



UNIVERSIDAD DE GRANADA  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA ATÓMICA,  
MOLECULAR Y NUCLEAR  
PROGRAMA DE DOCTORADO  
BIOINGENIERÍA Y FÍSICA MÉDICA

Tesis de Doctorado

Optimización de la radioterapia externa  
del retinoblastoma por medio de simulación  
Monte Carlo con el código PENELOPE

Paola Andrea Mayorga Sierra

Septiembre 2015

Editorial: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: Paola Andrea Mayorga Sierra

ISBN: 978-84-9125-2425-6

URI: <http://hdl.handle.net/10481/40896>

La doctoranda, PAOLA ANDREA MAYORGA SIERRA, y los directores de la tesis, ANTONIO MIGUEL LALLENA ROJO y LORENZO BRUALLA BARBERÀ garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección del director de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 5 de junio de 2015

Director de la Tesis



Fdo.: Antonio Miguel Lallena Rojo

Doctorando



Fdo.: Paola Andrea Mayorga Sierra

Director de la Tesis



Fdo.: Lorenzo Brualla Barberà



## AGRADECIMIENTOS

En la ejecución de esta tesis doctoral ha sido relevante la colaboración de las siguientes personas:

El Prof. Dr. med. Wolfgang Sauerwein, médico jefe del Strahlenklinik del Universitätsklinikum Essen, por facilitarme información propia de su servicio para el desarrollo de este trabajo.

La Dipl.-Phys. Andrea Flühs, físico médico del Universitätsklinikum Essen, quien realizó las medidas experimentales y las simulaciones en el planificador Eclipse que aquí se presentan.

La Sra. Ina Grübel, documentalista del Universitätsklinikum Essen, quien me ayudó con referencias bibliográficas oportunas para el desarrollo del trabajo.

Los cálculos de este trabajo se han llevado a cabo en las siguientes instalaciones:

El cluster de cálculo Contessa ubicado en las instalaciones del Zentrale Informationstechnik del Universitätsklinikum Essen y financiado por la Deutsche Forschungsgemeinschaft (proyectos BR 4043/1-1 y BR 4043/3-1).

El cluster de cálculo del grupo de Física Médica ubicado en el Departamento de Física Atómica Molecular y Nuclear de la Universidad de Granada.

El cluster de cálculo Argos ubicado en las instalaciones del Institut de Tècniques Energètiques de la Universitat Politècnica de Catalunya y parcialmente financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (proyecto FIS2012-38480).

A todas estas personas, así como a las instituciones citadas y al personal que gestiona las instalaciones y equipos mencionados, expreso mi gratitud.





# Índice general

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>1. RETINOBLASTOMA: DESCRIPCIÓN Y TRATAMIENTO</b>	<b>9</b>
1.1. Anatomía del globo ocular . . . . .	9
1.2. Retinoblastoma . . . . .	11
1.3. Tratamientos para retinoblastoma . . . . .	13
1.3.1. Quimioterapia . . . . .	13
1.3.2. Técnicas de radioterapia . . . . .	14
1.4. Técnica de Schipper . . . . .	17
1.5. Técnica del Universitätsklinikum Essen . . . . .	19
<b>2. SIMULACIÓN MONTE CARLO</b>	<b>21</b>
2.1. El código PENELOPE . . . . .	21
2.1.1. Parámetros de simulación . . . . .	24
2.1.2. Técnicas de reducción de varianza . . . . .	25
2.2. Geometrías de las simulaciones . . . . .	27
2.3. Descripción de las simulaciones . . . . .	32
<b>3. DOSIMETRÍA FÍSICA</b>	<b>35</b>
3.1. Distribuciones de dosis experimentales . . . . .	35
3.2. Cálculos con algoritmo anisotrópico analítico . . . . .	36
3.3. Dosimetría física . . . . .	37



<b>4. ELEMENTOS CONSTRUCTIVOS DEL COLIMADOR</b>	<b>43</b>
4.1. Geometrías analizadas . . . . .	43
4.2. Dosimetría de las geometrías analizadas . . . . .	46
4.3. Análisis de perfiles: penumbras y tamaños de campo . . . . .	53
4.4. Geometría optimizada . . . . .	56
<b>5. DOSIMETRÍA ABSOLUTA</b>	<b>59</b>
5.1. Dosis total por unidad monitor . . . . .	59
5.2. Simulaciones Monte Carlo . . . . .	61
5.3. Dosis absolutas . . . . .	63
5.4. Comparación con el AAA . . . . .	68
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>71</b>
<b>A. CÁLCULO DE DOSIS CON AAA</b>	<b>73</b>
A.1. Módulo de configuración . . . . .	73
A.2. Módulo de cálculo de dosis . . . . .	74
A.2.1. Dosis depositada por las fuentes primaria y secundaria . . . . .	75
A.2.2. Dosis depositada por los electrones contaminantes . . . . .	76
A.2.3. Cálculo de unidades monitor . . . . .	77
<b>B. TEST DE ÍNDICE GAMMA</b>	<b>79</b>
B.1. Método de evaluación . . . . .	80
B.2. Aplicación al caso de distribuciones de dosis . . . . .	81
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>83</b>

# LISTA DE ABREVIATURAS

1. AAA Algoritmo Anisotrópico Analítico
2. DTA Distancia al Acuerdo
3. EGS Electron Gamma Shower
4. GEANT4 GEometry ANd Tracking 4
5. IMRT Radioterapia de Intensidad Modulada
6. MC Monte Carlo
7. MCNP Monte Carlo *N* Particle
8. OF Output Factors
9. PENELOPE PENetration and Energy LOss Positrons and Electrons
10. PSF Espacio de Fase
11. Rb Retinoblastoma
12. RB1 Gen Retinoblastoma-1
13. RMN Resonancia Magnética Nuclear
14. SSD Distancia Fuente Superficie
15. TAC Tomografía Axial Computarizada
16. UM Unidades Monitor



# INTRODUCCIÓN

En esta tesis doctoral se analiza, por medio de simulación Monte Carlo (MC) del transporte de radiación en medios materiales, la dosimetría física asociada al tratamiento con radioterapia externa del retinoblastoma (Rb). El Rb es un tumor maligno ubicado en la retina y representa alrededor del 3 % de los cánceres que se presentan en niños menores de 1 año.

Los tratamientos convencionales para el Rb son quimioterapia, radioterapia y enucleación. En la Strahlenklinik del Universitätsklinikum Essen (Universität Duisburg–Essen, Alemania) se usa la quimioterapia como tratamiento primario y la radioterapia externa con fotones de 6 MV como terapia de salvamento para el Rb. El tratamiento con radioterapia, que está basado en una adaptación de la técnica de Schipper [Schi83, Schi97], consiste en irradiaciones laterales con un campo de radiación conformado mediante un colimador en forma de “D” diseñado específicamente para ese fin. Dicho colimador permite trabajar con dos tamaños de campo diferentes,  $3.1 \text{ cm}^2$  o  $5.2 \text{ cm}^2$ , según que los pacientes sean neonatos o tengan más de 6 meses de edad.

Dado que los pacientes son pediátricos el tratamiento se hace bajo anestesia. Con el fin de minimizar la dosis de radiación recibida en el cerebro no se obtiene una tomografía axial computarizada (TAC) previa del paciente. Por lo tanto, los tratamientos no se planifican con un programa de planificación y se basan en la dosimetría física realizada en maniqués de agua y en la experiencia acumulada después de más de 30 años de práctica clínica con la misma técnica. En este sentido es importante tener en cuenta que el tamaño del ojo no cambia significativamente entre los 6 y los 24 meses de edad, lo que permite sistematizar los tratamientos.

A pesar de que el número de pacientes tratados con éxito durante el tiempo que lleva en uso la técnica de Schipper en el Universitätsklinikum Essen es alto, existen dos inconvenientes asociados a la práctica. Por un lado, no se conoce la dosis absorbida por el cristalino, la órbita y las estructuras oculares y extraoculares aledañas al tumor. Por otro, en caso de que se cambie la tecnología del linac, la experiencia clínica empírica sería insuficiente para establecer los cambios necesarios para la nueva metodología de tratamiento. Estas son las razones fundamentales por las que se hace necesario contar con un estudio dosimétrico detallado como el que se ha llevado a cabo en este trabajo.

Todos los cálculos realizados aquí están referidos a las condiciones de tratamiento adoptadas en el Universitätsklinikum Essen. El capítulo 1 contextualiza al lector en la anatomía del ojo y la descripción del Rb, resume la información disponible sobre los

tratamientos actualmente utilizados y describe la técnica de Schipper y las adaptaciones propias realizadas en el Universitätsklinikum Essen.

El capítulo 2 es una introducción a la simulación MC y al código PENELOPE, que es el que se utiliza en esta tesis. Además, se presenta la descripción geométrica del acelerador lineal utilizado y del colimador específico con el que se conforman los campos de irradiación. Por último, se detallan las simulaciones realizadas para obtener la dosimetría física.

En el capítulo 3 se presentan los resultados de la dosimetría física obtenidos en las condiciones actuales de operación para tratamientos de Rb en el Universitätsklinikum Essen, comparando con medidas experimentales. Se realiza un análisis de la capacidad que tiene el sistema de planificación Eclipse para analizar este tipo de campos.

En el capítulo 4 se estudian los efectos que los distintos elementos del colimador para Rb tienen sobre la dosimetría física. Además se proponen algunas modificaciones del colimador con miras a reducir la dosis depositada fuera del tumor y garantizar que la dosis en él sea suficientemente alta como para producir los efectos esperados.

En el capítulo 5 se presentan los resultados obtenidos aplicando el método propuesto por Popescu *et al.* [Pope05] para determinar la dosis absoluta a partir de las simulaciones MC.

El capítulo 6 está dedicado a establecer las conclusiones de esta tesis y a enunciar las perspectivas del trabajo aquí desarrollado.

En los dos apéndices se describen los detalles teóricos básicos del algoritmo en el cual se basa el sistema de planificación Eclipse y los fundamentos matemáticos del *índice gamma*, una herramienta que permite comparar distribuciones de dosis entre sí.

# Capítulo 1

## RETINOBLASTOMA: DESCRIPCIÓN Y TRATAMIENTO

La Sociedad Americana del Cáncer (*The American Cancer Society*) estima que alrededor del 75 % de los cánceres oculares son melanomas de la úvea y linfomas, mientras que los Rb, predominantemente pediátricos, constituyen el 20 % de los mismos. Los cánceres oculares son convencionalmente tratados con quimioterapia y radioterapia [Amer07]. En este capítulo se describen algunas características de la anatomía del ojo, junto con las del Rb y sus tratamientos.

### 1.1. Anatomía del globo ocular

El estudio del ojo se facilita si se define un sistema de coordenadas que permita ubicar espacialmente cada una de sus estructuras anatómicas. La figura 1.1, representa dicho sistema en el caso del ojo izquierdo. El eje  $x$  es el eje *inferior-superior*; el eje  $y$  es el eje *anterior-posterior*, y el eje  $z$  es el *lateral-nasal*. Estos ejes coinciden con los que se definirán en el capítulo siguiente para el acelerador y el sistema de colimación utilizados en los tratamientos que se estudian en este trabajo.

El aparato visual está compuesto por el *globo ocular*, las *vías ópticas* y los *anexos*. La figura 1.2 muestra una representación esquemática del globo ocular que está constituido por tres *cámaras* y tres *capas*. Las tres cámaras son: la *anterior*, situada entre la *córnea* y la *iris*; la *posterior*, ubicada entre el iris y el *crystalino*; y la *vítrea*, que se encuentra detrás del cristalino, rodeada por la *retina*.

Las capas son: la *externa*, conocida como *esclerocórnea*, en la que se encuentra la *córnea* ubicada frente a la *esclerótica*, una capa fibrosa hipocelular que ocupa el 90 % de la parte posterior del globo; la *media* o *úvea*, formada por la *coroides*, el *cuero ciliar* y el iris, todos con una alta concentración de *melanocitos*, y la *sensorial*, que es la capa más interna en la que se encuentra la *retina* y el *epitelio ciliar*. Esta capa es fotorreceptora

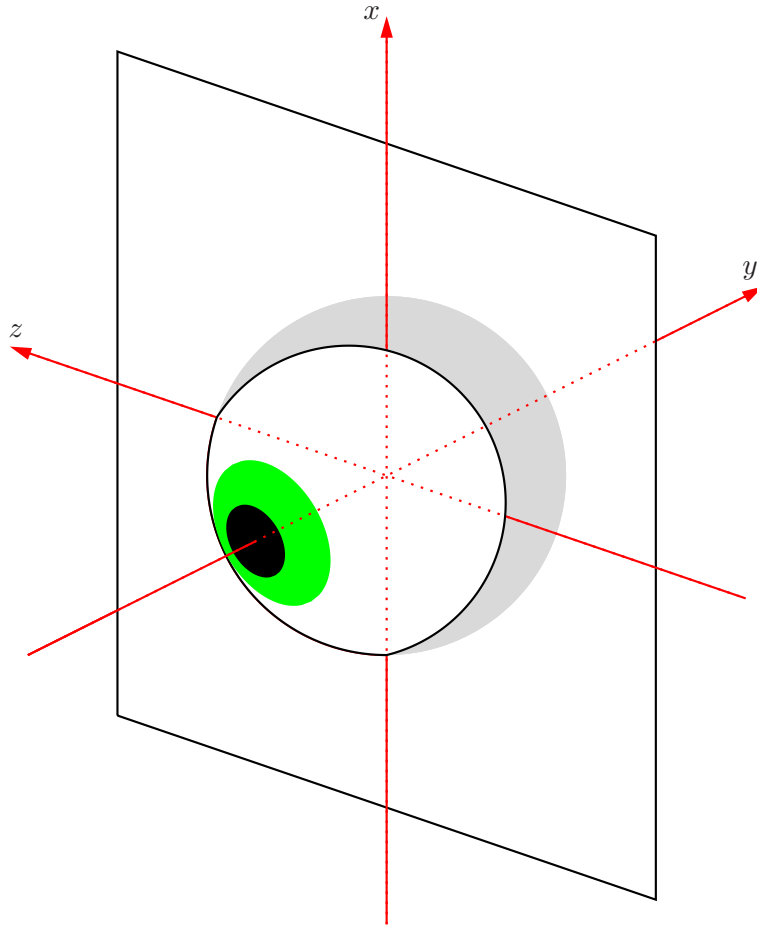


Figura 1.1: Sistema de coordenadas correspondientes al ojo izquierdo.

en casi su totalidad y se extiende desde la parte anterior del ojo hasta el *nervio óptico* ubicado en la parte posterior del globo.

La retina es el órgano sensible del aparato visual: detecta la luz y en ella se forman las imágenes percibidas. Tras ser refractada por la córnea, la luz pasa a través del humor vítreo hasta alcanzar la retina, formando una imagen invertida. La retina está formada por un tejido nervioso delgado que reviste la parte posterior del ojo y define una hemiesfera de unos 20 mm de diámetro, que recubre el humor vítreo y termina en la *ora serrata*. En el extremo posterior de la retina hay una zona llamada *papila* o *punto ciego*, que es donde se conecta el nervio óptico que comunica el ojo con el cerebro. El punto de máxima sensibilidad es una pequeña hendidura llamada *fóvea*, en donde se encuentra la mayor concentración de las células responsables de la sensibilidad de la retina: los *conos* y los *bastones*.

