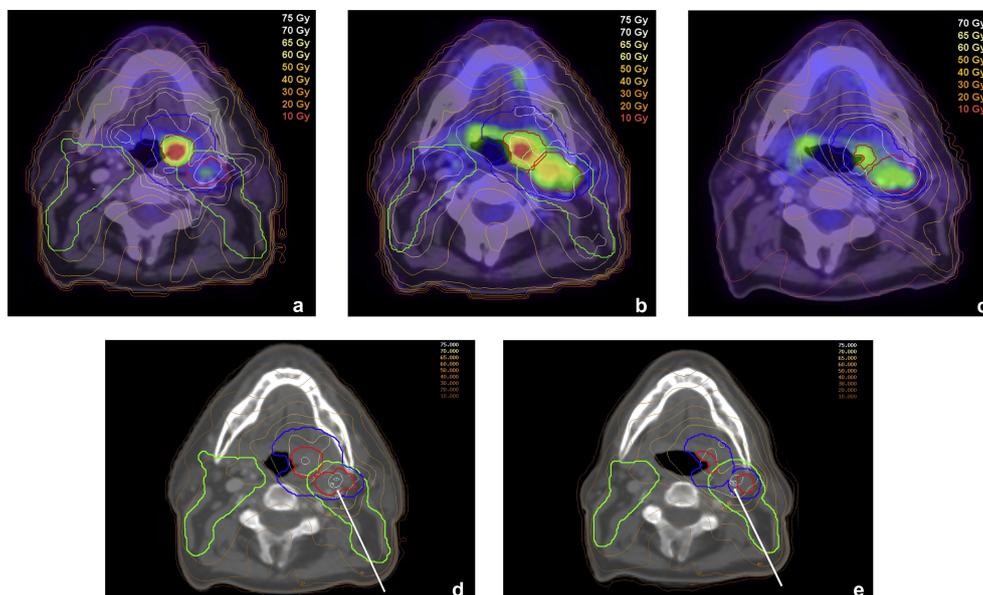


Figura 1.5: Distribuciones de dosis de los tres planes de tratamiento para un paciente con cáncer de la orofaringe en las tres fases de un tratamiento de radioterapia adaptativa (a, b y c), y la dosis total sumada anti-cronológicamente (d) y cronológicamente (e). El GTV está delineado en rojo, el PTV en verde, y el PTV de alta dosis en azul [92].

Este estudio se basó en un algoritmo de registro deformable para poder hacer la suma de las dosis calculadas en cada una de las tres fases del tratamiento, en las que se adquirieron imágenes PET/CT. El registro se utilizó para deformar las imágenes morfológicas de CT, y aplicar esta deformación a los volúmenes contorneados manualmente sobre las imágenes de la primera CT (figura 1.6).

Después, estos nuevos volúmenes fueron corregidos manualmente por un especialista, para adaptarlos correctamente a la información obtenida en la imagen funcional de seguimiento. De esta forma, aparecían vóxeles “huérfanos” o “recién nacidos”, es decir, vóxeles que no tenían a su equivalente en alguna de las imágenes. Finalmente, con objeto de expresar la dosis al volumen deformado, se interpolaron las dosis utilizando los vectores de deformación obtenidos con DIR, y se calculó la suma total de estas. Este procedimiento se hizo tanto en sentido cronológico como anti-cronológico, atendiendo a cual de las imágenes obtenidas en el tiempo se tomaba como referencia para el co-registro, y se observaron diferencias en la dosis total según el sentido utilizado.

En el trabajo de Duprez *et al.* [93], se hizo un registro rígido de las imágenes de CT pre e inter-tratamiento, basándose en puntos de referencia óseos, permitiendo

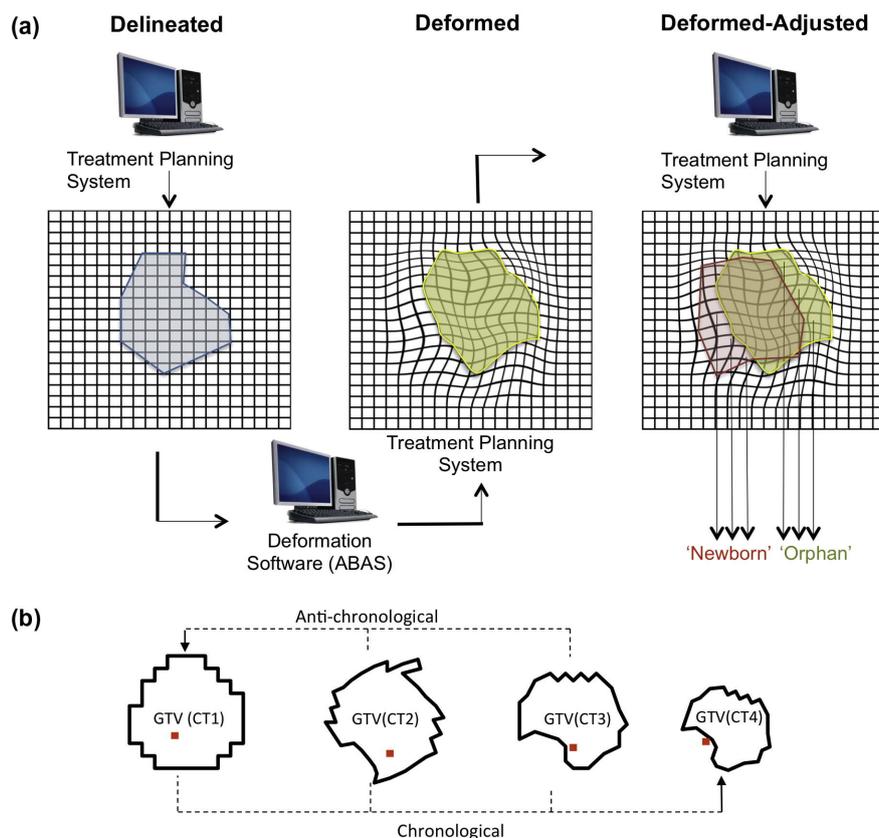


Figura 1.6: Esquema de un procesamiento para el registro deformable de imagen (DIR) en radioterapia adaptativa. (a) Los volúmenes de interés son delineados sobre las imágenes anatómicas pre-tratamiento. Utilizando las imágenes anatómicas inter-tratamiento, a través de un software para DIR, las imágenes son co-registradas, dando lugar a un volumen deformado, para poder realizar la suma de todas las dosis calculadas sobre un mismo volumen. Finalmente, este volumen es ajustado manualmente, por lo que pueden aparecer vóxeles “huérfanos” o “recién nacidos”. (b) Esquema de la suma de dosis en sentido cronológico o anti-cronológico. Los puntos rojos marcan el punto donde se da el valor máximo de la dosis en cada momento del tratamiento [92].

las traslaciones y rotaciones necesarias. Así, las coordenadas de los volúmenes de interés se interpolan de un sistema a otro, al igual que la dosis, con objeto de poder sumar todas las dosis calculadas. Esto podía introducir incertidumbres, ya que al no mantener los volúmenes su forma y localización a lo largo del tratamiento, podía haber puntos que apareciesen o desapareciesen del objetivo. Para tratar de contrarrestar la información perdida, hicieron el co-registro en las dos direcciones (de la CT pre-tratamiento a la CT inter-tratamiento, y viceversa). Las imágenes PET fueron extrapoladas a la matriz de CT, para poder evaluar la conformidad del tratamiento en función de la información biológica. Por tanto, los BTVs no fueron co-registrados, sino que sólo se volvieron a contrastar sobre los volúmenes morfológicos, que sí fueron realmente co-registrados. Como se discutirá más adelante,

el éxito de los algoritmos DIR sobre BTVs es tan pobre que se desaconseja, lo que estaría indicando las limitaciones al considerar los cambios biológicos a través de volúmenes, para su aplicación en ART.

1.4. La necesidad de una planificación precisa y robusta.

El alto nivel de heterogeneidad en la dosis en los tratamientos de DP incorpora nuevas limitaciones e incertidumbres a tener en cuenta. En primer lugar, la relevancia biológica de la información funcional debe ser conocida, de forma que la asignación de la dosis de prescripción basada en esta información sea adecuada. Para ello, la imagen funcional debe adquirirse en aquellas condiciones que garanticen su reproducibilidad y estabilidad o, si no es posible, al menos las incertidumbres implicadas en el procedimiento de adquisición e interpretación de la imagen deben ser conocidas y estar controladas en la medida de lo posible. Por ejemplo, los valores absolutos en la imagen reconstruida a través de diferentes métodos pueden diferir sustancialmente, de forma que los algoritmos de segmentación que se utilicen para la delineación de los BTVs van a jugar un papel fundamental en la planificación de los tratamientos. En los últimos años, se han llevado a cabo una gran cantidad de estudios y proyectos de investigación metodológica para desarrollar y validar algoritmos automáticos y semiautomáticos, con objeto de realizar una delineación precisa y robusta de los BTVs [9]. En segundo lugar, están las limitaciones de los sistemas de planificación y/o de entrega de la dosis para dar el tratamiento adecuado. Ya hemos visto que la mayoría de los TPS comerciales optimizan dosis a volúmenes, por lo que la planificación al nivel del vóxel se hace a través de aproximaciones en las que los valores de PET se discretizan en un conjunto de sub-volúmenes. Sería necesario un sistema de planificación que utilice directamente la información funcional con su nivel de resolución en todo el proceso completo del tratamiento, esto es, desde la adquisición de la imagen para el diagnóstico, pasando por la prescripción de la dosis basada en el número, y llegando a la optimización de la dosis, de forma que la planificación pudiese adaptarse a cambios potenciales en la imagen biológica y anatómica simultáneamente. En tercer lugar, existen incertidumbres geométricas asociadas al posicionamiento del paciente, a posibles movimientos del tumor o de los tejidos sanos, como por ejemplo los movimientos debidos a la respiración en un caso de pulmón.

Este conjunto de incertidumbres han tratado de ser abordadas en diferentes trabajos. Differding *et al.* [91] presentan una metodología que tiene en cuenta

los problemas relacionados con el ruido en la imagen PET y la robustez de los tratamientos frente a errores geométricos. Los volúmenes objetivo fueron delineados sobre la imagen PET con un método basado en gradiente. La prescripción de la dosis fue asignada de forma lineal en función de los valores de PET o SUV, pero no asignaron el valor mínimo de dosis al valor mínimo de SUV como suele ser habitual, sino que hicieron el escalamiento de la dosis a partir de la mediana del SUV. Además, para minimizar el efecto del ruido en la señal de PET, se aplicó un filtrado de mediana doblemente a la imagen antes de la conversión a prescripción. Así la reducción de ruido llevó a que el valor máximo de SUV fue estadísticamente más confiable. En cuanto a las incertidumbres geométricas, estas fueron incluidas directamente en la dosis de prescripción, ya que no era posible tenerlas en cuenta en el proceso de optimización. Este procedimiento fue utilizado anteriormente por Sterpin *et al.* [95]. La dosis de prescripción “robusta” fue obtenida tras aplicar una dilatación del mapa que representaba la desviación estándar de todos los errores sistemáticos, y una deconvolución gaussiana que representaba los errores aleatorios, cuyo efecto sobre el mapa original resultó en una especie de “emborronamiento”.

En el trabajo de Korreman *et al.* [50], la robustez frente a las variaciones geométricas respecto al posicionamiento del paciente se investigó desplazando el isocentro del plan y volviendo a calcular la dosis con un número fijo de unidades de monitor. Esto simulaba de manera simple un error sistemático a lo largo del curso de tratamiento.

En el trabajo de Witte *et al.* [96] se desarrolló una metodología para combinar la prescripción de la dosis no uniforme y las incertidumbres geométricas, tanto en la optimización como en la evaluación del plan. Tanto los errores aleatorios como los sistemáticos fueron incluidos en la función objetivo del optimizador. Los errores aleatorios se aproximaron difuminando la distribución de dosis de prescripción con un kernel que describía la densidad de probabilidad de estas incertidumbres geométricas, que se originaban en los errores de posicionamiento y en los movimientos de los órganos, tanto inter como intra-fracción. Los errores sistemáticos se simulaban desplazando los volúmenes delineados con relación a la distribución de la dosis.

Desvinculado del problema de DP, pero preocupados por los movimientos respiratorios durante las sesiones, Chan *et al.* [97] propusieron el uso de la optimización mediante programación lineal (LP) [98] (en lugar de la optimización cuadrática que se presenta en la mayoría de sistemas), para abordar las incertidumbres geométricas debidas al movimiento mediante una función de

probabilidad de presencia del tumor. En este estudio se expone que la LP es una herramienta poderosa para resolver problemas de optimización en multitud de aplicaciones. Así, entre sus beneficios está el hecho de poder obtener soluciones robustas a problemas lineales sin aumentar demasiado el tamaño del problema original, y por lo tanto, siendo igualmente abordable. Este trabajo tiene la ventaja de no añadir nuevas incertidumbres al problema, sino que introduce las posibles incertidumbres ya existentes en él, para dar una solución que las tenga en cuenta y las controle. Típicamente, en el caso de trabajar con volúmenes, las incertidumbres se han tratado de manejar añadiendo márgenes “de seguridad” a los objetivos. Estos márgenes representan una “incertidumbre total”, mientras que el problema robusto es un lugar intermedio entre esta y un problema en el que no exista ninguna incertidumbre. La ventaja es que, al igual que el margen, el problema planteado como en este trabajo es capaz de reducir las incertidumbres, y además optimizar la dosis de forma que los tejidos sanos reciban una menor cantidad de dosis. Otra de las ventajas de la LP es que, a diferencia de la optimización cuadrática, se pueden evaluar independientemente las diferencias entre la dosis máxima y mínima, lo que puede ser muy ventajoso para DPBN. Este trabajo de 2006, en el que colaboraba el profesor Thomas Bortfeld, resultaba atractivo aunque, en cierto modo, suponía un ejercicio teórico más que una solución realista a la robustez para la consideración de incertidumbres en planificación. Como se discutirá más adelante, no obstante, este trabajo entraba en sintonía con nuestra manera de enfocar los problemas, y supuso una inspiración y un respaldo de peso a nuestra metodología.

Como podemos ver en los trabajos anteriores, la robustez exigida a una solución implica un mejor control sobre la precisión a la hora de dar una solución para un tratamiento. Al estar tratando de hacer estos tratamientos lo más personalizados posibles, también es importante controlar la exactitud del cálculo de la dosis. En concreto, una mayor precisión en este escenario podría perjudicar al paciente si la solución carece de exactitud. Una forma ilustrativa de ver estos conceptos se recoge en la figura 1.7.

Como decíamos al principio de esta sección, en DP, y sobre todo en DPBN, la heterogeneidad exigida en la dosis puede conducir a diferencias entre la dosis calculada y la dosis entregada realmente trascendentales en la eficacia del tratamiento. Dadas las distribuciones de dosis heterogéneas que se pretenden alcanzar, es probable que las condiciones dosimétricas de los tratamientos no sean las condiciones estándar, pudiendo existir, por ejemplo, campos pequeños de irradiación, campos fuera de eje, alta contribución de la radiación dispersa, etc.

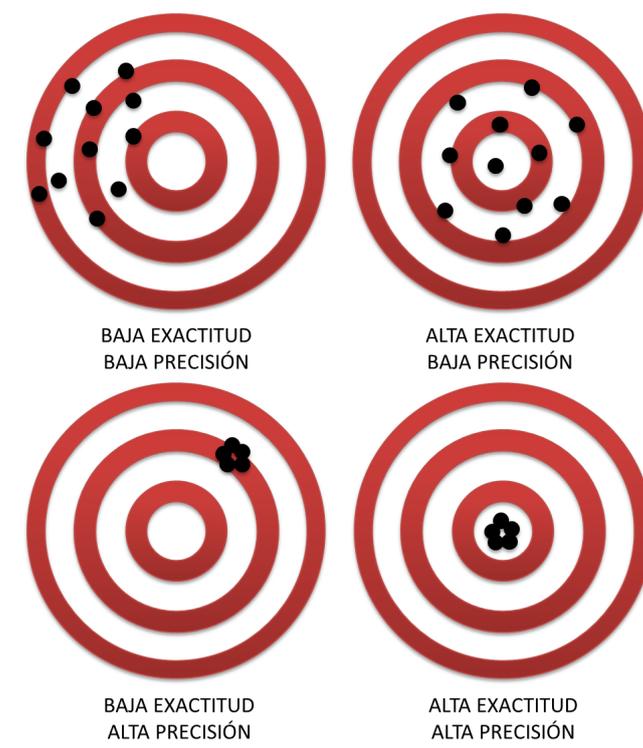


Figura 1.7: Esquema representativo sobre precisión y exactitud.

Aunque la sofisticación de los modelos de cálculo de dosis implementados en los TPSs ha aumentado gradualmente, es bien conocido, por ejemplo, que los algoritmos de convolución de *pencil beam* sobrestiman la dosis en pulmón, mientras que los algoritmos basados en superposición-convolución pueden fallar cuando existen elevados gradientes de densidad [99]. El rendimiento de estos algoritmos suele evaluarse al compararlos con los resultados obtenidos con el método Monte Carlo (MC), por lo que es lógico pensar que este sería el método más adecuado para el cálculo de la dosis en el caso de DPBN debido a su alta precisión [100, 101]. Debido a los elevados tiempos de computación con MC, hasta hace poco no era una opción viable en la práctica clínica. En los últimos años, gracias a las técnicas de reducción de varianza, a los avances en la computación en paralelo y a la planificación basada en aberturas directas, estos tiempos están consiguiendo reducirse [102, 103], y algunos TPSs comerciales como Monaco® ya ofrecen MC para el cálculo de la dosis. No obstante, debido a las condiciones dosimétricas especiales mencionadas anteriormente, junto con la necesidad de una gran exactitud asociada al escalamiento de la dosis, parece recomendado el uso de *full* Monte Carlo (fMC), es decir, el seguimiento del transporte de las partículas a través de todos los elementos de la cabeza del acelerador lineal (teniendo en cuenta la geometría de todos ellos), hasta el

cálculo de la dosis en la imagen del paciente [104, 105]. De esta manera, la radiación dispersa generada por los modificadores del haz, tales como el MLC, puede tenerse en cuenta para el cálculo de la dosis sobre el paciente, más allá del tratamiento de heterogeneidades en la densidad que ya incorporan los cálculos MC en soluciones comerciales como Mónaco.

2. Hipótesis y Objetivos

Hipótesis

La incorporación de la información funcional a la planificación radioterápica puede hacerse bajo condiciones de reproducibilidad, precisión y robustez a partir del valor asignado al vóxel en la imagen, como nuevo paradigma para el tratamiento personalizado del cáncer.

El objetivo fundamental de este trabajo es desarrollar el conjunto de herramientas necesarias para llevar a cabo una planificación *dose painting* al nivel del vóxel según la información morfofuncional de la imagen biomédica del paciente. Para lograr este objetivo, se plantearon los siguientes objetivos intermedios:

Objetivos

1. Adopción de un protocolo internacional para la normalización de los sistemas de adquisición de imagen morfofuncional con PET/CT y obtención de acreditación que permita la aplicación de valores de prescripción estándares.
2. Implementación de la Programación Lineal para la resolución de pesos en la optimización de tratamientos por Intensidad Modulada, para resolver al nivel del vóxel, tanto la prescripción de dosis heterogénea según la aproximación DPBN, como las restricciones a tejido sano.
3. Desarrollar un modelo de segmentación con MLC que haga viable la planificación DPBN en aceleradores lineales convencionales, a través del uso adecuado de parámetros de planificación, como número de aberturas y unidades monitor.
4. Implementación de un modelo de planificación radioterápica robusta para el control de incertidumbres asociadas al uso de la imagen PET/CT en el proceso de definición de estructuras, prescripción y optimización.

5. Verificación experimental de la propuesta desarrollada para la planificación normalizada, precisa y robusta de DPBN al nivel del vóxel, bajo condiciones de alta resolución dosimétrica.
6. Evaluación de la adecuación de la propuesta a una planificación adaptativa según cambios morfofuncionales a lo largo del tratamiento, que conduzcan a una radioterapia personalizada.

3. Material y Método

3.1. Sistema de planificación para un tratamiento teragnóstico.

La planificación de los tratamientos se realizó utilizando el sistema de planificación *full* Monte Carlo desarrollado por el grupo de Física Médica de la Universidad de Sevilla, llamado CARMEN, creado para la planificación de tratamientos complejos de radioterapia, así como para la investigación en el área [102, 106–108].

CARMEN es una plataforma basada en MATLAB, con capacidad de cómputo paralelo multinúcleo y basado en GPU. Además de los algoritmos para la planificación completa con Monte Carlo, proporciona a los usuarios un conjunto de herramientas para la evaluación y gestión de imágenes médicas con un control completo de los tamaños de *grid* de cálculo, los filtros de pre y post-procesamiento, y los métodos de interpolación. En este trabajo, se utilizaron imágenes DICOM de PET/CT adquiridas con ^{18}F -FDG. No obstante, esta plataforma admite datos de otros sistemas de imágenes médicas bajo el protocolo DICOM, adquiridas a través de sistemas de verificación experimental, o matrices correspondientes a distribuciones de dosis o a información digital empaquetada en los formatos de archivo de imágenes más usados.

Una vez que se cargan los conjuntos de datos de imágenes y se identifican los volúmenes de interés en la plataforma CARMEN, como en cualquier otro TPS, este *software* puede gestionar la información a lo largo de dos procesos inter-dependientes: la optimización y el cálculo de la dosis. Como se explicará posteriormente, se desarrollaron algoritmos específicos que fueron incluidos en CARMEN para controlar las incertidumbres asociadas a las imágenes PET/CT en ambos procesos.

En el proceso de optimización ha de generarse una planificación del tratamiento que será administrado posteriormente al paciente. En este trabajo, la técnica empleada para la obtención de estas distribuciones de dosis fue la IMRT. Esta es una tarea compleja donde se deben considerar muchos parámetros, como la selección de tipo de haz apropiado (es decir, electrón, fotón o hadrón), los ángulos de incidencia,

la energía del haz, la intensidad y las disposiciones físicas de los modificadores del haz para enfocar y colimar la radiación a las lesiones determinadas como BTVs. Por otro lado, el proceso de optimización generalmente incluye estrategias de optimización automáticas y complejas para conseguir las distribuciones de dosis deseadas. En las siguientes secciones se detallará la metodología empleada para la planificación de los tratamientos basados en la imagen funcional del paciente.

3.2. Incorporación de la imagen funcional en la planificación: Imagen PET/CT.

Con el objetivo de llevar a cabo una planificación individualizada de los tratamientos radioterápicos, se desarrolló una metodología capaz de incluir la imagen morfofuncional en el proceso completo de la planificación, desde la definición de estructuras y asignación de dosis de prescripción, hasta la optimización de aberturas y sus pesos relativos en tratamientos de IMRT. Para incorporar la imagen de una forma estandarizada, y tratando de mantener un control sobre las posibles incertidumbres asociadas a esta, se realizaron varios estudios sobre diferentes aspectos de la imagen, como se detallará a continuación.

3.2.1. Normalización de la imagen para estudios multi-céntricos.

Como se ha expuesto anteriormente en la sección introducción, la aplicación de DP basada en la imagen PET requiere un alto grado de repetibilidad y reproducibilidad en la adquisición de la imagen, así como el establecimiento de una metodología que permita realizar el análisis de los datos y asignar una dosis de prescripción para los tratamientos de RT. Con estos objetivos, se llevó a cabo el procedimiento para obtener la acreditación EARL, concedida por la EANM. Esta iniciativa trata de establecer un estándar común a todos los centros que obtengan la acreditación para sus equipos PET (con el radiofármaco ^{18}F -FDG), de forma que ayude a promover el uso de las imágenes PET/CT para su contribución en la medicina basada en evidencias clínicas, permitiendo una interpretación cuantitativa de la imagen. Todos los centros acreditados pueden comparar, intercambiar y combinar los resultados de sus estudios, ya que los datos son adquiridos y procesados dentro de un protocolo estándar.

El equipo utilizado para nuestros estudios fue el escáner PET/CT Siemens BiographTM mCT 64, del Centro Nacional de Aceleradores (CNA) de Sevilla. Este escáner consta de dos anillos de detectores para PET, y tiene una resolución de 4.1 mm en el centro del campo de visión, cuyo tamaño máximo en la dirección axial es de 16 cm. Los experimentos necesarios para la acreditación se llevaron a cabo siguiendo el procedimiento recomendado por la EANM [79].

En primer lugar se hicieron las medidas para el control de calidad de la calibración del equipo. El objetivo de este experimento era determinar si el equipo estaba calibrado correctamente, es decir, si la actividad (y por lo tanto los valores de SUV) que se medía, respondía a los valores medidos de forma independiente con otro dispositivo calibrador de dosis, como podría ser un activímetro propio del centro que cumpliera todos los controles de calidad necesarios. Se han observado diferencias de hasta 15 % en la calibración cruzada entre escáneres PET y los calibradores de dosis de algunos centros [109], debido a que las calibraciones individuales del calibrador de dosis y el escáner PET (generalmente realizadas por el fabricante) se realizan usando diferentes fuentes y procedimientos de calibración, y por diferentes compañías y/o personas. Por ello es importante una calibración cruzada directa entre el calibrador de dosis y el escáner PET utilizado.

Para este experimento se utilizó un maniquí con forma cilíndrica, con un diámetro alrededor de 20 cm y una longitud suficiente para cubrir el *field of view* axial del escáner, teniendo un volumen total de 6283 ml. El maniquí fue rellenado casi completamente con agua, excepto 20 ml que se rellenaron utilizando una jeringa con ¹⁸F-FDG con una actividad medida por el activímetro de 79,1 MBq. Se midió con el mismo activímetro la actividad residual en la jeringa para hacer las correcciones necesarias, y se tomó nota de la hora en la que fueron hechas las medidas. A continuación, se agitó el maniquí para homogeneizar la actividad en el interior, y se colocó en el escáner PET/CT (figura 3.1(A)). Se hizo una adquisición en 2 posiciones de la mesa, de 7 minutos cada una. La imagen PET adquirida fue reconstruida aplicando las correcciones por atenuación (a partir de la imagen de CT), dispersión, normalización, decaimiento y tiempo muerto. Además se aplicó un post-filtrado gaussiano a partir de una curva con anchura a media altura (FWHM, del inglés *full width at half maximum*) de 2 mm.

Aunque con la metodología descrita anteriormente se garantiza una calibración cruzada correcta, puede ocurrir que haya diferencias en la cuantificación del SUV obtenida por los distintos centros, ya que en estos valores va a influir tanto la reconstrucción utilizada para obtener las imágenes PET como el análisis posterior

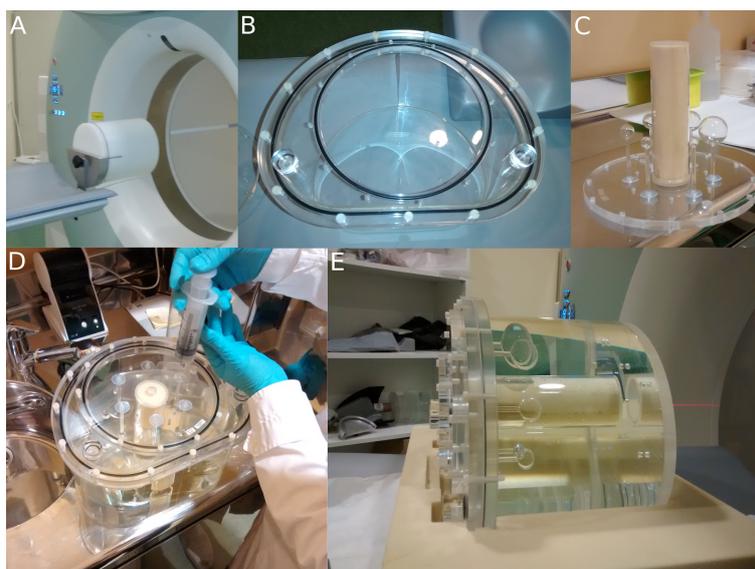


Figura 3.1: Montaje experimental para la acreditación EARL del escáner PET/CT del CNA. (A) Maniquí cilíndrico utilizado para el control de calidad de la calibración del PET, colocado en la mesa del escáner. El maniquí antropomórfico NEMA NU2-2001/2007, utilizado para el control de calidad de la imagen, consta de un compartimento cerrado para la simulación del fondo (B) y de un inserto que contiene seis esferas de distinto tamaño para simular diferentes lesiones, y un inserto para simular pulmón (C). El maniquí fue rellenado con distintas concentraciones de actividad de ^{18}F -FDG (D) y colocado en el escáner para la adquisición de la imagen (E).

que se haga de estas. La reconstrucción va a ser diferente según el algoritmo empleado, los filtros aplicados y el tamaño de píxel escogido. Dependiendo de la forma y tamaño del tumor, el SUV va a variar según el tipo de reconstrucción, y las diferencias pueden ser muy significativas en tumores de pequeño tamaño (< 5 mm de diámetro). Por estas razones, dentro del protocolo establecido para la acreditación, se realizaron una serie de medidas para el control de calidad de la imagen. Para este experimento se utilizó el maniquí antropomórfico NEMA NU2-2001/2007 [110], que consiste en un compartimento cerrado de volumen conocido (figura 3.1(B)), con seis esferas de diferentes volúmenes en su interior, simulando lesiones de distintos tamaños (figura 3.1(C)). Las esferas tienen diámetros comprendidos entre los 10 y 13 mm. El compartimento mayor se rellenó con una solución de agua y ^{18}F -FDG, con una actividad de 21,2 MBq, en un volumen de 9700 ml. Esta solución fue homogeneizada agitando el maniquí. Las esferas fueron rellenadas con una solución previamente preparada, añadiendo una actividad de 21 MBq de ^{18}F -FDG a 1000 ml de agua (figura 3.1(D)). Las esferas se rellenaron en su totalidad utilizando una jeringa con esta solución. Se tomó nota de las actividades y la hora en la que fueron medidas. El maniquí lleva también un inserto simulando un pulmón, que está relleno de bolas de poliestireno (figura 3.1(C)). El peso total, que es un dato importante

para el cálculo del SUV, fue de 9,7 kg. El maniquí fue colocado en el escáner, y se adquirieron las imágenes con dos posiciones de mesa durante 7 minutos cada una (figura 3.1(E)).