Los globos oculares y sus principales anexos se alojan en las *cavidades orbitarias* que son dos extensas y profundas cavidades que están situadas simétricamente a cada lado de la línea media de la cara, por debajo de la *cavidad craneal*, por encima del *seno maxilar*, separadas de las *fosas nasales* por las masas laterales del *etmoides* y el *unguis*. Las *órbitas* son las estructuras óseas que las delimitan. Cada una de las cavidades orbitarias tiene la

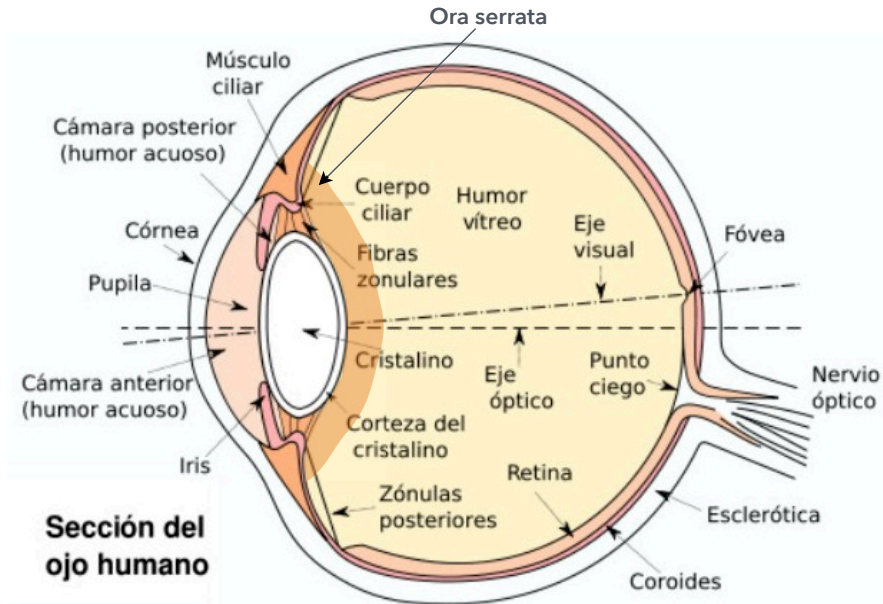


Figura 1.2: Representación esquemática del ojo. Figura tomada de es.wikipedia.org

forma de una pirámide cuadrangular hueca, cuya altura (desde la base al vértice) define un eje oblicuo en la dirección anterior-posterior y de fuera adentro, con una profundidad de 40 a 50 mm, y que se encuentra por detrás y por debajo del esfenoides. El ancho de la base es en término medio de unos 40 mm y su altura de cerca de 35 mm. La separación de las órbitas, al nivel de la base, es de aproximadamente 25 mm.

## 1.2. Retinoblastoma

El retinoblastoma (Rb) es un tumor maligno intraocular que se ubica en la retina y que constituye el cáncer intraocular más frecuente en la infancia. Se trata, no obstante, de una afección extraña, cuya incidencia es de 10 a 14 casos por millón en niños entre los 0 y 4 años de edad. En niños menores de 1 año, el Rb supone el 3% del total de casos de cáncer registrados. El 95% de los casos se diagnostican antes de los 5 años y dos tercios de estos casos se presentan antes de los 2 años de edad. La detección en edades más avanzadas, debida a un diagnóstico tardío, suele conllevar un pronóstico más precario [Agui07].

En el desarrollo de los Rb están involucrados dos tipos de genes que son susceptibles de diferentes mutaciones: los *oncogenes* y los *antioncogenes*; ambos participan en la regulación del crecimiento normal de la célula. De estos tipos de genes, uno de los más estudiados es el del retinoblastoma-1 (RB1), que está formado por 27 *exones* y que se localiza en el *cromosoma* 13. El gen RB1 codifica la proteína oncogénica Rb que es un regulador negativo de la proliferación celular y que está involucrada en la diferenciación y en la supervivencia de la célula.

El primer paso en la transformación de las células de la retina en células tumorales es la inactivación de uno de los dos *alelos* del gen RB1 [Bisw00]; la inactivación del segundo



de ellos, durante el desarrollo de la retina, conduce a un crecimiento celular desordenado que concluye en la formación del tumor [Frie86, Knud71].

El Rb ocurre de forma hereditaria (25 % a 30 %) o espontánea (70 % a 75 %). La enfermedad hereditaria se debe a la mutación del gen RB1 en células *germinales* y lleva asociada la presencia de antecedentes familiares positivos: los individuos portadores de la mutación tienen un riesgo del 50 % de transmitirla a su descendencia. En este caso, la enfermedad resulta ser *unilateral* (si se manifiesta en un solo ojo) con una frecuencia de entre el 20 % y el 30 %, o *bilateral* (si se evidencia en ambos ojos) en el 70 % al 80 % de los pacientes [Dona89]. Una de las características distintivas de la forma hereditaria es la *multifocalidad*, esto es, la presencia de más de un tumor en los ojos afectados.

La enfermedad espontánea surge de dos mutaciones separadas del gen RB1 dentro de la misma célula *somática* y suele presentarse *in utero*. Esta forma de la enfermedad no es hereditaria porque las células germinales no están involucradas y está acompañada de una baja probabilidad de multifocalidad y bilateralidad. De hecho, la mayoría de los pacientes con enfermedad unilateral presentan un Rb espontáneo, mientras que se presume que todos los niños afectados por un Rb bilateral son de carácter hereditario, aunque sólo un 20 % tiene un padre afectado.

La herencia de la mutación propicia un desarrollo muy temprano de la enfermedad. La edad media de diagnóstico es de 18 meses, siendo más precoz en los casos bilaterales (12 meses), que en los unilaterales (24 meses). Por otro lado, son muy poco frecuentes los casos diagnosticados en recién nacidos y a partir de los 5 a 6 años de edad, aunque se tiene conocimiento incluso de algún caso en adultos [Zaja98, Murp07, Sand88].

El Rb se denomina *intraocular* cuando se encuentra localizado en la retina y no se ha diseminado a los tejidos circundantes ni a otras partes del cuerpo; en caso contrario, cuando el cáncer se ha expandido más allá de los ojos, recibe el nombre de *extraocular*, pudiendo haberse quedado concentrado en los tejidos circundantes o migrado a otros órganos. El tumor es *recurrente* si vuelve a aparecer después de haber sido tratado.

Las manifestaciones del Rb dependen del estadio en que se diagnostica. En la mayoría de los casos, en un 70 % aproximadamente, se aprecia *leucocoria*, que se distingue por la aparición de un reflejo blanco en la *región pupilar*. El segundo indicio más común de Rb es el estrabismo (20 %). Otros síntomas que pueden acompañar al Rb son la *opacidad corneal*, la *heterocromía del iris*, el *hifema* y el *glaucoma*. En las fases iniciales, el tumor aparece como un tejido blanco o amarillento, que puede ser translucido u opaco, y que se encuentra localizado en el polo posterior del ojo sobre la retina (figura 1.3).

El diagnóstico del Rb se hace principalmente explorando el fondo del ojo con el oftalmoscopio indirecto, bajo anestesia general, aunque también se usan otros métodos diagnósticos como la ecografía o la resonancia magnética nuclear, así como el estudio enzimático y citológico del humor acuoso y la biopsia tumoral. No obstante, los avances más significativos se han dado en el campo de la genética, dado que es posible detectar portadores asintomáticos y realizar un diagnóstico prenatal en un alto porcentaje de casos.

La mejora habida en los métodos diagnósticos y terapéuticos disponibles y, particularmente, el diagnóstico precoz incrementan las cifras de supervivencia, que están alrededor del 90 % en países desarrollados.

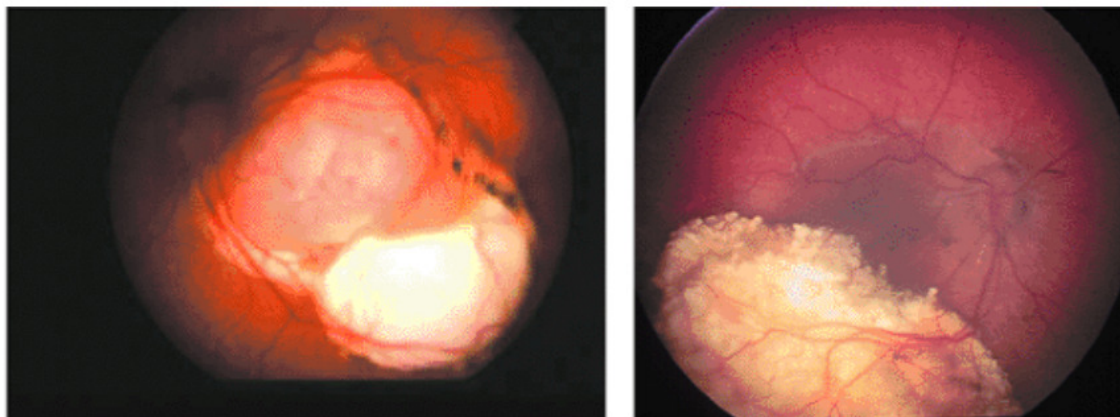


Figura 1.3: Apariencia de un retinoblastoma [Pere08].

### 1.3. Tratamientos para retinoblastoma

El tratamiento del Rb depende de factores tales como la edad del niño en el momento del diagnóstico, la extensión de la enfermedad dentro de los ojos, si es uni o bilateral, si se ha diseminado a otras partes del cuerpo, si existen antecedentes familiares, etc. y busca, en lo posible, no sólo la cura sino la preservación de la vista y la minimización de los efectos secundarios. Los tratamientos principales son la quimioterapia, la radioterapia y la enucleación. Otras posibilidades se basan en la *quimiorreducción subconjuntival*, como tratamiento inicial para reducir el tamaño del tumor, seguida de técnicas tales como la *fotocoagulación con láser*, la *crioterapia*, la *termoterapia*, la *quimiotermoterapia*, la *exenteración orbitaria* o la *braquiterapia*, que permiten el control tumoral final.

A continuación se resumen las características de los principales métodos utilizados en el tratamiento del Rb.

#### 1.3.1. Quimioterapia

La quimioterapia se usa con éxito para el tratamiento del Rb desde hace más de 50 años. Su principal efecto es producir, en tres sesiones, una reducción del volumen tumoral de alrededor del 50% [Abra10]. Sin embargo, se reportan en algunas ocasiones efectos secundarios relacionados con pérdidas de audición. Por ejemplo, Qaddoumi *et al.* [Qadd12] reportaron que el 21% de los niños que reciben quimioterapia en los primeros 6 meses de vida tienen un 33% de probabilidad de desarrollar discapacidad auditiva en los 5 años siguientes. Por su parte, Toral *et al.* [Tora06] sugirieron que el 100% de los niños tratados con quimioterapia desarrollan ototoxicidad. A pesar de estos problemas, hay investigadores que consideran la quimioterapia como una de las mejores primeras opciones para el tratamiento del Rb, pues sólo en unos pocos estudios se ha establecido su posible relación con la aparición de cánceres secundarios [Drap86, Schl04, Klei07, Mare08].

Aunque la administración de altas dosis de fármacos quimioterapéuticos en la retina sería curativa, no es posible llevarla a cabo dada la alta toxicidad que tiene asociada

[Abra10]. Por ello, actualmente, la quimioterapia para el tratamiento de Rb se imparte localmente, procurando no invadir otros órganos, por medio de técnicas como el depósito de gel [Mart08] o de polímeros sólidos [Carc10], el uso de catéteres miniatura adyacentes a la esclerótica [Abra99] o los sistemas de *iontoforesis* [Hayd04].

En mayo de 2006, el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center y el New York Presbyterian Hospital comenzaron la aplicación de la técnica conocida como *infusión superselectiva de quimioterapia en la arteria oftálmica* [Abra08, Brod09]. Consiste en insertar quirúrgicamente un catéter dentro de la arteria carótida por el lado del ojo a tratar, y llevarlo hasta la arteria oftálmica del ojo afectado. Una vez en esa situación se inyecta a través del catéter, el medicamento con alta concentración y con una velocidad baja para garantizar un flujo laminar dentro de la arteria. En el caso de Rb bilaterales se realiza el tratamiento del otro ojo en la misma sesión. Este procedimiento ha reemplazado al uso de quimioterapia sistemática en varias sesiones, a la enucleación y a la radiación como tratamientos iniciales [Abra10].

### 1.3.2. Técnicas de radioterapia

La radioterapia del Rb abarca tanto radioterapia externa como braquiterapia. La radioterapia externa utiliza haces de radiación ionizante que se dirigen desde el exterior del cuerpo del paciente hacia el tumor. Estos tratamientos se llevan a cabo con el uso de equipos de *cobaltoterapia*, aceleradores lineales de electrones o equipos de *protonterapia*.

La braquiterapia consiste en introducir fuentes radiactivas en el cuerpo del paciente a través de orificios naturales (o, en algunos casos, artificiales) y se ha venido usando como tratamiento para tumores intraoculares desde 1930 [Moor30]. Actualmente se usan placas con semillas de emisores de fotones de baja energía ( $^{125}\text{I}$ ,  $^{103}\text{Pd}$  y  $^{131}\text{Cs}$ ) o de emisores beta ( $^{106}\text{Ru}$  y  $^{90}\text{Sr}$ ) [Chiu12].

Estas placas se utilizan frecuentemente, en un 70 % de los casos, como tratamiento secundario posterior a un tratamiento primario fallido [Hern93, Shie93]. Amendola *et al.* [Amen89] aplicaron braquiterapia como tratamiento posterior a la radioterapia externa en el caso de tumores recurrentes o muy grandes. Encontraron que el 80 % de los pacientes presentaron un buen control tumoral y que el 20 % restante requirieron enucleación. Por su parte, Shields *et al.* [Shie93] utilizaron placas de radiación para el tratamiento de 91 casos de Rb residuales o recurrentes en los que la única alternativa era la enucleación. El control tumoral y la protección al globo ocular se alcanzó en el 89 % de los casos con dosis totales de 41 Gy.

La radioterapia externa es, en principio, un buen método terapéutico dado que el Rb es un tumor radiosensible. Sin embargo, se han reportado distintos efectos secundarios como alteraciones en el desarrollo óseo orbitario, *neuropatías ópticas*, *retinopatías*, *queratopatías*, *hiposecreción lagrimal* o *cataratas*. Por otro lado, la condición genética de algunos pacientes con Rb los hace susceptibles a desarrollar tumores malignos en otras partes del cuerpo cuando son sometidos a radiaciones ionizantes. Roarty *et al.* [Roar88] han estimado que la incidencia acumulada en 30 años de segundos tumores en Rb bilaterales es de

un 35 % en pacientes irradiados y de sólo un 6 % en aquéllos que no lo son. Otros estudios indican que el riesgo de tumores malignos secundarios en pacientes con Rb hereditario es del 16 % a 25 años [Mohn98], 38 % a 30 años [Smit89] y 51 % a 50 años [Wong97].

La protonterapia es una de las técnicas de radioterapia externa que se usa para el tratamiento de Rb. Emplea un haz lateral y aprovecha las ventajas inherentes a los haces clínicos de protones, reduciendo los volúmenes irradiados y, por lo tanto, minimizando los posibles efectos colaterales. Esto es posible gracias a las características que presenta el depósito de energía en el tejido que, en el caso de los protones, hace que los perfiles de dosis muestren, a una cierta profundidad, el denominado *pico de Bragg*. Este pico corresponde al máximo de dosis del perfil y la profundidad a la que aparece depende de la energía del haz y de la composición del tejido. La ventaja es que la dosis impartida es casi nula a profundidades mayores y muy reducida a profundidades más pequeñas. Por tanto, la eficiencia de la terapia estriba pues en ajustar la energía del haz de forma tal que el pico de Bragg aparezca a la profundidad a la que se localiza el tumor. La radioterapia fraccionada de protones se usa en el Harvard Cyclotron Laboratory (Cambridge, EE.UU.) y en el Massachusetts General Hospital (Boston, EE.UU.) desde 1976 [Kren05].

La radioterapia externa con haces de fotones o electrones para tratar Rb está indicada para tumores relativamente grandes, mayores de 15 mm<sup>2</sup> de base y 10 mm de altura o para tumores múltiples. Se prescriben dosis de 30 a 50 Gy que se imparten a razón de 2 Gy por fracción [Hung95, Toma95].