Las imágenes obtenidas fueron analizadas para determinar y verificar la exactitud de la calibración y cuantificación, utilizando un fantoma no estándar, así como para medir los coeficientes de recuperación (RC, del inglés *recovery coefficients*) de concentración de actividad, que serán función del tamaño de la esfera que simula la lesión o posible diana terapéutica. Estos RC se calculan dividiendo la concentración de la actividad medida sobre una región de la imagen PET, entre la concentración de la actividad real (medida previamente con el activímetro) [111]. Así, cuanto más cercanos sean estos valores a la unidad, más cercana a la realidad será la imagen PET. A través de los RC es posible reducir los PVE, ya que dependen a la vez de la dimensión del objeto y de la resolución del escáner. Si, por ejemplo, el tamaño del objeto es aproximadamente tres veces mayor que la resolución de la imagen, una pequeña región de interés (ROI, del inglés *region of interest*) centrada sobre el objeto a estudiar podría representar con exactitud la concentración real dentro de este, siempre que esta concentración sea homogénea. Es decir, el tamaño de esta ROI tendría que ser lo suficientemente pequeño como para evitar los PVE, y a la vez lo suficientemente grande para reducir el ruido estadístico de la imagen. El procedimiento de acreditación del escáner requería que los RC obtenidos para cada esfera estuviesen dentro de un margen determinado (tablas 3.1 y 3.2). La forma de definir los volúmenes de interés (VOI, del inglés *volume of interest*) fue la recomendada por el protocolo de acreditación. En primer lugar, se determinó el píxel con el SUV máximo dentro de cada esfera. En segundo lugar, se aplicó un algoritmo de *region growing* para incluir todos los píxeles o vóxeles por encima de un cierto umbral. A continuación, se calculó el SUV medio dentro de este VOI. Los RC se calcularon dividiendo el SUV máximo o el medio entre el volumen total de la esfera, resultante de sumar todos los vóxeles del VOI. La definición de los VOIs se realizó en tres programas diferentes [79, 112, 113]. El procedimiento para la obtención de la acreditación EARL se realizó en colaboración con el personal investigador y técnico del CNA.

Se probaron diferentes métodos de reconstrucción, hasta obtener un conjunto de imágenes cuyos RC estuviesen dentro de los intervalos permitidos por el protocolo de acreditación. El método de reconstrucción de las imágenes que cumplieron los requisitos fue OSEM (del inglés *Ordered Subset Expectation Maximization*), con 2 iteraciones y 21 subconjuntos. La imagen PET adquirida fue reconstruida aplicando

Tabla 3.1: Coeficientes de recuperación esperados en la acreditación EARL, calculados a partir del valor medio de SUV de cada esfera.

Diámetro esfera (mm)	Volumen esfera (ml)	RC mínimos	RC máximos
37	26,52	0,76	0,89
28	11,49	0,72	0,85
22	5,57	0,63	0,78
17	2,57	0,57	0,73
13	1,15	0,44	0,60
10	0,52	0,27	0,43

las correcciones por atenuación, dispersión, normalización, decaimiento y tiempo muerto. Además se aplicó un post-filtrado gaussiano con $FWHM = 6$ mm. El tamaño de vóxel de las imágenes resultantes fue $3,2 \times 3,2 \times 5$ mm, obteniéndose un *grid* de 256×256 píxeles por corte axial. Se trató de obtener este tamaño de *grid*, ya que es el mismo que se utiliza para el cálculo de la dosis en la planificación de los tratamientos, como se explicará más adelante. A este conjunto de parámetros en la reconstrucción de la imagen se le llamó “protocolo EARL”.

Como ya se comentó en la sección introducción, desafortunadamente, la metodología para obtener la acreditación trata de normalizar dispositivos con diferentes especificaciones técnicas, por lo que en nuevos escáneres, como el utilizado para este trabajo, hay algunas características que se ven empeoradas, sobre todo las relacionadas con la resolución de la imagen y la cuantificación. Por esta razón, para tratar de mantener las mejores características en estos términos, y poder realizar una mejor definición de los volúmenes de tratamiento, se estableció un segundo protocolo de reconstrucción, al que se llamó “protocolo BIOGRAPH”, con el que los

Tabla 3.2: Coeficientes de recuperación esperados en la acreditación EARL, calculados a partir del valor máximo de SUV de cada esfera.

Diámetro esfera (mm)	Volumen esfera (ml)	RC mínimos	RC máximos
37	26,52	0,95	1,16
28	11,49	0,91	1,13
22	5,57	0,83	1,09
17	2,57	0,73	1,01
13	1,15	0,59	0,85
10	0,52	0,34	0,57

valores de RC estaban más cercanos a la unidad en cada esfera, por lo que la imagen proporcionaba unos valores de SUV y unos tamaños de los objetos más cercanos a la realidad. Para este protocolo el método de reconstrucción fue PSF con 21 iteraciones y 21 subconjuntos, al que se aplicó posteriormente un filtro gaussiano con $FWHM = 3$ mm. El tamaño de vóxel resultante fue $1,6 \times 1,6 \times 1,5$ mm, con un *grid* de 512×512 píxeles por corte axial. En ambos protocolos se aplicó la corrección por atenuación basada en CT y la corrección por tiempo de vuelo. Encontrar una solución de planificación sobre imágenes reconstruidas a partir del protocolo BIOGRAPH resulta más exacto, pero imposibilita cualquier estudio intercentro, o la aplicación de valores de prescripción que la literatura científica pueda recomendar. En este punto, surge la idea de encontrar una solución robusta que permita el uso de ambos protocolos, como se discutirá más adelante.

Por otro lado, se calculó la curva de calibración del CT para pasar de HU a valores de densidad. Para ello, se utilizó el maniquí de calibración CIRS 062, que contiene una serie de insertos que simulan diferentes tejidos del cuerpo humano (figura 3.2). Las imágenes DICOM adquiridas fueron cargadas en CARMEN. Se seleccionó una ROI en cada uno de los insertos, y se tomó el valor medio de los valores de las HU de los píxeles contenidos en la ROI. A estos valores medios de HU se les asignaron las densidades física y electrónica correspondientes para las curvas de calibración. Para la planificación en CARMEN con fMC es necesaria la densidad física. Se estableció también la curva de densidades electrónicas para poder utilizarla en los planificadores comerciales de los hospitales involucrados en el trabajo. Se realizaron las curvas de calibración para diferentes voltajes, así como para el montaje específico para cabeza y cuello, en el que solo se utiliza la parte más interna del maniquí.

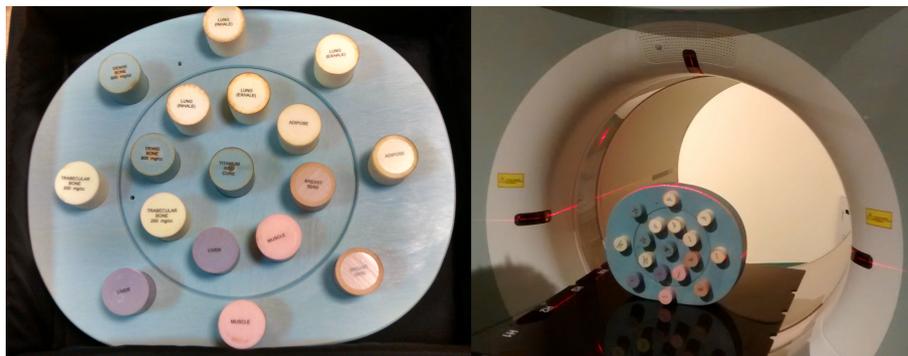


Figura 3.2: Maniquí para la calibración de CT. Consta de varios insertos que simulan diferentes densidades radiológicas del cuerpo humano (hueso blando, hueso trabecular, tejido adiposo, pulmón, etc.). El maniquí fue escaneado en el equipo PET/CT Siemens Biograph mCT 64 del CNA.

3.2.2. Co-registro de imágenes y tamaño del *grid* de cálculo de dosis.

Durante el proceso de planificación, el cálculo de la dosis se lleva a cabo utilizando un tamaño de *grid* que generalmente es diferente al tamaño de *grid* PET/CT que, a su vez, es el resultado de un proceso de co-registro. Aunque normalmente el tamaño de *grid* del CT es de 512 x 512 píxeles por corte axial, el tamaño habitual para el cálculo de dosis en los TPS comerciales es de 128 x 128 píxeles o incluso 64 x 64 píxeles por corte axial, para minimizar el tiempo de cálculo .

La idea de este trabajo es mantener un compromiso con la precisión, por lo que teniendo en cuenta la resolución espacial establecida en la sección anterior con los diferentes protocolos, y para respetar lo máximo posible la alta heterogeneidad esperada, se utilizó un tamaño de *grid* de 256 x 256 vóxeles en el cálculo de la dosis. Con el fin de probar el co-registro más adecuado para este *grid*, se analizaron tres métodos de interpolación tridimensionales diferentes del conjunto de datos de imágenes en la plataforma CARMEN. Se realizó un muestreo de la imagen original, y se calcularon los valores de la imagen en el nuevo grid. El valor de intensidad de cada vóxel en la nueva imagen se calculó como función de los valores de intensidad de los vóxeles vecinos en las tres direcciones espaciales, siguiendo los diferentes métodos de interpolación evaluados, escogidos por cubrir un rango de comportamiento versátil y variado.

- Interpolación lineal: Se tienen en cuenta los valores de intensidad de los vóxeles más cercanos, y se ponderan sus valores según la distancia del centro de estos vóxeles al punto espacial en el que se quiera obtener el nuevo valor.
- Interpolación por vecinos cercanos: Al nuevo vóxel se le asigna el valor del vóxel más cercano en la imagen original. El tiempo de computación de este método suele ser muy reducido.
- Interpolación con *splines* cúbicos: La función de interpolación es polinomial por partes. Tiene la ventaja sobre la interpolación polinómica de que es posible reducir los errores debidos a oscilaciones entre puntos cercanos, resultando una función más suave. Computacionalmente es más costosa que las dos anteriores.

La figura 3.3 presenta la configuración experimental que se realizó para este estudio de co-registro. En la parte izquierda, se muestra una imagen del maniquí antropomórfico (modelo CIRS 606), que contiene resinas que simulan el tejido y que

imitan las propiedades de atenuación de los rayos X del tejido humano en la cabeza y el cuello. Se simularon lesiones con diferentes volúmenes y valores de captación para realizar la segmentación del SUV realista, con la resolución más alta posible. En esta misma parte de la figura, se muestra el tubo Eppendorf (V1) de 0.3 ml, que se llenó con ^{18}F -FDG con 0.116 MBq de actividad, y se ubicó dentro del maniquí para simular una lesión de pequeño tamaño en el área de la laringe. Se introdujo otro tubo Eppendorf (V2), igual a V1, dentro de un tubo Cryovial (V3) con 2 ml de ^{18}F -FDG y 0,1 MBq de actividad, que también se alojó en el maniquí. Este último conjunto, V2 + V3, pretendía simular una lesión con captación heterogénea en la cavidad oral y, al mismo tiempo, representar un escenario distinto al del primer tubo Eppendorf, para observar las diferencias en el SUV al estar rodeado o no de valores de actividad. En la parte derecha de la figura 3.3 se muestra la reconstrucción tridimensional del maniquí y de los volúmenes ya descritos segmentados, proporcionada por la plataforma CARMEN.

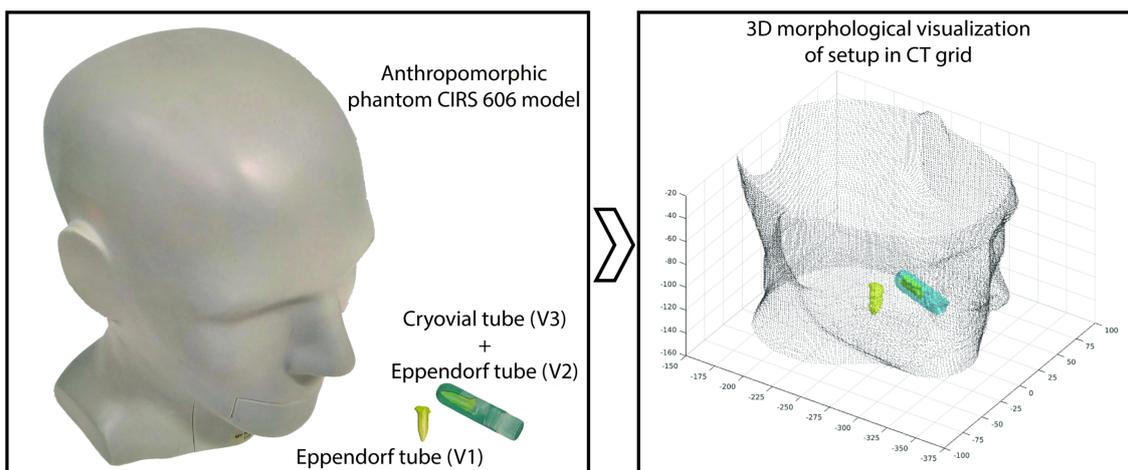


Figura 3.3: Configuración experimental para el estudio del co-registro de la imagen PET/CT y de la interpolación de esta al grid de cálculo de dosis. A la izquierda, maniquí y tubos con diferentes volúmenes y actividades de ^{18}F -FDG tomados como referencia real para ser reconstruidos a partir de una exploración PET/CT. A la derecha, la correspondiente segmentación de volúmenes y la visualización 3D en el *grid* de CT [114].

El maniquí fue escaneado con el posicionamiento habitual para casos de cabeza y cuello en radioterapia, sobre un inmovilizador, y fijado con una máscara termoplástica, con la idea de hacer la simulación completa de la adquisición de imágenes PET/CT para un paciente real (figura 3.4, izquierda). Las imágenes PET/CT fueron reconstruidas siguiendo los protocolos EARL y BIOGRAPH (figura 3.4, derecha), con el *software* Syngo.via de Siemens. Los dos conjuntos de imágenes se segmentaron utilizando el algoritmo basado en propagación afín desarrollado por

Foster *et al.* [115], disponible en la plataforma CARMEN. Gracias a la falta de SUV de fondo, fue posible estudiar los volúmenes activos con los dos métodos de reconstrucción de imágenes y su correspondencia con los volúmenes reales conocidos. La comparación directa entre los volúmenes segmentados y los reales mostraba claramente que el protocolo EARL conducía a una reconstrucción inexacta del volumen, tal como se esperaba. Por lo tanto, solo se estudió el procedimiento más apropiado para el co-registro e interpolación al grid de cálculo de dosis para la imagen reconstruida con el protocolo BIOGRAPH, cuya mayor resolución implícita permitía la comparación directa entre los volúmenes reconstruidos y los reales preparados para tal efecto.



Figura 3.4: Configuración experimental para el estudio del co-registro de la imagen PET/CT y de la interpolación de esta al grid de cálculo de dosis. A la izquierda, maniquí utilizado para el estudio, sobre el sistema de inmovilización para pacientes de cabeza y cuello. A la derecha, imagen del *software* Syngo.via utilizado para generar las diferentes reconstrucciones de la imagen PET/CT.

En la tabla 3.3 se presentan los resultados de la segmentación de los volúmenes tras aplicar los tres diferentes métodos de interpolación, primero para el co-registro de la imagen PET con la imagen CT, y luego para el cambio al tamaño de grid de cálculo de dosis de ambas imágenes. De acuerdo con estos resultados, el método de interpolación seleccionado para la fusión de las imágenes PET/CT fue la interpolación por *splines* cúbicos, y la interpolación por vecinos cercanos para reconstruir los datos en el tamaño del *grid* de cálculo de dosis. Se hizo esta elección considerando la menor desviación para todos los volúmenes en los diferentes escenarios y para cada etapa a lo largo del proceso. Como se esperaba, debido al tamaño de los volúmenes diseñados para el experimento, más pequeño que el recomendado para la utilización de la imagen PET/CT, las desviaciones que se muestran en la tabla 3.3 son altas. Por otro lado, estos pequeños volúmenes fueron

Tabla 3.3: Cuantificación de volúmenes conocidos sobre la imagen PET/CT con distintos valores de actividad de ^{18}F -FDG. Evaluación de diferentes combinaciones de métodos de interpolación para el co-registro del conjunto de datos de imágenes de PET (con tamaño vóxel $1,6 \times 1,6 \times 1,5 \text{ mm}^3$) y CT (con $1,52 \times 1,52 \times 1,5 \text{ mm}^3$), con 512×512 píxeles por corte, y *grid* de cálculo de dosis con 256×256 píxeles por corte. Entre paréntesis se representa la desviación porcentual del valor obtenido con respecto al valor del volumen original ($V1=0,3 \text{ ml}$, $V2=0,3 \text{ ml}$, $V3= 2,0 \text{ ml}$, $V2+V3=2,3 \text{ ml}$).

Grid PET - Grid CT					Grid CT - Grid de cálculo de dosis				
MI	V1 (ml)	V2 (ml)	V3 (ml)	V2+V3 (ml)	MI	V1 (ml)	V2 (ml)	V3 (ml)	V2+V3 (ml)
L	0,38	0,40	1,96	2,36	L	0,35 (+16,7)	0,42 (+40,0)	2,21 (+10,5)	2,63 (+14,3)
	(+26,7)	(+33,3)	(-2,0)	(+2,6)	VC	0,38 (+26,7)	0,40 (+33,3)	1,94 (-3,0)	2,34 (+1,7)
					SC	0,64 (+113,3)	0,50 (+66,7)	2,43 (+21,5)	2,93 (+27,4)
VC	0,34	0,41	1,86	2,27	L	0,31 (+3,3)	0,45 (+50,0)	1,95 (-2,5)	2,40 (+4,3)
	(+13,3)	(+36,7)	(-7,0)	(-1,3)	VC	0,32 (+6,7)	0,36 (+20,0)	1,85 (-7,5)	2,21 (-3,9)
					SC	0,60 (+100,0)	0,53 (+76,7)	2,34 (+17,0)	2,87 (+24,8)
SC	0,36	0,35	1,91	2,26	L	0,31 (+3,3)	0,38 (+26,7)	2,09 (+4,5)	2,47 (+7,4)
	(+20,0)	(+16,7)	(-4,5)	(-1,7)	VC	0,35 (+16,7)	0,33 (+10,0)	1,91 (-4,5)	2,24 (-2,6)
					SC	0,60 (+100,0)	0,43 (+43,3)	2,41 (+20,5)	2,84 (+23,5)

Abreviaturas: MI, Método de interpolación; L, lineal; VC, vecinos cercanos; SC, splines cúbicos.

seleccionados así con idea de evaluar el procedimiento bajo una “prueba de estrés” adecuada.

3.2.3. Definición de estructuras y mapas de prescripción de dosis.

La definición de los volúmenes objetivo se hizo de forma semiautomática, delimitando la zona de captación y aplicando el algoritmo de segmentación basado en propagación afín mencionado anteriormente [115]. Este método de segmentación hace primero una estimación de densidad de *kernel* (KDE, del inglés *kernel density estimation*) a través de un algoritmo de difusión, para reconstruir el histograma de las imágenes PET. A continuación se hace un suavizado del histograma, y se aplica el algoritmo basado en una función de propagación afín, de forma que los vóxeles son agrupados localmente. A través de esta metodología se tiene en cuenta la naturaleza difusa y multifocal de las regiones de captación, debido a las incertidumbres en los límites de los objetos, a la baja resolución y al ruido inherente en las imágenes de PET. Por lo tanto, los errores aleatorios debido al proceso de registro de imágenes PET se redujeron, lo que hizo que el procedimiento fuese ya más robusto con respecto a este tipo de incertidumbres.

Como resultado de la segmentación, en cada caso se obtuvieron una serie de agrupamientos de vóxeles, variables en número según los parámetros seleccionados en la aplicación del algoritmo. Estos agrupamientos pueden ser tratados como dianas

independientes para la aplicación de DPBC. A cada conjunto de vóxeles se le asigna el valor medio de SUV de todos los vóxeles que contiene, para luego prescribir una dosis determinada a cada uno de ellos, que actúan como contornos. En el caso de DPBN, solo fue seleccionado el contorno más externo, de forma que fue este el que determinó el BTV. A cada vóxel se le asignó un valor independiente de dosis de prescripción, en función del SUV. Dependiendo del radiofármaco utilizado, la relación entre el SUV y la correspondiente dosis prescrita sería diferente. Por ejemplo, en casos en los que se ha utilizado un radiofármaco marcador de hipoxia, se han transformado primero los valores de captación de la imagen en mapas de presión de oxígeno, y posteriormente se les ha asignado la dosis de prescripción según estos valores de presión [116]. En este trabajo, el radiofármaco utilizado en todos los casos fue ^{18}F -FDG. Los mapas de prescripción de dosis se generaron con el mismo tamaño del *grid* de cálculo sobre la imagen PET/CT, asignando valores cero a los vóxeles ubicados fuera del volumen objetivo. Para los vóxeles dentro del BTV o de cada uno de los contornos, se aplicó una relación lineal entre la dosis prescrita y el SUV, en base a trabajos previos [117]:

$$D_{presc} = D_{min} + \frac{SUV - SUV_{min}}{SUV_{max} - SUV_{min}}(D_{max} - D_{min}) \quad (3.1)$$

donde $SUV_{min} \leq SUV \leq SUV_{max}$

De esta forma, el valor de dosis asignado a cada vóxel (D_{presc}) se escaló linealmente entre los valores mínimos y máximos de prescripción de dosis (D_{min} y D_{max} , respectivamente), en función del SUV. Dependiendo de la patología y del fraccionamiento del tratamiento, se seleccionó un valor de escalamiento de dosis diferente, de acuerdo con la literatura.

En la figura 3.5, se pueden observar distintos agrupamientos de vóxeles según los parámetros seleccionados en el algoritmo de segmentación (DPBN3, DPBN5, DPBN7), utilizados para un primer estudio de la aplicación de DPBN en un caso de pulmón, como se explicará posteriormente. En la misma figura puede observarse el BTV seleccionado para la aplicación de DPBN con dosis diferentes a cada vóxel (TOTAL-DPBN).

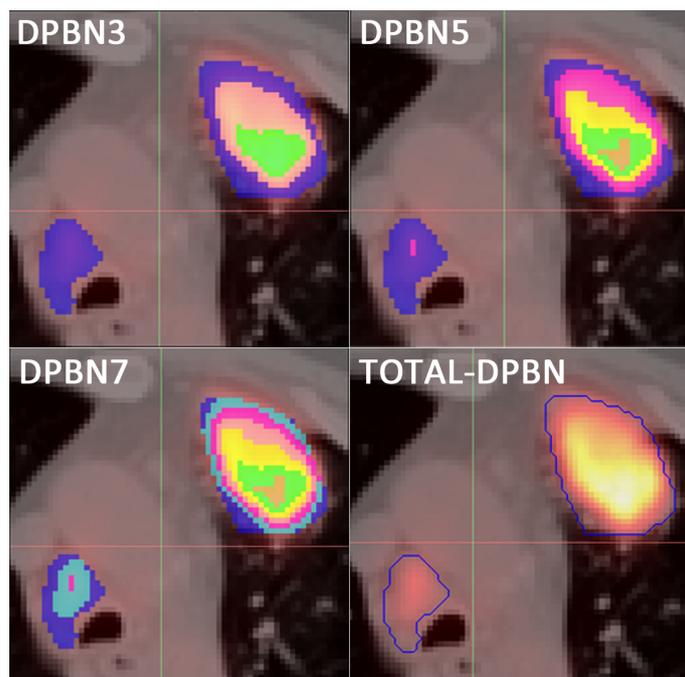


Figura 3.5: Imágenes PET/CT fusionadas en el corte del isocentro de un caso de pulmón, mostrando los diferentes niveles de agrupamiento tras la segmentación del SUV (DPBN3, DPBN5 y DPBN7) en diferentes colores, y la distribución de vóxeles sin agrupamiento (TOTAL-DPBN) que forma el BTV en DPBN. Estos conjuntos de vóxeles y el SUV correspondiente fueron segmentados para establecer los mapas de prescripción de dosis para la posterior planificación del tratamiento [118].

3.3. Algoritmo de optimización.

El procedimiento de optimización en la planificación de tratamientos radioterápicos consiste en el conjunto de procesos que se realizan para obtener los parámetros necesarios para lograr la dosis prescrita en su adecuada distribución relativa en el paciente, y el posterior cálculo de la dosis. En el caso de tratamientos con IMRT, algunos de estos parámetros son las posiciones geométricas de los componentes de la cabeza del acelerador para conformar cada una de las aberturas (como pueden ser los ángulos de incidencia, el ángulo del colimador o las posiciones de las láminas del MLC), la energía o energías del haz, y los pesos relativos o la fluencia de cada una de las aberturas.

En este estudio, la selección de las incidencias se realizó basándose en la geometría del problema, es decir, la posición relativa de los BTVs y los OARs, intentando evitar las entradas directas de los haces a través de estos últimos. Se utilizó el giro de colimador en los casos en los que fue más adecuado por la morfología del BTV. Se utilizaron haces de fotones de 6 MV en todos los casos.

3.3.1. Segmentación y secuenciación para DPBC y DPBN.

Como se ha explicado, según se quiera aplicar la técnica DPBC o DPBN, los mapas de prescripción de dosis se asignarán de manera diferente. En el caso de DPBC, todos los vóxeles de un mismo contorno tendrán el mismo valor de dosis de prescripción, mientras que en el caso de DPBN cada vóxel tendrá un valor diferente de dosis asignado. Debido a la metodología que se siguió para la optimización de la fluencia o pesos de las aberturas a lo largo de la planificación del tratamiento, como se explicará posteriormente, los vóxeles se trataron como entidades independientes, en lugar de tratar como estructuras, tal como se hace habitualmente en cualquier TPS comercial. Es decir, con la propuesta desarrollada para este trabajo, se logró anular las diferencias en el tratamiento de los BTVs según se pretendiese realizar una planificación basada en DPBC o en DPBN, salvo, como se ha dicho arriba, en los mapas de prescripción de dosis. Por ello, los esquemas de planificación para IMRT inversa o IMRT basada en aberturas directas resultaron ser comunes para ambos enfoques de la técnica. Además, esta forma de tratar el problema hizo que fuera posible buscar una solución de compromiso capaz de responder a los dos problemas, DPBC y DPBN, para un mismo caso, como también se explicará posteriormente. Por tanto, las diferencias entre DPBC y DPBN residirán fundamentalmente en el nivel de discretización que se decida dar al problema inicial.

Esquema de planificación inversa.

La planificación inversa está basada en un cálculo previo de la dosis depositada por un conjunto de *beamlets* o pinceles que hacen las veces de haces unitarios, representativos del mapa de fluencia del haz. A partir de la dosis inicial conocida de cada *beamlet*, y mediante un proceso matemático de optimización, es posible asignar a cada una de estas unidades de cálculo un peso relativo diferente. Con la combinación de estos pesos se obtiene el mapa de fluencia ideal necesario en cada incidencia para obtener la distribución de dosis deseada. Para la optimización es necesaria una función objetivo, que como se explicará más adelante, estará relacionada directamente con el mapa de prescripción de dosis fijado a partir del SUV. En principio parece lógico pensar que el esquema de planificación inversa es el más adecuado para la aplicación de DP, y en concreto de DPBN al nivel del vóxel, donde la distribución relativa de los *beamlets* podría llevar más fácilmente a la heterogeneidad buscada en la dosis final. Más adelante se discutirá en profundidad este punto, donde se valorarán resultados no tan intuitivos.

El tamaño de cada *beamlet* para este trabajo se ajustó al tamaño relativo de cada lámina del acelerador, con objeto de reducir los tiempos de cálculo y de optimización de los pesos. Los *beamlets* implicados en cada caso se obtuvieron a partir de la intersección con la proyección del BTV en el plano del isocentro, con cada incidencia. El isocentro es el punto geométrico en el que se cruzan todos los ejes de giro del acelerador, y se hace coincidir con un punto dentro del CT del paciente durante el cálculo del tratamiento.

Los mapas de fluencia obtenidos representan una situación teórica ideal, ya que no incluyen la influencia de los elementos modificadores del haz del acelerador, como las mandíbulas o el MLC. Se requiere un procedimiento conocido como secuenciación, que dará lugar a los segmentos o aberturas necesarias para obtener los mapas de fluencia deseados. El secuenciador utilizado fue desarrollado en el grupo de Física Médica, que es válido tanto para haces de fotones como electrones [119], ya que tiene en cuenta la interacción de las partículas con las láminas del MLC basándose en simulaciones previas. Este secuenciador está basado en la minimización de una función multiobjetivo, mediante un algoritmo de *simulated annealing* [120]. Tiene en cuenta una serie de parámetros, como el número de niveles en los que se quiere dividir el mapa de fluencia, el número máximo de aberturas deseado, y un factor de forma con el que se controla la razón área-perímetro de estas aberturas. El número máximo de segmentos necesario para secuenciar los mapas tuvo que cambiarse a un número mayor de lo utilizado habitualmente en problemas de IMRT resueltos con anterioridad, debido a la alta heterogeneidad existente en los valores de fluencia. Una vez obtenidas las aberturas, se calculó la dosis de estas en el CT del paciente, para una segunda optimización de los pesos que respondiese a la distribución de dosis deseada.