Uno de los requerimientos fundamentales asociados a la práctica de la radioterapia externa, especialmente en el caso de haces de fotones o electrones, es garantizar la protección de las estructuras de riesgo cercanas al tumor, como son, por ejemplo, la retina y las otras estructuras que componen el sistema visual y que son sensibles a la radiación. Ello obliga a que en los tratamientos para Rb con radioterapia externa quede garantizado que todas las estructuras normales no reciban dosis superiores a los valores umbral establecidos. Dosis altas de radiación a la órbita pueden producir *hipoplasia* y *deformación facial*; si el órgano sobreirradiado es la glándula lacrimal, puede aparecer el *síndrome de ojo seco*, que conlleva a la pérdida del ojo. Por su parte, el cristalino tiene una tolerancia en dosis de hasta 8 Gy, en una sesión de irradiación única, y de hasta 12 Gy, para tratamientos fraccionados. Por lo tanto, en un tratamiento estándar de Rb, existe riesgo de desarrollar cataratas. Un tratamiento ideal con radioterapia externa conllevaría por tanto una irradiación homogénea de la retina, que evite su subdosificación y, simultáneamente, la protección de los cristalinos, las órbitas y las glándulas lacrimales.

Durante algún tiempo, los pacientes con Rb fueron tratados con equipos de ortovoltaje, con haces de fotones de unos cientos de keV de energía. En ese caso, la interacción de los fotones con los distintos materiales está dominada por el efecto fotoeléctrico y la máxima absorción de energía ocurre en aquellos tejidos que incluyen elementos de número atómico relativamente alto, como es el caso del calcio. Era, por tanto, el hueso el tejido en el que se depositaba gran parte de la energía transferida por la radiación, impidiendo, posteriormente, el crecimiento normal del mismo. Aumentando la energía de los fotones a 4 – 6 MV, el mecanismo de interacción predominante es el efecto Compton, con independencia del número atómico del material involucrado y, como resultado, se encuentra que la hipoplastia ósea es significativamente menor cuando se usan estos haces [Pere08].

Reisner *et al.* [Reis07] recopilaron 14 técnicas de radioterapia externa con fotones y electrones y compararon las dosis depositadas tanto en el tejido normal como en el tumoral para cada una de ellas. Las técnicas de tratamiento analizadas fueron:

1. Colimación lateral con fotones de 6 MV [McCo89, Blac96].
2. Campo lateral en forma de “D” con fotones de 6 MV y fijación del ojo con lentes de vacío [Schi83].
3. Campo lateral en forma de “D” con electrones de 20 MeV [Cass69].
4. Campo lateral medial oblicuo con ángulo de 30° con fotones de 6 MV [Rees76].
5. Campos lateral y anterior con fotones de 6 MV y pesos 4.5:1, con una lente central divergente [Weis75].
6. Campo lateral en forma de “D” con electrones de 18 MeV y campo anterior con fotones de 6 MV y pesos 4:1 [Haye85].
7. Campo superior oblicuo con fotones de 6 MV y cuña dinámica [Schi83].
8. Campo lateral en forma de “D” con fotones de 6 MV y campo anterior con electrones de 12 MeV y pesos 4:1 [Abra81].
9. Campo lateral en forma de “D” con electrones de 15 MeV y campo anterior con electrones de 9 MeV [AlBe92].
10. Campo lateral con electrones de 20 MeV y campos oblicuo inferior y superior con fotones de 6 MV y cuña dinámica [McCo88].
11. Campos medios y laterales con electrones de 9 MeV y ángulo del cabezal (gantry) a 26° del eje del nervio óptico con protección en los cristalinos [Stee97].
12. Tres pares de arcos con fotones de 6 MV y protección de los cristalinos [Chin88].
13. Tres arcos no-coplanares con fotones de 6 MV y colimador no circular [Corm98].
14. Cuatro campos no coplanares usando radioterapia de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés: *Intensity Modulated Radiation Therapy*) [Reis07].

Cabe señalar que, en general, las técnicas de irradiación frontal tienen la desventaja de que irradian la porción de tejido normal por donde se proyecta el haz de radiación, mientras que las técnicas de irradiación lateral permiten reducir el volumen de tejido cerebral irradiado.

Para establecer las comparaciones necesarias entre las diferentes técnicas que analizaron, Reisner *et al.* normalizaron las distribuciones de dosis en varios puntos de interés como el centro del polo posterior de la retina (dado que es en esa zona donde hay riesgo de desarrollar Rb), el centro geométrico del cristalino y los puntos situados a ambos lados

de la ora serrata (ver figura 1.2). De este análisis, Reisner *et al.* concluyeron que las únicas técnicas en las que se alcanzaba una dosis terapéutica en la retina (un mínimo de 45 Gy) eran las números 2, 3, 6, 9, 10 y 14. La número 11 resultaba en una sobredosificación de la retina y las restantes en dosis insuficientes. Las únicas técnicas que respetaban la dosis crítica en el cristalino (menos de 12 Gy) eran las técnicas números 1 y 2 de la lista anterior. Por lo tanto, la técnica de Schipper (2) es la única de la lista que cumple con ambos criterios.

## 1.4. Técnica de Schipper

Schipper [Schi83] desarrolló, en el Utrecht Retinoblastoma Centre (Holanda), una técnica de radioterapia externa de irradiación lateral para tratamientos de Rb con el objetivo de garantizar una dosis de radiación uniforme a toda la retina, con la máxima protección de los cristalinos, lo que cobra especial importancia cuando el Rb es bilateral y ambos ojos son irradiados.

El tratamiento implicaba impartir al tumor una dosis de 45 Gy, en 15 fracciones de 3 Gy cada una, a razón de 3 fracciones por semana. Se llevaba a cabo con haces de fotones de 6 y 8 MV, generados en aceleradores lineales de electrones, y usando un campo de radiación lateral en forma de “D” de  $26 \times 32 \text{ mm}^2$ ; en el caso de los neonatos el campo se reducía a  $20 \times 26 \text{ mm}^2$ . La forma del campo estaba diseñada para incluir la retina completa y 10 mm del nervio óptico anterior, mientras que se protegía la estructura anterior sensible del ojo, particularmente los cristalinos. La figura 1.4 muestra un esquema de la proyección de este campo de radiación sobre el paciente.



Figura 1.4: Representación esquemática de la proyección del campo en forma de “D” [Schi83].

La colimación de los campos se conseguía interponiendo entre el haz y el paciente un bloque de 11 cm de espesor y 17 cm de largo con una abertura en forma de “D” que permitía definir la forma del campo. La alineación y posicionamiento exacto del ojo en el haz de radiación se llevaba a cabo mediante la fijación indirecta del ojo al

colimador a través de lentes de vacío que se fijaban a cada ojo en posición central. Una vez inmobilizado, el ojo se situaba en el isocentro (punto ubicado a 100 cm de la fuente de radiación) con el fin de facilitar que el haz de radiación pudiese ser dirigido desde cualquier ángulo sin cambiar la posición de aquél. En aquellos casos en los que el ojo que no estaba siendo tratado había sido enucleado, el haz se dirigía en ángulo recto respecto de la dirección anterior-posterior; en caso contrario, la incidencia del haz era oblicua, con un ángulo de entre  $35^\circ$  y  $45^\circ$ . La irradiación simultánea para Rb bilaterales requería la fijación de ambos ojos y la aplicación alterna de campos laterales opuestos, ubicando en el isocentro el ojo más cercano al colimador [Schi83].

Cuando los fotones de alta energía inciden en la interface aire-tejido, se presenta el fenómeno de *build-up*. Este efecto es causado por la dispersión hacia adelante de los electrones secundarios en los primeros milímetros de tejido, generando una pérdida de equilibrio electrónico y un incremento en el depósito de energía en profundidad. Como resultado, las lesiones superficiales pueden ser subdosificadas. El equilibrio electrónico puede restaurarse interponiendo un *bolus*, esto es una pieza de material dispersivo, entre el haz de radiación y la piel del paciente. Schipper utilizaba un bloque de plexiglás de 8 mm de espesor que cubría todo el campo de radiación, observando que cuánto más cerca estaba el bolus de la piel, mejor resultaba el equilibrio electrónico.

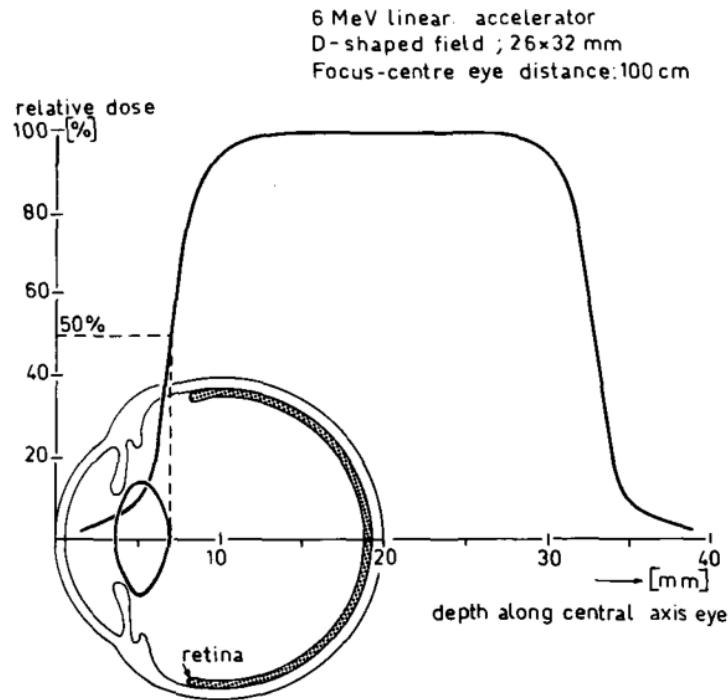


Figura 1.5: Perfil de dosis a lo largo del eje anterior-posterior del ojo [Schi83].

La figura 1.5 muestra el perfil transversal, a lo largo del eje anterior-posterior del ojo, obtenido por Schipper para un haz de fotones de 6 MV, usando el campo de  $26 \times 32 \text{ mm}^2$ , con una distancia desde la fuente del haz hasta la superficie ocular de 98 cm y a una profundidad de 2 cm (el isocentro se encontraba dentro del ojo) [Schi83]. En este caso el

haz de radiación se alineaba de forma tal que el segmento posterior del cristalino recibía una dosis igual al 50 % del máximo de dosis del perfil. En esa situación la pupila, la cámara anterior y la córnea, ubicadas en el eje anterior–posterior, se irradiaban en la zona de la penumbra y recibían una dosis que cae hasta valores inferiores al 10 % de la dosis máxima en el caso de la córnea. Por otro lado, la retina quedaba cubierta por el máximo de dosis del perfil, lo que aseguraba un buen control tumoral.

La técnica de Schipper supuso ciertas ventajas frente a otro tipo de tratamientos con fotones o electrones. Esencialmente, las estructuras críticas del ojo anteriores a la retina recibían dosis inferiores a las máximas establecidas para estos órganos y la porción de volumen cerebral irradiado era notablemente inferior. Existía riesgo de que el paciente desarrollase cataratas (un problema que hoy día puede considerarse menor en este contexto) cuando era necesario incluir una porción del cristalino en el campo de tratamiento.

## 1.5. Técnica del Universitätsklinikum Essen

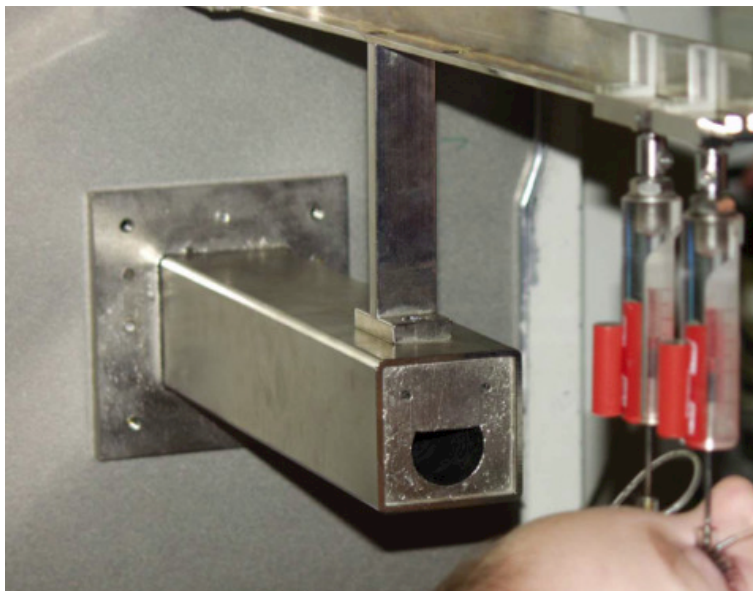
Los pacientes con Rb han sido tratados en el Universitätsklinikum Essen durante más de 30 años empleando la técnica de irradiación lateral de Schipper con algunas modificaciones propias. Entre ellas cabe destacar la definición de dos tamaños de campo diferentes a los propuestos originalmente por Schipper y el diseño de un colimador específico fabricado en acero y cerrobend. En el Universitätsklinikum Essen no se usan bolus y los campos de irradiación corresponden a ángulos de  $90^\circ$  y  $270^\circ$  respecto al eje anterior-posterior del ojo, es decir, que no se hacen campos oblicuos. En la actualidad, la radioterapia externa se usa en Essen como terapia de salvamento aunque en el pasado se usó como tratamiento primario.

Gracias a la experiencia acumulada los pacientes son tratados de forma sistemática con planificaciones basadas en la dosimetría en maniquí de agua. No se llevan a cabo planificaciones con programas comerciales convencionales. Las razones para ello son tres. En primer lugar, la dificultad de los planificadores comerciales genéricos para proporcionar una dosimetría lo suficientemente precisa en este tipo de tratamientos. En segundo lugar, la necesidad de reducir la dosis de radiación dada al cerebro de los pacientes por lo que no se les somete a tomografía axial computarizada previa. Finalmente, el hecho de que los ojos de los niños con edades comprendidas entre 6 y 24 meses tienen un tamaño similar; en general, su longitud en el eje anterior-posterior oscila entre 18 y 19 mm y la distancia entre la superficie frontal de la córnea y el polo posterior del cristalino es de aproximadamente 7 mm, siendo por tanto la longitud del humor vítreo de unos 11 a 12 mm.

Los campos en forma de “D” que se utilizan en Essen tienen dimensiones de  $5.2\text{ cm}^2$  para niños mayores de 6 meses y  $3.1\text{ cm}^2$  para neonatos. Estos campos cubren las dimensiones del ojo, garantizando la irradiación de toda la superficie de la retina, protegiendo la estructura anterior sensible del ojo, particularmente el cristalino. La distancia del colimador de Rb al isocentro del acelerador es de 17 cm y la distancia entre el eje central y el segmento recto del colimador es la misma para cualquiera de los dos tamaños de campo. La alineación y posicionamiento del ojo en el haz de radiación se hace con las lentes de



vacío como se sugiere en la técnica original de Schipper. Las lentes son acopladas a través de un soporte al aplicador del colimador como se ve en la figura 1.6.



*Figura 1.6: Paciente tratado en Essen con la técnica de Schipper modificada.*

El riesgo de tumores secundarios depende en parte de la dosis prescrita y de la dosis suministrada al tumor. Actualmente no existen métodos que permitan conocer con certeza la dosis que recibe el volumen blanco por lo que la simulación MC constituye una importante herramienta para la verificación de las dosis impartidas, lo que puede redundar en una reducción de la probabilidad de ocurrencia de esos tumores secundarios o de daños al tejido normal circundante al tumor.

Por otra parte, es conveniente tener un estudio dosimétrico detallado de la técnica para tratamientos de Rb puesto que serviría de base en caso de que fuera necesario cambiar la tecnología asociada al linac, situación en la cual la experiencia empírica que se tiene sería insuficiente para afrontar nuevos tratamientos.

## Capítulo 2

# SIMULACIÓN MONTE CARLO

El transporte de radiación en la materia es un proceso en el que las partículas que conforman dicha radiación penetran en un medio material, sufren algunas interacciones y transfieren energía al medio a través de mecanismos de interacción radiación–materia que son propios del tipo de partícula incidente y de su energía inicial, así como de las características del medio material.

En principio, la ecuación de transporte de Boltzmann permite abordar el problema del transporte de radiación en la materia, pero sólo tiene solución analítica para casos simples, en configuraciones geométricas infinitas o semi-infinitas. Cuando la geometría del problema incluye varios elementos finitos, incluso con formas sencillas, su resolución analítica resulta inviable.

A finales de la década de los 50, se empezó a utilizar una poderosa herramienta numérica: la simulación Monte Carlo (MC). El término había sido introducido a principios de los 40 por científicos de Los Alamos, para designar una clase de métodos numéricos que se basa en el uso de números aleatorios y que está especialmente indicada para resolver problemas de carácter estocástico.

### 2.1. El código PENELOPE

El transporte de radiación en un medio material es uno de esos problemas estocásticos en los que la aleatoriedad juega un papel relevante. Por ello se han desarrollado varios códigos MC de propósito general con el objetivo de simular el proceso para intervalos de energía amplios (desde algunos cientos de eV hasta GeV), medios materiales arbitrarios y geometrías complejas. Algunos de estos códigos, como Electron Gamma Shower (EGS [Nels85] y EGSnrc [Kawr00a]), Monte Carlo *N*-Particle (MCNPX [Wate02] y MCNP6 [Goor13]) y GEometry ANd Tracking (GEANT [Brun94] y Geant4 [Agos03]) permiten simular el transporte de electrones, fotones y positrones; los códigos MCNP y GEANT pueden simular también protones, neutrones y otras partículas más pesadas.

Entre estos códigos de propósito general se encuentra PENELOPE [Salv09, Salv11], que es el que se utiliza en este trabajo. PENELOPE es el acrónimo de PENetration and Energy LOSS of Positrons and Electrons. Permite simular el transporte acoplado de electrones, fotones y positrones con energías entre 100 eV y 1 GeV. PENELOPE está formado por varios paquetes de subrutinas, escritas en lenguaje FORTRAN 77. Uno de ellos es PENGEOm que permite construir las geometrías de simulación utilizando superficies cuádricas convenientemente organizadas. Para llevar a cabo una simulación con PENELOPE es necesario un programa principal. En la propia distribución de PENELOPE pueden encontrarse dos de estos programas principales: PENMAIN y PENCYL.

PENEASY [Semp11] es otro programa principal, independiente, que puede descargarse de <http://inte.upc.edu/dowloands> y que es el que se utiliza en este trabajo. El código PENEASY proporciona al usuario un conjunto de ficheros de salida que contienen información sobre distribuciones espaciales de dosis, espectros de energía, etc. Las simulaciones con PENEASY requieren como mínimo de tres tipos de ficheros de entrada:

- un fichero de configuración, que define las características de la fuente y los parámetros de transporte de radiación y que especifica los ficheros de salida de resultados;
- un fichero de geometría, en el que se describe la geometría de la simulación mediante superficies cuádricas definidas de acuerdo a la sintaxis de PENGEOm, y
- los ficheros de materiales, que contienen las secciones eficaces que describen la interacción de la radiación con los distintos materiales usados en la geometría de la simulación.

En PENELOPE no se considera la estructura molecular de los materiales, de manera que sólo se simulan sólidos amorfos, líquidos o gases que se describen como mezclas de átomos en las proporciones adecuadas. Los ficheros de material se generan mediante un programa fuente llamado `material`, que los crea a partir de su composición estequiométrica y su densidad. El usuario puede optar bien por introducir la información necesaria, o bien por utilizar una base de datos que contiene la información correspondiente a 280 materiales, tomada de NISTIR 4999 [Berg05].

PENEASY puede utilizar también como fuente de radiación lo que se denomina un *espacio de fases* (PSF, del inglés *phase-space file*). Se trata de un archivo que guarda información referente al tipo de partícula y a su energía, posición, dirección de movimiento y peso estadístico (definido más adelante) para todas las partículas incidentes en un determinado cuerpo de la geometría, normalmente un plano virtual perpendicular al eje principal de radiación.

El método MC permite simular las trayectorias de las partículas en la geometría de simulación, desde un estado inicial, determinado por los valores de las variables asociadas a su posición, dirección de movimiento y energía cinética, hasta un estado final definido por nuevos valores de esas variables. Las trayectorias están caracterizadas por el camino libre medio de las partículas en los distintos materiales que conforman la geometría.

Las interacciones sufridas por las partículas dentro del medio material se muestrean de acuerdo a las distribuciones de probabilidad derivadas de las secciones eficaces de los mecanismos de interacción posibles para el tipo de partícula, su estado y el material concreto en el que se encuentre. Como resultado de ese muestreo se obtienen los parámetros que caracterizan el cambio en el estado de la partícula tras la interacción: la pérdida de energía, el cambio en la dirección de movimiento y, eventualmente, el estado de otras posibles partículas que puedan producirse.

Las partículas se simulan hasta que escapan de la geometría o su energía es menor que una energía de absorción,  $E_{\text{abs}}$ , por debajo de la cual son absorbidas localmente en el material correspondiente y no siguen simulándose. Las  $E_{\text{abs}}$  son definidas por el usuario para cada tipo de partícula y cada material presente en la geometría de simulación.

Se denominan partículas *primarias* aquéllas que se emiten desde la fuente de radiación y *secundarias* las que se generan como resultado de una interacción. La simulación de una partícula primaria y todas sus secundarias descendientes recibe el nombre de *historia*.

El código PENELOPE incorpora los procedimientos adecuados para tener en cuenta las partículas secundarias que son producidas en los distintos tipos de interacción, a saber: colisiones inelásticas y emisión bremsstrahlung, en el caso de electrones y positrones, aniquilación de positrones y producción de pares, dispersión Compton y efecto fotoeléctrico para fotones. Además se tienen en cuenta los rayos X característicos y los electrones Auger que se producen en estos dos últimos mecanismos por vacantes en las capas electrónicas de los correspondientes átomos [Salv09, Salv11].

La estimación de las magnitudes de interés (distribuciones de dosis o espectros de energía, por ejemplo), requiere acumular la contribución de cada historia a esas magnitudes en una región de la geometría de simulación. Para ello se define el *vóxel* de almacenamiento que es un paralelepípedo de unas ciertas dimensiones y que, por norma general, está constituido por un único material de densidad homogénea. Esas dimensiones condicionan el valor de las energías de absorción, que deben ser seleccionadas de forma tal que el alcance de las partículas con esa energía umbral sea menor que el tamaño del vóxel.

Debido a la naturaleza estocástica del propio método, todas las estimaciones que se llevan a cabo mediante simulaciones MC tienen asociada una incertidumbre estadística que puede reducirse a expensas de incrementar el número de historias simuladas o utilizar las denominadas *técnicas de reducción de varianza* (que se describen más adelante).

Los modelos de interacción utilizados en los códigos MC de propósito general pierden precisión para energías inferiores a 1 keV ya que, para tales energías, las secciones eficaces diferenciales empiezan a depender del estado de agregación de la materia. En concreto, para electrones y positrones, cuando la longitud de onda de de Broglie,  $\lambda_B \simeq (150 \text{ eV}/E)^{1/2} \text{ \AA}$ , es mayor o igual que el espaciado interatómico (aproximadamente  $2 \text{ \AA}$ ), la dispersión coherente por múltiples centros es apreciable, lo que conlleva que la “trayectoria de la partícula” deje de tener sentido físico. Por lo tanto, para esas energías los resultados de la simulación deben ser considerados únicamente de forma cualitativa.

### 2.1.1. Parámetros de simulación

La simulación del transporte de fotones es sencilla en comparación con la de partículas cargadas. Ello se debe a que el número de eventos de interacción que un fotón sufre antes de ser absorbido es relativamente pequeño puesto que los fotones se absorben después de generar un par electrón-positrón, cuando se produce un efecto fotoeléctrico tras unas pocas interacciones Compton (del orden de 10), cuando su energía es menor que la energía de absorción elegida por el usuario o cuando escapan de la geometría de simulación. Esto permite que la simulación de los fotones se pueda llevar a cabo en forma *detallada*, la cual consiste en simular, cronológicamente, todas y cada una de las interacciones que sufre la partícula. Es importante señalar que la simulación detallada lleva a una solución idéntica, dentro de la incertidumbre estadística, a la que se obtendría resolviendo la ecuación de transporte de Boltzmann.

La simulación de electrones y positrones es más lenta que la de fotones en la medida en que, en cada interacción, ceden sólo una parte muy reducida de su energía; como consecuencia de ello, si se trata de partículas de alta energía, del orden de los MeV, sufrirán un elevado número de colisiones antes de ser absorbidas por el medio. Así por ejemplo, un electrón de 30 MeV moviéndose en aluminio pierde, en promedio, unos 30 eV por colisión y, por lo tanto, sufrirá alrededor de  $10^6$  interacciones antes de ser absorbido. Cuanto más grande sea el número atómico del medio, mayor será el número de colisiones experimentadas por el electrón y menor la pérdida media de energía en cada una. En tales circunstancias, la simulación detallada de las partículas cargadas sólo es viable cuando sufren un número reducido de interacciones (unos pocos cientos), lo que ocurre sólo si su energía cinética es pequeña, del orden de algunas decenas de keV, o si el medio material que atraviesan es muy delgado, comparable con el camino libre medio de las mismas. Para energías iniciales altas (del orden de los MeV) o materiales de espesores considerables, la simulación detallada requiere de tiempos de cálculo muy grandes (varias semanas) para reducir la incertidumbre estadística a valores aceptables.

Por ello, en PENELOPE, la simulación del transporte de electrones y positrones se realiza por medio de un procedimiento *mixto*. Las interacciones *duras*, es decir, aquellas con ángulos de dispersión  $\theta$  y/o pérdidas de energía  $W$  más grandes que ciertos valores umbral preseleccionados,  $\theta_C$  y  $W_C$ , son simuladas en detalle. Las colisiones que verifican que  $W < W_C$  y  $\theta < \theta_C$  se clasifican como *blandas* y son descritas por medio de aproximaciones basadas en teorías de dispersión múltiple, que permiten simular el efecto global de un gran número de eventos de interacción. Las aproximaciones que requiere esta metodología pueden introducir algunos errores sistemáticos que se ponen de manifiesto en una dependencia de los resultados de la simulación con la distancia fijada entre eventos de interacción, distancia que resulta especialmente crítica en la vecindad de una interfase entre medios diferentes [Berg63, Salv09].

El algoritmo de transporte de electrones y positrones es controlado en PENELOPE mediante cuatro parámetros que rigen la velocidad y precisión de la simulación:  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $W_{CC}$  y  $W_{CR}$ .  $C_1$  y  $C_2$  se refieren a colisiones elásticas y están limitados al intervalo [0-0.2];  $C_1$  da la desviación media angular,  $C_1 = \langle 1 - \cos \theta \rangle$ , debida a una colisión elástica dura y

a todas las colisiones blandas que la preceden y  $C_2$  representa el valor máximo permitido para la pérdida de energía media fraccionaria entre dos interacciones duras.

Por otra parte,  $W_{CC}$  y  $W_{CR}$  son los valores umbral de la energía para distinguir entre interacciones duras y blandas en el caso de colisiones inelásticas y emisión de fotones de bremsstrahlung, respectivamente.

Existe otro parámetro, además de los cuatro mencionados,  $s_{\max}$ , que limita el tamaño máximo de los pasos de simulación entre interacciones. Este parámetro es fundamental cuando en la geometría de simulación hay elementos de dimensiones pequeñas, en la dirección de propagación del haz dentro del material, comparadas con el camino libre medio. Fijando un valor adecuado, de alrededor de 1/10 de la longitud de la trayectoria esperada en el material (la cual puede estimarse mediante el espesor del cuerpo donde se mueve la partícula), se consigue una descripción correcta del transporte a través de esos elementos geométricos, puesto que se asegura que, en promedio, habrá un número estadísticamente suficiente de interacciones (más de  $\sim 10$ ) a lo largo de la trayectoria de la partícula en el cuerpo en cuestión. En PENELOPE, el valor de  $s_{\max}$  está limitado como máximo a cuatro veces el camino libre medio entre eventos duros consecutivos,  $\lambda_T^{(h)}$ . Por lo tanto, para cuerpos de espesores grandes (más gruesos que  $15\lambda_T^{(h)}$ ), el número promedio de eventos a lo largo de cada trayecto está por encima de unos 20 y no es necesario limitar la longitud de paso, pudiendo usarse  $s_{\max} = 10^{35}$  cm o cualquier otro valor arbitrariamente grande.

### 2.1.2. Técnicas de reducción de varianza

La elección de los parámetros de transporte determinan la *eficiencia* de la simulación, que se define como:

$$\epsilon = \frac{1}{T\sigma_{\text{rel}}^2}, \quad (2.1)$$

donde  $T$  es el tiempo de simulación y  $\sigma_{\text{rel}}$  es la incertidumbre relativa asociada a los resultados que se estima en función de la desviación estándar de los mismos. Aunque la desviación estándar (o la incertidumbre) disminuyen al aumentar el número de historias simuladas  $N$ , la eficiencia de la simulación no cambia significativamente puesto que  $N\sigma_{\text{rel}}^2$  y el tiempo promedio de simulación por historia  $T/N$  son casi constantes.

La incertidumbre puede disminuirse también en la medida en que se empleen las llamadas *técnicas de reducción de varianza*, que son procedimientos que, además, optimizan la eficiencia de la simulación. Entre las técnicas de reducción de varianza más utilizadas cabe mencionar el *interaction forcing* [Salv11], el *particle splitting* y la *ruleta rusa* [Jenk88, Salv11], el *rotational splitting* [Brua10], el *range rejection* [Jenk88] y las *movable skins* [Brua09b], la *weight window* [Boot85] y la *electron history repetition* [Kawr00b, Seco13].

Algunas de estas técnicas de reducción de varianza hacen uso en su aplicación de una cantidad llamada *peso estadístico*,  $w$ , que determina la contribución de una partícula a los estimadores estadísticos de la magnitud de interés. Las partículas primarias tienen

inicialmente, cuando son emitidas desde la fuente, un peso estadístico  $w = 1$ . Las partículas secundarias tienen el mismo peso estadístico de la partícula que las generó. Muchas técnicas de reducción de varianza cambian el peso estadístico de las partículas afectadas por ellas y de las descendientes, incrementándolo o disminuyéndolo según sea el caso.

Las técnicas de reducción de varianza utilizadas en este trabajo son las siguientes:

1. *Interaction forcing.*

Consiste en incrementar la probabilidad de interacción del proceso de interés, logrando que las interacciones forzadas ocurran con mayor frecuencia que en los procesos reales. El incremento de probabilidad se logra sustituyendo el camino libre medio del evento real,  $\lambda$ , por un camino libre medio reducido, más corto, asociado a la interacción forzada,  $\lambda_f$ , usándose la distribución exponencial con este camino libre medio reducido para sortear la longitud del salto de la partícula hasta la siguiente interacción. Esto es equivalente a incrementar la probabilidad de interacción por unidad de longitud de camino del proceso de interés en un factor  $\mathcal{F} = \lambda/\lambda_f > 1$ . Las distorsiones introducidas en la simulación por las interacciones forzadas se pueden corregir si se tiene en cuenta lo siguiente [Salv09, Salv11]:

- El peso estadístico asociado a las partículas producidas en la interacción forzada de una partícula con peso estadístico  $w$ , está dado por  $w_s = w/\mathcal{F}$ . Las partículas secundarias generadas en interacciones no forzadas mantienen el mismo peso estadístico que aquéllas que las generaron.
- Las interacciones forzadas son simuladas hasta determinar la pérdida de energía y la posible emisión de partículas secundarias, pero las variables de estado (energía y dirección de movimiento) de las partículas que sufren una interacción forzada son alteradas con probabilidad  $1/\mathcal{F}$ .
- La energía depositada por aquellas partículas que resultan de las interacciones forzadas de una partícula con peso  $w$  tiene un peso  $w_E = w/\mathcal{F}$ . En el caso de interacciones no forzadas  $w_E = w$ .