El hecho de que las aberturas estén vinculadas con los mapas de fluencia, y no guarden correlación ninguna con las proyecciones de las estructuras de interés en la imagen, hace que este esquema de simulación no sea el más apropiado en caso de querer realizar una planificación adaptativa. Cualquier cambio en la imagen que supusiera un cambio en la dosis de prescripción implicaría el cálculo del tratamiento completo de nuevo.

Planificación basada en aberturas directas: BIOMAP-3D.

Basándose en la misma idea en que se fundamentan los algoritmos basados en la anatomía del paciente [121], en el grupo de Física Médica fue desarrollado el algoritmo BIOMAP [121], que establece los datos de la imagen como la única fuente

de información para la generación de aberturas, sin la necesidad de un cálculo previo de dosis por *beamlets*. Así, los mapas de fluencia fueron sustituidos por los llamados “mapas biofísicos”, en los que se establecía una relación matricial de toda la información procedente de la imagen del paciente, y a través de lo cual se obtenía directamente las aberturas del tratamiento tras el proceso de secuenciación. La información proveniente de la imagen era, entre otras, el espesor másico atravesado a la entrada de la estructura de interés o a la salida, la presencia combinada de dichas estructuras, o incluso la información funcional derivada de estudios PET u otras modalidades. El algoritmo BIOMAP permitió una reducción de tiempos de computación y cálculo considerables, ya que se evitó el cálculo inicial de la dosis y la optimización de pesos de los *beamlets*. Además, el hecho de que este algoritmo esté basado solo en la imagen, abrió la puerta a una planificación adaptativa, ya que los cambios morfofuncionales podrían abordarse durante el tratamiento sin necesidad de repetir la planificación completa, gracias a la fuerte correlación entre la imagen y las aberturas.

Sin embargo, el algoritmo BIOMAP tenía algunas limitaciones, ya que al estar basado exclusivamente en la imagen proyectada según cada incidencia, no tenía en cuenta la influencia de los demás haces sobre la región de tratamiento, como sí se hace en la planificación inversa. Para abordar esta limitación, posteriormente se desarrolló una versión más avanzada de este algoritmo, llamada BIOMAP-3D. En colaboración con Ana Ureba Sánchez [122], se implementó en el sistema de planificación este algoritmo, en principio con la idea de gestionar correctamente las regiones frías y calientes durante el proceso de optimización, ya que, en ese momento, se pretendía conseguir la homogeneidad en el volumen blanco, bajo condiciones de VMAT. Con BIOMAP-3D, las aberturas iniciales se distribuyeron espacialmente, de forma que se estimó el valor de las intersecciones de los haces dentro del PTV. Con esta estimación, se propusieron nuevas aberturas complementarias para conseguir un mayor recubrimiento y homogeneidad. No obstante, en el caso de DP ocurre al contrario: no se busca compensar las heterogeneidades, sino que estas son necesarias para abordar el problema.

Para la aplicación de BIOMAP-3D bajo planificación DP, en primer lugar se generó un conjunto de matrices con el algoritmo llamado *ray_casting*, implementado también en el sistema de planificación. Este algoritmo hace un reclutamiento vóxel a vóxel de toda la información existente en la imagen, partiendo de un origen y siguiendo la trayectoria divergente de un rayo a través de todos los vóxeles del fantoma que representa el PET/CT del paciente. La información, que se recoge

desde el punto de vista del haz (BEV, del inglés *beam eye view*), genera matrices bidimensionales en el plano ortogonal al eje que une la fuente del acelerador con el isocentro. El algoritmo también recoge la información sobre la posición relativa de las estructuras de interés (BTVs y OARs). El tamaño de píxel de estas matrices en una de las direcciones se ajustó a la proyección del ancho de la lámina del acelerador en el plano del isocentro. En la otra dirección, la anchura de píxel es variable, y para este trabajo se ajustó a 1 mm. Al utilizarse estas matrices para la generación de aberturas, esta anchura de píxel de 1 mm marcaría la proyección del paso mínimo de las láminas del MLC.

Una vez obtenidas las matrices 2D para cada incidencia con la información de la imagen, para cada estructura de interés, se aplicó el algoritmo BIOMAP-3D. A través de combinaciones *booleanas* de estas matrices, se fueron obteniendo las aberturas según las condiciones consideradas. La idea era obtener los suficientes grados de libertad para abordar el problema heterogéneo de la dosis en los BTVs, teniendo en cuenta además las restricciones en los OARs.

En el caso de DPBC, a los agrupamientos de vóxeles obtenidos tras la segmentación del SUV se les asignó previamente un valor de dosis de prescripción, y se tomaron como los diferentes BTVs. Se realizó la proyección de cada uno de estos agrupamientos en el plano del isocentro, para cada incidencia, al igual que con los OARs implicados en el problema. A partir de las proyecciones de BTVs y OARs, se realizaron las combinaciones booleanas de matrices para obtener las diferentes aberturas y disponer, como se ha explicado anteriormente, de los suficientes grados de libertad. Por ejemplo, a partir de las proyecciones de los BTVs se obtuvieron directamente aberturas que cubrían completamente cada uno de estos volúmenes. Para tener en cuenta la influencia de unas aberturas sobre otras e intentar superar esta limitación del algoritmo BIOMAP original, se obtuvieron también aberturas que resultaban de la intersección de las proyecciones de los BTVs entre sí. El mismo procedimiento se siguió con los BTVs y los OARs cuyas proyecciones coincidían espacialmente. Además de estas combinaciones, las proyecciones de los BTVs fueron expandidas espacialmente, y se realizó la intersección de estas expansiones con las proyecciones de los otros BTVs. Así, se obtuvieron las aberturas necesarias para conseguir la heterogeneidad buscada en la dosis final.

En el caso de DPBN no existen agrupamientos de vóxeles, sino un único BTV con una dosis independiente prescrita a cada uno de sus vóxeles en función del SUV, por lo que en principio el problema no estaría preparado para la planificación con aberturas directas. Como se trató en la sección introducción, los trabajos publicados

que tratan de realizar la aplicación de DPBN lo hacen a través de aproximaciones a volúmenes, ya que sus sistemas de optimización no son capaces de tratar los vóxeles de manera independiente. A lo largo de nuestro trabajo, se planteó la posibilidad de utilizar la planificación basada en aberturas directas con BIOMAP-3D para DPBN, ya que dentro del proceso completo de optimización, es en la optimización de los pesos de las aberturas en donde se puede distinguir entre volúmenes o vóxeles, en cuanto a restricciones de dosis. Por ello, se decidió utilizar la información de la imagen PET segmentada para la generación de aberturas, y aplicar esa optimización al nivel del vóxel, lo que se podría llamar el “verdadero” DPBN, en la optimización de los pesos. Es decir, se aplicó el algoritmo de segmentación del SUV para obtener una serie de agrupamientos de vóxeles, con los que se pudieron obtener las aberturas a través del algoritmo BIOMAP-3D de la misma forma que en el caso de DPBN, para luego hacer una optimización al nivel del vóxel, como veremos a continuación. Este procedimiento tenía las ventajas de la planificación basada en aberturas directas, por la que normalmente se obtiene un menor número de segmentos o aberturas, de área mayor que en inversa (reduciéndose así por ejemplo la dosis dispersa), pero manteniendo la posibilidad de asignar una dosis de prescripción al nivel del vóxel. Además, al utilizar el algoritmo basado en la imagen, se seguía manteniendo la posibilidad de realizar un tratamiento de ART, donde la información funcional estuviese directamente vinculada con las aberturas propuestas.

3.3.2. Optimización de los pesos basada en Programación Lineal.

En trabajos anteriores del grupo de Física Médica, se desarrolló un algoritmo de optimización basado en LP para la optimización de los pesos de los *beamlets* o de las aberturas [102]. Este algoritmo es capaz de distinguir de forma individual los vóxeles de todos los volúmenes o estructuras implicados en el problema, a diferencia de otros algoritmos convencionales utilizados en planificación. Una de las razones por las que este tipo de optimización es poco usada en la planificación radioterápica, sobre todo en esquemas de planificación inversa es que, debido al gran número de *beamlets* y de vóxeles existentes en el proceso, se necesitan un gran número de ecuaciones que convierten el problema en algo inabordable. Sin embargo, como ya se demostró en el artículo citado, es posible reducir este problema de forma que los tiempos de computación sean aceptables para una implementación clínica del sistema. Por un lado, es posible realizar una selección aleatoria de vóxeles, cuando

se trate de un volumen especialmente grande, o incluso puede seleccionarse solo una zona específica que venga a representar la mayor dificultad en la distribución, como por ejemplo el solapamiento proyectivo del sigmoide del recto con la próstata, dentro de los volúmenes blanco y de los OARs, reduciendo así considerablemente el número de ecuaciones. Por otro lado, la utilización de un esquema de planificación basado en aberturas directas conduce a la optimización de un número de aberturas menor al número habitual de *beamlets* en planificación inversa.

La optimización formulada en LP se basa en la minimización de una función de penalización lineal multiobjetivo, que además evita caer en mínimos locales [123], que aún pudiendo tratarse de soluciones aceptables, en muchas ocasiones no cumplen con las dosis de prescripción ni las restricciones de dosis impuestas a los OARs. Las dosis de prescripción para los BTVs y las restricciones a los OARs se formulan como ecuaciones o inecuaciones lineales, siendo posible además imponer cotas mínimas y máximas a las variables, que en este caso serán los pesos relativos de las aberturas. Este tipo de formulación permite la optimización multiobjetivo, lo que la hace adecuada a la heterogeneidad prevista en DP, y el hecho de que cada vóxel pueda ser tratado de forma individual e independiente hace que el algoritmo sea idóneo para DPBN, permitiendo mantener la información molecular proporcionada por la imagen funcional durante todo el proceso de planificación. Además, la optimización basada en LP permite distinguir entre valores de sobredosificación e infradosificación en cada vóxel, lo que es otra ventaja frente a los métodos cuadráticos de optimización.

Como se ha dicho, inicialmente, la optimización basada en LP se formuló para cumplir un objetivo de dosis homogénea en el volumen blanco. Para la aplicación de DPBN, se realizó una modificación en dicha formulación, que permitió asignar un valor de dosis de prescripción diferente a cada vóxel del BTV (ecuación 3.2) [118]. El algoritmo de optimización fue implementado en la plataforma CARMEN, de forma que el problema se escribió en el formato estándar MPS (del inglés *Mathematical Programming System*), y se solucionó utilizando como *solver* el paquete de Linux GLPK, con licencia GNU (del inglés, *General Public License*).

En la ecuación 3.2, M es el número de *beamlets* o aberturas, $P_{T,max}$ y $P_{T,min}$ representan los factores de penalización para la dosis máxima y mínima en los vóxeles del BTV, y $P_{OAR,max}$ es el factor de penalización para la dosis en los vóxeles de los OARs. Estos factores se aplican a los vectores de sobredosificación e infradosificación, x_i e y_i , respectivamente. d_{ij} es la matriz con los coeficientes de dosis depositada por cada *beamlet* o abertura en cada vóxel, y ω_j es el peso de cada *beamlet* o abertura. $D_{i,max}$ y $D_{i,min}$ representan los umbrales de dosis máxima y

mínima requeridos para cada vóxel del BTV. $D_{OAR,max}$ es la dosis máxima permitida a cada vóxel de cada OAR. N_T y N indican el número de vóxeles del BTV y el número total de vóxeles implicados en el problema de optimización, respectivamente.

$$OF \equiv P_{T,max} \sum_{i=1}^{N_T} x_i + P_{T,min} \sum_{i=1}^{N_T} y_i + P_{OAR,max} \sum_{i=N_T+1}^N x_i$$

subject to

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^M \omega_j d_{ij} - x_i &\leq D_{i,max} & i = 1, \dots, N_T \\ \sum_{j=1}^M \omega_j d_{ij} + y_i &\geq D_{i,min} & i = 1, \dots, N_T \\ \sum_{j=1}^M \omega_j d_{ij} - x_i &\leq D_{OAR,max} & i = N_T + 1, \dots, N \\ x_i, y_j, \omega_j &\geq 0 \quad \forall i, j \end{aligned} \tag{3.2}$$

3.4. Incorporación de incertidumbres en la planificación: Optimización robusta.

Frente a los métodos cuadráticos [96], la optimización basada en LP tiene claras ventajas con respecto a las incertidumbres geométricas para desarrollar un proceso de optimización robusto. Con LP es posible imponer restricciones específicas a los vóxeles claramente implicados en estas incertidumbres. En el caso de DPBN, estos vóxeles pueden ser los que participan en las pocas diferencias encontradas en la comparación directa entre imágenes funcionales, por ejemplo en un caso en el que haya deslocalización de la actividad tumoral a lo largo del tratamiento, o también modificaciones morfológicas de los volúmenes blanco. Estas consideraciones para la robustez aumentarían significativamente el número de haces y vóxeles implicados en la optimización, pero el problema seguiría siendo abordable, como lo demostraron Chan *et al.* [96] en su estudio sobre la optimización robusta en LP para IMRT, aunque allí se tratasen fundamentalmente movimientos asociados a la respiración del paciente, asunto que no se aborda en este trabajo por falta de datos adquiridos con base temporal.

Sin embargo, basándonos en la idea que se propone en el trabajo citado anteriormente, se trató de establecer una formulación robusta para el proceso de

optimización. Se abordaron las incertidumbres aleatorias y sistemáticas que se dan a lo largo del proceso. En relación a las incertidumbres aleatorias, con el uso de MC en nuestra propuesta, en lo que se refiere al valor de la dosis en el vóxel, afortunadamente el error ya viene parametrizado por el propio código de simulación, como se discutirá más adelante. En cuanto a las incertidumbres sistemáticas, resultan trascendentes, como ya se comentó, los errores sistemáticos asociados al protocolo de reconstrucción de la imagen PET, por los que la información puede cambiar tanto espacialmente como en magnitud.

Por un lado, sería deseable encontrar una solución que cumpliera con los requisitos establecidos por la acreditación EARL para la dosis de prescripción, normalizada entre centros, y que a su vez permitiera utilizar la mejor resolución disponible de la imagen PET para la definición de objetivos, que se obtuvo con el protocolo de reconstrucción llamado BIOGRAPH. Si los objetivos biológicos se gestionasen como volúmenes en la optimización, no sería posible evaluar en qué región de qué objetivo se está satisfaciendo la prescripción de dosis correspondiente, para obtener una solución de compromiso para ambos métodos de reconstrucción. Lo mismo podría decirse si se trabajase con agrupamiento de vóxeles. Esta solución de compromiso solo podría lograrse considerando la prescripción de dosis a nivel del vóxel, en un algoritmo capaz de imponer una u otra prescripción según corresponda, para cumplir el objetivo global. Por ello, la formulación anteriormente presentada fue modificada para lograr esta solución de compromiso al nivel del vóxel, donde la horquilla de dosis de prescripción viene establecida por los valores prescritos individualmente para ambas reconstrucciones.

Por otro lado, el nivel de discretización impuesto por la reconstrucción de la imagen también introduce una incertidumbre sistemática. Si bien la aproximación DPBN parece sin duda la mejor opción para describir con la mejor resolución la realidad biológica de la enfermedad a tratar, basar la optimización en la información biológica proporcionada por los números de la imagen funcional supone un cambio de paradigma que suele generar cierta desconfianza en la clínica. Sería deseable contar con una herramienta para la delineación y la optimización de la planificación a nivel del vóxel, y que también permitiera, esta vez, la evaluación tradicional del tratamiento en función de la dosis a los volúmenes. Atendiendo a esta idea, se trató de llegar a una nueva solución de compromiso que permitiera establecer el grado de discretización para la gestión de los BTVs. Esta solución permitiría llevar a cabo el verdadero enfoque DPBN, basado en números en todo el proceso, y proporcionar a su vez una solución directamente transferible al problema planteado con el uso de

volúmenes. Este enfoque conjunto solo es posible mediante la optimización realizada a través de LP, ya que es posible prescribir la dosis a cada vóxel en DPBN, y a su vez, puede establecerse la misma prescripción para todos los vóxeles que corresponden a un agrupamiento específico en DPBC. Así, las restricciones de dosis para cada vóxel se impusieron con los mapas de prescripción correspondientes a DPBC y a DPBN conjuntamente.

Para lograr los dos tipos de soluciones de compromiso explicados anteriormente, se realizó una sencilla modificación de la formulación basada en LP presentada en la ecuación 3.2. En esta nueva formulación, cada vóxel del objetivo debe cumplir las restricciones de dosis máxima y mínima, $D_{i,max}$ y $D_{i,min}$, impuestas de acuerdo con la información en la imagen funcional para ambos métodos de reconstrucción o para prescripciones DPBC y DPBN, con unos factores de similitud $\Delta_{i,max}$ y $\Delta_{i,min}$ asignados también a cada vóxel en la ecuación 3.3. A través de estos factores de similitud es posible formular el problema de forma que la dosis de prescripción final corresponda a valores intermedios entre varias prescripciones iniciales diferentes, así como a valores más parecidos a la prescripción que se escoja. Es decir, el algoritmo se encarga de evaluar qué vóxeles pueden cumplir con una prescripción o con la otra, en cada situación, para lograr un resultado óptimo global.

$$\begin{aligned}
 OF &\equiv P_{T,max} \sum_{i=1}^{N_T} x_i + P_{T,min} \sum_{i=1}^{N_T} y_i + P_{OAR,max} \sum_{i=N_T+1}^N x_i \\
 \text{subject to} & \\
 &\sum_{j=1}^M \omega_j d_{ij} - x_i \leq D_{i,max} \Delta_{i,max} \quad i = 1, \dots, N_T \\
 &\sum_{j=1}^M \omega_j d_{ij} + y_i \geq D_{i,min} \Delta_{i,min} \quad i = 1, \dots, N_T \\
 &\sum_{j=1}^M \omega_j d_{ij} - x_i \leq D_{OAR,max} \quad i = N_T + 1, \dots, N \\
 &x_i, y_j, \omega_j \geq 0 \quad \forall i, j
 \end{aligned} \tag{3.3}$$

El objetivo principal de esta optimización es conseguir una planificación robusta que permita no tanto la reducción de incertidumbres, que como en el caso de los protocolos de reconstrucción son inherentes a la metodología utilizada, sino la capacidad de parametrizar y tener control sobre estas incertidumbres.

La idea era desarrollar un sistema de planificación basado en la información funcional lo más preciso y exacto posible. La precisión es el factor que pretendemos controlar a partir de la metodología descrita anteriormente en el proceso de optimización. En cuanto a la exactitud, se trató de alcanzar la máxima posible utilizando el método Monte Carlo para el cálculo de la dosis. Al igual que ocurre con la precisión, la idea era poder conocer y controlar al máximo esta exactitud, como se detallará a continuación.

3.5. Cálculo de dosis Monte Carlo: esquemas de simulación.

Otra fuente de error en la planificación del tratamiento es la vinculada al cálculo de la dosis. Para tratar de realizar un cálculo lo más exacto posible, se utilizó la planificación basada en *full* Monte Carlo, disponible en la plataforma CARMEN. Este sistema resulta muy adecuado debido a la influencia potencial de los modificadores del haz en la radiación de dispersión en la alta heterogeneidad esperada en la dosis. Por ello, se consideró el transporte explícito de las partículas a través de todos los elementos de la cabeza del acelerador, utilizando el código de transporte EGSnrc [124]. Este código simula el transporte acoplado del electrón-fotón, empleando la técnica de la *historia condensada*. En esta técnica, se agrupan un gran número de procesos consecutivos de transporte y colisión de partículas cargadas en un único paso. A través de un muestreo del cambio en la energía de la partícula, su dirección de movimiento y la posición final del paso, se tiene en cuenta el efecto acumulado de todas las interacciones individuales. El muestreo se realiza en base a una serie de secciones eficaces a través de las que se obtiene la probabilidad de que se dé un determinado proceso.

El código EGSnrc es utilizado por el código de usuario BEAMnrc [125], para la simulación de los elementos modificadores del haz en la cabeza del acelerador. Se utilizó la simulación de un modelo de acelerador Axesse de Elekta, realizada anteriormente por los miembros del grupo Ana Ureba Sánchez y Ana Rita Pereira Barbeiro, y de un acelerador Oncor de Siemens instalado en el Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM), con la ayuda de Ana Rita Pereira para la simulación del borde de la lámina. En la figura 3.6 se muestran algunos ejemplos de perfiles de dosis y de curvas de porcentaje de dosis en profundidad (PDD, del inglés *percentage depth dose*) del acelerador Oncor, para diferentes tamaños de campo y distintas profundidades. La simulación de la geometría del acelerador se realizó a partir de las especificaciones geométricas proporcionadas por el fabricante, bajo un acuerdo

de confidencialidad. Las características de la fuente de electrones, representadas por su espectro energético, se ajustaron para hacer coincidir los perfiles y PDDs con las medidas experimentales, proporcionadas por el Servicio de Radiofísica del HUVM.

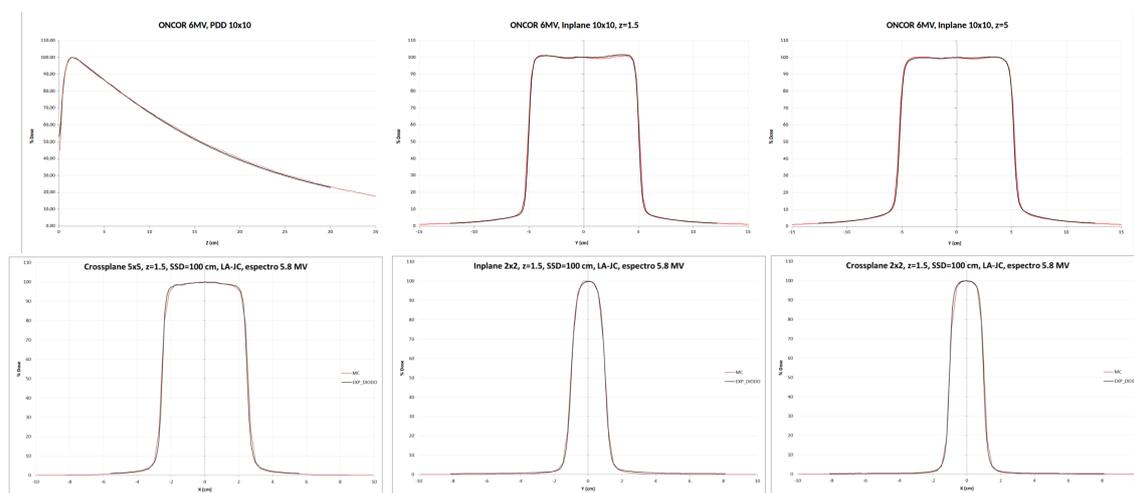


Figura 3.6: Comparativa entre las medidas experimentales tomadas con cámara de ionización (línea negra) y las calculadas con Monte Carlo (línea roja) para el acelerador Siemens Oncor. Se muestran algunos ejemplos para curvas de porcentaje de dosis y perfiles a diferentes profundidades, y para diferentes tamaños de campo. El espectro para la simulación de los 6 MV se obtuvo a través de una gaussiana centrada en 5.8 MV (se han obviado las barras de error a la vista de la alta coincidencia entre las curvas).

Para la simulación del transporte a través del acelerador Axesse se utilizó un cálculo previo de un espacio de fases primario justo encima de los modificadores del haz que pueden variar su geometría para cada abertura, es decir, por encima de las mandíbulas y el MLC. Este espacio de fases es un plano que contiene toda la información necesaria de las partículas que llegan a su altura, incluyendo por ejemplo la energía, la posición, y la dirección de movimiento de cada una de ellas. Este espacio de fases fue calculado sin aplicar ninguna técnica de reducción de varianza, y con un número de historias iniciales lo suficientemente grande (10^{10}) como para tener una buena estadística en el cálculo posterior de la dosis. Aunque este cálculo conlleva un elevado tiempo de computación, solo fue calculado una vez para estudios anteriores, por lo que no implicó ningún tiempo extra en este trabajo. Este espacio de fases intermedio fue utilizado como fuente para calcular los espacios de fases correspondientes a cada una de las aberturas del tratamiento. Los parámetros de transporte utilizados para la simulación se recogen en la tabla 3.4

En el caso de los tratamientos calculados con Oncor, se hizo la simulación de un único espacio de fases por abertura desde la fuente de electrones hasta la salida del MLC. En este caso se utilizaron algunas técnicas de reducción de varianza para

Tabla 3.4: Parámetros de simulación en EGSnrc y BEAMnrc para los aceleradores Elekta Axesse y Siemens Oncor

Parámetros BEAMnrc	Elekta Axesse	Siemens Oncor
Número historias	$10^{10} / 4^7$	$2,5^5$
Energía de corte electrones	0,7 MeV	0,7 MeV
Energía de corte fotones	0,01 MeV	0,01 MeV
Tamaño máximo paso electrones	10^{10} cm	10^{10} cm
Pérdida máxima de energía por paso	0,25 %	0,25 %
Momento de dispersión máximo por paso	0.5	0.5
Algoritmo para el cruce de fronteras	EXACT	EXACT
Algoritmo de paso de electrones	PRESTA-II	PRESTA-II
Efectos de espín	Off	On
Muestreo angular de Bremsstrahlung	Off	KM
Dispersión Compton en fronteras	Off	NIST
Secciones eficaces Compton	Default	Default
Muestreo angular de pares	Simple	
Secciones eficaces pares	BH	KM
Muestreo angular de fotoelectrones	Off	On
Dispersión Rayleigh	Off	On
Relajaciones atómicas	Off	On
Ionización de impacto de electrones	Off	Off
Secciones eficaces fotones	Storm-Israel	Storm-Israel
Salida de secciones eficaces de fotones	Off	Off

reducir los tiempos de cálculo. Los parámetros de transporte utilizados se recogen en la tabla 3.4

Para el cálculo de la dosis en el paciente, se utilizó BEAMDOSE [126], una modificación del código de usuario DOSXYZnrc [127]. BEAMDOSE permite obtener los datos de la contribución de dosis de cada una de las aberturas (a través de su correspondiente espacio de fases) a cada vóxel del CT del paciente. A través de un factor de conversión calculado previamente bajo condiciones estándar (medida de la dosis absoluta depositada por un campo 10×10 cm² a la altura del máximo de deposición), es posible convertir los Gy/historia que da la simulación MC a cGy/UM (unidades monitor), por lo que se puede realizar un repesado posterior al proceso de optimización. Se realizó un reciclado de los espacios de fases para obtener una buena estadística, pero manteniendo el error MC en los vóxeles implicados en el problema por debajo de un 2%. Este error, cuyo valor se obtiene vóxel a vóxel, será tenido en cuenta posteriormente en la evaluación de los tratamientos. La energía de corte

Tabla 3.5: Parámetros de simulación en BEAMDOSE.

Parámetros BEAMDOSE	
Número de reciclados	4
Energía de corte electrones	0,811 MeV (según vóxel)
Energía de corte fotones	0,01 MeV
Tamaño máximo paso electrones	10^{10} cm
Pérdida máxima de energía por paso	0,25 %
Momento de dispersión máximo por paso	0.5
Algoritmo para el cruce de fronteras	EXACT
Algoritmo de paso de electrones	PRESTA-II
Efectos de espín	On
Muestreo angular de Bremsstrahlung	KM
Dispersión Compton en fronteras	On
Muestreo angular de pares	KM
Muestreo angular de fotoelectrones	On
Dispersión Rayleigh	Off
Relajaciones atómicas	Off

global para electrones se calculó en cada caso según el tamaño de vóxel. El resto de parámetros de la simulación se muestran en la tabla 3.5

El cálculo de la dosis requiere tener la información del paciente implicada en el transporte. Esta información se recoge en un fichero llamado *egs4phant*, que se genera también en CARMEN. La información relativa al paciente para el cálculo de la dosis viene dada por la imagen morfofuncional. En el archivo *egs4phant* (figura 3.7) se almacenan los valores de densidad de cada vóxel, obtenidos a partir de la curva de calibración calculada anteriormente. Según los valores de densidad, a cada vóxel se le asigna un material (en nuestro caso hueso, tejido, pulmón y aire), que contiene la información relativa a las secciones eficaces para los posibles procesos de interacción con la radiación. Además, también hay información de las estructuras de interés delimitadas (BTVs y OARs) y de las posiciones espaciales de cada vóxel. Toda esta información está contenida en una serie de matrices, que tendrán un tamaño de vóxel mayor que el del CT original. La reducción de la resolución en este trabajo fue de la mitad, es decir, las matrices tenían un tamaño por corte axial de 256 x 256 vóxeles.