2. *Particle splitting.*

Esta técnica busca incrementar el flujo de radiación hacia la región de interés, en este caso la región donde se pretende evaluar la distribución de dosis. El *particle splitting* consiste en transformar una partícula, con peso estadístico inicial  $w$ , en un número  $S > 1$  de partículas idénticas con peso estadístico  $w/S$  en el mismo estado [Jenk88, Salv09, Salv11]. Como las contribuciones de estas  $S$  partículas a las magnitudes de interés están correlacionadas, la simulación se continúa con una de ellas y las  $S - 1$  restantes se consideran como partículas secundarias de la misma historia, para asegurar una evaluación correcta de las incertidumbres estadísticas. Si esas correlaciones se ignoran se produciría una subestimación de la incertidumbre.

3. *Rotational splitting.*

Esta técnica es una variante del *azimuthal splitting* [Bush07], que puede aplicarse en el caso de que el haz de radiación y la geometría presenten simetría cilíndrica (lo

que ocurre en la parte fija de los aceleradores lineales utilizados en radioterapia). Cuando a una partícula se le aplica el *rotational splitting* [Brua10], se genera un cierto número  $R$  de réplicas y cada una de ellas se rota alrededor del eje central del haz de manera que el ángulo azimutal de cada una de las réplicas difiere del de las dos vecinas en una cantidad constante de  $2\pi/R$ . En la técnica original, ese ángulo azimutal se muestrea de acuerdo a la distribución uniforme correspondiente, así que el uso de ángulos constantes permite un cálculo más rápido de cada historia y disminuye la variabilidad estadística en las magnitudes estimadas.

#### 4. *Movable skins.*

En esta técnica, las capas superficiales, encaradas al haz, de las estructuras de colimación con número atómico alto de un acelerador lineal, se diferencian geométricamente de las regiones internas de los mismos. Esas capas externas se denominan *skins* y los electrones que llegan a ellas se simulan de forma análoga (sin reducción de varianza). Por el contrario, en las regiones internas, las *nonskins*, se establecen energías de absorción arbitrariamente altas, de manera que la simulación de los electrones que alcanzan esas regiones en su trayectoria se acorta significativamente. Con ello se pretende tener en cuenta que cuando los electrones profundizan lo suficiente en un colimador su probabilidad de volver a salir de él es muy reducida [Brua09b].

Dado que los parámetros de transporte,  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $W_{CC}$ ,  $W_{CR}$  y  $s_{\max}$ , y las energías de absorción tienen una gran influencia sobre la eficiencia de la simulación, el establecimiento de valores adecuados para ellos puede considerarse como una técnica de reducción de varianza en sí misma.

## 2.2. Geometrías de las simulaciones

Como se indica en la Introducción, este trabajo está dirigido al estudio dosimétrico de los campos pequeños que se utilizan para la radioterapia externa del Rb en el Universitätsklinikum Essen (Alemania). Allí, este tipo de tratamientos se lleva a cabo con un acelerador Varian 2100 C/D que opera con haces de fotones con una energía nominal de 6 MV. La figura 2.1 muestra una imagen de la geometría del cabezal de ese acelerador simulada con PENGEO/PENELOPE. Consta de un blanco de tungsteno que descansa sobre un plato de cobre, al que sigue un colimador primario cónico, también de tungsteno. El haz atraviesa a continuación la ventana de berilio, el filtro aplanador, que está hecho de cobre, la cámara de ionización de referencia, un colimador secundario de plomo y las mandíbulas de tungsteno, que delimitan el campo en las direcciones  $x$  e  $y$ . Finalmente, se muestra la bandeja de sujeción usada para acoplar el colimador para Rb.

La parte del cabezal que va desde el blanco hasta el colimador secundario se denomina *segmento superior* y no varía para una energía nominal y modo de operación (electrones o fotones) dados, siendo por tanto independiente del paciente. Este segmento contiene un carrusel sobre el cual están montados los filtros aplanadores y las láminas de dispersión que cambian según se elija la energía nominal y el modo de operación. El *segmento inferior*,



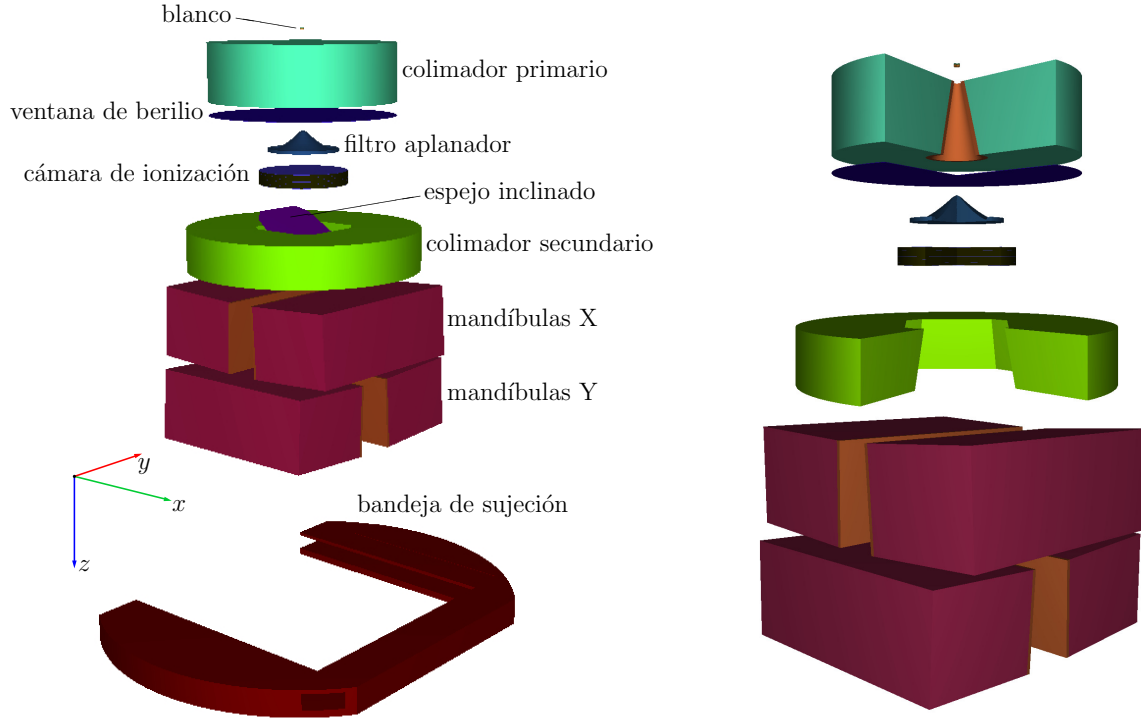


Figura 2.1: Esquema de la geometría del cabezal del acelerador Varian Clinac 2100 C/D utilizada en nuestras simulaciones. La figura de la derecha muestra la vista interna del segmento superior del acelerador. Se han eliminado el espejo inclinado, para facilitar la visión del interior del colimador secundario, y la bandeja de sujeción, porque la escala es diferente de la usada en la figura de la izquierda.

que incluye desde las mandíbulas X hasta la bandeja de sujeción, es el que define el campo de radiación y es diferente para cada paciente. En este caso, todas las simulaciones realizadas tienen en común el segmento superior por lo que se generó un PSF al final del mismo, justo a la salida del colimador secundario, que se utiliza como fuente para las siguientes simulaciones.

La geometría utilizada en la simulación del acelerador lineal se ha construido con el código PENEASYLINAC [Brua09a, Semp11]. Este código genera los ficheros de entrada necesarios para simular con PENELOPE aceleradores Varian de acuerdo con la documentación MC distribuida por esta compañía. En el caso de los aceleradores de la serie Varian 2100, los colimadores primario y secundario se han modificado de acuerdo a las especificaciones dadas en el artículo de Chibani y Ma [Chib07]. A partir del tipo concreto de acelerador, el modo de irradiación (electrones o fotones), la energía nominal del haz, el campo de irradiación y el tipo y la posición de los dispositivos de colimación adicionales (tales como colimadores multiláminas o aplicadores de electrones), y usando una base de datos de componentes modulares de aceleradores Varian, PENEASYLINAC produce los ficheros de materiales, el fichero de configuración para PENEASY y el fichero de geometría en el que se describe el acelerador. La calidad de las geometrías de aceleradores Varian producidas por PENEASYLINAC se ha comprobado comparando los perfiles

de dosis simulados que se obtienen a partir de esas geometrías con datos experimentales [Brua09a, Semp11, Isam10, Brua12].

El sistema de coordenadas se ha elegido de manera que el punto  $(0, 0, 0)$  se sitúa en el centro de la cara superior del blanco. El eje  $z$  coincide con el eje central del haz de radiación, definiendo su sentido de propagación el sentido positivo  $z > 0$ . El isocentro corresponde al punto de coordenadas  $(0, 0, 100 \text{ cm})$ . El cabezal del acelerador puede rotar alrededor del isocentro. El ángulo de rotación se elige de forma que el valor 0 corresponde con el cabezal en posición vertical, tal y como se muestra en la figura 2.1. Ésta es la posición en la que se han realizado las medidas experimentales que se muestran a lo largo de esta memoria. Los ángulos de rotación  $\pm 90^\circ$  corresponden al cabezal en posición horizontal de tratamiento (ver figura 2.2).

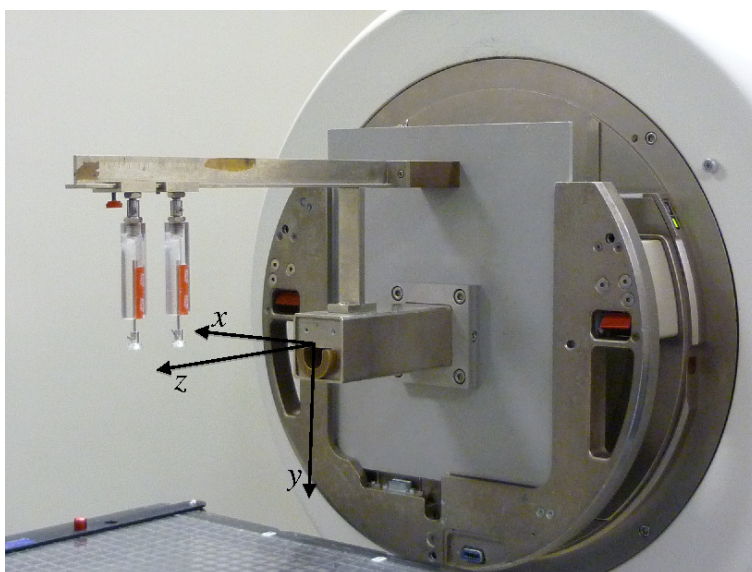


Figura 2.2: Imagen del colimador para tratamiento de Rb utilizado en la Strahlenklinik del Universitätsklinikum de Essen. Se muestran los ejes coordenados considerados en las simulaciones y que coinciden con los indicados en la figura 2.3 y con los establecidos en la figura 1.1 para el ojo.

En el Universitätsklinikum Essen los tratamientos de Rb se realizan usando un colimador que se acopla al cabezal del acelerador y define un campo con forma de “D” en el plano perpendicular al haz de radiación. El paciente está en posición decúbito superior con la cabeza hacia el linac y la irradiación es lateral (ver figura 1.6). La figura 2.2 es una fotografía del colimador para Rb acoplado al Clinac 2100 C/D en posición de irradiación del ojo izquierdo. Los dos elementos verticales al final del aplicador son las lentes de fijación. En las simulaciones realizadas en este trabajo no se simularon puesto que están fuera del campo de radiación. En la posición de tratamiento el ojo del paciente se sitúa de manera que el polo posterior del cristalino está a 1 mm del segmento recto del campo en forma de “D” y fuera de éste.

La figura 2.3 reproduce el plano detallado del colimador para Rb. Consiste en un tubo de acero de sección transversal cuadrada de 25.8 cm de longitud y 5.44 cm de lado, con

su extremo inferior ubicado a 17 cm del isocentro. Una lámina de aluminio incrustada a 7.23 cm del extremo superior del tubo de acero permite su acoplamiento a la bandeja de sujeción del acelerador, tal y como se posiciona el aplicador de electrones (corte B-B en la figura 2.3).

En la porción del tubo situada por encima de la lámina, existe una pieza interna fija, construida de cerrobend, que define un campo rectangular de  $2.46 \times 3.47 \text{ cm}^2$  (corte A-A Figura 2.3) y que en adelante se denomina colimador primario del aplicador para Rb o simplemente *colimador primario*. A 6.96 cm de la lámina, otra pieza fija de cerrobend de 10.97 cm de longitud, define el campo de radiación en forma de “D” con un radio en la parte curva de 1.965 cm y una superficie (a 100 cm de la fuente) de  $5.2 \text{ cm}^2$ ; éste es el colimador secundario del aplicador para Rb o *colimador secundario* (corte C-C de la figura 2.3). La identificación de estas partes internas del aplicador para Rb como colimador primario y colimador secundario no debe dar lugar a confusión con los colimadores primario y secundario del cabezal del acelerador descritos con anterioridad.

Opcionalmente es posible conformar un campo de irradiación más pequeño, de  $3.1 \text{ cm}^2$  (medios a 100 cm de la fuente), mediante una pieza extraíble de latón (que puede insertarse y retirarse del colimador) y que se denomina *colimador opcional*. Como se ve en la figura 2.3 tiene 9.99 cm de longitud y define una “D” de menor radio (1.085 cm) (corte D-D de la figura 2.3).

El campo de irradiación a la entrada del colimador para Rb se delimita posicionando las mandíbulas del cabezal del acelerador como sigue. Las mandíbulas X se desplazan en la dirección  $x$  de manera que delimitan el campo de irradiación 2.75 cm a ambos lados del eje  $y$ , para definir una apertura simétrica de 5.5 cm. Por su parte, la mandíbula Y que define la parte negativa del campo en la dirección  $y$ , se desplaza de manera que el límite del mismo se sitúa a 0.7 cm del eje central, mientras que la correspondiente a la parte positiva se posiciona fijando el extremo del campo a 3.5 cm del mismo eje. Se define así una apertura de 4.2 cm asimétrica respecto al eje  $x$ . Esta configuración describe un campo de radiación de  $5.5 \times 4.2 \text{ cm}^2$ , centrado en  $x = 0$  e  $y = 1.4 \text{ cm}$ , que se utiliza tanto si el colimador opcional está presente como si no lo está. Las distancias de desplazamiento de las mandíbulas y las áreas de los campos definidos por ellas están referidas al isocentro.

En lo que sigue la geometría que se acaba de describir, que es la geometría original del colimador para Rb utilizado en el Universitätsklinikum Essen, se denomina  $G_0^\alpha$ . El superíndice  $\alpha$  indica si el colimador opcional está  $\alpha \equiv w$  (*with*) o no  $\alpha \equiv wo$  (*without*) presente. En el capítulo 4 se estudian los efectos que producen sobre la dosimetría algunas modificaciones de los elementos geométricos que se acaban de describir.

Todas las geometrías estudiadas se completan con un maniquí de agua de  $40 \times 40 \times 40 \text{ cm}^3$  dispuesto de tal forma que la superficie de entrada está a 100 cm de la fuente y a 17 cm del extremo inferior del colimador para Rb (salvo que se indique lo contrario). Para realizar los cálculos dosimétricos pertinentes se consideran los ejes coordenados indicados anteriormente y que se muestran en las figuras 2.2 y 2.3. Cuando se muestran los resultados obtenidos para los perfiles de dosis, el origen del eje  $z$  se ha desplazado por comodidad a la profundidad de la superficie del maniquí. En las simulaciones llevadas a cabo, el tamaño del vóxel de acumulación usado para determinar la dosis absorbida en agua ha sido de  $0.05 \times 0.05 \times 0.1 \text{ cm}^3$ .

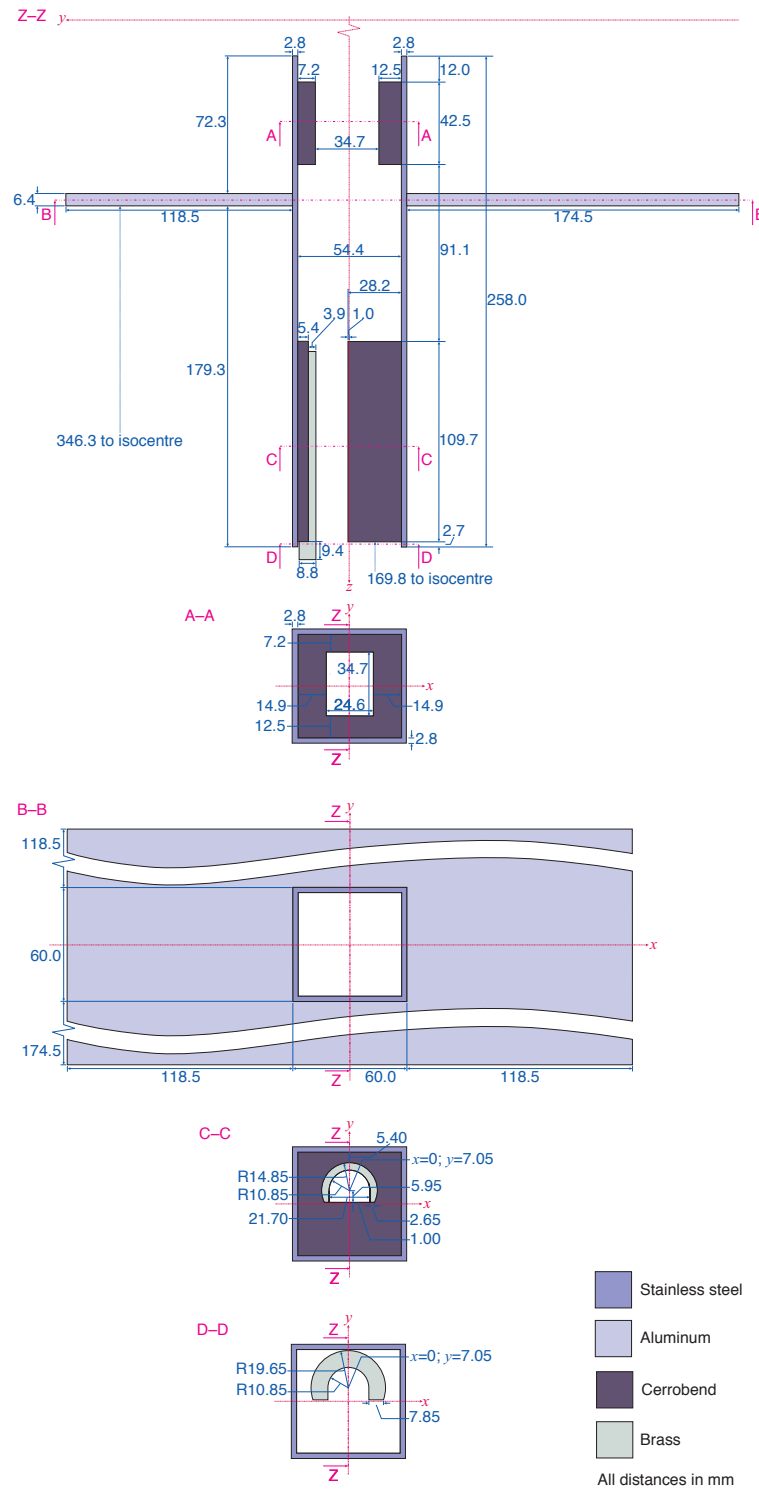


Figura 2.3: Planos del colimador para Rb estudiado en este trabajo. Sólo se muestran los elementos de colimación del haz y no los de posicionamiento del paciente. Los ejes coordenados indicados coinciden con los mostrados en la figura 2.2.

## 2.3. Descripción de las simulaciones

Como ya se ha indicado, la estimación MC de las dosis absorbidas en el maniquí de agua se lleva a cabo en este trabajo utilizando el código PENELOPE con el programa principal PENEASY. La simulación se ha realizado en cuatro etapas que se describen a continuación. En las tres primeras se generan PSF que se utilizan como fuente para la siguiente.

En la primera etapa se obtiene un PSF a la salida del segmento superior del acelerador. Se hace incidir sobre el blanco un haz de electrones primarios de 6.26 MeV, que corresponde a la energía de sintonización del acelerador simulado. Para esta energía se comprueba que los perfiles de dosis obtenidos para el campo de referencia de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  coinciden con los obtenidos experimentalmente en Essen. Ese haz es modelado como un haz pincel monoenergético de electrones. Se simulan  $4.5 \times 10^8$  historias y los parámetros de transporte utilizados son los indicados en la tabla 2.1.

Para determinar el PSF se define una lámina fina de aire, por debajo del colimador secundario, con valores de energías de absorción arbitrariamente altos (1 GeV). De esta forma se detiene la simulación de las partículas que alcanzan esa posición y se almacenan en el PSF. En esta primera etapa se aplica la técnica de *movable skins* en el colimador primario, asignando también valores de 1 GeV a las energías de absorción de electrones y positrones en las regiones internas *nonskins* del mismo. En la imagen derecha de la figura 2.1 pueden verse las *skins* definidas en este caso. Los valores de los parámetros seleccionados para la cámara de ionización implican que la simulación en el aire de la cámara se lleva a cabo de forma detallada. Los valores de los parámetros de transporte y energías de absorción asignados al blanco de tungsteno son los mismos que los establecidos para los demás materiales que componen el segmento superior del acelerador y que no se detallan explícitamente en la tabla. Además de la técnica de *movable skins*, también se ha utilizado *interaction forcing*, en el blanco con un factor  $\mathcal{F} = 100$ , y *rotational splitting* en una lámina de aire situada detrás de la cámara de ionización y previa al colimador secundario, aplicando un factor de *splitting* de 15.

La segunda etapa corresponde a la simulación a través de las mandíbulas. Se utiliza como fuente de partículas el PSF determinado en la etapa anterior (al que no se aplica ningún factor de *splitting*) y se determina un PSF justo por debajo de las mandíbulas. Una vez fijada la posición de éstas, y delimitado por tanto el campo de irradiación en el isocentro, el PSF obtenido es común para las dos configuraciones posibles del colimador para Rb, tanto si se incluye el colimador opcional, como si no está presente. En esta etapa se utilizan de nuevo las *movable skins* con los parámetros de simulación que se muestran en la tabla 2.1. En la figura 2.1 pueden apreciarse las zonas definidas como *skins* en las mandíbulas. El PSF se calcula en una lámina de aire en la que las partículas que llegan son detenidas.

En la tercera etapa se transportan las partículas a través del colimador para Rb, determinándose nuevos PSF en una lámina situada entre dicho colimador y el maniquí de agua. El PSF generado en la etapa anterior, se utiliza como fuente de partículas, con un factor de *splitting* de 5. Esta etapa se realiza de manera independiente para las geometrías

Etapa	Material	$E_{\text{abs}}$			$C_1$	$C_2$	$W_{\text{CC}}$	$W_{\text{CR}}$	Cuerpo
		$e^-$	$\gamma$	$e^+$					
1	W	100	20	100	0.1	0.1	100	20	Blanco
	W	100	20	100	0.1	0.1	100	20	C. primario ( <i>skins</i> )
	W	$10^6$	100	$10^6$	0	0	0	0	C. primario ( <i>nonskins</i> )
	Aire	0.05	0.05	0.05	0	0	0	-11	Cámara monitora
	Aire	$10^6$	$10^6$	$10^6$	0	0	0	0	PSF
2	W	100	20	100	0.1	0.1	100	20	Mandíbulas ( <i>skins</i> )
	W	$10^6$	100	$10^6$	0	0	0	0	Mandíbulas ( <i>nonskins</i> )
	Aire	0.05	0.05	0.05	0	0	0	-11	Cámara monitora
	Aire	$10^6$	$10^6$	$10^6$	0	0	0	0	PSF
3	Cerrobend	100	20	100	0.1	0.1	100	20	Colimador de Rb
	Aire	$10^6$	$10^6$	$10^6$	0	0	0	0	PSF
4	Aire	100	20	100	0.1	0.1	100	20	Aire
	Agua	100	20	100	0.1	0.1	100	20	Maniquí

Tabla 2.1: Parámetros usados en las distintas etapas de las simulaciones realizadas. Los valores de las energías de absorción, de  $W_{\text{CC}}$  y de  $W_{\text{CR}}$  están dados en keV.

$G_0^{\text{wo}}$  y  $G_0^{\text{w}}$ . Los parámetros de simulación utilizados se definen en la tabla 2.1. Todos los materiales que componen el colimador para Rb usan los materiales de transporte definidos para el cerrobend en la tabla 2.1.

Por último, en la cuarta etapa, se simula el transporte de radiación desde el PSF obtenido en la etapa anterior para cada una de las geometrías, hasta el maniquí de agua, donde se acumula una distribución espacial de dosis absorbida. El factor de *splitting* correspondiente para el PSF es 10. Los parámetros utilizados se muestran en la tabla 2.1.



# Capítulo 3

## DOSIMETRÍA FÍSICA

El propósito de este capítulo es llevar a cabo un estudio de la dosimetría física asociada al colimador para Rb. Como se ha indicado en el capítulo 1, los tratamientos que se realizan en el Universitätsklinikum Essen están basados en la experiencia clínica que se tiene para el acelerador Varian 2100 C/D. Debido a que los pacientes son niños de corta edad, no se dispone de los correspondientes CT y, por tanto, no se lleva a cabo una planificación estándar del tratamiento, de manera similar a como se hace en otros casos. La información dosimétrica con la que se cuenta es la correspondiente a rendimientos en profundidad y perfiles de dosis transversales medidos experimentalmente en agua.

Esta situación presenta dos inconvenientes, ambos relacionados con el desconocimiento de la matriz 3D de dosis en el maniquí de agua. El primero es que el procedimiento de tratamiento actual está ligado a la utilización del acelerador dedicado: si fuera necesario cambiar de linac habría que volver a establecer las dosimetrías física y clínica. Para que la experiencia ahora disponible continúe siendo útil es fundamental tener información completa de la matriz de dosis en el maniquí. El segundo estriba en conocer si los planificadores que usualmente se utilizan para establecer los tratamientos son capaces de reconstruir esa matriz de dosis con la suficiente precisión.

Por ello se comparan aquí los resultados que proporciona el algoritmo analítico anisotrópico (AAA), implementado en el sistema de planificación Eclipse (Varian Medical System, Palo Alto, EE.UU.), los de la simulación MC con PENELOPE y los obtenidos experimentalmente, para los dos campos de irradiación (con y sin el colimador opcional). Específicamente se estudian perfiles de dosis laterales y en profundidad en un maniquí de agua con el fin de analizar tanto la fiabilidad de la simulación MC como las posibles limitaciones del AAA. Las medidas experimentales y los cálculos con AAA/Eclipse han sido realizados por la Dipl. Phys. Andrea Flüh, físico médico del Universitätsklinikum Essen.

### 3.1. Distribuciones de dosis experimentales

Para obtener la distribución de dosis en profundidad y los perfiles laterales de dosis experimentales en el Universitätsklinikum Essen se hace uso de un maniquí de agua RFA



plus (IBA Dosimetry, Schwarzenbruck, Alemania), fijando tanto el ángulo de rotación del cabezal como el del colimador para Rb a  $0^\circ$  y estableciendo una SSD de 100 cm.

En esta situación la barra del sistema de fijación ocular del colimador para Rb está parcialmente sumergida en el agua y por lo tanto es necesario restringir el movimiento de barrido del detector en la dirección  $y$  para evitar que colisione con la barra. Por otra parte, cuando el colimador para Rb está insertado en el cabezal, ni el centro del retículo de posicionamiento ni el indicador de distancia del acelerador están visibles, ya que la placa de aluminio (figura 2.3) obstruye la luz que sale del cabezal. Por ello es necesario ajustar el detector, con el punto de medida efectiva posicionado en el isocentro, antes de montar el colimador para Rb. Como para realizar esta operación debe bajarse el tanque de agua y rotar el cabezal del linac a  $45^\circ$ , el nivel del isocentro se marca en el tanque antes de desplazarlo. Todas estas operaciones redundan en una pérdida de precisión en el posicionamiento del detector. Repitiendo varias veces los desplazamientos del maniquí de agua y las rotaciones del colimador, se ha podido estimar que la incertidumbre total en la posición del detector en las medidas experimentales es de  $\sim 0.5$  mm.

Las medidas de dosis absorbida relativas se llevan a cabo con dos detectores. Por un lado se utiliza un detector de diamante PTW 60003 (PTW, Freiburg, Alemania), que tiene un diámetro sensible de cerca de 2 mm. Por otro lado se usa un diodo estereotáctico SFD, de IBA Dosimetry, con un diámetro sensible de aproximadamente 0.6 mm, lo que permite lograr una mejor resolución espacial. El detector de diamante es irradiado previamente a la realización de las medidas con 5 Gy. Debido a su gran volumen sensible, este detector sólo se utiliza para las medidas de las distribuciones de dosis en profundidad, que muestran diferencias menores del 1 % respecto de las realizadas con el diodo SFD.

Todas las medidas realizadas con el colimador para Rb se hacen sin señal de referencia debido a lo reducido del campo de irradiación. Este procedimiento puede llevarse a cabo gracias a la alta estabilidad de la tasa de dosis del Varian Clinac 2100 C/D. En la calibración del linac se usan campos de referencia de  $5 \times 5$  cm<sup>2</sup> y  $10 \times 10$  cm<sup>2</sup>, sin el colimador para Rb.

## 3.2. Cálculos con algoritmo anisotrópico analítico

El AAA fue desarrollado para mejorar la precisión en el cálculo de dosis, especialmente en medios heterogéneos, y está implementado en el sistema de planificación Eclipse. Se basa en los trabajos de Ulmer *et al.* [Ulme95, Ulme96, Ulme03, Ulme05, Siev05] y su adaptación para el cálculo de la distribución de dosis para haces de fotones consta de dos módulos: uno de configuración y otro de cálculo de dosis [Esch06].

El propósito del módulo de configuración es caracterizar el estado (fluencia y energía) de un haz de fotones de un acelerador lineal usando un modelo multifuente. El modelo incluye tres fuentes: i) una fuente puntual primaria de fotones, que da cuenta de la radiación emitida desde el blanco; ii) una fuente finita secundaria, también de fotones, que describe la radiación extra-focal, y iii) una fuente que considera la contaminación de electrones.

En este módulo de configuración se utiliza un procedimiento de optimización que permite determinar los parámetros del modelo multifuente a partir de medidas dosimétricas, correspondientes a haces básicos, y del propio algoritmo de cálculo de dosis que se emplea en el segundo módulo.

El módulo de cálculo de dosis está diseñado para determinar la distribución volumétrica de dosis. El haz clínico se divide en haces pequeños y el maniquí de agua en una distribución tridimensional de vóxeles de dimensiones pequeñas en los que se deposita la energía. La dosis debida a los fotones primarios y secundarios se calcula teniendo en cuenta los espectros correspondientes, determinados en el módulo de configuración. Para el cálculo de la dosis debida a la fuente de contaminación electrónica, se considera ésta como una fuente de tamaño finito, situada en el plano del blanco, cuya fluencia viene dada por la convolución de la fluencia de la fuente primaria de fotones con una distribución gaussiana. Una descripción detallada del algoritmo puede verse en el apéndice A.

En este trabajo se obtienen distribuciones de dosis calculadas con AAA (v. 8.9.08) implementado en la versión 8.9.09 de Eclipse. Dado que este planificador no permite simular el colimador para Rb con el mismo detalle con que se modela en la simulación MC, se hace necesario recurrir a una aproximación para definir los campos colimados para el tratamiento del Rb. En particular, se usa un bloque de 10 cm de espesor con un índice de transmisión del 0.1%. Sus superficies superior e inferior paralelas y perpendiculares al eje central del haz de radiación. La apertura es conexas y su índice de transmisión es del 100%. Con AAA/Eclipse se hacen los cálculos correspondientes a los dos campos de radiación empleados para el tratamiento para Rb para lo que se modelan las dos aperturas correspondientes a la configuración sin y con colimador opcional. La dosis se determina en un maniquí de agua que se divide en vóxeles de  $0.086 \times 0.086 \times 0.2 \text{ cm}^3$  y se ubica con una SSD de 100 cm.