Para reducir los tiempos de cálculo, todas las simulaciones fMC se distribuyeron en un clúster compuesto por un servidor de doble núcleo Intel Xeon 2.4 GHz, y un nodo compacto modelo HP ProLiant DL585 G7 Performance, de cuatro CPUs

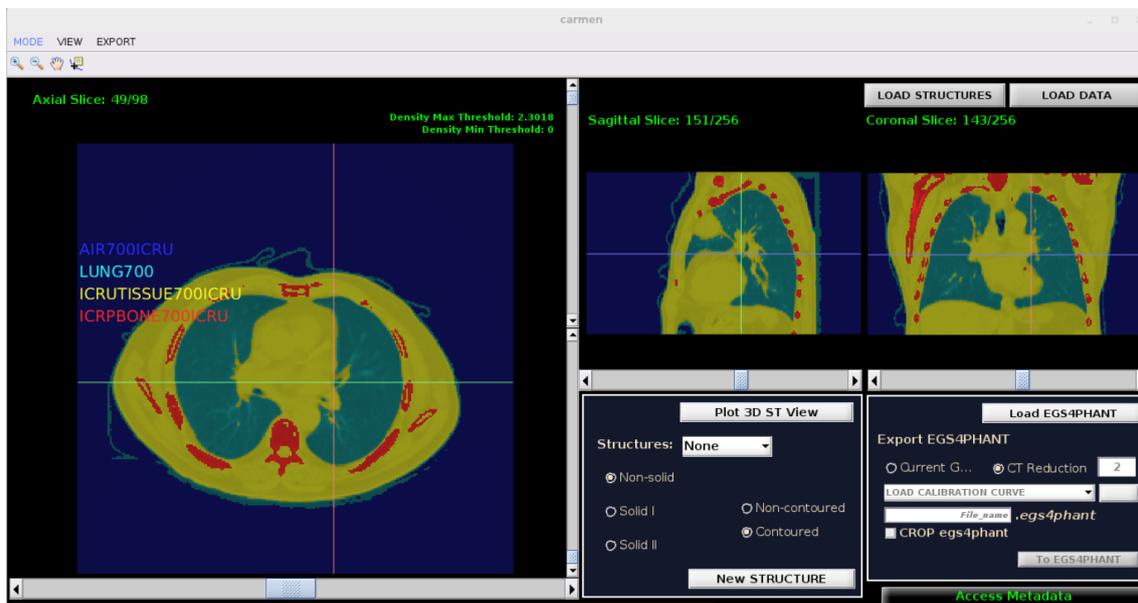


Figura 3.7: Captura de pantalla del sistema de planificación CARMEN. La visualización muestra un corte axial, sagital y coronal del archivo *egs4phant* para un caso de pulmón. Los diferentes colores indican los distintos materiales asignados según la densidad correspondiente (el azul oscuro corresponde a aire, azul claro a pulmón, amarillo a tejido blando y rojo a hueso).

AMD Opteron con 12 núcleos y 2,19 GHz, distribuidas en arquitectura paralela. El resto de los cálculos se realizaron en un equipo de sobremesa con 8 CPUs y 8 Gb de RAM, y una tarjeta gráfica Nvidia Geforce GTX 690 con 3072 núcleos CUDA.

3.6. Evaluación de los resultados.

Una de las formas de evaluación de los tratamientos más usual se realiza a través del histograma de dosis acumulada en función del volumen (DVH, del inglés *dose volume histogram*). Este histograma representa el volumen relativo de las estructuras que reciben dosis mayores o iguales a los valores discretizados en intervalos. En tratamientos en los que la dosis de prescripción a un volumen es homogénea, en el histograma se espera que un porcentaje muy cercano al 100 % de ese volumen reciba la dosis de prescripción. El histograma no proporciona ninguna información espacial, por lo que en la evaluación de los tratamientos se suele incluir además la visualización de las líneas de isodosis sobre la imagen del paciente, para mostrar la distribución de dosis relativa que cubre los objetivos evitando los OARs. Otro parámetro habitual para la evaluación es el índice de conformidad (CI, del inglés *conformity index*) definido como la relación entre el volumen cubierto por la isodosis de referencia (generalmente, el 95 % de la dosis prescrita) y el volumen objetivo total. Sin embargo,

todas estas evaluaciones referidas a volúmenes, en la planificación basada en DPBN no pueden llevarse a cabo al prescindir de estructuras en la optimización, y la dosis de prescripción que se persigue, además, no es homogénea, por lo que debe considerarse una nueva metodología para la evaluación de resultados diferente a la convencional.

Para este trabajo, se utilizó el índice de calidad (Q, del inglés *quality index*) [99], que se define como la razón entre la dosis planificada y la dosis prescrita en cada vóxel, siendo el 1 el valor ideal. Por lo general, este índice se visualiza como un histograma (QVH, del inglés *quality volume histogram*) para representar los resultados de una manera más cercana a la evaluación tradicional. Como criterio de aceptación se establece un valor de tolerancia alrededor del valor ideal de Q. Por ejemplo, dentro de una tolerancia del 5% se admitirían valores de Q entre 0,95 y 1,05. En relación a esto, para este trabajo, con objeto de poner a prueba la coherencia de nuestras soluciones, se evaluaron los valores de Q con un 3%, 4% y 5% de tolerancia. Otro criterio de evaluación es el factor de calidad (QF, del inglés *quality factor*), definido como la desviación absoluta media de Q con respecto a 1, dentro del BTV. Para el cálculo de los valores de Q, se tuvo en cuenta el valor del error de la dosis planificada, dado por el cálculo fMC, y el de la dosis prescrita, mediante propagación de errores (ecuación 3.4).

$$Q(D, D_p) = \frac{D \pm \Delta D}{D_p \pm \Delta D_p}$$

$$\Delta Q(D, D_p) = \sqrt{\frac{\partial Q}{\partial D}(\Delta D)^2 + \frac{\partial Q}{\partial D_p}(\Delta D_p)^2} \quad (3.4)$$

D y D_p son la dosis calculada con fMC y la dosis de prescripción, respectivamente. ΔD es el error aleatorio asociado al cálculo de la dosis, y ΔD_p es el error asociado a la dosis de prescripción, que se produce de forma sistemática y está asociado a la reconstrucción de la imagen. Se aceptaron como válidos los valores de Q que, incluyendo su error asociado, estuviesen dentro de la tolerancia evaluada.

Con el fin de proporcionar una comparativa justa en la evaluación de resultados obtenidos para DPBC y DPBN, se hizo un esfuerzo por representar los resultados basados en el número de manera similar a la representación que se utiliza para contornos. Además, se evaluó la distribución espacial de los valores de Q en todos los cortes del BTV correspondiente.

3.7. Casos bajo estudio.

La viabilidad de la metodología presentada fue evaluada con dos casos clínicos. El primero fue un caso de pulmón de células no microcíticas (figura 3.8), que fue seleccionado para un estudio inicial del enfoque DPBN con nuestro sistema de optimización. Los movimientos respiratorios asociados a la localización de la lesión no se tuvieron en cuenta, para lograr soluciones que solo dependieran del esquema de dosis de prescripción propuesto y así poder evaluar nuestro modelo aislado de otros tipos de incertidumbres. Este caso fue seleccionado debido al uso consensuado actual de imágenes de ^{18}F -FDG en PET en este tipo de pacientes. Además, el caso presentaba dos adenopatías separadas espacialmente, siendo un escenario complejo para evaluar el comportamiento de nuestro algoritmo de optimización.

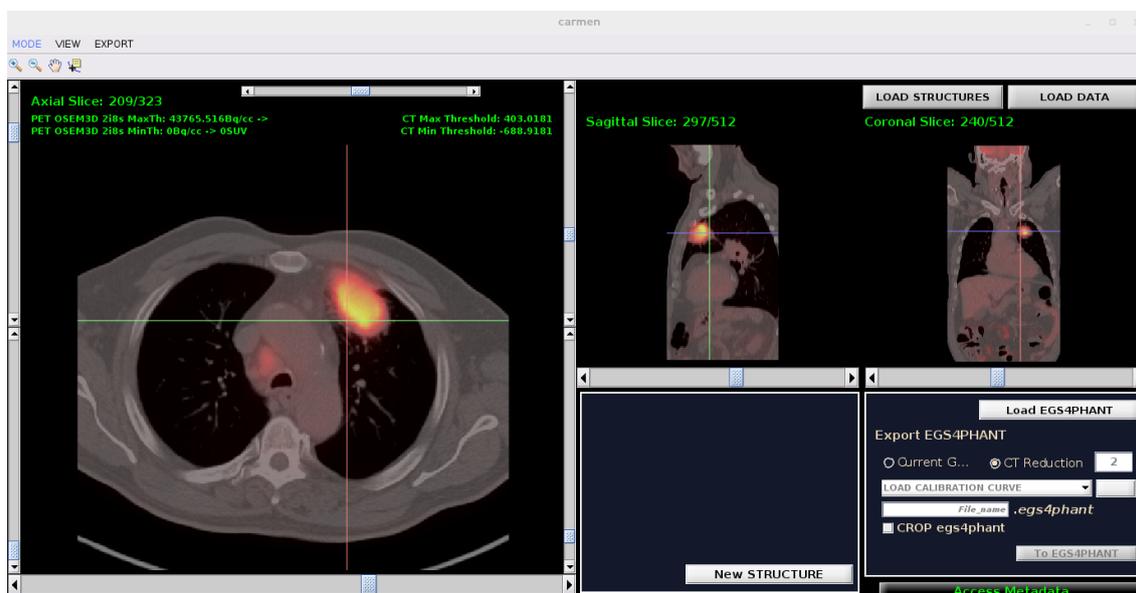


Figura 3.8: Captura de CARMEN en la que se muestran las imágenes PET/CT del caso de pulmón seleccionado. Puede observarse la captación mayor de ^{18}F -FDG en las dos adenopatías.

Este caso fue seleccionado previamente a la acreditación EARL del escáner PET/CT del CNA, por lo que la reconstrucción de la que se disponía en ese momento no fue realizada bajo ninguno de los dos protocolos establecidos. Las imágenes fueron reconstruidas con el algoritmo OSEM3D, con 2 iteraciones y 8 subconjuntos. Se aplicó un post-filtrado gaussiano de 2 mm de FWHM para realizar un suavizado de la imagen. Las imágenes obtenidas tenían un tamaño de *grid* de 200 x 200 píxeles, con un tamaño de píxel de 4 mm, y un grosor de 3 mm en la dirección axial. Se aplicó el método de corrección por atenuación a partir de la imagen de CT. El tamaño del *grid* de cálculo utilizado fue de 256 x 256 píxeles por corte axial.

Tabla 3.6: Restricciones de dosis en OARs para el caso de pulmón.

OAR	Restricción de dosis
Pulmón izquierdo	$D_{20} \leq 20Gy$
Pulmón derecho	$D_{20} \leq 20Gy$
Corazón	$D_{46} \leq 30Gy$
Esófago	$D_{50} \leq 35Gy$
Médula espinal	$D_{max} = 50Gy$

Para el estudio inicial de nuestro sistema de optimización para DPBN, se realizó la segmentación de la imagen PET con distintos niveles de agrupamiento de los vóxeles implicados en el problema. A cada uno de los agrupamientos se le asignó la misma dosis de prescripción para cada uno de sus vóxeles. Además de estos agrupamientos, se tomó el conjunto de vóxeles del BTV sin agrupar, con la dosis de prescripción diferente a cada vóxel según el SUV, como se explicó en la sección de definición de estructuras (figura 3.5). Se asignó un valor de dosis mínima de 68 Gy, que se administraría en 41 fracciones, con idea de mantener una dosis prescrita estándar para el objetivo convencional definido solo mediante el uso de imágenes de CT. La dosis máxima prescrita fue de 82 Gy. Los valores de toxicidad considerados para los OARs se presentan en la tabla 3.6.

Se realizó la planificación inversa de IMRT para cada uno de los mapas de prescripción para DPBN. El acelerador utilizado fue el Elekta Axesse, cuya proyección de la anchura de la lámina en el isocentro es de 4 mm. Posteriormente, se realizó también la planificación basada en aberturas directas a través del algoritmo BIOMAP-3D, para el mapa de prescripción totalmente heterogéneo.

En segundo lugar se seleccionó un caso clínico real de cabeza y cuello (figura 3.9), con tres lesiones separadas espacialmente. La reconstrucción de las imágenes se hizo según los dos protocolos establecidos (EARL y BIOGRAPH), con las condiciones descritas en secciones anteriores. Se realizó la segmentación semi-automática de la imagen PET/CT para obtener el BTV en ambas reconstrucciones. En este caso, la planificación que se realizó fue la basada en aberturas directas con el algoritmo BIOMAP-3D para DPBN, y fue utilizado posteriormente para poner a prueba la optimización LP robusta. Por un lado, se trató de obtener la solución de compromiso para las dos reconstrucciones, EARL y BIOGRAPH. Por otro, se realizó la optimización para obtener una solución que respondiese a la vez a los enfoques DPBC y DPBN. Se prescribió la dosis entre un valor mínimo de 70 Gy y un valor

máximo de 85 Gy. Los valores de toxicidad para los OARs están recogidos en la tabla 3.7.

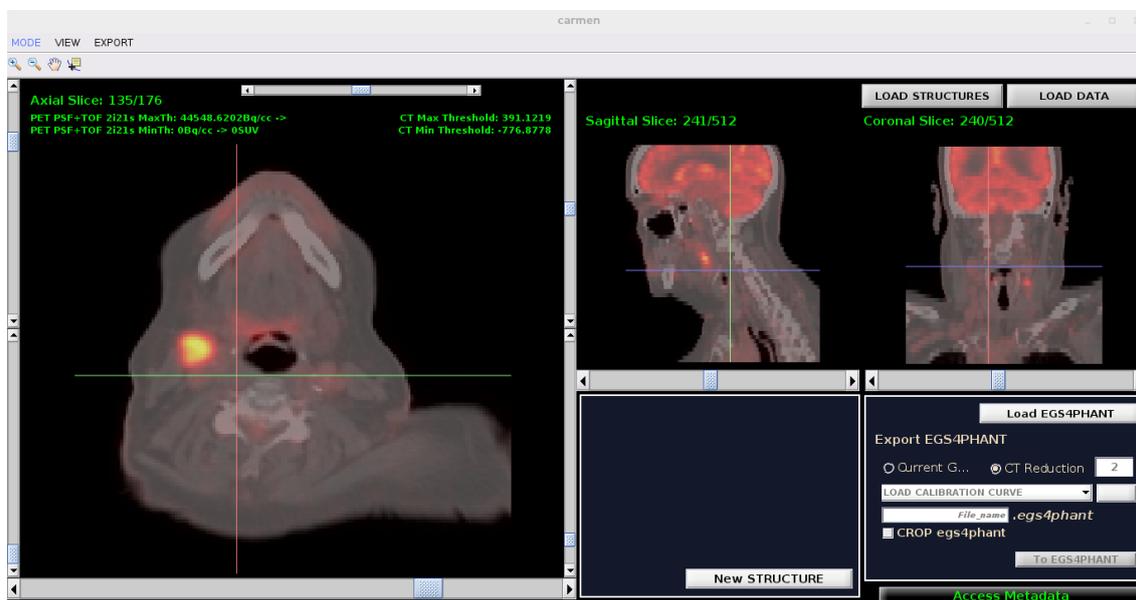


Figura 3.9: Captura de CARMEN en la que se muestran las imágenes PET/CT del caso de cabeza y cuello seleccionado. En los diferentes cortes axial, sagital y coronal puede observarse la captación mayor de ^{18}F -FDG en tres lesiones separadas espacialmente.

Tabla 3.7: Restricciones de dosis en OARs para el caso de cabeza y cuello.

OAR	Restricción de dosis
Parótida izquierda	$D_{media} \leq 23,6\text{Gy}$
Parótida derecha	$D_{media} \leq 23,6\text{Gy}$
Laringe	$D_{max} \leq 62,8\text{Gy}$
Médula	$D_{max} = 46,5\text{Gy}$

3.8. Verificación experimental de los tratamientos.

Dada la alta complejidad en la distribución de dosis de los tratamientos, la verificación experimental es imprescindible para asegurar la viabilidad de la propuesta y la posibilidad de su aplicación clínica. Esta verificación debe servir para comprobar si realmente se está llevando a cabo la heterogeneidad deseada en la dosis, o las soluciones encontradas son solamente un puro ejercicio teórico.

Para ello, es importante que el sistema de verificación utilizado tenga la máxima resolución posible. En algunos estudios en los que se realizan tratamientos basados

en DP, se han utilizado sistemas de verificación comerciales, como por ejemplo el Delta4® phantom [50]. Este sistema, formado por dos matrices ortogonales de diodos, no es el ideal para planes de tratamiento con tan alto grado de modulación. Aunque los volúmenes de medida son muy pequeños, el espacio entre los diodos es de 5 mm en la parte central, y mayor alrededor, por lo que la resolución no es suficiente para verificar la heterogeneidad del tratamiento. Lo ideal sería utilizar un sistema de medida 3D, como por ejemplo el gel.

En nuestro caso, optamos por utilizar un sistema de verificación 3D desarrollado en el grupo de Física Médica llamado QuAArC, basado en la simulación fMC y en un maniquí cilíndrico que permite alojar películas radiocrómicas enrolladas [128], ofreciendo una alta resolución. En el cilindro interno se colocó una película Gafchromic EBT3, de dimensiones 20,3 x 25,4 cm², enrollada a 6 cm de profundidad (figura 3.10).

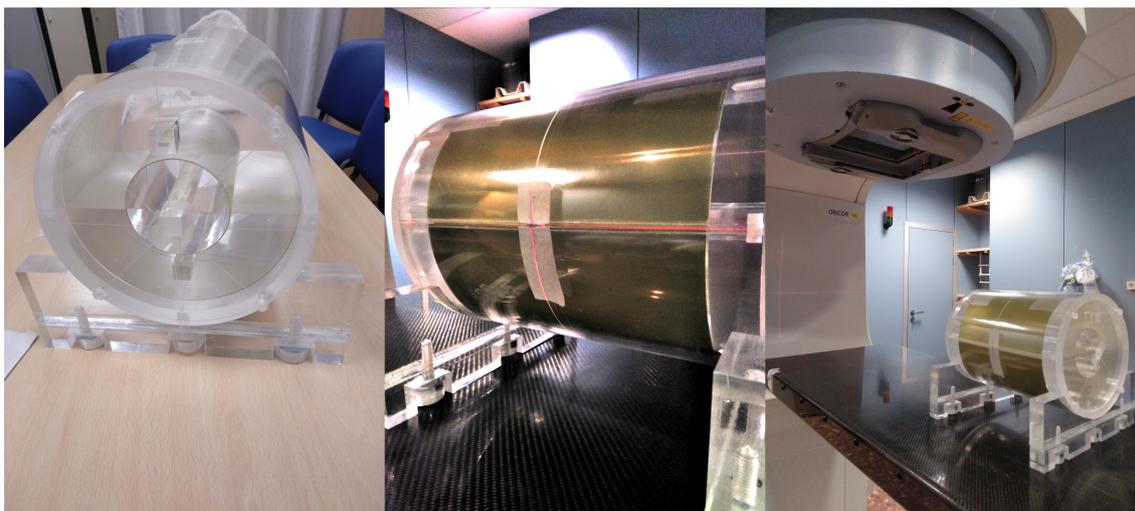


Figura 3.10: Montaje experimental para verificación con el maniquí QuAArC. Pueden observarse las dos películas radiocrómicas enrolladas en el cilindro externo, a 1 cm de profundidad, y la película enrollada en el cilindro interno, a 6 cm de profundidad.

De esta película se recortaron dos trozos de referencia de 4 x 5 cm² antes de colocarla en el maniquí. Uno de estos recortes fue irradiado con una dosis conocida (de 200 UM), y el otro se dejó sin irradiar. El recorte irradiado se situó bajo 1,5 cm de láminas de agua sólida, sobre un espesor de 20 cm de agua sólida también, con un campo de 10 x 10 cm² de 6 MV. Estos recortes se utilizaron para ajustar la curva dosis-respuesta correspondiente a las condiciones que se aplican a cada

película. Esta curva se calcula para cada lote de películas, irradiando una serie de recortes con dosis conocidas bajo condiciones de referencia, obteniéndose al menos 12 puntos para dicha curva, como se recomienda en [129]. En nuestro caso, la curva de calibración utilizada variaba entre 0 UM y 300 UM. El maniquí fue irradiado con el tratamiento planificado para el caso de cabeza y cuello, en el acelerador Siemens Oncor del servicio de radioterapia del HUVM.

La película y los recortes se escanearon al menos 12 horas después de la irradiación, utilizando el escáner Epson Expression 10000 XL (Seiko Epson Corp.), recomendado por el fabricante de las películas. Se fijó una resolución de 75 ppp y una profundidad de 48 bits RGB, sin aplicar ninguna corrección de color. Las películas fueron colocadas en la parte central del escáner, que es la zona óptima, con orientación vertical.

El procesamiento de las películas se realizó utilizando un protocolo específico para convertir el valor de píxel de estas en valores de dosis. Se utilizó un programa de MATLAB desarrollado por Héctor Miras, del servicio de radiofísica del HUVM. Se aplicó un método multicanal [130], así como correcciones para la dependencia lateral en la respuesta de la dosis debida a la no uniformidad del escáner, en los tres canales. No se encontró una dependencia significativa en la dirección longitudinal.

Por otro lado, se realizó la simulación fMC del tratamiento para el caso de cabeza y cuello sobre el CT voxelizado del maniquí, con un tamaño de vóxel de $1.25 \times 1.25 \times 1 \text{ mm}^3$. Con el *software* incluido en el sistema de verificación QuAArC, disponible en CARMEN, se obtuvo la dosis MC en el lugar geométrico en el que se encontraba colocada la película, para su comparativa directa. Se realizó un análisis gamma 2D, así como un estudio comparativo de los perfiles de dosis.

3.9. Planificación adaptativa

Debido a que las aberturas generadas por BIOMAP-3D solo se basan en la información de la imagen, los cambios potenciales en una imagen actualizada de IGRT o de una imagen PET de seguimiento durante el tratamiento, pueden incorporarse fácilmente en la planificación, dando un tratamiento personalizado adaptado al paciente. Además, esta solución está integrada en el enfoque desarrollado para DP, con la optimización basada en LP para gestionar este proceso a nivel de vóxel. Esta es una característica importante, ya que hace que el procedimiento sea independiente del uso de DIR, lo que ayuda a reducir las incertidumbres y los tiempos

de cálculo comentados en la sección introducción, y no es necesaria la suma de las dosis de cada parte del tratamiento para la evaluación de los objetivos.

Para este trabajo, aplicamos el algoritmo BIOMAP-3D y la optimización basada en LP para resolver una imagen de seguimiento virtual para cada uno de los dos casos presentados anteriormente, como una posible planificación adaptativa en función de los cambios en el BTV. No fue posible incluir cambios morfológicos en la imagen, pero esto no era relevante para evaluar la metodología presentada, ya que nuestro algoritmo maneja cada vóxel de cada imagen con la densidad física correspondiente, y el nuevo SUV para realizar la prescripción de dosis. Es decir, el algoritmo va a depender fundamentalmente de los nuevos vóxeles implicados en el problema, y de la prescripción de dosis asignada, por lo que un cambio morfológico no tiene por qué afectar a la metodología diseñada. Además del algoritmo BIOMAP-3D, se desarrolló un programa para realizar la comparativa entre las nuevas aberturas generadas y las existentes en la primera parte del tratamiento. Esta comparativa tenía en cuenta el grado de similitud de las aberturas tanto morfológicamente como cuantitativamente. Las aberturas similares dentro de un grado de tolerancia fueron descartadas, para reducir los tiempos de simulación fMC. El desarrollo de este programa fue parte del Trabajo Fin de Grado presentado por la alumna Alicia Jordano Jiménez, tutorizado por la autora de este documento de tesis.

Los cambios aplicados en las imágenes PET para obtener la imagen de seguimiento virtual se realizaron en base a la literatura, con los datos proporcionados por estudios en los que se evaluaba la respuesta metabólica a través de la imagen PET antes, durante y después del tratamiento [94,131–133]. La simulación del nuevo SUV en cada caso, se estableció una función dependiente del SUV original y de la dosis recibida (la calculada, asumiendo que fuese la recibida). Tanto el SUV como la dosis fueron discretizados en intervalos, de forma que la función proporcionaba un SUV nuevo en función de una combinación de estas dos variables. Como dosis recibida, se tomó la dosis calculada en un determinado número de sesiones. En ambos casos, el nuevo SUV en la zona de captación se redujo según el porcentaje de dosis recibido, sobre la dosis de prescripción. El SUV en la zona sana circundante se vio ligeramente aumentado en las zonas en las que se recibía un determinado porcentaje de la dosis de prescripción, con lo que se lograba simular un proceso inflamatorio debido a la radiación. En el caso de pulmón, la simulación del SUV se realizó después de 27 fracciones, tras recibir el BTV una dosis aproximada de 45 Gy. En el caso de cabeza y cuello, esta simulación se hizo tras 17 fracciones, alcanzando una dosis aproximada de 40 Gy en el BTV.

4. Resultados y Discusión

4.1. Normalización de la imagen PET/CT. Acreditación EARL

La normalización de las imágenes obtenidas en el escáner PET/CT del CNA para posibles estudios multicéntricos fue posible al cumplir satisfactoriamente los requisitos fijados por el procedimiento de acreditación EARL de la EANM (figura 4.1), lo que quedó reflejado en el trabajo de Balcerzyk *et al.* [134].



Figura 4.1: Certificado de la acreditación EARL de la EANM para el equipo PET/CT instalado en el Centro Nacional de Aceleradores de Sevilla.

El protocolo establecido para la obtención de dicha acreditación llevó a una correcta medida en la calibración cruzada, así como a unos valores de los RC dentro de los límites permitidos, como puede observarse en las tablas 4.1 y 4.2. Tanto

para los RC calculados a partir del valor medio del SUV como a partir de su valor máximo, todos los volúmenes de las esferas que se obtuvieron sobre la imagen se vieron reducidos, excepto el de la esfera más pequeña. En este caso, con el protocolo de reconstrucción aplicado, el tamaño de cada vóxel de la imagen fue 0,051 ml, ocupando la esfera 12 vóxeles. La inclusión o exclusión de un vóxel llevaría a una variación de un 10 % sobre el volumen real (que era de 0,53 ml), por lo que el volumen medido de esta esfera era muy sensible a cualquier pequeña diferencia en el número de vóxeles.

Tabla 4.1: Coeficientes de recuperación esperados y obtenidos para la acreditación EARL, calculados a partir del valor medio de SUV de cada esfera. Se muestra además el volumen medido de cada esfera con relación al volumen nominal.

RC mínimos	RC máximos	RC medidos EARL	% Volumen
0,76	0,89	0,84	83,4 %
0,72	0,85	0,78	80,8 %
0,63	0,78	0,73	71,1 %
0,57	0,73	0,66	66,9 %
0,44	0,60	0,51	64,9 %
0,27	0,43	0,34	114,6 %

Tabla 4.2: Coeficientes de recuperación esperados y obtenidos para la acreditación EARL, calculados a partir del valor máximo de SUV de cada esfera. Se muestra además el volumen medido de cada esfera con relación al volumen nominal.

RC mínimos	RC máximos	RC medidos EARL	% Volumen
0,95	1,16	1,05	83,4 %
0,91	1,13	1,06	80,8 %
0,83	1,09	0,97	71,1 %
0,73	1,01	0,89	66,9 %
0,59	0,85	0,70	64,9 %
0,34	0,57	0,44	114,6 %

Como se comentó anteriormente, se estableció un segundo protocolo de reconstrucción llamado BIOGRAPH para intentar mantener las condiciones de resolución del escáner. Las diferencias entre las imágenes PET/CT del maniquí para control de calidad reconstruidas con los diferentes protocolos se muestran en la figura 4.2. Como puede observarse, hay diferencias importantes tanto a nivel de resolución, como en la distribución de los valores de intensidad. Para el protocolo

BIOGRAPH se trataron de obtener los valores de RC más cercanos a la unidad, de forma que los valores reales quedasen mejor representados en la imagen. Los valores obtenidos se muestran en la tabla 4.3. Estos resultados quedan claramente fuera de los límites establecidos por la acreditación EARL, aunque conducirían a menores efectos de volumen parcial en la imagen PET.

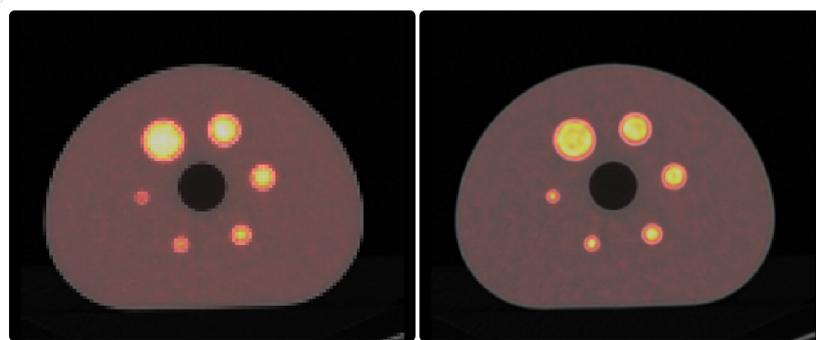


Figura 4.2: Imágenes PET/CT del maniquí para el control de calidad, obtenidas según los protocolos de reconstrucción establecidos: EARL (izquierda) y BIOGRAPH (derecha). Las esferas simulan tumores de diferentes tamaños. La escala de intensidades de cada imagen está ajustada al máximo valor obtenido en cada una de ellas (15,4 kBq/ml en EARL, 18,9 kBq en BIOGRAPH). Las imágenes no han sido normalizadas entre sí para evitar efectos de saturación.

Tabla 4.3: Coeficientes de recuperación obtenidos para el protocolo de reconstrucción BIOGRAPH, calculados a partir del valor máximo y el valor medio de SUV de cada esfera.