### 3.3. Dosimetría física

En esta sección se muestran y discuten las distribuciones de dosis en el maniquí de agua obtenidas experimentalmente, mediante el AAA y en las simulaciones realizadas con el código PENELOPE. Las dosis que proporciona PENEASY vienen dadas en eV/g por partícula primaria. En este trabajo la dosis se expresa ( $\text{Gy mA}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ). La dosis en Gy se puede obtener si se conoce la intensidad de corriente en el blanco en mA y el tiempo de irradiación en s. Sin embargo, en general la corriente que incide en el blanco es desconocida para el físico médico a cargo del linac. En los resultados que se muestran a continuación, la incertidumbre estadística relativa de los valores calculados con MC es en promedio inferior al 0.1% para todos aquellos vóxeles en los que el valor de la dosis depositada es superior al 50% de la dosis máxima.

Los perfiles de dosis calculados con el AAA se extraen antes de que sean exportados por el planificador, evitando de esta manera las interpolaciones que Eclipse introduce en dicho procedimiento. Estos perfiles de dosis, junto con los perfiles de dosis relativa experimentales, se normalizan para reproducir el máximo de dosis absorbida obtenido

mediante la simulación MC, de forma que se pueda realizar una comparación entre ellos. Se usa el mismo factor de escala para todas las curvas correspondientes a un mismo tamaño de campo, tanto para los datos experimentales como para los que se generan con el AAA.

Además se realiza una comparación cuantitativa entre los perfiles de dosis obtenidos con PENELOPE y el AAA y las medidas experimentales mediante un análisis gamma [Low98a], que es una herramienta que permite comparar dos distribuciones considerando una de ellas como de referencia (ver Apéndice B para una explicación de este análisis). Como resultado del análisis se reportan los porcentajes de vóxeles en los que el índice gamma, para cada criterio y perfil de dosis es superior a 1 (es decir, que no cumplen el test). Todos los perfiles se comparan usando tres criterios correspondientes a una *distancia al acuerdo* (*distance-to-agreement*, DTA) y una *diferencia en la dosis* de 1 mm-1 %, 2 mm-2 % y 3 mm-3 %. Para el AAA se usa también el criterio 3 mm-6 %.

Las distribuciones de dosis en profundidad encontradas para los dos campos estudiados, de 5.2 y 3.1 cm<sup>2</sup>, que corresponden a las geometrías  $G_0^{\text{wo}}$  y  $G_0^{\text{w}}$ , respectivamente, se presentan en los paneles superiores de la figura 3.1, donde se comparan los datos experimentales (símbolos), con los resultados de la simulación MC (histogramas en azul) y con la información obtenida del AAA (líneas continuas rojas). Los valores que se muestran son los de la dosis en función de  $z$  (medida desde la superficie del maniquí) para  $x = 0$  e  $y = 1.3$  cm, coordenadas que corresponden al centro de la distribución de dosis. En efecto, como puede verse en la figura 2.3, el haz de radiación está centrado en la dirección  $x$ , que está definida por el segmento plano del campo en forma de “D” del colimador para Rb. Por otro lado la frontera delimitada por el segmento curvo del campo se extiende sobre el plano  $xy$  y el punto central del campo en la dirección  $y$  se ubica en  $y = 1.3$  cm. Estas distancias en  $xy$  y áreas de campo están medidas en el isocentro.

El máximo de dosis se encuentra aproximadamente a 1.5 cm de profundidad independientemente del tamaño del campo. Para ambas geometrías se puede observar un buen acuerdo entre las distribuciones de dosis en profundidad obtenidas con la simulación MC y las experimentales. Este buen acuerdo viene corroborado por el análisis gamma, que se muestra en la tabla 3.1: el porcentaje de vóxeles con índice gamma por encima de 1 es, como máximo, de un 3 %, valor que se encuentra para el caso del campo más grande y el criterio más exigente.

El acuerdo entre los resultados con el AAA y el experimento es algo peor. Como se deduce de la tabla 3.1, el índice gamma para los criterios 2 mm-2 % y 3 mm-3 % correspondiente a la comparación entre el AAA y el experimento da los mismos resultados que PENELOPE, aunque el valor del índice gamma para el criterio más exigente es algo superior. En las proximidades del máximo, las diferencias entre los resultados obtenidos con el AAA y con la simulación MC son inferiores a 0.1 %.

Sin embargo, a profundidades superiores a los 10 cm aparece un patrón sinusoidal que se observa claramente en las diferencias relativas representadas en los paneles superiores de la figura 3.1 y en los paneles inferiores de la misma figura, que muestran una ampliación. En esa zona las diferencias entre los resultados del AAA y la simulación MC alcanzan

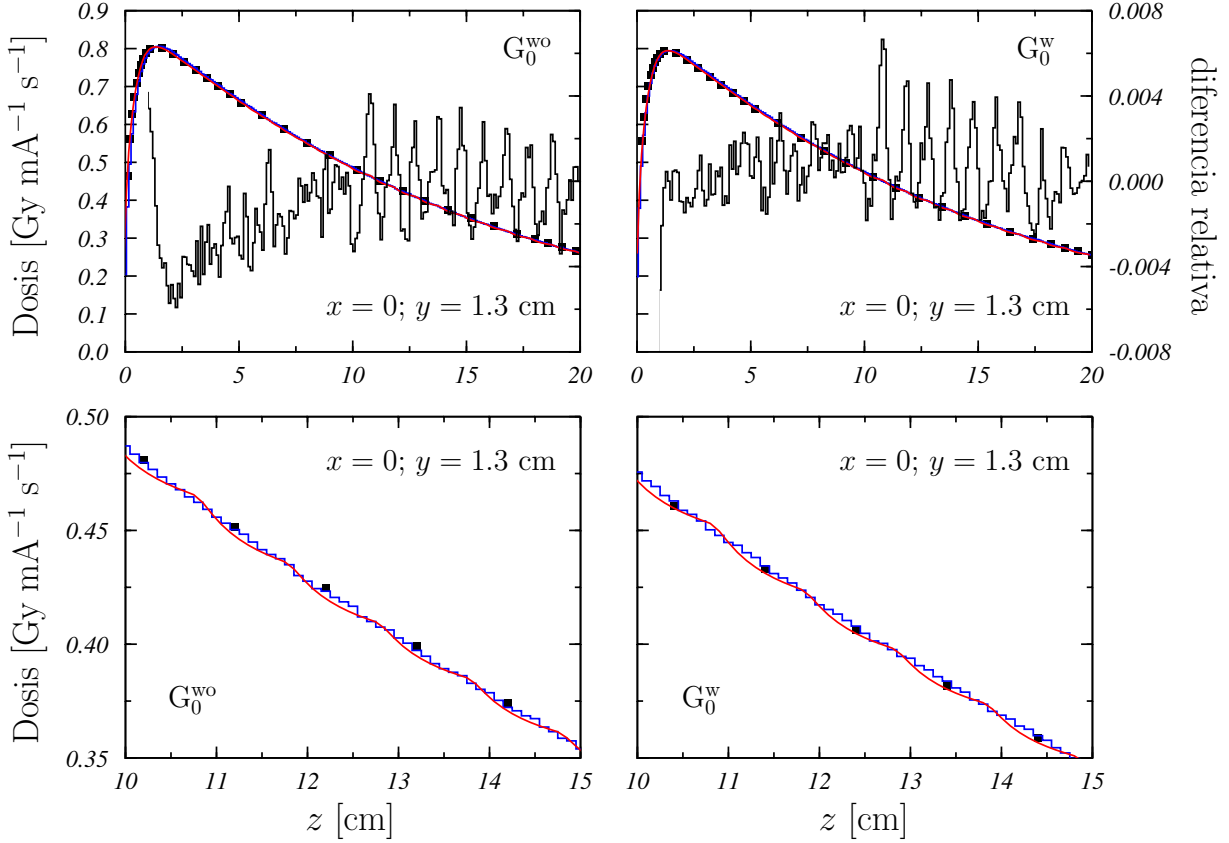


Figura 3.1: Distribuciones de dosis en profundidad (eje de ordenadas izquierdo), en  $x = 0$  e  $y = 1.3$  cm, determinadas mediante simulación MC (histograma azul), experimentalmente (cuadrados negros) y con AAA (línea continua roja). Se muestran los resultados para las geometrías  $G_0^{wo}$  (panel izquierdo) y  $G_0^w$  (panel derecho). Las incertidumbres estadísticas del cálculo MC (con un factor de cobertura  $k = 1$ ) son más pequeñas que el tamaño de los símbolos utilizados para representar los datos experimentales de los que, por claridad, sólo se muestran algunos. En los paneles superiores también se representa (histograma negro) la diferencia entre los resultados obtenidos con el AAA y con la simulación MC, relativa a la dosis en el máximo (eje de ordenadas derecho). Los paneles inferiores muestran una vista ampliada de la región con  $z$  entre 10 y 15 cm.

valores del orden del 4%. Este efecto espurio aparece ya en las dosis en profundidad calculadas para campos menores de  $3 \times 3$  cm<sup>2</sup> con los haces pequeños que se utilizan en el módulo de cálculo del AAA.

Los perfiles laterales a lo largo de  $x$  e  $y$  se muestran en la figura 3.2 y corresponden a tres profundidades:  $z = 1.5$  cm (en negro),  $z = 3.0$  cm (en rojo) y  $z = 5.0$  cm (en azul). En esa figura se comparan los resultados obtenidos experimentalmente (símbolos), con el AAA (líneas continuas) y con PENELOPE (histogramas). Los paneles a la izquierda corresponden a la geometría  $G_0^{wo}$ , que no incluye el colimador opcional, mientras los que se muestran a la derecha representan los resultados obtenidos para  $G_0^w$ .

Los paneles superiores de la figura 3.2 corresponden a los perfiles a lo largo de la dirección  $x$ , para  $y = 1.3$  cm. Los resultados de la tabla 3.1 corroboran que el acuerdo entre las medidas experimentales y los valores obtenidos en la simulación o con el AAA

Campo	Perfil	PENELOPE			AAA			
		1 - 1	2 - 2	3 - 3	1 - 1	2 - 2	3 - 3	3 - 6
5.2 cm <sup>2</sup>	dosis en profundidad	3	2	0	7	2	0	0
	perfil $x$ a $z = 1.5$ cm	7	6	2	34	16	10	0
	$z = 3.0$ cm	11	4	0	27	13	5	2
	$z = 5.0$ cm	12	6	0	15	8	6	0
	perfil $y$ a $z = 1.5$ cm	30	11	3	39	22	6	3
	$z = 3.0$ cm	21	5	2	35	19	8	3
	$z = 5.0$ cm	21	5	0	35	19	7	2
3.1 cm <sup>2</sup>	dosis en profundidad	2	1	0	5	2	0	0
	perfil $x$ a $z = 1.5$ cm	22	8	3	33	11	3	0
	$z = 3.0$ cm	29	5	0	40	19	9	2
	$z = 5.0$ cm	23	5	0	46	18	7	0
	perfil $y$ a $z = 1.5$ cm	25	9	3	53	34	18	3
	$z = 3.0$ cm	31	12	3	43	25	10	0
	$z = 5.0$ cm	31	8	0	45	20	12	0

Tabla 3.1: Test gamma correspondiente a la comparación entre los resultados obtenidos con PENELOPE y AAA con las medidas experimentales. Cada columna está identificada con el criterio usado, correspondiendo el primer número a la DTA en mm y el segundo a la diferencia de dosis en porcentaje (ver texto). Los valores muestran, para cada campo, perfil de dosis y criterio, el porcentaje de vóxeles para los que el índice gamma está por encima de 1.

no es tan bueno como el que se encontró para las curvas de dosis en profundidad.

De la simulación con PENELOPE se obtienen perfiles  $x$  en acuerdo razonable con el experimento. En la tabla 3.1 se observa que el porcentaje de vóxeles que no cumplen con el criterio 3 mm-3% es inferior al 3%. Se evidencian diferencias del orden del 2% en los hombros de los perfiles  $x$  para todas las profundidades (ver figura 3.2). Estas diferencias son notablemente mayores entre las curvas correspondientes al AAA y los resultados experimentales. En este caso sólo para el criterio 3 mm-6% se logra un acuerdo razonable ya que en ese caso un 3% de los vóxeles tiene índice gamma por encima de 1. Además de las discrepancias en los hombros también se presenta desacuerdo en las penumbras. Por otra parte, las diferencias muestran una ligera tendencia a aumentar conforme aumenta la profundidad y son claramente más acusadas en el caso en el que el colimador opcional está presente.

Un comportamiento similar al observado para los perfiles a lo largo de la dirección  $x$  se evidencia para los perfiles en la dirección  $y$  que se muestran en los paneles inferiores de la figura 3.2. Aquí, sin embargo, las diferencias con los resultados experimentales son más grandes que en el caso anterior, especialmente para los resultados obtenidos con el AAA, tal y como puede verse en la tabla 3.1. Teniendo en cuenta el criterio 3 mm-3% se evidencia que el porcentaje de vóxeles con índice gamma por encima de 1 es del 3% para los perfiles  $y$  a  $z = 1.5$  cm. Las diferencias en los hombros de los perfiles  $y$  son un orden de magnitud mayor que las encontradas para los perfiles  $x$ . La razón por la cual

las diferencias en los perfiles a lo largo de la dirección  $y$  son mayores que las encontradas en los perfiles en  $x$  es que el campo irradiado está fuera del eje central del linac. Esto da lugar a un desacuerdo notable en el caso del cálculo con el AAA en las colas de las penumbras.

En la figura 3.2 es evidente la protuberancia que presentan en  $y = 0$  los perfiles  $y$  obtenidos con el AAA. Esto es debido a que la versión empleada del AAA usa como entrada para los cálculos un mapa de fluencia cuyo tamaño de vóxel es de  $2.5 \times 2.5 \text{ mm}^2$  siendo las coordenadas  $x = y = 0$  el punto de unión de los cuatro vóxeles centrales. Como puede verse en el plano detallado del colimador (figura 2.3), el eje central del haz está 1 mm por detrás de la apertura del campo, es decir, el haz irradia una porción del bloque de cerrobend que proyecta sombra sobre el eje central del propio haz. Por lo tanto, el vóxel de fluencia en el AAA que ocupa desde  $y = 0$  hasta  $y = 2.5 \text{ mm}$  corresponde a una región con coeficiente de transmisión 0.1 % a lo largo del primer milímetro y 100 % a lo largo del resto del vóxel.

La presencia de este efecto espurio en los cálculos realizados con el AAA es delicada desde un punto de vista terapéutico. El sistema de fijación del colimador para Rb alinea el eje de simetría anterior–posterior del cristalino con el eje  $y$ . El cristalino se sitúa de tal forma que su polo posterior coincide con  $x = y = 0$ . Por lo tanto, todo el cristalino está situado en la región  $y < 0$  y queda protegido por el cerrobend del colimador para Rb. Debido a la protuberancia del perfil  $y$ , el ancho de la penumbra de los resultados del AAA se sobreestima en casi 2 mm, más de la mitad del grosor del cristalino, con la consiguiente sobreestimación de la dosis que realmente absorbe.

Estudios anteriores [Pane09, Van06, Ding07, Fogl06] con haces de fotones de 6 MV muestran que la discrepancia entre las dosis obtenidas en agua usando el AAA y las medidas es menor que el 2 % del máximo de la dosis absorbida. Sin embargo, en esos trabajos el campo más pequeño considerado es de  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  centrado; por contra los dos campos estudiados en el presente trabajo son más pequeños ( $5.2$  y  $3.1 \text{ cm}^2$ ) y se encuentran, además, fuera del eje. Estas condiciones, aumentan la discrepancia entre los resultados obtenidos con el AAA y el experimento. En cualquier caso, se observa en la tabla 3.1 que el porcentaje de vóxeles que no cumple con el criterio 3 mm-3 % es, en ese caso, de menos del 18 %.