RC SUV medio	RC SUV máximo
0,93	1,18
0,90	1,18
0,89	1,16
0,93	1,31
0,82	1,16
0,62	0,88

En cuanto a las medidas para la relación entre valores de densidad y HU, se obtuvieron diferentes imágenes CT del maniquí de densidades para los distintos tipos de adquisición (cuerpo completo, cabeza y cuello y pediátricos), con los diferentes valores de kilovoltaje aplicados (figura 4.3). En la figura pueden observarse los distintos valores de intensidad de gris que van asociados a cada valor de densidad, así como la equivalencia con los materiales que serán utilizados posteriormente en la simulación fMC de los tratamientos. Para cada uno de los montajes experimentales

se obtuvo una curva de calibración (figura 4.4), que fue implementada tanto en la plataforma CARMEN como en el planificador PINNACLE del HUVM.



Figura 4.3: A la izquierda, imagen de un corte axial de CT del maniquí de calibración de densidades. A la derecha, los materiales que resultan de aplicar la curva de calibración, y que fueron utilizados en CARMEN para el cálculo fMC de la dosis de los tratamientos planificados.

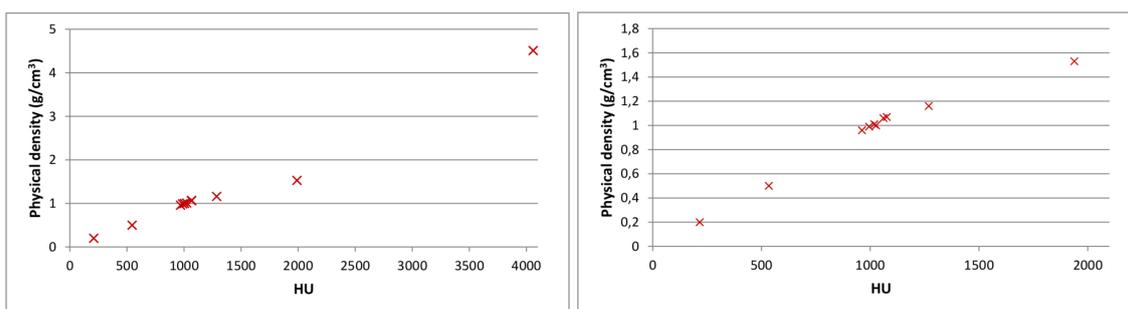


Figura 4.4: Curvas de calibración Densidad-HU para el escáner CT del CNA. A la izquierda, curva obtenida con un voltaje de 100kV, con diferentes materiales, incluido titanio. A la derecha, curva obtenida con un voltaje de 120 kV, habitualmente utilizado en casos de cabeza y cuello.

4.2. Planificación inversa para *Dose Painting by Numbers*.

Como una primera evaluación de la capacidad de nuestro sistema para aplicar un tratamiento basado en DPBN, se llevó a cabo la planificación de IMRT inversa para un caso de pulmón. Los resultados presentados en esta sección fueron publicados en el trabajo de Jiménez-Ortega *et al.* [118].

El primer paso para la planificación fue la definición de los mapas de prescripción de dosis al vóxel. Como se mostró en la figura 3.5, se estudiaron diferentes niveles de agrupamiento, aunque en todos los casos la prescripción y la planificación se hizo exclusivamente al nivel del vóxel. Se fijaron 3, 5 y 7 niveles de agrupamiento de vóxeles (DPBN3, DPBN5 y DPBN7, respectivamente), es decir, a todos los vóxeles

de un mismo nivel se les asignó la misma dosis de prescripción. Además, se estudió el mismo caso sin ningún nivel de agrupamiento, en el que cada vóxel tenía una dosis de prescripción diferente (DPBN “TOTAL”). Para ilustrar el resultado de la asignación de prescripción, en la figura 4.5 se muestra el mapa de prescripción de dosis para uno de los cortes axiales. Para el cálculo de dosis se utilizó un *grid* de 256 x 256 píxeles por corte axial, junto con alrededor de 1500 *beamlets* para obtener una resolución muy alta, capaz de evaluar la viabilidad de nuestra metodología para el enfoque DPBN. Se propusieron 9 incidencias (0° , 66° , 118° , 180° , 224° , 273° y 312°), y un ángulo de giro de colimador de 90° .

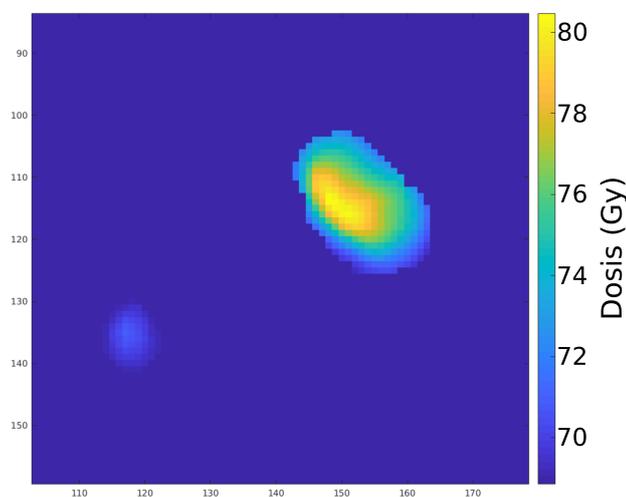


Figura 4.5: Mapa de prescripción DPBN para el caso de pulmón (DPBN TOTAL), para uno de los cortes axiales del estudio.

El tiempo total de planificación fue de 6 a 8 h. Los tiempos necesarios para cada etapa del proceso de planificación fueron los siguientes: 30 minutos para el cálculo de la dosis de los *beamlets*, 30 minutos para la optimización de pesos de los *beamlets*, 180 min para el cálculo de la dosis de las aberturas y 200 min para la optimización de pesos de las aberturas.

Es necesario señalar que la optimización es un proceso secuencial por lo que no es adecuado para la paralelización. Para este trabajo, se consideró un cálculo exigente para vincular los resultados exclusivamente con el enfoque DPBN, asumiendo un alto nivel de resolución que, presumiblemente, se podría relajar para obtener un proceso más eficiente en un escenario de aplicación clínica.

En la tabla 4.4 se muestran los parámetros resultantes del proceso de planificación para las cuatro configuraciones. Los valores de $Q_{0,95-1,05}$ aumentaron conforme los

Tabla 4.4: Características de los planes obtenidos en la planificación de IMRT inversa para DPBN, para un caso de pulmón con diferentes niveles de agrupamiento de vóxeles en el BT (DPBN3, DPBN5 y DPBN7), y el caso sin agrupar (DPBN TOTAL) [118].

Configuración	$Q_{0,95-1,05}$ (<i>beamlets</i>)	$Q_{0,95-1,05}$ (<i>aberturas</i>)	Número de aberturas	UM/fracción
DPBN3	93,3 %	86,9 %	235	2337
DPBN5	97,7 %	91,8 %	235	2286
DPBN7	98,1 %	95,6 %	291	2157
DPBN TOTAL	97,8 %	95,7 %	351	2057

mapas de prescripción de dosis se fueron haciendo más heterogéneos, tanto para los *beamlets* intermedios, como para las soluciones con aberturas. La heterogeneidad mayor en los mapas condujo a unos gradientes de dosis menores entre los agrupamientos adyacentes, por lo que el problema de optimización se hizo más sencillo. Por otro lado, como cabía esperar, el número de segmentos necesarios para lograr las distribuciones de dosis fue menor para las configuraciones con menor nivel de agrupamiento, siendo el número de UM bastante elevado en todos los casos.

La figura 4.6 muestra los QVHs correspondientes a las cuatro configuraciones propuestas para el enfoque DPBN. Se presentan las soluciones teóricas de *beamlets* (líneas discontinuas) y las soluciones entregables con aberturas (líneas continuas). Las soluciones de *beamlets* no mostraron diferencias significativas entre las diferentes configuraciones, lo que indicó un comportamiento correcto de la formulación LP propuesta para la optimización. En las soluciones con aberturas se pueden observar más diferencias, lo que se relacionó con la diferente contribución de los modificadores del haz para lograr cada solución, y la radiación secundaria asociada.

La dosis a los OARs en las soluciones de aberturas aumentó considerablemente con respecto a las soluciones de *beamlets* debido a la dispersión, transmisión y fuga de dosis en el MLC. Sin embargo, estas dosis indeseables permanecieron bajo los niveles de toxicidad correspondientes para los OARs. Para todas las configuraciones, el proceso de segmentación condujo a un grupo de aberturas que reprodujeron eficientemente los mapas de fluencia (figura 4.7) y, por lo tanto, lograron valores Q para el objetivo cercanos a 1 en la mayoría de los vóxeles, como se puede observar en la tabla 4.4. Inesperadamente, cuanto mayor fue el número propuesto de agrupamientos, mejor fue la solución lograda. Aún más, el plan con el mapa de prescripción de dosis sin agrupamientos fue (ligeramente) la mejor solución obtenida.

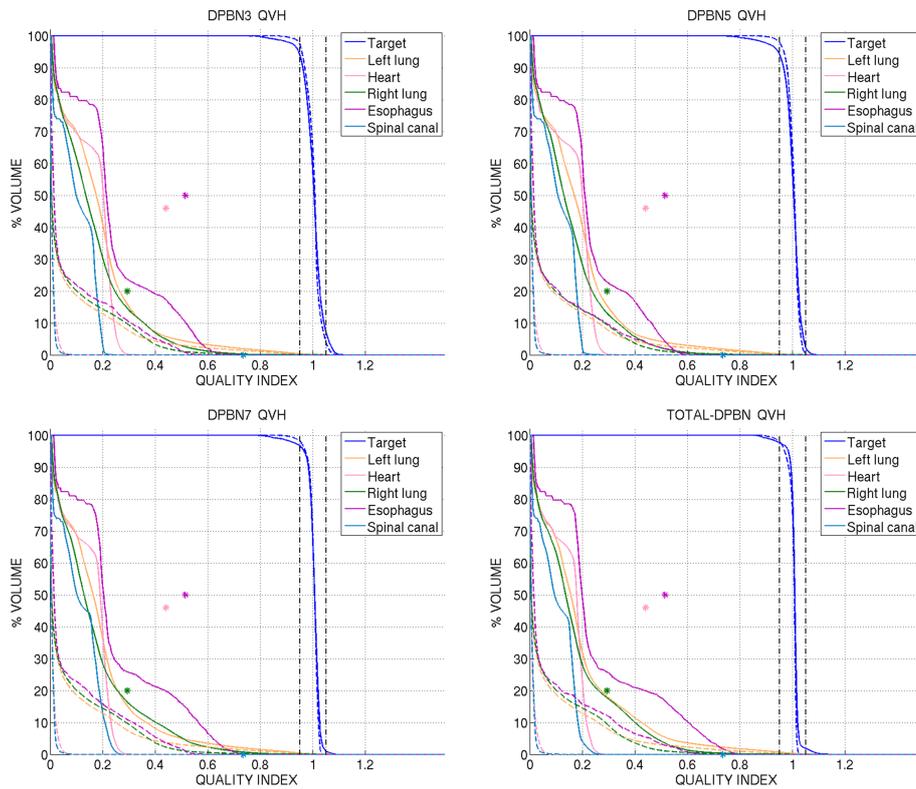


Figura 4.6: QVHs para 3, 5 y 7 niveles de agrupamiento de vóxeles, y para ningún nivel de agrupamiento, obtenidos para las soluciones de *beamlets* (líneas discontinuas) y para las soluciones de aberturas (líneas continuas). Las marcas con el mismo color que las líneas correspondientes a los OARs indican el nivel de toxicidad habitual, en relación con la dosis de prescripción más baja. Se presentan los resultados para el BT (que aparece como *target*), y los OARs pulmón izquierdo, corazón, pulmón derecho, esófago y médula espinal (*left lung*, *heart*, *right lung*, *esophagus* y *spinal canal*, respectivamente). Las líneas verticales de puntos representan los valores 0,95 y 1,05 del índice de calidad (Q) [118].

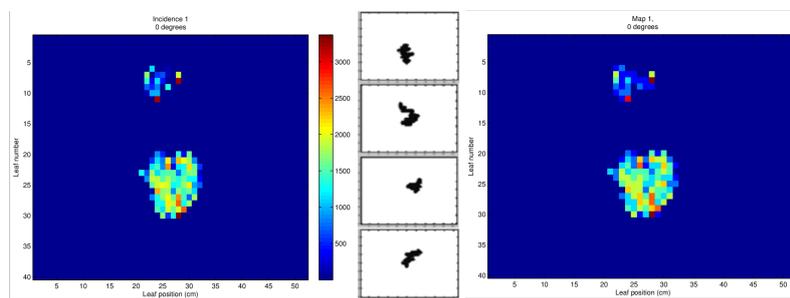


Figura 4.7: A la izquierda, ejemplo de mapa de fluencia obtenido en la primera fase de la planificación inversa para DPBN (solución para los *beamlets*), para la incidencia de 0° . En el centro, algunas de las aberturas del MLC obtenidas tras la secuenciación del mapa de fluencia. A la derecha, mapa de fluencia que se obtuvo con el conjunto total de aberturas para la misma incidencia.

Esto parece indicar que los valores de dosis prescritos en el caso más heterogéneo funcionan como una especie de guía para el optimizador, de forma que la solución que inicialmente parecía más complicada de obtener, fue resuelta más satisfactoriamente que aquellas que parecían reducir el problema por medio de agrupamientos. Si bien esto último parece sensato en un procedimiento de optimización basado en volúmenes, en nuestra metodología de optimización al nivel del vóxel, el comportamiento fue diferente, siendo este un resultado muy esperanzador para el curso del proyecto.

Como ejemplo, la distribución de dosis para la configuración DPBN TOTAL se muestra en la parte superior de la figura 4.8. En la parte inferior de esta figura se representa la distribución espacial de los valores de Q para esta misma configuración, mostrando una excelente concordancia entre la dosis planificada y la dosis prescrita. Solo un bajo número de vóxeles apareció subdosificado, y ninguno de ellos apareció sobredosificado.

El objetivo “convencional”, es decir, el volumen que ocupa el BT, se cubrió adecuadamente con la dosis estándar prescrita (la dosis mínima asignada) con las soluciones de aberturas en todos los casos. Sin embargo, un volumen grande del cuerpo recibió dosis bajas, debido a una radiación secundaria más alta de lo habitual. Este efecto, que no se observa en las soluciones con *beamlets*, se debe a que las aberturas obtenidas tienen un área pequeña al estar muy blindadas para lograr la heterogeneidad prescrita. En este sentido, queda claro que las dosis bajas a volúmenes grandes van a depender en gran medida del dispositivo de colimación capaz de entregar el plan. Cuanto más exigentes y heterogéneas son las distribuciones de dosis, más relevante se hace el papel de los modificadores del haz. Por estos motivos, cabe pensar si otros colimadores con un mejor blindaje o incluso otros dispositivos como la tomoterapia podrían proporcionar estas soluciones para DPBN con una reducción de la dosis dispersa y por tanto, con menor cantidad de dosis bajas a grandes volúmenes. En este proyecto se planteaba la posibilidad de obtener esta reducción en la radiación dispersa tratando de resolver el problema con un menor número de aberturas de mayor área, y con una reducción en el número de UM. Esto supondría que los tratamientos fuesen entregables en un tiempo razonable, con los dispositivos habituales disponibles en la mayoría de centros. Para ello, la planificación inversa parecía haber alcanzado su límite de viabilidad, por lo que había que abordar una aproximación basada en la optimización por abertura directa.

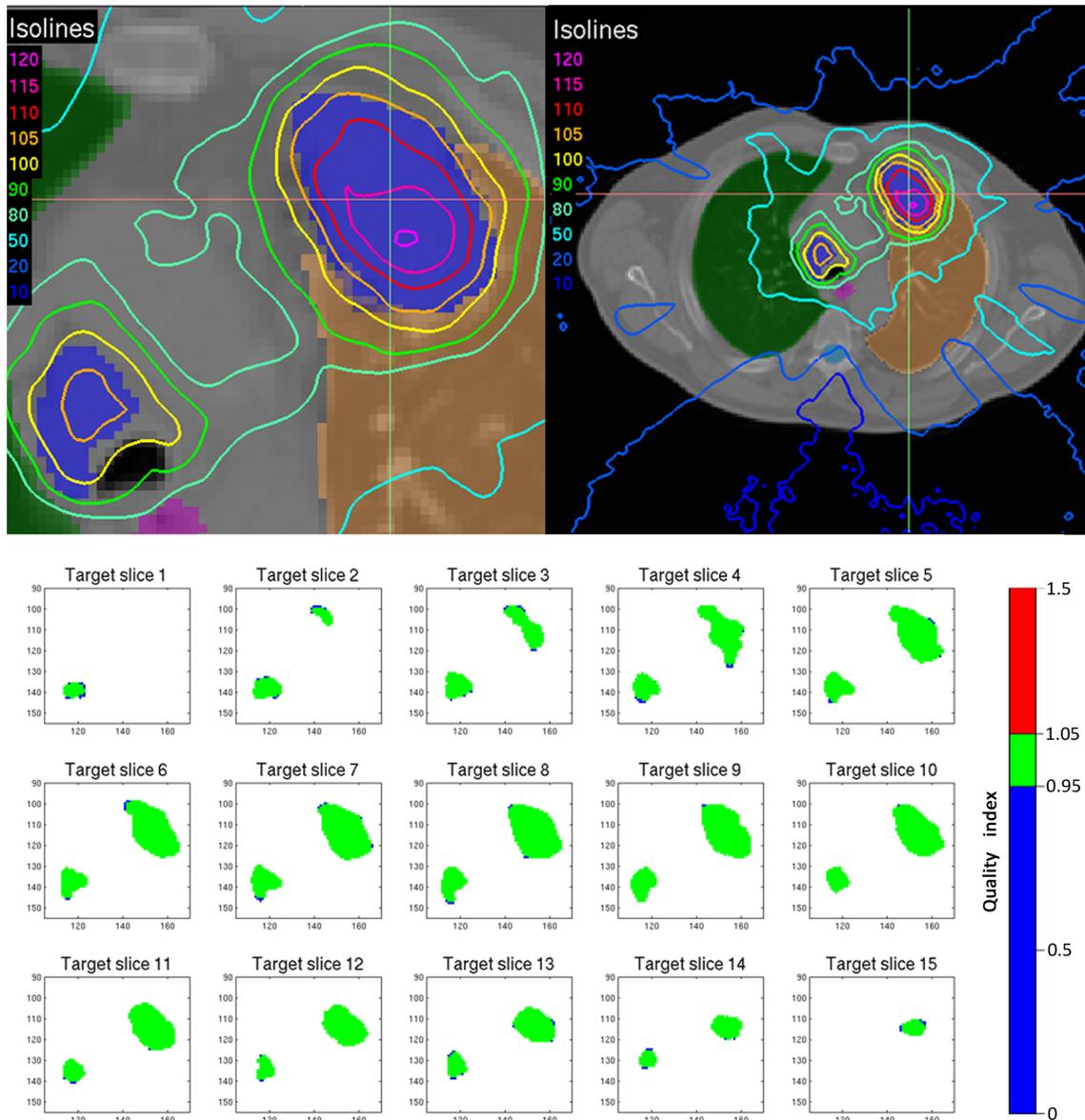


Figura 4.8: Solución de aberturas para la configuración DPBN TOTAL. En la parte superior se muestran las isóneas asociadas a esta distribución de dosis. En la parte inferior, la distribución del índice Q para todos los cortes axiales del BT. El color verde representa los valores de Q aceptables (entre 0,95 y 1,05). Los colores rojo y azul representan la sobredosificación e infradosificación en relación con el mapa de prescripción de dosis [118].

4.3. Planificación con BIOMAP-3D para *Dose Painting by Numbers*.

Dadas las razones expuestas en la sección anterior, se procedió a la resolución del mismo caso de pulmón para DPBN sin agrupamientos, el llamado DPBN TOTAL,

tratando de basar el tratamiento en un conjunto de aberturas directas. Para generar las diferentes aberturas que condujesen a la distribución de dosis heterogénea, se utilizó una de las configuraciones de agrupamiento de vóxeles del estudio anterior con inversa, en concreto la configuración DPBN3. Estos agrupamientos de vóxeles fueron proyectados en cada una de las incidencias sobre el plano del isocentro, de forma que se obtuvieron una serie de aberturas asociadas a los valores de SUV. Además de estas proyecciones, se realizaron las de los OARs directamente implicados en el problema. A través de combinaciones booleanas, se obtuvieron aberturas asociadas directamente con la imagen morfofuncional del paciente (figura 4.9). Se realizó el cálculo fMC para la dosis de dichas aberturas, y se optimizaron los pesos mediante la formulación basada en LP. A diferencia de lo ejecutado para la etapa de segmentación, para la optimización, el mapa de prescripción de dosis utilizado sí fue el de DPBN TOTAL. Es decir, se utilizaron unos agrupamientos de vóxeles representativos del problema para la generación de aberturas, pero la optimización de los pesos para obtener la prescripción de dosis se realizó vóxel a vóxel.

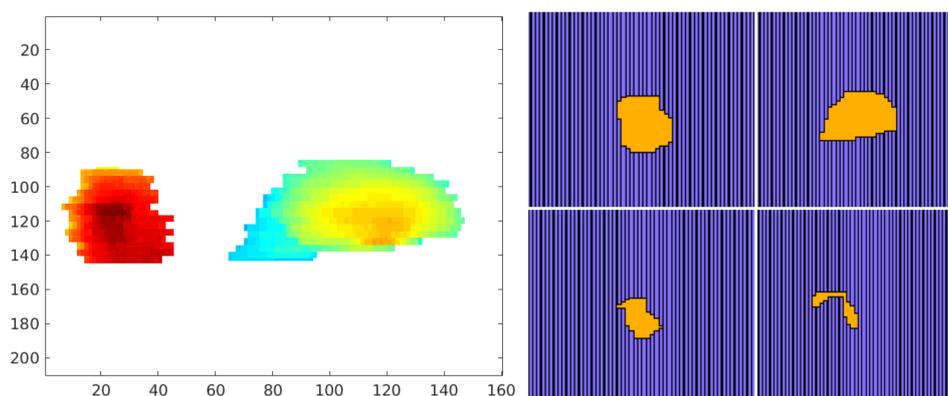


Figura 4.9: A la izquierda, ejemplo del mapa biofísico obtenido con BIOMAP-3D para una de las incidencias en el caso de pulmón. A la derecha, algunas de las aberturas del MLC obtenidas con BIOMAP-3D para el mapa biofísico mostrado.

Los resultados obtenidos para la planificación con BIOMAP-3D se muestran la figura 4.10, en una comparativa con los resultados para la planificación inversa. Gracias a la planificación basada en aberturas directas, se produjo una reducción de la dosis dispersa, y por tanto una dosis menor en la mayoría de los OARs. En la zona de alta dosis se observó un incremento de esta en el esófago, que está muy cercano a la zona de tratamiento. También se produjo un incremento de dosis en una parte de la médula (alrededor del 15 % del volumen), pero estos valores de dosis

siguieron estando muy por debajo de los niveles de toxicidad. En la zona de dosis baja, esta se redujo en todos los OARs.

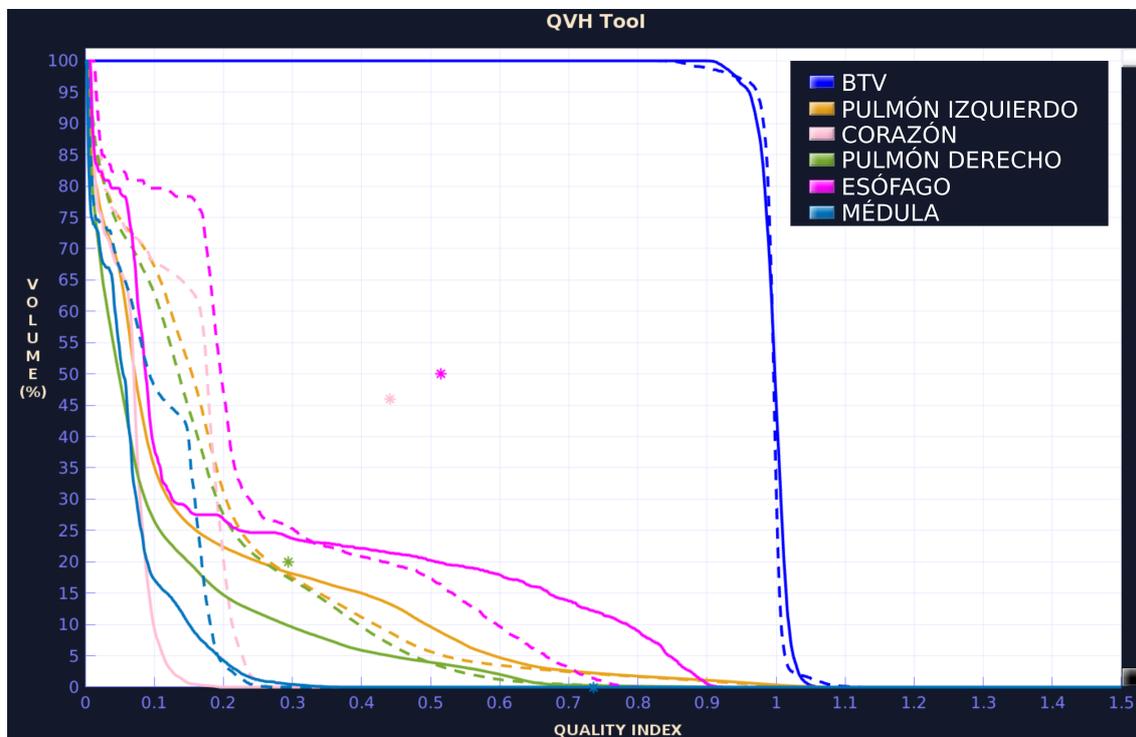


Figura 4.10: Captura de CARMEN con la comparativa de los QVHs correspondientes a la planificación IMRT con BIOMAP-3D para DPBN en el caso de pulmón (línea continua), y a la planificación IMRT inversa para el mismo caso y prescripción (línea discontinua).

Las características del plan de tratamiento calculado con BIOMAP-3D se presentan en la tabla 4.5, junto con los resultados ya mostrados anteriormente para la planificación inversa, para facilitar su comparación. Como puede observarse, y como ya indicaba el QVH presentado en la figura 4.10, el valor obtenido para $Q_{0,95-1,05}$ fue mejor en la planificación con BIOMAP-3D, quedando muy cerca de alcanzarse un 99% de vóxeles del BT cumpliendo la prescripción de la dosis más heterogénea directamente asociada al SUV. En cuanto al número de segmentos y de UM, estos se vieron reducidos considerablemente, haciendo que el tratamiento calculado con BIOMAP-3D fuese entregable y clínicamente aceptable. Los tiempos de cálculo del tratamiento también se vieron reducidos con respecto a los empleados en la planificación inversa. El tiempo total de planificación fue entre 3 y 4 h.

Una vez obtenido este resultado eficiente de DPBN basado en la metodología propuesta, para el caso de cabeza y cuello, la planificación se realizó directamente con BIOMAP-3D, siguiendo las mismas pautas que con el caso de pulmón. Las imágenes PET que se utilizaron para una primera planificación fueron las obtenidas

Tabla 4.5: Comparativa de los parámetros obtenidos en los planes de IMRT inversa (en la solución de aberturas) e IMRT con BIOMAP-3D, para la configuración de vóxeles sin agrupar (DPBN TOTAL).

IMRT	$Q_{0,95-1,05}$	Número de aberturas	UM/fracción
Inversa	95,7%	351	2057
BIOMAP-3D	98.7%	63	699

tras aplicar el protocolo de reconstrucción BIOGRAPH. En este caso, tras la segmentación del SUV se obtuvieron tres agrupamientos de vóxeles, que junto con los OARs fueron proyectados para obtener las aberturas en 12 incidencias (0° , 60° , 105° , 120° , 140° , 160° , 180° , 200° , 220° , 240° , 255° y 300°), con un ángulo de giro de colimador de 0° . La optimización de los pesos de las aberturas se realizó utilizando el mapa de prescripción en el que se asignó una dosis diferente a cada vóxel, según el SUV. Es de destacar los bajos tiempos de optimización de las aberturas, estando entre 1 y 2 minutos. Esto fue debido a que las aberturas se adaptaron de forma adecuada a los gradientes requeridos en la prescripción de la dosis, por lo que se demostró la utilidad del algoritmo de segmentación utilizado [115] no solo para la delineación de los objetivos, sino también para el proceso de planificación en sí.

Los resultados obtenidos para la distribución de dosis y el QVH correspondiente se muestran en la figura 4.11. En este caso, se obtuvo un valor de $Q_{0,95-1,05}$ del 97,0%, cumpliendo las restricciones de dosis de toxicidad en todos los OARs. Se obtuvieron 130 aberturas, con un total de 1070 UM/fracción del tratamiento, lo que es un valor normal en los casos de cabeza y cuello más complejos.

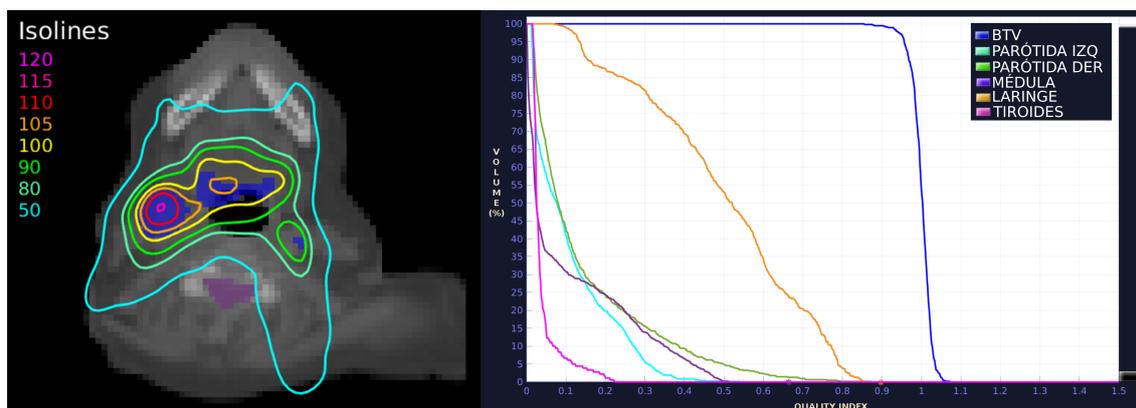


Figura 4.11: Distribución de dosis en un corte axial y QVH de la solución DPBN para la reconstrucción BIOGRAPH para el caso de cabeza y cuello.

4.4. Planificación robusta.

4.4.1. Robustez frente a soluciones normalizadas.

El caso clínico de cabeza y cuello estudiado presentaba volúmenes objetivo pequeños, así como baja actividad o nivel de captación en algunas regiones. Estas características hacen que el tipo de reconstrucción aplicado para obtener la imagen PET sea fundamental en la delimitación de la enfermedad. Este caso fue seleccionado por proporcionar un escenario, en cuanto a la cuantificación de la imagen PET, altamente dependiente del protocolo de adquisición y reconstrucción de la imagen. El efecto sobre la imagen de las diferentes reconstrucciones puede observarse en la figura 4.12, donde se aprecian claramente las diferencias en los valores de captación y la extensión de la enfermedad. Esto hizo que al aplicar el algoritmo de segmentación en la imagen PET se obtuviesen BTs con diferencias en volumen, así como valores diferentes en la posterior prescripción de la dosis al vóxel.

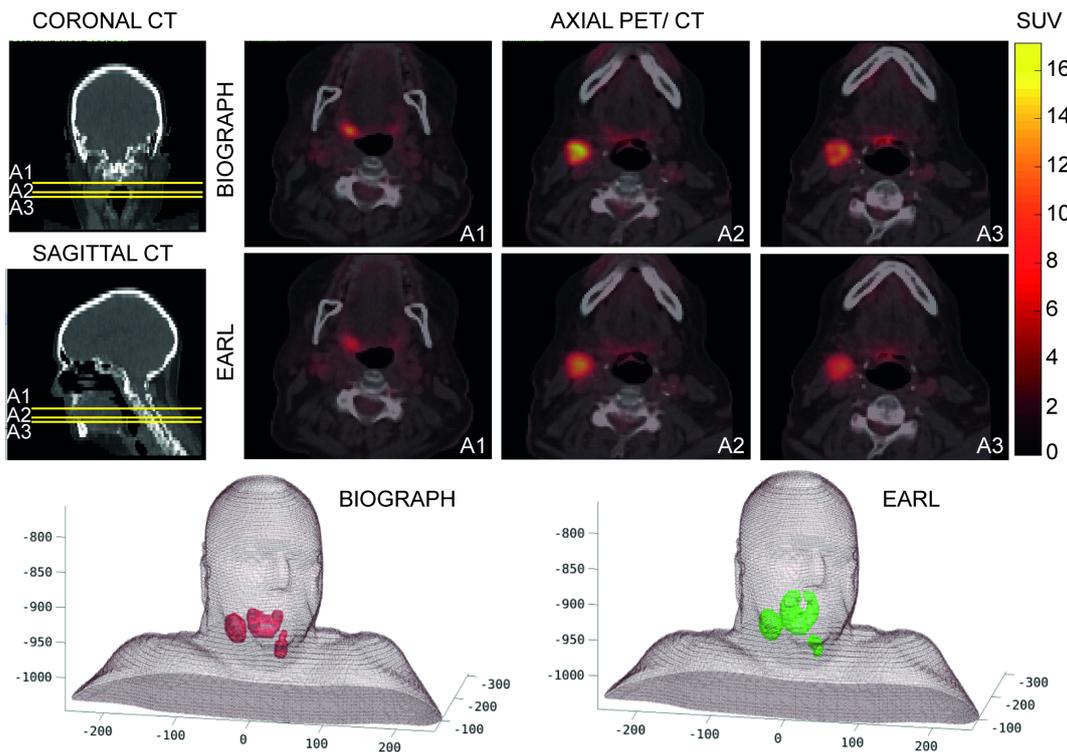


Figura 4.12: Diferentes resultados en la segmentación de los BTs según los protocolos de reconstrucción de imágenes para el estudio PET/CT del mismo caso de cabeza y cuello. Las filas superiores muestran tres cortes axiales (A1, A2, A3) de imágenes PET/CT, para el protocolo BIOGRAPH y para el protocolo EARL. La fila inferior muestra una visualización en 3D de los BTs obtenidos por medio del mismo algoritmo de segmentación, en las reconstrucciones de las imágenes PET/CT para los protocolos BIOGRAPH (rojo) y EARL (verde) [114].

En la sección anterior se ha presentado la solución obtenida para el protocolo de reconstrucción BIOGRAPH, que permitía mantener la mejor resolución en la imagen. La reconstrucción con el protocolo EARL proporcionaría una solución compatible con estudios multicéntricos, pero implicaría que la resolución utilizada en la imagen PET fuese peor que la obtenida con el protocolo BIOGRAPH. Por esta razón, se resolvió el caso a través de la optimización robusta basada en LP, de forma que se requirieron los objetivos de dosis normalizados, impuestos por el protocolo EARL, y a su vez se hizo uso de la resolución más alta disponible en el escáner.

En la tabla 4.6 se presenta la comparativa entre los resultados obtenidos para tres soluciones diferentes. P1 es la mejor solución obtenida para cumplir el mapa de prescripción bajo el protocolo BIOGRAPH (presentada previamente en la sección anterior). P2 es la mejor solución para cumplir el mapa de prescripción obtenido al aplicar el protocolo de reconstrucción EARL. P3 es una solución robusta de compromiso capaz de satisfacer ambos mapas de prescripción, obtenida según la formulación descrita en la ecuación 3.3. Todas las soluciones cumplieron con los límites de toxicidad de los OARs.

Tabla 4.6: Evaluación de la calidad y la robustez de las planificaciones para el caso de cabeza y cuello según el protocolo BIOGRAPH y según el protocolo EARL. Se muestra el porcentaje de vóxeles en el BT con índice de calidad (Q) dentro del 3%, 4% y 5% alrededor de 1, y el factor de calidad (QF) correspondiente a los tres planes (P1, P2, P3). P1 es el plan obtenido para cumplir con el mapa de prescripción según el protocolo BIOGRAPH, P2 es el plan obtenido para cumplir con el mapa de prescripción según el protocolo EARL, y P3 es el plan obtenido como solución robusta para ambas prescripciones.

	Protocolo de reconstrucción	P1	P2	P3
$Q_{0,97-1,03}$	BIOGRAPH	88,4 %	73,5 %	80,4 %
	EARL	64,8 %	84,2 %	82,8 %
$Q_{0,96-1,04}$	BIOGRAPH	93,0 %	83,0 %	90,9 %
	EARL	71,7 %	91,6 %	89,3 %
$Q_{0,95-1,05}$	BIOGRAPH	97,0 %	90,9 %	95,1 %
	EARL	74,1 %	96,1 %	93,3 %
QF	BIOGRAPH	1,6 %	2,5 %	1,8 %
	EARL	9,4 %	1,7 %	1,9 %

Aunque usualmente los criterios de aceptación se consideran como un 90% de los valores de Q dentro de un 5% de tolerancia alrededor de 1, se decidió mostrar también el porcentaje de vóxeles que cumplieran los criterios con un 3% y un 4% de tolerancia, siempre incluyendo el error de los valores de Q. Así se podría observar la

tendencia de las soluciones según la planificación y el mapa de prescripción de dosis evaluado.

Como era de esperar, la planificación P1 siempre mostró un mayor porcentaje de vóxeles que cumplían con los criterios de aceptación para el mapa de prescripción de dosis basado en el protocolo BIOGRAPH, que para el basado en el protocolo EARL. Lógicamente, la planificación P2 mostró el comportamiento opuesto. La planificación P3, es decir, la solución robusta, fue ligeramente peor que P1 y P2 para los protocolos BIOGRAPH y EARL respectivamente, pero resultó una buena solución de compromiso para ambos. Lo mismo puede decirse para los valores de QF. Además, la tendencia observada en todas las soluciones es coherente con el nivel de tolerancia mostrado, como puede observarse en la tabla 4.6, lo que resultó relevante para demostrar que la metodología empleada proporcionaba soluciones sólidas.

Es importante señalar que, hasta donde sabemos, los resultados de P3 mostraron un mayor porcentaje de Q y un mejor valor de QF que los trabajos relacionados, publicados hasta la fecha [51, 52, 92, 93, 135], a pesar de que esta solución trataba de satisfacer dos mapas de prescripción simultáneamente. De hecho, los resultados para Q con un 3% de tolerancia, son comparables a los valores de Q publicados anteriormente con un 5% de tolerancia. Además, los valores obtenidos para QF quedaron por debajo del 2%, cuando el criterio habitual es del 5%. En nuestra opinión, estos resultados son accesibles gracias a la propuesta basada en LP, que además es viable gracias a BIOMAP3D, y no parece posible obtener estos resultados trabajando con volúmenes o agrupamientos de vóxeles en la optimización.

Por otro lado, se mostró un bajo porcentaje significativo de vóxeles dentro de los criterios de aceptación cuando P1 y P2 se evaluaron según los mapas de prescripción de dosis no correspondientes. Esto mostró el grado de precisión de la metodología seguida basada en nuestro enfoque DBPN al nivel del vóxel. Probablemente, esta misma evaluación cruzada no sería tan diferente de la evaluación de cada planificación frente a su correspondiente mapa de prescripción de dosis si la planificación se hubiera llevado a cabo en base a volúmenes, ya que allí las soluciones se encuentran en una nube de imprecisión.

Los protocolos internacionales como el de la acreditación EARL, son necesarios para reducir la variabilidad inter/intrahospitalaria en los resultados de SUV, pero el potencial de la resolución espacial de los mejores escáneres se reduce debido al proceso de normalización inherente. Por lo tanto, este resultado sería extensible a muchos centros en condiciones similares a las de este trabajo, y la metodología

presentada podría considerarse como una forma adecuada de armonizar el uso de la imagen PET/CT en el proceso de planificación para aplicaciones clínicas.

4.4.2. Robustez frente a niveles de discretización.

Una de las limitaciones para la implementación del enfoque DPBN en la práctica clínica es el cambio necesario en la forma de planificar y evaluar los tratamientos. Suponiendo el riesgo inherente implicado en la decisión de aplicar DPBN en la clínica, se trató de lograr una solución robusta capaz de satisfacer el mapa de prescripción basado en números, y que cumpliera al mismo tiempo el problema de optimización basado en la dosis tradicional con limitaciones a volúmenes.

En la figura 4.13, se presentan tres planes de tratamiento para el caso de cabeza y cuello en estudio. En primer lugar, la planificación DPBN para llegar al mapa de prescripción basado en números en el BT (presentada previamente para la reconstrucción con el protocolo BIOGRAPH). En segundo lugar, la planificación DPBC para el mismo caso, en el que se utilizaron tres volúmenes (BTV1, BTV2 y BTV3) a los que se prescribieron tres valores de dosis diferentes. Por último, se muestra una solución robusta, llamada solución híbrida, capaz de responder a ambas prescripciones, la basada en números y la basada en volúmenes. Se presenta la evaluación de la distribución de dosis basada en líneas de isodosis, para tres cortes axiales representativos del caso. Las diferentes prescripciones de dosis se visualizan con el código de colores correspondiente sobre las imágenes de CT. Además, se presentan las evaluaciones en tres dimensiones a partir de los DVHs y QVHs. La primera y la segunda fila muestran las soluciones para DPBN y DPBC, para cumplir con las prescripciones correspondientes. La tercera y cuarta fila muestran la solución híbrida que cumple ambas prescripciones simultáneamente.

Las líneas de isodosis en la figura 4.13 mostraron una cobertura efectiva de los objetivos para todas las soluciones, incluso para la solución híbrida, que respondió al mismo tiempo al caso prescrito con números y volúmenes, siendo este el objetivo principal en esta parte del trabajo. Lo mismo se pudo ver en la evaluación 3D correspondiente. De esta manera, la solución robusta nos permitió utilizar el enfoque DPBN al nivel del vóxel para la mejor consideración biológica a partir de la imagen del paciente, y fue capaz de proporcionar a los especialistas la evaluación basada en volúmenes, más habitual en la práctica clínica.

De forma similar a la tabla 4.6, la tabla 4.7 muestra la solución robusta como una solución de compromiso que no proporcionó resultados tan buenos como los

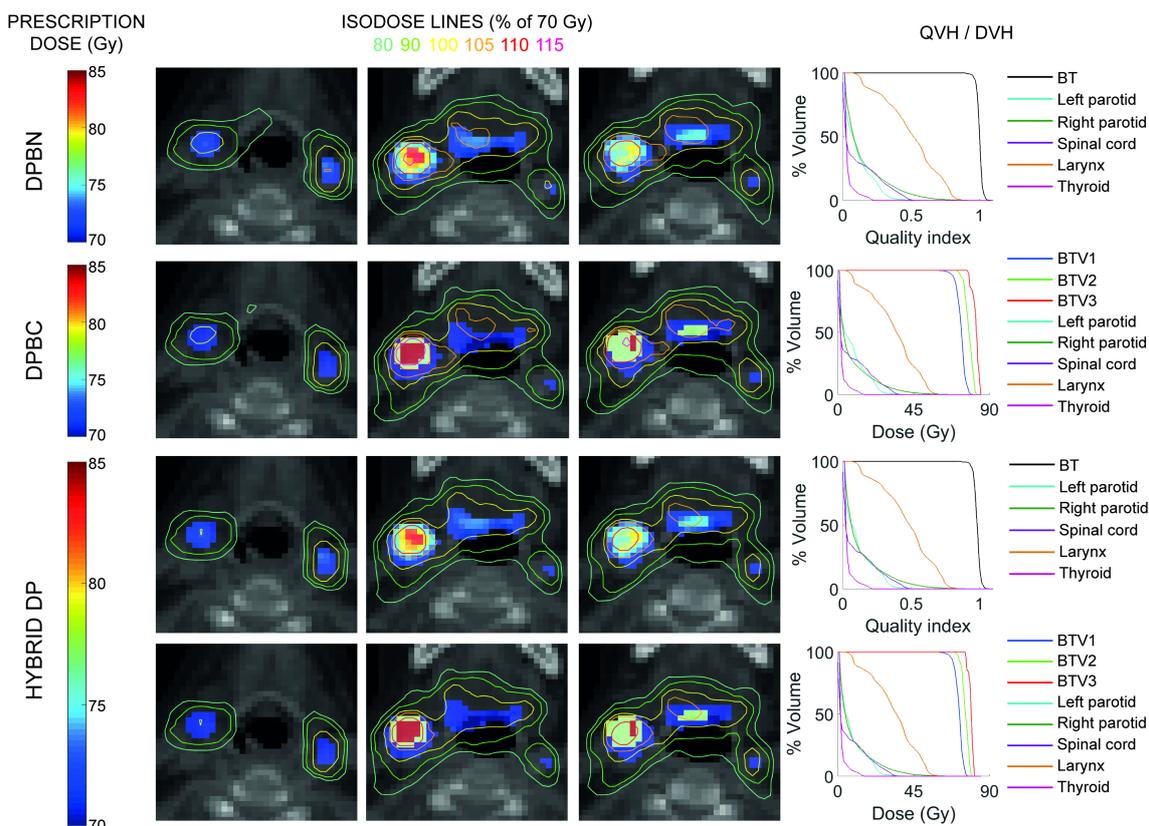


Figura 4.13: Planificaciones obtenidas para resolver las prescripciones de dosis en función de números y volúmenes (DPBN y DPBC, respectivamente), y planificación robusta (HYBRID DP) para resolver ambas prescripciones de dosis. Las líneas de isodosis correspondientes muestran las distribuciones de dosis relativas como un porcentaje del valor mínimo de prescripción (70 Gy) para las tres planificaciones. Tanto las isolíneas como los valores de prescripción de dosis para cada vóxel se muestran sobre tres cortes axiales de CT. Los DVHs y QVHs correspondientes a cada planificación se presentan a la derecha de cada una de ellas [114].

obtenidos con DPBN y DPBC para las prescripciones correspondientes, pero aun así cubrió los dos requisitos necesarios. Una vez más, debe señalarse que no solo las soluciones DPBN y DPBC muestran mejores resultados que los presentados en otros trabajos, sino que también la solución robusta logró valores para el porcentaje de Q dentro de la tolerancia y QF superiores a los ya publicados. La tabla 4.7 muestra también el CI para la evaluación de las dosis a volúmenes, con una tendencia similar para la solución robusta. El BTV más pequeño (BTV3) mostró un CI ligeramente inferior al 90 % para la solución robusta debido a su pequeño volumen.

En definitiva, la metodología desarrollada con la generación de aberturas a través de BIOMAP-3D y la optimización basada en LP para llevar a cabo el enfoque DPBN al nivel del vóxel, además de permitir la comparación directa entre ambas aproximaciones, lo que no ha sido posible antes de manera justa, proporciona un

Tabla 4.7: Evaluación de la calidad de diferentes planificaciones para el caso de cabeza y cuello, obtenidas para prescripciones de dosis basadas en números y en volúmenes. Se presenta el porcentaje de vóxeles con índice de calidad (Q) dentro del 3%, 4% y 5% alrededor de 1, el factor de calidad (QF) y el índice de conformidad (CI) correspondientes a los tres planes (DPBN, DPBC y la solución robusta HYBRID DP).

	$Q_{0,97-1,03}$	$Q_{0,96-1,04}$	$Q_{0,95-1,05}$	QF	CI (BTV1)	CI (BTV2)	CI (BTV3)
DPBN	88,4%	93,0%	97,0%	1,6%			
DPBC					98,2%	96,0%	100,0%
HYBRID DP	84,1%	91,6%	94,7%	1,8%	95,7%	96,0%	88,0%

proceso de optimización capaz de resolver con robustez y alta precisión ambas prescripciones. Además de esto, al aplicar la planificación robusta para DPBN es posible controlar las incertidumbres y superar los inconvenientes típicos vinculados a las imágenes PET/CT, como la normalización necesaria para la identificación de objetivos y la resolución involucrada para calcular el tratamiento correspondiente para una administración de dosis heterogénea.

4.5. Verificación experimental.

Una vez calculadas las soluciones para los tratamientos de DPBN, se procedió a comprobar si estas no eran exclusivamente un resultado teórico y si respondían a la precisión buscada en la heterogeneidad de la dosis entregada. Se realizó la verificación experimental de uno de los tratamientos calculados con el sistema QuAArC [128], que permite el alojamiento de películas radiocrómicas, y por tanto proporciona una alta resolución en las medidas.

El tratamiento escogido para la verificación fue el del caso de cabeza y cuello, para la prescripción de dosis basada en el protocolo de reconstrucción BIOGRAPH. Se hicieron las medidas en el acelerador Siemens Onco del HUVIM, y los resultados fueron analizados posteriormente junto con la dosis fMC calculada en el modo “Verificación” de CARMEN. El informe proporcionado por CARMEN muestra las distribuciones de dosis en la película radiocrómica (una vez desenrollada) y en el cálculo teórico (figura 4.14), en la resolución de la película. En la misma figura se muestra el análisis gamma 2D siguiendo el criterio 3%/3 mm, de donde se obtiene el porcentaje de puntos en los que la diferencia de dosis con otros puntos a una distancia menor o igual a 3 mm es menor o igual al 3% de la dosis de normalización, en este caso, de 70 Gy. En este caso, se obtuvo un porcentaje del 96,2% que cumplían el criterio gamma. Se utilizó un umbral de dosis del 10%, ya que se corresponden

con zonas más allá de la región de tratamiento, donde una mejor precisión con fMC supondría un mayor tiempo de computación, que no se justifica.

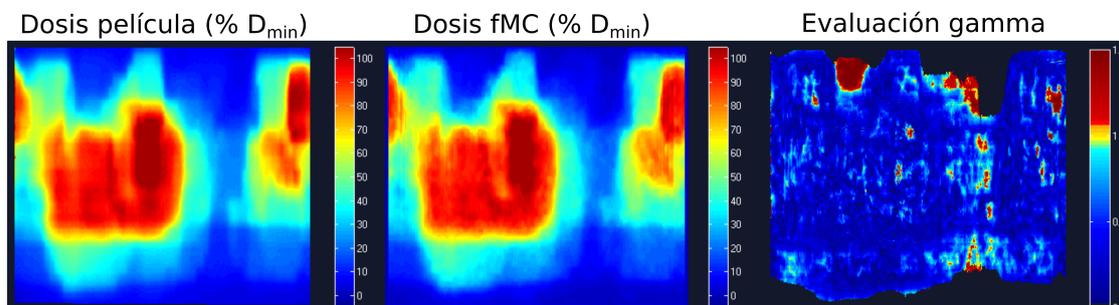


Figura 4.14: Verificación experimental con QuAArC de la distribución de dosis para el tratamiento DPBN para el caso de cabeza y cuello. A la izquierda, la dosis medida en la película radiocrómica una vez desenrollada. En el centro, la dosis calculada teóricamente con fMC, recogida en el lugar geométrico de la película, con la resolución de esta. Los valores de dosis que se muestran en ambas imágenes son relativos a la dosis mínima de prescripción (70 Gy). A la derecha, el análisis gamma entre las dos distribuciones de dosis. Los valores aceptables para esta evaluación son los menores o iguales a 1.

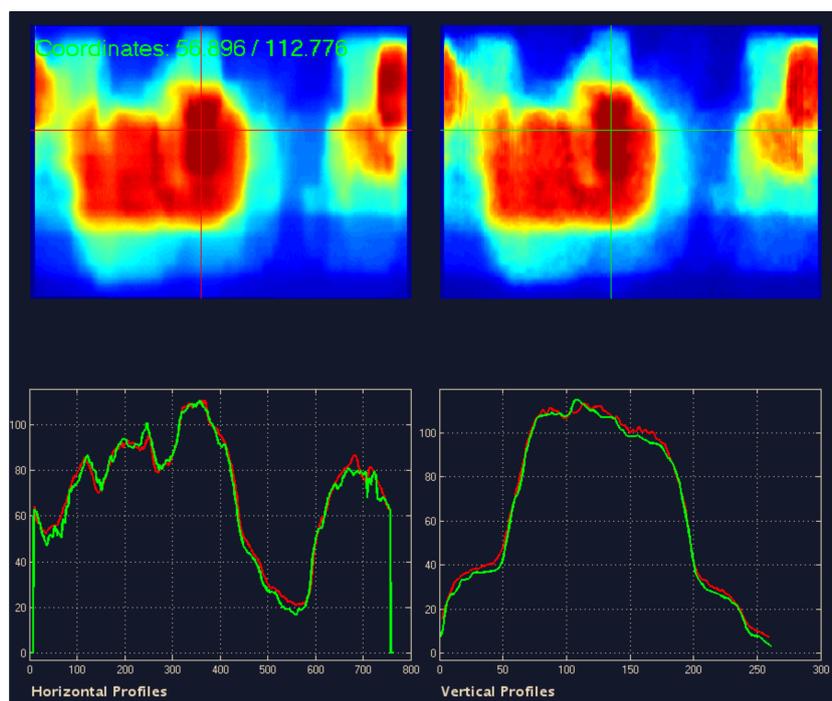


Figura 4.15: Verificación experimental con QuAArC de la distribución de dosis para el tratamiento DPBN para el caso de cabeza y cuello. En la parte superior izquierda, la dosis medida en la película radiocrómica una vez desenrollada. En la parte superior derecha, la dosis calculada teóricamente con fMC, recogida en el lugar geométrico de la película, con la resolución de esta. La posición de los perfiles de dosis se muestran sobre ambas distribuciones de dosis. En la parte inferior, los perfiles horizontales (izquierda) y verticales (derecha) correspondientes a cada distribución de dosis (en rojo los de la película, en verde los de la dosis fMC).

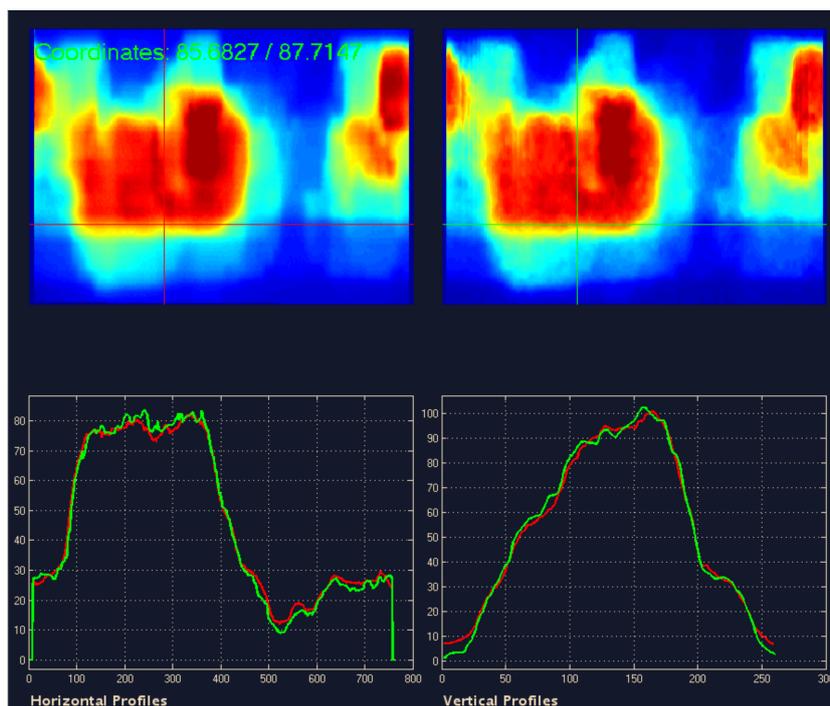


Figura 4.16: Verificación experimental con QuAArC de la distribución de dosis para el tratamiento DPBN para el caso de cabeza y cuello. En la parte superior izquierda, la dosis medida en la película radiocrómica una vez desenrollada. En la parte superior derecha, la dosis calculada teóricamente con fMC, recogida en el lugar geométrico de la película, con la resolución de esta. La posición de los perfiles de dosis se muestran sobre ambas distribuciones de dosis. En la parte inferior, los perfiles horizontales (izquierda) y verticales (derecha) correspondientes a cada distribución de dosis (en rojo los de la película, en verde los de la dosis fMC).

En las figuras 4.15 y 4.16 se muestran varios perfiles de dosis, tanto verticales como horizontales, para ambas distribuciones de dosis. Como puede observarse, los perfiles son muy similares tanto en zonas de altas dosis en las que existen zonas más homogéneas (4.15), como en zonas de gradiente de dosis (4.16). Presentan ciertas diferencias en los bordes en ambos casos, sobre todo en los perfiles horizontales. Esta discrepancia no es relevante ya que el borde de la película no es una zona fiable en cuanto a la medida de la dosis, según el fabricante.

No se hicieron medidas de dosis absoluta con cámara de ionización debido a la alta heterogeneidad en la distribución de dosis calculada y a la dificultad de encontrar un punto en el que no hubiese un elevado gradiente de dosis y que fuese adecuado para una medida estable. Aun así, la diferencia en la dosis absoluta entre ambas distribuciones fue de un 2%, que queda por debajo del criterio típico de aceptación en la clínica para la dosis absoluta, que suele ser del 3%. Por tanto, teniendo en cuenta la concordancia entre las medidas tomadas en película y el cálculo teórico

del tratamiento, la verificación cumplió los criterios necesarios para una posible implementación de la técnica DPBN en la práctica clínica.

4.6. Planificación adaptativa con BIOMAP-3D.

En esta sección se presentan resultados ilustrativos de la propuesta desarrollada para adaptar la planificación de los tratamientos a las nuevas imágenes de seguimiento basadas en la información biológica provista por la imagen PET/CT. Tanto para el caso de pulmón como para el de cabeza y cuello, se hizo una simulación de la evolución de la imagen PET/CT basada en la literatura, y en la que el valor de SUV en la imagen “de seguimiento” en cada vóxel cambió en función del SUV inicial y de la dosis recibida, que se tomó como la dosis calculada teóricamente.

En la figura 4.17, se presenta la imagen del PET/CT de seguimiento simulado para el caso de pulmón. El SUV en la zona de captación inicial disminuyó según la dosis recibida. El SUV en la zona del pulmón cercana a la lesión aumentó ligeramente, simulando un proceso inflamatorio debido a la radiación.

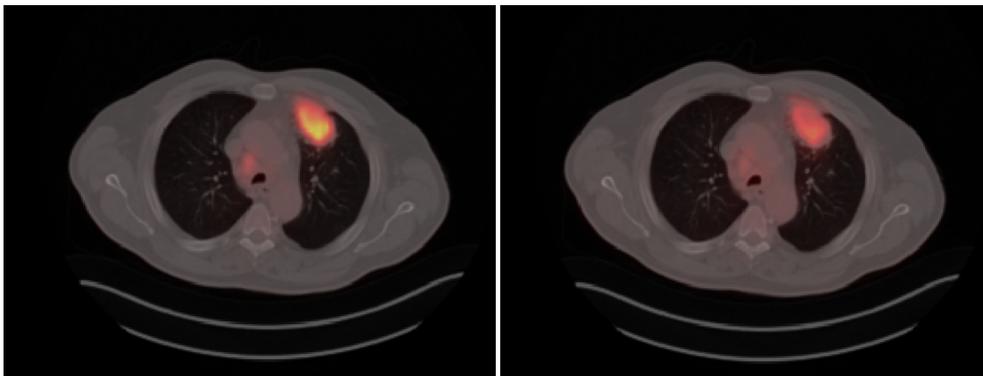


Figura 4.17: Imágenes PET/CT iniciales para el caso de pulmón (izquierda), e imágenes virtuales de seguimiento para el mismo caso (derecha). Se observa la reducción del SUV en la lesión.

La nueva imagen PET generó un nuevo mapa de prescripción de dosis, por lo que a través del algoritmo BIOMAP-3D y con la estrategia basada en la generación de aberturas a partir de los agrupamientos de vóxeles, se generó un nuevo conjunto de aberturas. Estas aberturas fueron comparadas con las calculadas inicialmente bajo una serie de criterios de semejanza, lo que llevó a una reducción en el número final de aberturas nuevas, y por tanto, de los tiempos de cálculo para la planificación adaptativa.

En la figura 4.18 se muestra la distribución de dosis de la nueva planificación, así como el QVH para esta parte del tratamiento. Para la evaluación del tratamiento

global, en la mayoría de estudios en los que se realiza una planificación adaptativa, se hace a través de la suma de las dosis correspondientes a cada fracción después de aplicar un algoritmo de DIR. Estos algoritmos son necesarios cuando se pretende evaluar la dosis total recibida por un volumen, aunque este volumen es “representativo” del volumen real, que ha ido cambiando a lo largo del tratamiento. Lo mismo ocurre con los OARS. Sin embargo, con la metodología propuesta de planificación y optimización a nivel del vóxel, fue posible realizar una evaluación de la dosis recibida por el BT sin la necesidad de aplicar ningún algoritmo de DIR, junto con sus incertidumbres asociadas.

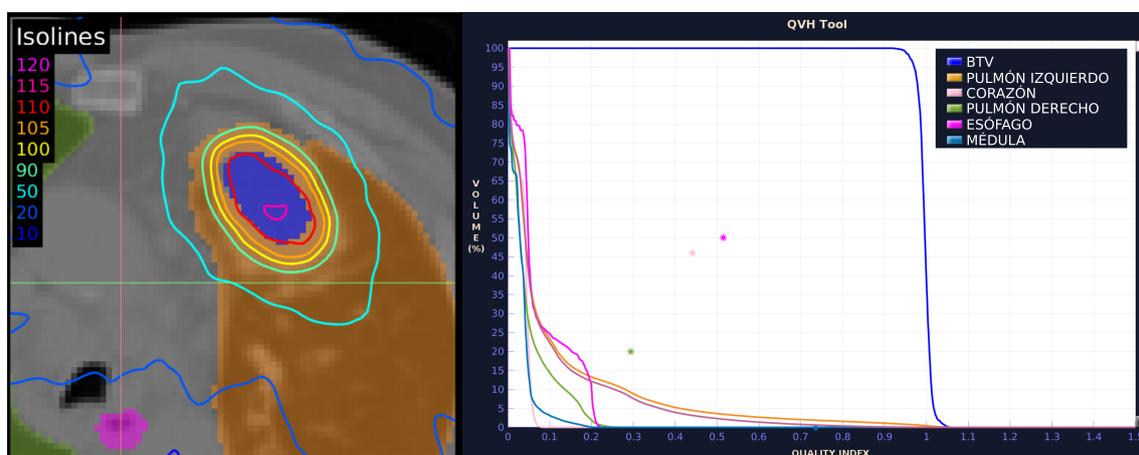


Figura 4.18: Distribución de dosis de la planificación adaptativa para el caso de pulmón, y QVH correspondiente, para el nuevo BTV obtenido del PET de seguimiento.

La idea fue seguir la dosis recibida por cada vóxel del BT a lo largo del tratamiento, y evaluar el valor de Q en cada uno de ellos. Así, se evaluó de forma global el conjunto de vóxeles que en algún momento del tratamiento tuvieron una dosis de prescripción asignada, y se calculó el valor de Q para cada uno de ellos. Los valores obtenidos fueron $Q_{0,95-1,05}=98,9\%$, y $Q_{0,97-1,03}=96,2\%$, mostrándose un alto grado de cumplimiento de las dosis requeridas.

El mismo procedimiento se llevó a cabo para el caso de cabeza y cuello. En la figura 4.19 se muestran algunas líneas de isodosis correspondientes a la planificación para DPBN (P1) en la imagen original de PET/CT (SUV1), y las isolíneas correspondientes a la solución adaptativa (P1') para la imagen PET/CT de seguimiento (SUV2). Teniendo en cuenta que la distribución de isolíneas en un método de evaluación de dosis relativa es adecuado para volúmenes pero no tanto para los números, se presentan también los valores del índice Q correspondientes a los mismos cortes axiales en las dos fases del tratamiento. Las isolíneas corresponden

a varios porcentajes de la dosis mínima de prescripción (70 Gy), y cubren la prescripción heterogénea requerida según el SUV. Algunas regiones de la imagen de seguimiento dejaron de mostrar actividad metabólica y, en consecuencia, algunas isodosis potencialmente terapéuticas no están presentes en las filas inferiores de la figura. De hecho, se tuvo que aplicar un ajuste de ventana a las imágenes PET para mejorar la visualización del SUV2, lo que causó la saturación observable en el SUV1.

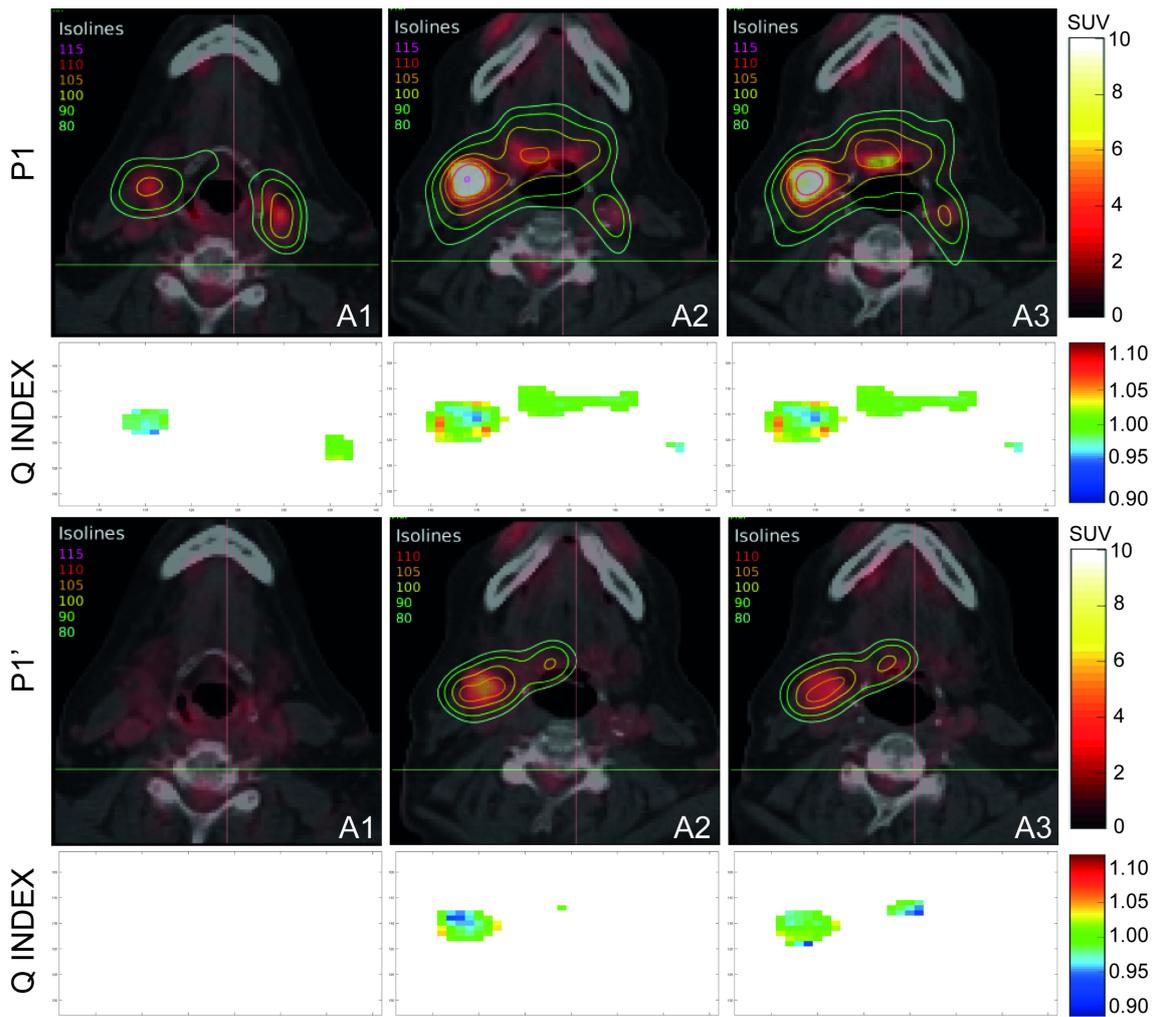


Figura 4.19: Líneas de isodosis representativas como porcentaje del valor mínimo de dosis de prescripción (70 Gy), correspondientes a las soluciones P1 y P1' para la planificación de DPBN, según la prescripción de la imagen de PET/CT inicial y de seguimiento, para el caso de cabeza y cuello. Las filas superiores muestran la solución para la imagen inicial para la Fase I del tratamiento, correspondiente a las sesiones 1 a 17, y la distribución del índice Q para los cortes axiales correspondientes. Las filas inferiores muestran la solución adaptativa para la imagen de seguimiento en la Fase II, correspondiente a las sesiones 18 a 30, y la distribución del índice Q para los cortes axiales correspondientes [114].

La tabla 4.8 presenta el porcentaje de valores de Q bajo diferentes criterios de tolerancia para las diferentes fases del tratamiento y para el tratamiento completo, así como los valores de QF . También se incluyeron las aberturas necesarias en cada fase para mostrar el bajo número de nuevas geometrías del MLC necesarias para resolver la planificación adaptativa según la metodología implementada en nuestro algoritmo BIOMAP, que se basa exclusivamente en los datos de la imagen. Además, como se puede ver en la última columna, la evaluación del tratamiento total basado en vóxeles fue directa, y no fue necesario un algoritmo DIR para expresar la suma de la dosis a un volumen no rígido deformado a lo largo del tratamiento. Esto es relevante cuando se compara la metodología seguida en otros trabajos para incluir la información funcional en ART [93].

Tabla 4.8: Evaluación de calidad de la planificación del caso de cabeza y cuello a lo largo de las diferentes fases del tratamiento adaptativo. Porcentaje de vóxeles con índice de calidad (Q) dentro del 3%, 4% y 5% alrededor de 1, y el factor de calidad (QF) correspondiente al plan inicial, a la planificación adaptada a la imagen de seguimiento, y a la planificación total del tratamiento. Además, se incluyen el número de aberturas necesarias correspondientes a cada fase.

	Fase I (fracciones 1-17)	Fase II (fracciones 18-30)	Tratamiento total
$Q_{0,97-1,03}$	88,4 %	83,5 %	86,7 %
$Q_{0,96-1,04}$	93,0 %	91,0 %	92,3 %
$Q_{0,95-1,05}$	97,0 %	95,5 %	96,5 %
QF	1,6 %	1,8 %	1,6 %
Número de aberturas	130	43	

En la mayoría de trabajos que realizan una planificación adaptativa, los algoritmos DIR deben aplicarse a las imágenes de CT para considerar la información de SUV en el nuevo contexto morfológico, después de asumir las incertidumbres y el alto tiempo de computación vinculado al registro no rígido, especialmente si se intenta considerar una interpolación en 3D. En nuestra opinión, esa metodología no puede considerarse un proceso teranóstico co-desarrollado para la imagen PET/CT, y la denominación DPBN sería discutible.

Paralelamente, con el fin de establecer una comparación equitativa con nuestra propuesta, dentro del Trabajo Fin de Grado de la alumna Alicia Jordano, co-tutorizado por Elisa Jiménez, se trataron de aplicar varios algoritmos DIR para encontrar vectores de deformación capaces de ser aplicados a los agrupamientos de SUV, quedando demostrado que estos programas están específicamente diseñados para trabajar con estructuras morfológicas donde no se esperan grandes diferencias. En el caso de los BT, las imágenes para el registro conjunto generalmente implican

cambios importantes tanto en el tamaño como en la forma, y en el nivel de intensidad o en el SUV, dando lugar incluso a la desaparición de los objetivos. La propuesta presentada en este trabajo supera estos problemas y proporciona una evaluación global más precisa y robusta de todo el tratamiento a lo largo de múltiples fases y prescripciones de dosis. La tabla 4.8 muestra la evaluación de la planificación total del tratamiento de una manera simple y precisa, e incluso con un criterio más exigente, ya que considera el éxito de la dosis planificada para cada vóxel afectado respondiendo a cada una de las dosis que se prescribieron individualmente.

Sería necesario establecer una función dosis-respuesta al nivel del vóxel basada en resultados clínicos, con objeto de realizar un estudio clínico prospectivo que confirmase la efectividad de la metodología presentada, de forma similar a lo planteado en el estudio de Gronlund *et al.* [136]. Como continuación del trabajo aquí presentado, se propone desarrollar una nueva metodología para la aplicación de la ART basada en la imagen funcional, a través de un algoritmo de *machine learning* que pudiese ir incorporando los resultados obtenidos. Dado que el algoritmo BIOMAP-3D trabaja exclusivamente sobre la imagen morfofuncional, sería posible establecer, previamente al tratamiento, una serie de aberturas que pudieran servir como grados de libertad capaces de responder a la evolución del SUV a lo largo del tratamiento clínico en función de la dosis recibida. Esto reduciría considerablemente los tiempos de re-planificación para la implementación de la ART basada en la imagen morfofuncional, estableciéndose así un tratamiento teragnóstico completamente individualizado para cada paciente.

5. Conclusiones

Los resultados obtenidos a partir de la metodología aplicada en este trabajo dieron lugar a las siguientes conclusiones:

1. Se logró alcanzar la acreditación europea EARL, concedida por la Asociación Europea de Medicina Nuclear para el funcionamiento normalizado del escáner PET/CT Siemens Biograph mCT 64, instalado en el Centro Nacional de Aceleradores de Sevilla.
2. Se incorporó una formulación basada en Programación Lineal a la optimización de tratamientos radioterápicos planificados según la aproximación *dose painting by numbers*, para la imposición de dosis de prescripción y restricciones al nivel del vóxel de la imagen morfofuncional del paciente.
3. Se desarrolló un algoritmo capaz de proporcionar las aberturas necesarias del colimador multiláminas para resolver casos reales con prescripción heterogénea a cada vóxel, basando el procedimiento exclusivamente en la imagen del paciente.
4. Se incorporó una nueva formulación para la optimización de pesos capaz de proporcionar soluciones robustas frente a incertidumbres inherentes en la imagen PET/CT, a partir de la propuesta de segmentación obtenida previamente.
5. Se comprobó experimentalmente que las soluciones teóricas obtenidas a partir de la propuesta desarrollada, eran entregables y precisas en acuerdo con medidas de alta resolución en 3 dimensiones.
6. La propuesta de planificación basada en imagen morfofuncional al nivel del vóxel demostró adecuarse a una planificación adaptativa eficiente frente a cambios en la imagen a lo largo del tratamiento radioterápico.

El enfoque *dose painting by numbers* presentado no se debe considerar como un método para administrar la dosis con la precisión del nivel de vóxel. A diferencia

de eso, lo que se demostró en este trabajo es que esta aproximación constituye un procedimiento más eficiente frente a aquellos basados en volúmenes, para alcanzar una distribución de dosis heterogénea, desde la definición de objetivos biológicos hasta la optimización. Este trabajo y sus resultados apoyan la implementación clínica de *dose painting*, y más allá de consideraciones administrativas, impulsan el tratamiento individualizado con mayor precisión gracias al cálculo Monte Carlo y a la mejor definición de objetivos bajo una prescripción de dosis normalizada, lista para el necesario intercambio de resultados sobre consideraciones biológicas en el tratamiento radioterápico del cáncer.

Glosario

ART	Radioterapia adaptativa
BT	Objetivo biológico
BTV	Volumen objetivo biológico
CI	Índice de conformidad
CNA	Centro Nacional de Aceleradores
CT	Tomografía computarizada
CTV	Volumen blanco clínico
^{11}C -MET	L-[metil- ^{11}C]-metionina
^{64}Cu -ATSM	^{64}Cu -diacetil-bis(8N4)-metiltiosemicarbazona
DCE-CT	Tomografía computarizada con contraste dinámico
DCE-MRI	Imagen por resonancia magnética con contraste dinámico
DECT	Tomografía computarizada con energía dual
DIR	Registro deformable de imágenes
DWI-MRI	Imagen de difusión por resonancia magnética
DP	<i>Dose painting</i>
DPBC	<i>Dose painting by contours</i>
DPBN	<i>Dose painting by numbers</i>
DVH	Histograma acumulado de dosis-volumen
EANM	Asociación europea de Medicina Nuclear
^{18}F -FAZA	^{18}F -fluoroazomicina arabinósido
^{18}F -FDG	Fluorodesoxiglucosa
^{18}F -FET	^{18}F -fluoroetil tirosina
^{18}F -FLT	^{18}F -fluorotimidina
^{18}F -FMISO	^{18}F -fluoromisonidazol
^{18}F -FMT	^{18}F -fluorometil tirosina
^{18}F -HX4	^{18}F -flortanidazol
fMC	<i>Full Monte Carlo</i>
fMRI	Imagen por resonancia magnética funcional
FWHM	Anchura a media altura
GNU	Licencia pública general
GTV	Volumen tumoral macroscópico

HU	Unidades Hounsfield
HUVM	Hospital Universitario Virgen Macarena
IGRT	Radioterapia guiada por imagen
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada
ITV	Volumen blanco interno
KDE	Estimación de densidad de kernel
LP	Programación lineal
MC	Monte Carlo
MLC	Colimador multiláminas
MPS	Sistema de programación matemática
MRI	Imagen por resonancia magnética
NSCLC	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
NTCP	Probabilidad de complicaciones al tejido normal o sano
OSEM	<i>Ordered Subset Expectation Maximization</i>
PDD	Porcentaje de dosis en profundidad
PET	Tomografía por emisión de positrones
PSF	Función de dispersión de puntos
PTV	Volumen blanco de planificación
PVE	Efecto de volumen parcial
Q	Índice de calidad
QF	Factor de calidad
QVH	Histograma acumulado índice de calidad-volumen
RC	Coeficientes de recuperación
ROI	Región de interés
RT	Radioterapia
SABR	Radioterapia estereotáctica ablativa
SBRT	Radioterapia corporal estereotáctica
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
SUV	Valor de captación estandarizado
TCP	Probabilidad de control tumoral
TPS	Sistema de planificación de tratamientos
UM	Unidades monitor
VMAT	Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada
VOI	Volumen de interés

Bibliografía

- [1] M Austin-Seymour, G T Chen, J Rosenman, J Michalski, K Lindsley, and M Goitein. Tumor and target delineation: current research and future challenges. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 33(5):1041–1052, dec 1995.
- [2] Habib Zaidi and Issam El Naqa. PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes: a survey of image segmentation techniques. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(11):2165–2187, nov 2010.
- [3] Marcel Van Herk. Errors and Margins in Radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 14(1):52–64, jan 2004.
- [4] Marcel Van Herk, Peter Remeijer, Coen Rasch, Joos V Lebesque, M van Herk, Peter Remeijer, Coen Rasch, and Joos V Lebesque. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 47(4):1121–35, jul 2000.
- [5] C C Ling, J Humm, S Larson, H Amols, Z Fuks, S Leibel, and J A Koutcher. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 47(3):551–60, jun 2000.
- [6] James P B O’Connor, Chris J. Rose, John C. Waterton, Richard A D Carano, Geoff J M Parker, and Alan Jackson. Imaging intratumor heterogeneity: Role in therapy response, resistance, and clinical outcome, 2015.
- [7] Aniek J G Even, Bart Reymen, Matthew D La Fontaine, Marco Das, Felix M Mottaghy, José S A Belderbos, Dirk De Ruyscher, Philippe Lambin, and Wouter van Elmpt. Clustering of multi-parametric functional imaging to identify high-risk subvolumes in non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 125(3):379–384, dec 2017.
- [8] Wouter van Elmpt, Guillaume Landry, Marco Das, and Frank Verhaegen. Dual energy CT in radiotherapy: Current applications and future outlook. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 119(1):137–44, apr 2016.

- [9] D Thorwarth. Functional imaging for radiotherapy treatment planning: current status and future directions-a review. *The British journal of radiology*, 88(1051):20150056, jul 2015.
- [10] Uulke A van der Heide, Antonetta C Houweling, Greetje Groenendaal, Regina G H Beets-Tan, and Philippe Lambin. Functional MRI for radiotherapy dose painting. *Magnetic resonance imaging*, 30(9):1216–1223, nov 2012.
- [11] Katherina P. Farr, Azza A. Khalil, Ditte S. Møller, Henrik Bluhme, Stine Kramer, Anni Morsing, and Cai Grau. Time and dose-related changes in lung perfusion after definitive radiotherapy for NSCLC. *Radiotherapy and Oncology*, 126(2):307–311, feb 2018.
- [12] International Atomic Energy Agency (IAEA). *IAEA-TECDOC-1603: The Role of PET/CT in Radiation Treatment Planning for Cancer Patient Treatment*. Number October. International Atomic Energy Agency, 2008.
- [13] B M Gallagher, J S Fowler, N I Gutterson, R R MacGregor, C N Wan, and A P Wolf. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 19(10):1154–61, oct 1978.
- [14] Michael P. Mac Manus, Sarah Everitt, Mike Bayne, David Ball, Nikki Plumridge, David Binns, Alan Herschtal, Deborah Cruickshank, Mathias Bressel, and Rodney J. Hicks. The use of fused PET/CT images for patient selection and radical radiotherapy target volume definition in patients with non-small cell lung cancer: Results of a prospective study with mature survival data. *Radiotherapy and Oncology*, 106(3):292–298, mar 2013.
- [15] D Mak, J Corry, E Lau, D Rischin, and R J Hicks. Role of FDG-PET/CT in staging and follow-up of head and neck squamous cell carcinoma. *Quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 55(5):487–99, oct 2011.
- [16] Eric C. Ford, William C. Lavelly, Deborah A. Frassica, Lee T. Myers, Fariba Asrari, Richard L. Wahl, and Richard C. Zellars. Comparison of FDG-PET/CT and CT for Delineation of Lumpectomy Cavity for Partial Breast Irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 71(2):595–602, jun 2008.
- [17] Peter Vaupel and Arnulf Mayer. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer and Metastasis Reviews*, 26(2):225–239, jul 2007.

- [18] Benjamin J. Moeller, Rachel A. Richardson, and Mark W. Dewhurst. Hypoxia and radiotherapy: opportunities for improved outcomes in cancer treatment. *Cancer and Metastasis Reviews*, 26(2):241–248, jul 2007.
- [19] Heidi Lyng and Eirik Malinen. Hypoxia in cervical cancer: from biology to imaging. *Clinical and translational imaging*, 5(4):373–388, 2017.
- [20] A. Fyles, M. Milosevic, D. Hedley, M. Pintilie, W. Levin, L. Manchul, and R. P. Hill. Tumor Hypoxia Has Independent Predictor Impact Only in Patients With Node-Negative Cervix Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20(3):680–687, feb 2002.
- [21] M Nordmark, J Alsner, J Keller, O S Nielsen, O M Jensen, M R Horsman, and J Overgaard. Hypoxia in human soft tissue sarcomas: Adverse impact on survival and no association with p53 mutations. *British Journal of Cancer*, 84(8):1070–1075, apr 2001.
- [22] Marianne Nordmark and Jens Overgaard. A confirmatory prognostic study on oxygenation status and loco-regional control in advanced head and neck squamous cell carcinoma treated by radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 57(1):39–43, oct 2000.
- [23] J. G. Rajendran, D. L. Schwartz, J. O’Sullivan, L. M. Peterson, P. Ng, J. Scharnhorst, J. R. Grierson, and K. A. Krohn. Tumor Hypoxia Imaging with [F-18] Fluoromisonidazole Positron Emission Tomography in Head and Neck Cancer. *Clinical Cancer Research*, 12(18):5435–5441, sep 2006.
- [24] Amy L. Vāvere and Jason S. Lewis. Cu–ATSM: A radiopharmaceutical for the PET imaging of hypoxia. *Dalton Transactions*, 0(43):4893, oct 2007.
- [25] Danny Rischin, Rodney J. Hicks, Richard Fisher, David Binns, June Corry, Sandro Porceddu, Lester J. Peters, and Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. Prognostic Significance of [18F]-Misonidazole Positron Emission Tomography–Detected Tumor Hypoxia in Patients With Advanced Head and Neck Cancer Randomly Assigned to Chemoradiation With or Without Tirapazamine: A Substudy of Trans-Tasman Radi. *Journal of Clinical Oncology*, 24(13):2098–2104, may 2006.
- [26] Kristi Hendrickson, Mark Phillips, Wade Smith, Lanell Peterson, Kenneth Krohn, and Joseph Rajendran. Hypoxia imaging with [F-18] FMISO-PET in head and neck cancer: Potential for guiding intensity modulated radiation therapy in overcoming hypoxia-induced treatment resistance. *Radiotherapy and Oncology*, 101(3):369–375, dec 2011.

- [27] MI Martin-Immanuel Bittner, Nicole Wiedenmann, Sabine Bucher, Michael Hentschel, Michael Mix, Wolfgang a. Weber, and Anca-Ligia Grosu. Exploratory geographical analysis of hypoxic subvolumes using 18 F-MISO-PET imaging in patients with head and neck cancer in the course of primary. *Radiotherapy and Oncology*, 108(3):511–516, 2013.
- [28] Daniel Zips, Klaus Zöphel, Nasreddin Abolmaali, Rosalind Perrin, Andrij Abramyuk, Robert Haase, Steffen Appold, Jörg Steinbach, Jörg Kotzerke, and Michael Baumann. Exploratory prospective trial of hypoxia-specific PET imaging during radiochemotherapy in patients with locally advanced head-and-neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 105(1):21–28, 2012.
- [29] V. R. Bollineni, G. S. M. A. Kerner, J. Pruijm, R. J. H. M. Steenbakkers, E. M. Wiegman, M. J. B. Koole, E. H. de Groot, A. T. M. Willemsen, G. Luurtsema, J. Widder, H. J. M. Groen, and J. A. Langendijk. PET Imaging of Tumor Hypoxia Using 18F-Fluoroazomycin Arabinoside in Stage III-IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(8):1175–1180, aug 2013.
- [30] Vikram R. Bollineni, Michel J.B. Koole, Jan Pruijm, Charlotte L. Brouwer, Erwin M. Wiegman, Harry J.M. Groen, Renske Vlasman, Gyorgy B. Halmos, Sjoukje F. Oosting, Johannes A. Langendijk, Joachim Widder, and Roel J.H.M. Steenbakkers. Dynamics of tumor hypoxia assessed by 18F-FAZA PET/CT in head and neck and lung cancer patients during chemoradiation: Possible implications for radiotherapy treatment planning strategies. *Radiotherapy and Oncology*, 113(2):198–203, nov 2014.
- [31] Stéphanie Servagi-Vernat, Sarah Differding, Francois-Xavier Hanin, Daniel Labar, Anne Bol, John A Lee, and Vincent Grégoire. A prospective clinical study of 18F-FAZA PET-CT hypoxia imaging in head and neck squamous cell carcinoma before and during radiation therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 41(8):1544–52, 2014.
- [32] C. M. L. Zegers, W. van Elmpt, B. Reymen, A. J. G. Even, E. G. C. Troost, M. C. Öllers, F. J. P. Hoebbers, R. M. A. Houben, J. Eriksson, A. D. Windhorst, F. M. Mottaghy, D. De Ruyscher, and P. Lambin. In Vivo Quantification of Hypoxic and Metabolic Status of NSCLC Tumors Using [18F]HX4 and [18F]FDG-PET/CT Imaging. *Clinical Cancer Research*, 20(24):6389–6397, dec 2014.
- [33] Catharina M.L. Zegers, Wouter van Elmpt, Roel Wiert, Bart Reymen, Hoda Sharifi, Michel C. Öllers, Frank Hoebbers, Esther G.C. Troost, Rinus Wanders, Angela van Baardwijk, Boudewijn Brans, Jonas Eriksson, Bert Windhorst, Felix M. Mottaghy,

- Dirk De Ruyscher, and Philippe Lambin. Hypoxia imaging with [18F]HX4 PET in NSCLC patients: Defining optimal imaging parameters. *Radiotherapy and Oncology*, 109(1):58–64, oct 2013.
- [34] Mats Ryttefors, Torsten Danfors, Francesco Latini, Anders Montelius, Erik Blomquist, and Olafur Gudjonsson. Long-term evaluation of the effect of hypofractionated high-energy proton treatment of benign meningiomas by means of 11C-l-methionine positron emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(8):1432–1443, jul 2016.
- [35] Tomio Inoue, Keiko Koyama, Noboru Oriuchi, Saleh Alyafei, Zhibin Yuan, Hideki Suzuki, Kazuo Takeuchi, Yumi Tomaru, Katsumi Tomiyoshi, Jun Aoki, and Keigo Endo. Detection of Malignant Tumors: Whole-Body PET with Fluorine 18 α -Methyl Tyrosine versus FDG—Preliminary Study. *Radiology*, 220(1):54–62, jul 2001.
- [36] Thomas Pyka, Jens Gempt, Daniela Hiob, Florian Ringel, Jürgen Schlegel, Stefanie Bette, Hans-Jürgen Wester, Bernhard Meyer, and Stefan Förster. Textural analysis of pre-therapeutic [18F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(1):133–141, jan 2016.
- [37] Joseph A Thie. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 45(9):1431–4, sep 2004.
- [38] Martin S Judenhofer, Hans F Wehrl, Danny F Newport, Ciprian Catana, Stefan B Siegel, Markus Becker, Axel Thielscher, Manfred Kneilling, Matthias P Lichy, Martin Eichner, Karin Klingel, Gerald Reischl, Stefan Widmaier, Martin Röcken, Robert E Nutt, Hans-Jürgen Machulla, Kamil Uludag, Simon R Cherry, Claus D Claussen, and Bernd J Pichler. Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging. *Nature Medicine*, 14(4):459–465, apr 2008.
- [39] S M Bentzen. Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. *Lancet Oncology*, 6(2):112–117, feb 2005.
- [40] S Webb. The physical basis of IMRT and inverse planning. *The British Journal of Radiology*, 76(910):678–689, oct 2003.
- [41] Philippe Lambin, Ruud G. P. M. van Stiphout, Maud H. W. Starmans, Emmanuel Rios-Velazquez, Georgi Nalbantov, Hugo J. W. L. Aerts, Erik Roelofs, Wouter van Elmpt, Paul C. Boutros, Pierluigi Granone, Vincenzo Valentini, Adrian C. Begg, Dirk De Ruyscher, and Andre Dekker. Predicting outcomes in radiation

- oncology—multifactorial decision support systems. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10(1):27–40, jan 2013.
- [42] Wen Yu, Xu-Wei Cai, Qi Liu, Zheng-Fei Zhu, Wen Feng, Qin Zhang, Ying-Jian Zhang, Zhi-Feng Yao, and Xiao-Long Fu. Safety of dose escalation by simultaneous integrated boosting radiation dose within the primary tumor guided by (18)FDG-PET/CT for esophageal cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 114(2):195–200, feb 2015.
- [43] Jianshe Wang, Junnian Zheng, Tianyou Tang, Feng Zhu, Yuanhu Yao, Jing Xu, Andrew Z. Wang, and Longzhen Zhang. A Randomized Pilot Trial Comparing Position Emission Tomography (PET)-Guided Dose Escalation Radiotherapy to Conventional Radiotherapy in Chemoradiotherapy Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *PLOS ONE*, 10(4):e0124018, apr 2015.
- [44] Pierre Lovinfosse, Zsolt Levente Janvary, Philippe Coucke, Sébastien Jodogne, Claire Bernard, Mathieu Hatt, Dimitris Visvikis, Nicolas Jansen, Bernard Duysinx, and Roland Hustinx. FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(8):1453–1460, jul 2016.
- [45] K S Chao, W R Bosch, S Mutic, J S Lewis, F Dehdashti, M A Mintun, J F Dempsey, C A Perez, J A Purdy, and M J Welch. A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 49(4):1171–82, mar 2001.
- [46] Joe H. Chang, Daryl Lim Joon, Sze Ting Lee, Sylvia J. Gong, Nigel J. Anderson, Andrew M. Scott, Ian D. Davis, David Clouston, Damien Bolton, Christopher S. Hamilton, and Vincent Khoo. Intensity Modulated Radiation Therapy Dose Painting for Localized Prostate Cancer Using 11C-choline Positron Emission Tomography Scans. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 83(5):e691–e696, aug 2012.
- [47] M Alber, F Paulsen, S M Eschmann, and H J Machulla. On biologically conformal boost dose optimization. *Physics in Medicine and Biology*, 48(2):N31–N35, jan 2003.
- [48] R. Alonzi. Functional Radiotherapy Targeting using Focused Dose Escalation. *Clinical Oncology*, 27(10):601–617, oct 2015.
- [49] M. C. F. Cysouw, G. M. Kramer, O. S. Hoekstra, V. Frings, A. J. de Langen, E. F. Smit, A. J. M. van den Eertwegh, D. E. Oprea-Lager, and R. Boellaard. Accuracy

- and Precision of Partial-Volume Correction in Oncological PET/CT Studies. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(10):1642–1649, oct 2016.
- [50] Stine S. Korreman, Silke Ulrich, Steve Bowen, Michael Deveau, Søren M. Bentzen, and Robert Jeraj. Feasibility of dose painting using volumetric modulated arc optimization and delivery. *Acta Oncologica*, 49(7):964–971, oct 2010.
- [51] Marius Røthe Arnesen, Ingerid Skjei Knudtsen, Bernt Louni Rekstad, Karsten Eilertsen, Einar Dale, Kjersti Bruheim, Åslaug Helland, Ayca Muftuler Løndalen, Taran Paulsen Hellebust, and Eirik Malinen. Dose painting by numbers in a standard treatment planning system using inverted dose prescription maps. *Acta Oncologica*, 54(9):1607–1613, oct 2015.
- [52] Gert Meijer, Jacco Steenhuijsen, Matthieu Bal, Katrien De Jaeger, Danny Schuring, and Jacqueline Theuws. Dose painting by contours versus dose painting by numbers for stage II/III lung cancer: Practical implications of using a broad or sharp brush. *Radiotherapy and Oncology*, 100(3):396–401, sep 2011.
- [53] Richard L. Bakst, Nancy Lee, David G. Pfister, Michael J. Zelefsky, Margie A. Hunt, Dennis H. Kraus, and Suzanne L. Wolden. Hypofractionated Dose-Painting Intensity Modulated Radiation Therapy With Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: A Prospective Trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 80(1):148–153, may 2011.
- [54] Ala Yaromina, Marlies Granzier, Rianne Biemans, Natasja Lieuwes, Wouter van Elmpt, Georgy Shakirin, Ludwig Dubois, and Philippe Lambin. A novel concept for tumour targeting with radiation: Inverse dose-painting or targeting the “Low Drug Uptake Volume”. *Radiotherapy and Oncology*, 124(3):513–520, sep 2017.
- [55] Wouter van Elmpt, Dirk De Ruyscher, Anke van der Salm, Annemarie Lakeman, Judith van der Stoep, Daisy Emans, Eugène Damen, Michel Öllers, Jan-Jakob Sonke, and José Belderbos. The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 104(1):67–71, jul 2012.
- [56] Indira Madani, Frédéric Duprez, Tom Boterberg, Christophe Van de Wiele, Katrien Bonte, Philippe Deron, Werner De Gerssem, Marc Coghe, and Wilfried De Neve. Maximum tolerated dose in a phase I trial on adaptive dose painting by numbers for head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 101(3):351–355, dec 2011.
- [57] Stefan Welz, David Mönnich, Christina Pfannenber, Konstantin Nikolaou, Mathias Reimold, Christian La Fougère, Gerald Reischl, Paul-Stefan Mauz, Frank Paulsen, Markus Alber, Claus Belka, Daniel Zips, and Daniela Thorwarth. Prognostic

- value of dynamic hypoxia PET in head and neck cancer: Results from a planned interim analysis of a randomized phase II hypoxia-image guided dose escalation trial. *Radiotherapy and Oncology*, 124(3):526–532, sep 2017.
- [58] Lise Saksø Mortensen, Jørgen Johansen, Jesper Kallehauge, Hanne Primdahl, Morten Busk, Pernille Lassen, Jan Alsner, Brita S. Sørensen, Kasper Toustrup, Steen Jakobsen, Jørgen Petersen, Henrik Petersen, Jørn Theil, Marianne Nordmark, and Jens Overgaard. FAZA PET/CT hypoxia imaging in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy: Results from the DAHANCA 24 trial. *Radiotherapy and Oncology*, 105(1):14–20, oct 2012.
- [59] Dieter Berwouts, Indira Madani, Frédéric Duprez, AnaMaria Luiza Olteanu, Tom Vercauteren, Tom Boterberg, Philippe Deron, Katrien Bonte, Wouter Huvenne, Wilfried De Neve, and Ingeborg Goethals. Long-term outcome of [18F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-guided dose painting for head and neck cancer: Matched case-control study. *Head & Neck*, 39(11):2264–2275, nov 2017.
- [60] Feng Liu, Xu-ping Xi, Hui Wang, Ya-qian Han, Feng Xiao, Ying Hu, Qian He, Lin Zhang, Qin Xiao, Lin Liu, Le Luo, Yun Li, Yi Mo, and Hong-zhi Ma. PET/CT-guided dose-painting versus CT-based intensity modulated radiation therapy in locoregional advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiation Oncology*, 12(1):15, dec 2017.
- [61] ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
- [62] A.F. Smith, P.S. Hall, C.T. Hulme, J.A. Dunn, C.C. McConkey, J.K. Rahman, C. McCabe, and H. Mehanna. Cost-effectiveness analysis of PET-CT-guided management for locally advanced head and neck cancer. *European Journal of Cancer*, 85:6–14, nov 2017.
- [63] Markus Alber. Advances in Technology and Its Application: Radiotherapy Treatment Planning. pages 48–66. 2018.
- [64] R. Jeraj, T. Bradshaw, and U. Simon i . Molecular Imaging to Plan Radiotherapy and Evaluate Its Efficacy. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(11):1752–1765, nov 2015.
- [65] Xiaorong Shi, Xue Meng, Xindong Sun, Ligang Xing, and Jinming Yu. PET/CT imaging-guided dose painting in radiation therapy. *Cancer Letters*, 355(2):169–175, dec 2014.
- [66] Piet Dirix, Vincent Vandecaveye, Frederik De Keyzer, Sigrid Stroobants, Robert Hermans, and Sandra Nuyts. Dose painting in radiotherapy for head and

- neck squamous cell carcinoma: value of repeated functional imaging with (18)F-FDG PET, (18)F-fluoromisonidazole PET, diffusion-weighted MRI, and dynamic contrast-enhanced MRI. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 50(7):1020–7, jul 2009.
- [67] Daniel E Soto, Marc L Kessler, Morand Piert, and Avraham Eisbruch. Correlation between pretreatment FDG-PET biological target volume and anatomical location of failure after radiation therapy for head and neck cancers. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 89(1):13–8, oct 2008.
- [68] Indira Madani, Wim Duthoy, Cristina Derie, Werner De Gerssem, Tom Boterberg, Micky Saerens, Filip Jacobs, Vincent Grégoire, Max Lonneux, Luc Vakaet, Barbara Vanderstraeten, Wouter Bauters, Katrien Bonte, Hubert Thierens, and Wilfried De Neve. Positron emission tomography-guided, focal-dose escalation using intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 68(1):126–35, may 2007.
- [69] J.M. Glanzman, D. Molinares Mejia, W.F. Mourad, S. Viswanathan, M. Haigentz, N. Ohri, K.J. Mehta, S. Kalnicki, and M. Garg. Patterns of Local Failure in Locally-Advanced Head-and-Neck Cancers Treated Using PET-CT-Based IMRT Planning: Does Area of Recurrence Correlate With Preradiation PET? *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 87(2):S476, oct 2013.
- [70] Shivani Kumar, Gary Liney, Robba Rai, Lois Holloway, Daniel Moses, and Shalini K Vinod. Magnetic resonance imaging in lung: a review of its potential for radiotherapy. *The British Journal of Radiology*, 89(1060):20150431, apr 2016.
- [71] Oliver J. Gurney-Champion, Thijs Bruins Slot, Eelco Lens, Astrid van der Horst, Remy Klaassen, Hanneke W. M. van Laarhoven, Geertjan van Tienhoven, Jeanin E. van Hooft, Aart J. Nederveen, and Arjan Bel. Quantitative assessment of biliary stent artifacts on MR images: Potential implications for target delineation in radiotherapy. *Medical Physics*, 43(10):5603–5615, sep 2016.
- [72] Ingerid Skjei Knudtsen, Wouter van Elmpt, Michel Öllers, and Eirik Malinen. Impact of PET reconstruction algorithm and threshold on dose painting of non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 113(2):210–214, nov 2014.
- [73] Feng-Ming Kong, Randall K. Ten Haken, Matthew Schipper, Kirk A. Frey, James Hayman, Milton Gross, Nithya Ramnath, Khaled A. Hassan, Martha Matuszak, Timothy Ritter, Nan Bi, Weili Wang, Mark Orringer, Kemp B. Cease, Theodore S. Lawrence, and Gregory P. Kalemkerian. Effect of Midtreatment PET/CT-Adapted

- Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*, 3(10):1358, oct 2017.
- [74] M. Soret, S. L. Bacharach, and I. Buvat. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(6):932–945, jun 2007.
- [75] Wolfgang A Weber. Quantitative analysis of PET studies. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 96(3):308–10, sep 2010.
- [76] Jeffrey Bradley, Wade L. Thorstad, Sasa Mutic, Tom R. Miller, Farrokh Dehdashti, Barry A. Siegel, Walter Bosch, and Rudi J. Bertrand. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non–small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 59(1):78–86, may 2004.
- [77] Jean-François Daisne, Mérence Sibomana, Anne Bol, Thomas Doumont, Max Lonnew, and Vincent Grégoire. Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. *Radiotherapy and Oncology*, 69(3):247–250, dec 2003.
- [78] Ursula Nestle, Stephanie Kremp, Andrea Schaefer-Schuler, Christiane Sebastian-Welsch, Dirk Hellwig, Christian Rübe, and Carl-Martin Kirsch. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 46(8):1342–8, aug 2005.
- [79] Ronald Boellaard, Mike J O’Doherty, Wolfgang A Weber, Felix M Mottaghy, Markus N Lonsdale, Sigrid G Stroobants, Wim J G Oyen, Joerg Kotzerke, Otto S Hoekstra, Jan Pruim, Paul K Marsden, Klaus Tatsch, Corneline J Hoekstra, Eric P Visser, Bertjan Arends, Fred J Verzijlbergen, Josee M Zijlstra, Emile F I Comans, Adriaan A Lammertsma, Anne M Paans, Antoon T Willemsen, Thomas Beyer, Andreas Bockisch, Cornelia Schaefer-Prokop, Dominique Delbeke, Richard P Baum, Arturo Chiti, and Bernd J Krause. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 37(1):181–200, jan 2010.
- [80] Nicolas Aide, Charline Lasnon, Patrick Veit-Haibach, Terez Sera, Bernhard Sattler, and Ronald Boellaard. EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(S1):17–31, aug 2017.

- [81] David A Jaffray, Jeffrey H Siewerdsen, John W Wong, and Alvaro A Martinez. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 53(5):1337–1349, aug 2002.
- [82] Stephanie Lim-Reinders, Brian M. Keller, Shahad Al-Ward, Arjun Sahgal, and Anthony Kim. Online Adaptive Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 99(4):994–1003, nov 2017.
- [83] Di Yan, Frank Vicini, John Wong, and Alvaro Martinez. Adaptive radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 42(1):123–132, jan 1997.
- [84] M Glitzner, B Denis de Senneville, J J W Lagendijk, B W Raaymakers, and S P M Crijs. On-line 3D motion estimation using low resolution MRI. *Physics in Medicine and Biology*, 60(16):N301–N310, aug 2015.
- [85] Elizabeth Brown, Rebecca Owen, Fiona Harden, Kerrie Mengersen, Kimberley Oestreich, Whitney Houghton, Michael Poulsen, Selina Harris, Charles Lin, and Sandro Porceddu. Predicting the need for adaptive radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 116(1):57–63, jul 2015.
- [86] Simon van Kranen, Angelo Mencarelli, Suzanne van Beek, Coen Rasch, Marcel van Herk, and Jan-Jakob Sonke. Adaptive radiotherapy with an average anatomy model: Evaluation and quantification of residual deformations in head and neck cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*, 109(3):463–468, dec 2013.
- [87] Simon van Kranen, Olga Hamming-Vrieze, Annelisa Wolf, Eugène Damen, Marcel van Herk, and Jan-Jakob Sonke. Head and Neck Margin Reduction With Adaptive Radiation Therapy: Robustness of Treatment Plans Against Anatomy Changes. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 96(3):653–660, nov 2016.
- [88] Angelo Mencarelli, Simon Robert van Kranen, Olga Hamming-Vrieze, Suzanne van Beek, Coenraad Robert Nico Rasch, Marcel van Herk, and Jan-Jakob Sonke. Deformable Image Registration for Adaptive Radiation Therapy of Head and Neck Cancer: Accuracy and Precision in the Presence of Tumor Changes. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 90(3):680–687, nov 2014.
- [89] Daniela Thorwarth, Xavier Geets, and Marta Paiusco. Physical radiotherapy treatment planning based on functional PET/CT data. *Radiotherapy and Oncology*, 96(3):317–324, sep 2010.

- [90] Stéphanie Servagi-Vernat, Sarah Differding, Edmond Sterpin, Francois-Xavier Hanin, Daniel Labar, Anne Bol, John A. Lee, and Vincent Grégoire. Hypoxia-guided adaptive radiation dose escalation in head and neck carcinoma: A planning study. *Acta Oncologica*, 54(7):1008–1016, aug 2015.
- [91] Sarah Differding, Edmond Sterpin, Guillaume Janssens, François-Xavier Hanin, John Aldo Lee, and Vincent Grégoire. Methodology for adaptive and robust FDG-PET escalated dose painting by numbers in head and neck tumors. *Acta Oncologica*, 55(2):217–225, feb 2016.
- [92] Dieter Berwouts, Luiza A M Olteanu, Frédéric Duprez, Tom Vercauteren, Werner De Gersem, Wilfried De Neve, Christophe Van de Wiele, and Indira Madani. Three-phase adaptive dose-painting-by-numbers for head-and-neck cancer: initial results of the phase I clinical trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 107(3):310–6, 2013.
- [93] Frédéric Duprez, Wilfried De Neve, Werner De Gersem, Marc Coghe, and Indira Madani. Adaptive Dose Painting by Numbers for Head-and-Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 80(4):1045–1055, jul 2011.
- [94] Mary Feng, Feng-Ming Kong, Milton Gross, Shanelli Fernando, James A. Hayman, and Randall K. Ten Haken. Using Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Assess Tumor Volume During Radiotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer and Its Potential Impact on Adaptive Dose Escalation and Normal Tissue Sparing. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 73(4):1228–1234, mar 2009.
- [95] Edmond Sterpin, Sarah Differding, Guillaume Janssens, Xavier Geets, Vincent Grégoire, and John A. Lee. Generation of prescriptions robust against geometric uncertainties in dose painting by numbers. *Acta Oncologica*, 54(2):253–260, feb 2015.
- [96] Marnix Witte, Georgy Shakirin, Antonetta Houweling, Heike Peulen, and Marcel van Herk. Dealing with geometric uncertainties in dose painting by numbers: Introducing the ΔVH . *Radiotherapy and Oncology*, 100(3):402–406, sep 2011.
- [97] Timothy C Y Chan, Thomas Bortfeld, and John N Tsitsiklis. A robust approach to IMRT optimization. *Physics in Medicine and Biology*, 51(10):2567–2583, may 2006.
- [98] Dimitris Bertsimas and John N. Tsitsiklis. *Introduction to Linear Optimization*. 1998.

- [99] Barbara Vanderstraeten, Nick Reynaert, Leen Paelinck, Indira Madani, Carlos De Wagter, Werner De Gersem, Wilfried De Neve, and Hubert Thierens. Accuracy of patient dose calculation for lung IMRT: A comparison of Monte Carlo, convolution/superposition, and pencil beam computations. *Medical Physics*, 33(9):3149–3158, aug 2006.
- [100] N. Reynaert, S.C. van der Marck, D.R. Schaart, W. Van der Zee, C. Van Vliet-Vroegindewey, M. Tomsej, J. Jansen, B. Heijmen, M. Coghe, and C. De Wagter. Monte Carlo treatment planning for photon and electron beams. *Radiation Physics and Chemistry*, 76(4):643–686, apr 2007.
- [101] Indrin J. Chetty, Bruce Curran, Joanna E. Cygler, John J. DeMarco, Gary Ezzell, Bruce A. Faddegon, Iwan Kawrakow, Paul J. Keall, Helen Liu, C.-M. Charlie Ma, D. W. O. Rogers, Jan Seuntjens, Daryoush Sheikh-Bagheri, and Jeffrey V. Siebers. Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Medical Physics*, 34(12):4818–4853, nov 2007.
- [102] A. Ureba, F. J. Salguero, A. R. Barbeiro, E. Jimenez-Ortega, J. A. Baeza, H. Miras, R. Linares, M. Perucha, and A. Leal. MCTP system model based on linear programming optimization of apertures obtained from sequencing patient image data maps. *Medical Physics*, 41(8Part1):081719, jul 2014.
- [103] Antonio Leal, Francisco Sánchez-Doblado, Rafael Arráns, Joan Roselló, Ester Carrasco Pavón, and Juan Ignacio Lagares. Routine IMRT verification by means of an automated Monte Carlo simulation system. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 56(1):58–68, may 2003.
- [104] Francisco Sánchez-Doblado, Roberto Capote, Joan V. Roselló, Antonio Leal, Juan I. Lagares, Rafael Arráns, and Günther H. Hartmann. Micro ionization chamber dosimetry in IMRT verification: Clinical implications of dosimetric errors in the PTV. *Radiotherapy and Oncology*, 75(3):342–348, jun 2005.
- [105] Francisco Sánchez-Doblado, Roberto Capote, Antonio Leal, Joan V Roselló, Juan I Lagares, Rafael Arráns, and Günther H Hartmann. Microionization chamber for reference dosimetry in IMRT verification: clinical implications on OAR dosimetric errors. *Physics in Medicine and Biology*, 50(5):959–970, mar 2005.
- [106] CARMEN platform. <http://grupos.us.es/medicalphysics/>, 2014.
- [107] J.A. Baeza, A. Ureba, E. Jimenez-Ortega, A.R. Barbeiro, J.I. Lagares, and A. Leal Plaza. SU-E-T-157: CARMEN: A MatLab-Based Research Platform for Monte Carlo

- Treatment Planning (MCTP) and Customized System for Planning Evaluation. *Medical Physics*, 42(6Part14):3367–3368, jun 2015.
- [108] C. Míguez, E. Jiménez-Ortega, B.A. Palma, H. Miras, A. Ureba, R. Arráns, F. Carrasco-Peña, A. Illescas-Vacas, and A. Leal. Clinical implementation of combined modulated electron and photon beams with conventional MLC for accelerated partial breast irradiation. *Radiotherapy and Oncology*, 2017.
- [109] Ronald Boellaard. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 50 Suppl 1:11S–20S, 2009.
- [110] NEMA Standards Publication NU 2-2007 N. Electrical Manufacturers Association. Performance Measurements of Positron Emission Tomographs, 2007.
- [111] Michael E. Phelps. *PET : physics, instrumentation, and scanners*. Springer, 2006.
- [112] PMOD Technologies LLC. PMOD Biomedical Image Quantification, www.pmod.com.
- [113] Hermes Medical Solutions. Hermes Hybrid Viewer, <https://www.hermesmedical.com/>.
- [114] Elisa Jiménez-Ortega, Ana Ureba, José Antonio Baeza, Ana Rita Barbeiro, Marcin Balcerzyk, Ángel Parrado-Gallego, Amadeo Wals-Zurita, Francisco Javier García-Gómez, and Antonio Leal. Accurate, Robust and Harmonized Implementation of Morpho-functional Imaging in Treatment Planning for Personalized Radiotherapy. *Submitted to Radiotherapy and Oncology*, 2018.
- [115] Brent Foster, Ulas Bagci, Ziyue Xu, Bappaditya Dey, Brian Luna, William Bishai, Sanjay Jain, and Daniel J. Mollura. Segmentation of PET Images for Computer-Aided Functional Quantification of Tuberculosis in Small Animal Models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 61(3):711–724, mar 2014.
- [116] Emely Lindblom, Alexandru Dasu, Johan Uhrdin, Aniek Even, Wouter van Elmpt, Philippe Lambin, Peter Wersäll, and Iuliana Toma-Dasu. Defining the hypoxic target volume based on positron emission tomography for image guided radiotherapy – the influence of the choice of the reference region and conversion function. *Acta Oncologica*, 56(6):819–825, may 2017.
- [117] Barbara Vanderstraeten, Werner De Gerssem, Wim Duthoy, Wilfried De Neve, and Hubert Thierens. Implementation of biologically conformal radiation therapy (BCRT) in an algorithmic segmentation-based inverse planning approach. *Physics in Medicine and Biology*, 51(16):N277–N286, aug 2006.

-
- [118] E. Jiménez-Ortega, A. Ureba, A. Vargas, J.A. Baeza, A. Wals-Zurita, F.J. García-Gómez, A.R. Barbeiro, and A. Leal. Dose painting by means of Monte Carlo treatment planning at the voxel level. *Physica Medica*, 42:339–344, oct 2017.
- [119] Francisco Javier Salguero, Rafael Arráns, Bianey Atriana Palma, and Antonio Leal. Intensity- and energy-modulated electron radiotherapy by means of an xMLC for head and neck shallow tumors. *Physics in Medicine and Biology*, 55(5):1413–1427, mar 2010.
- [120] S Kirkpatrick, C D Gelatt, and M P Vecchi. Optimization by simulated annealing. *Science (New York, N.Y.)*, 220(4598):671–80, may 1983.
- [121] Werner De Gerssem, Filip Claus, Carlos De Wagter, and Wilfried De Neve. An anatomy-based beam segmentation tool for intensity-modulated radiation therapy and its application to head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 51(3):849–859, nov 2001.
- [122] Ana Ureba Sánchez. *Planificación radioterápica de intensidad modulada en un modelo de simulación explícita del transporte de partículas mediante optimización por imagen médica*. PhD thesis, Universidad de Sevilla, 2014.
- [123] Hao H. Zhang, Robert R. Meyer, Jianzhou Wu, Shahid A. Naqvi, Leyuan Shi, and Warren D. D’Souza. A two-stage sequential linear programming approach to IMRT dose optimization. *Physics in Medicine and Biology*, 55(3):883–902, 2010.
- [124] I Kawrakow, E Mainegra-Hing, D W O Rogers, F Tessier, and B R B Walters. The EGSnrc Code System: Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport. 2018.
- [125] D W O Rogers, B Walters, and I Kawrakow. BEAMnrc Users Manual. 2011.
- [126] Francisco Javier Salguero, Rafael Arráns, Bianey Atriana Palma, and Antonio Leal. Intensity- and energy-modulated electron radiotherapy by means of an xMLC for head and neck shallow tumors. *Physics in Medicine and Biology*, 55(5):1413–1427, mar 2010.
- [127] B Walters, I Kawrakow, and D W O Rogers. DOSXYZnrc Users Manual.
- [128] A.R. Barbeiro, A. Ureba, J.A. Baeza, R. Linares, M. Perucha, E. Jiménez-Ortega, S. Velázquez, J.C. Mateos, and A. Leal. 3D VMAT verification based on monte carlo log file simulation with experimental feedback from film dosimetry. *PLoS ONE*, 11(11), 2016.

- [129] Hugo Bouchard, Frédéric Lacroix, Gilles Beaudoin, Jean-François Carrier, and Iwan Kawrakow. On the characterization and uncertainty analysis of radiochromic film dosimetry. *Medical Physics*, 36(6Part1):1931–1946, may 2009.
- [130] Andre Micke, David F. Lewis, and Xiang Yu. Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction. *Medical Physics*, 38(5):2523–2534, may 2011.
- [131] Feng-Ming Spring Kong, Kirk A. Frey, Leslie E. Quint, Randall K. Ten Haken, James A. Hayman, Marc Kessler, Indrin J. Chetty, Daniel Normolle, Avraham Eisbruch, and Theodore S. Lawrence. A Pilot Study of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scans During and After Radiation-Based Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25(21):3116–3123, jul 2007.
- [132] R.N. Moule, I. Kayani, T. Prior, C. Lemon, K. Goodchild, B. Sanghera, W.L. Wong, and M.I. Saunders. Adaptive 18Fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography-based Target Volume Delineation in Radiotherapy Planning of Head and Neck Cancer. *Clinical Oncology*, 23(5):364–371, jun 2011.
- [133] Russell N. Moule, Irfan Kayani, Syed A. Moinuddin, Khalda Meer, Catherine Lemon, Kathleen Goodchild, and Michele I. Saunders. The potential advantages of 18FDG PET/CT-based target volume delineation in radiotherapy planning of head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 97(2):189–193, nov 2010.
- [134] M. Balcerzyk, R. Fernández-López, Á. Parrado-Gallego, V.M. Pachón-Garrudo, J. Chavero-Royan, J. Hevilla, E. Jiménez-Ortega, and A. Leal. Application of EARL (ResEARCh 4 Life®) protocols for [¹⁸F]FDG-PET/CT clinical and research studies. A roadmap towards exact recovery coefficient. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 873, 2017.
- [135] Malgorzata Skórska, Tomasz Piotrowski, Adam Ryczkowski, and Joanna Kázmierska. Comparison of treatment planning parameters for dose painting head and neck plans delivered with tomotherapy. *British Journal of Radiology*, 89(1060), 2016.
- [136] Eric Grönlund, Silvia Johansson, Anders Montelius, and Anders Ahnesjö. Dose painting by numbers based on retrospectively determined recurrence probabilities. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 122(2):236–241, feb 2017.