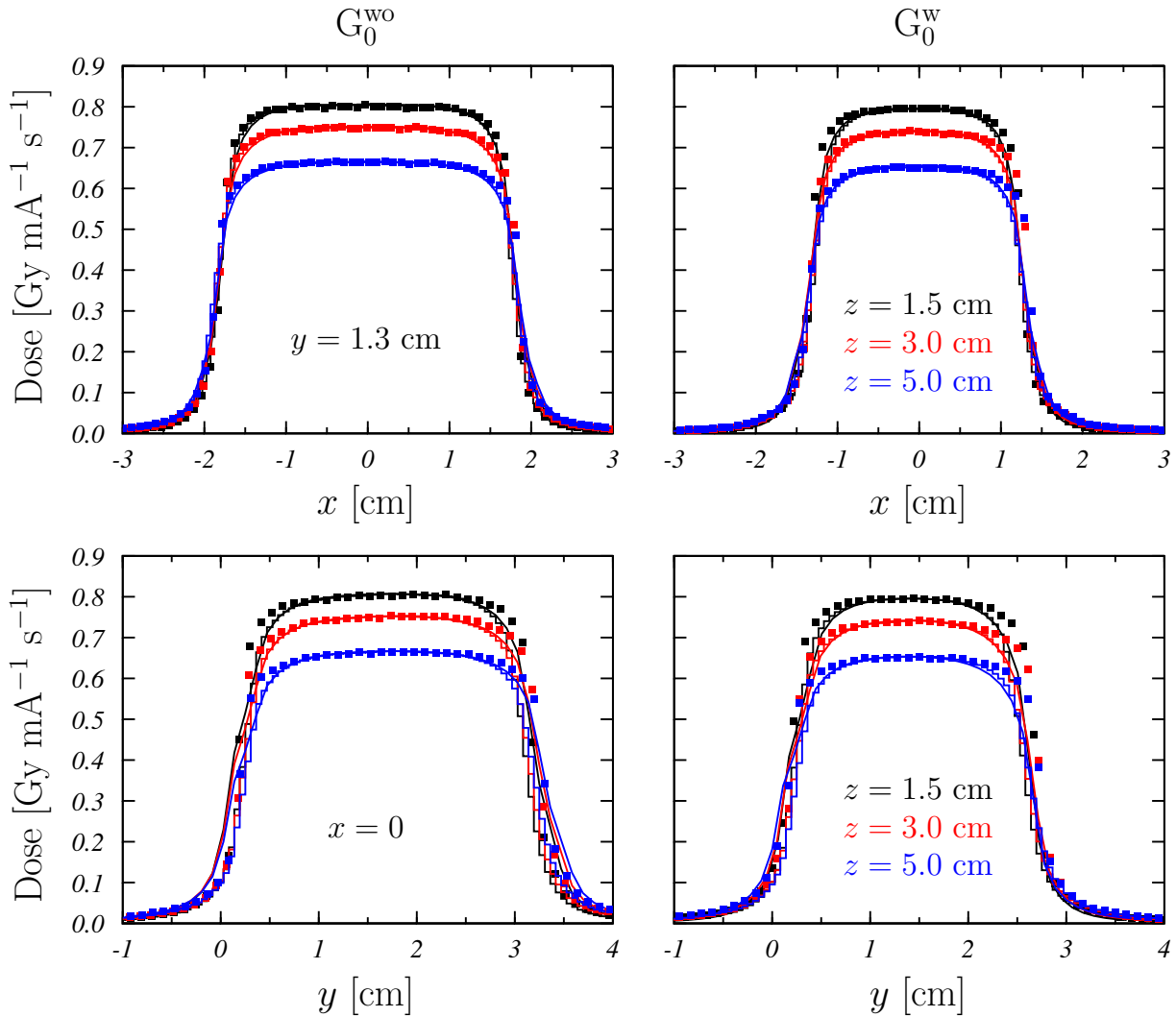


Figura 3.2: Perfiles laterales a lo largo de los ejes  $x$ , para  $y = 1.3$  cm (paneles superiores) e  $y$ , para  $x = 0$  (paneles inferiores), determinados mediante simulación MC (histogramas), experimentalmente (símbolos) y con AAA (líneas continuas), para las dos geometrías  $G_0^{wo}$  (paneles a la izquierda) y  $G_0^w$  (paneles a la derecha). Se muestran los resultados para las profundidades  $z = 1.5$  cm (en negro), 3.0 cm (en rojo) y 5.0 cm (en azul). Las incertidumbres estadísticas (a  $2\sigma$ ) del cálculo MC son más pequeñas que el tamaño de los símbolos utilizados para representar los datos experimentales.

# Capítulo 4

## ELEMENTOS CONSTRUCTIVOS DEL COLIMADOR

En el capítulo anterior se analizó la dosis absorbida en un maniquí de agua obtenida con el colimador para Rb actualmente en uso en el Universitätsklinikum Essen. En este capítulo se investiga el papel que juegan las distintas piezas que conforman el sistema de colimación, prestando atención tanto a la forma de sus elementos constructivos como a los materiales que los conforman. El propósito último es estudiar la posibilidad de desarrollar un colimador más simple, que reduzca el tamaño de campo, en el caso de que el colimador opcional no esté presente, pero que, simultáneamente, mantenga la forma de la penumbra y garantice el nivel de dosis requerido desde el punto de vista terapéutico.

La reducción del campo de irradiación y, consiguientemente, la del volumen de tejido normal irradiado, es importante para disminuir la incidencia de tumores secundarios radioinducidos. Por otro lado resultaría muy útil mantener las características de la distribución de dosis ya que en tal caso no se perdería la experiencia acumulada durante más de 30 años que esta técnica se lleva usando en Essen.

El estudio dosimétrico se lleva a cabo analizando la dosis en profundidad y los perfiles laterales obtenidos en un maniquí de agua usando el programa principal PENEASY [Semp11].

### 4.1. Geometrías analizadas

Las geometrías estudiadas se construyen modificando la del colimador para Rb original descrito en detalle en la figura 2.3 y de la que se muestra un esquema simplificado en la figura 4.1. Los resultados obtenidos en el capítulo anterior para las geometrías  $G_0^{wo}$  y  $G_0^w$  (sin y con el colimador opcional), se usan como referencia para compararlos con los calculados una vez que se incorporan las modificaciones geométricas que se detallan a continuación y que permiten analizar el papel que juegan los distintos elementos que constituyen este colimador en la dosimetría física del mismo.



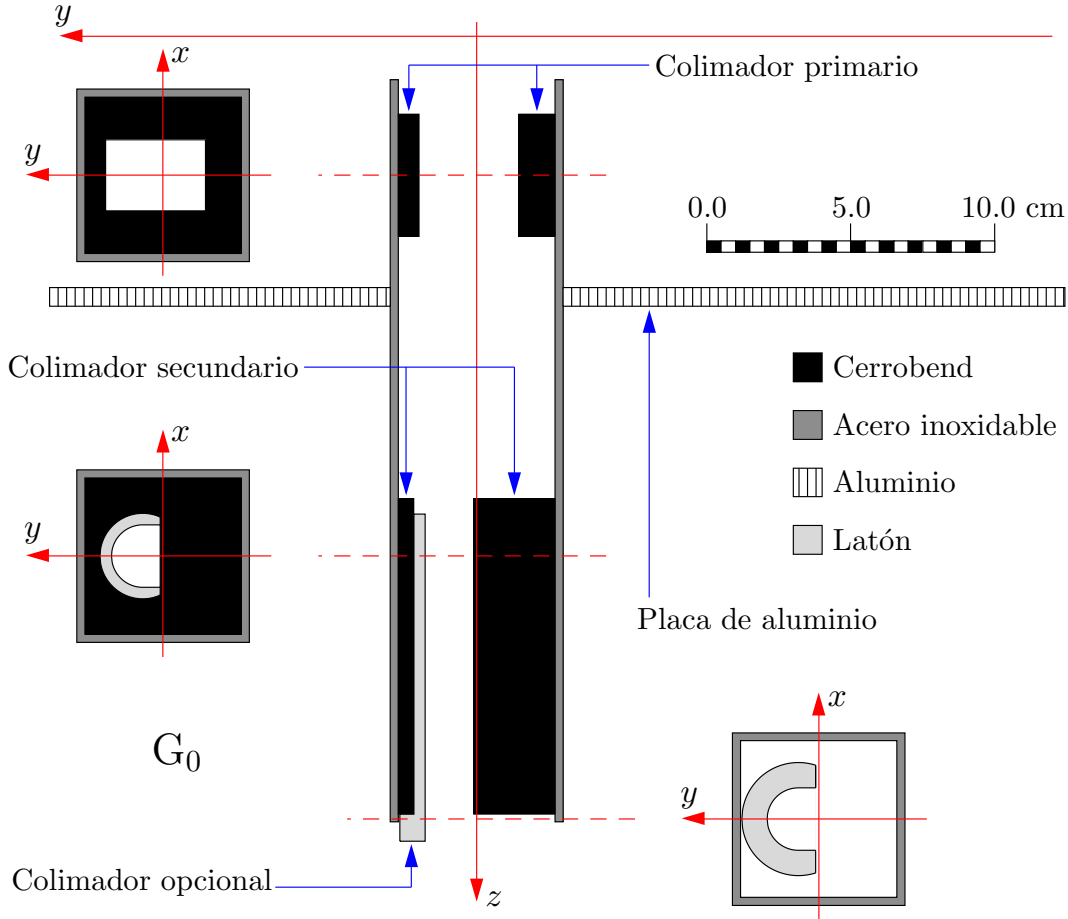


Figura 4.1: Esquema simplificado de la geometría del colimador de Rb mostrada en la figura 2.3.

Cabe recordar que en esta geometría el origen de coordenadas se sitúa a 100 cm del isocentro. El campo en el isocentro está definido por la posición de las mandíbulas y tiene dimensiones de 5.5 cm de ancho en  $x$ , simétrico alrededor del eje  $y$  y 0.7 cm en el sentido negativo y 3.5 cm en el sentido positivo en  $y$ . El campo de radiación de  $5.5 \times 4.2 \text{ cm}^2$  está centrado en  $x = 0$  e  $y = 1.4 \text{ cm}$  y no cambia independientemente de que el colimador opcional se use o no. Todas estas distancias y áreas están referidas a 100 cm de la fuente.

En la figura 4.2 se muestran tres de las geometrías modificadas que se analizan. En las simulaciones hechas con estas tres geometrías, las mandíbulas X e Y están situadas en la mismas posiciones descritas para la geometría  $G_0$ .

En la primera geometría se elimina el colimador primario del aplicador para tratamiento del Rb con la intención de analizar el papel que éste juega en la colimación. La geometría obtenida se denomina  $G_1$ . El colimador secundario y el colimador opcional mantienen sus formas y materiales originales y las simulaciones con y sin el colimador opcional insertado se denotan como  $G_1^w$  y  $G_1^{wo}$ , respectivamente.

Las dos siguientes geometrías guardan estrecha relación con el colimador opcional. En la primera de ellas se cambia el material del que originalmente está hecho, que, recordemos, es latón, para definirlo de cerrobend, es decir, del mismo material que el resto de los

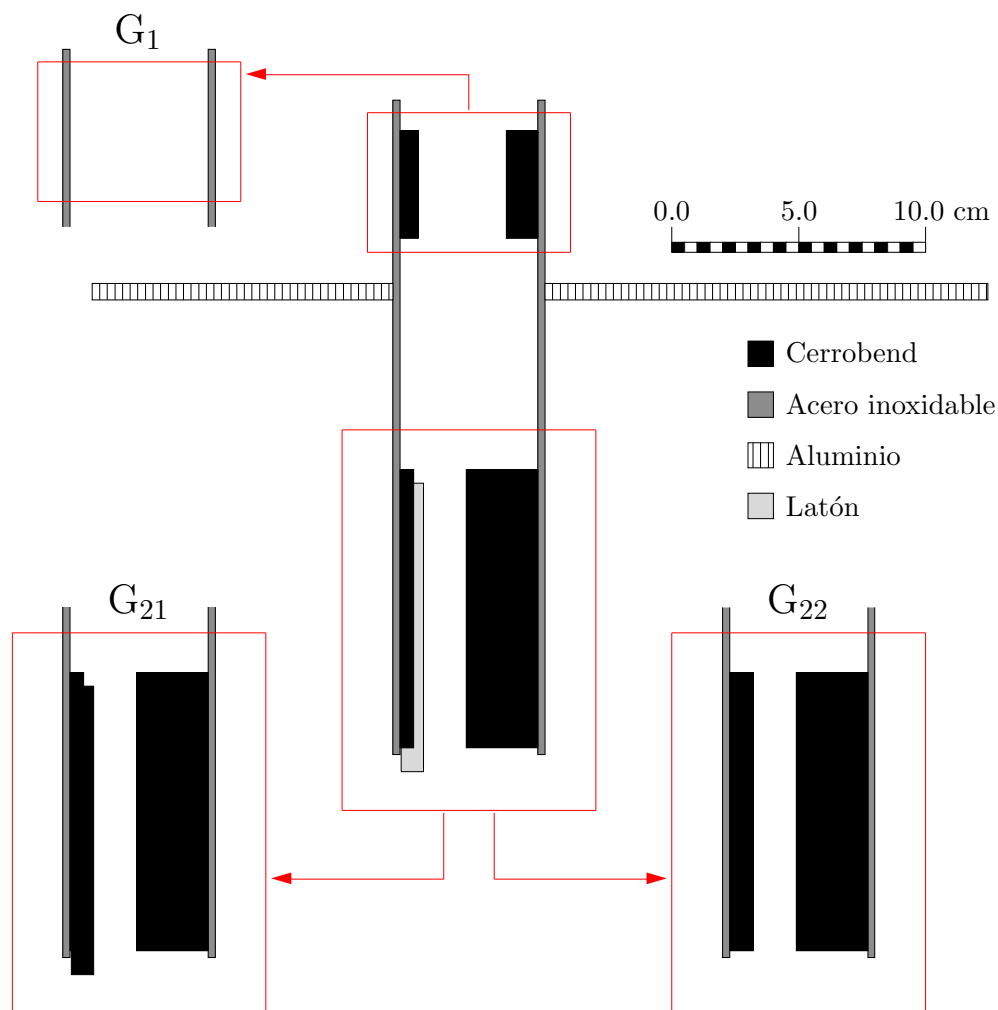


Figura 4.2: Descripción de tres de las geometrías modificadas analizadas en este capítulo.

elementos internos del colimador secundario, sin variaciones en la forma. Esta geometría así definida se denomina  $G_{21}$ .

En la tercera geometría analizada se elimina la porción del colimador opcional que sobresale por la parte delantera del colimador secundario y se iguala la longitud de ambos. Además se mantiene el cambio de material hecho en  $G_{21}$ . A esta geometría se le llama  $G_{22}$ . Tanto en  $G_{21}$  como en  $G_{22}$  los elementos restantes del colimador para Rb se mantienen como en la geometría  $G_0$ .

El campo de radiación definido por las mandíbulas en el isocentro es más grande que el campo delimitado por el colimador para Rb que tiene un área de  $3.1 \text{ cm}^2$  cuando se inserta el colimador opcional y de  $5.2 \text{ cm}^2$  en caso contrario. En estas circunstancias, se puede pensar que exista cierta contribución a la dosis depositada en el maniquí proveniente de esa diferencia entre campos, por lo que es interesante investigar cuál es el efecto que sobre la dosimetría tiene el campo definido por las mandíbulas. Para ello deberíamos modificar la posición de las mandíbulas de manera que el campo definido por ellas circunscriba el campo que define el colimador para Rb, con y sin el colimador opcional.

Pero las mandíbulas están focalizadas al isocentro, lo que no sucede con el colimador para Rb, ya que sus paredes internas son paralelas al eje  $z$ . Por ello se hace necesario analizar dos configuraciones de las mandíbulas. En la primera se ubican de forma tal que quede circunscrita la proyección en el isocentro del campo definido por el extremo del colimador para Rb más cercano al origen de coordenadas (extremo *upstream* del colimador). En la segunda es el campo definido por el extremo del colimador para Rb más alejado del origen de coordenadas (extremo *downstream*) el que queda circunscrito. Las geometrías definidas con las nuevas posiciones de las mandíbulas se denominan  $G_U$  y  $G_D$ , respectivamente. Ambas geometrías se simulan con y sin el colimador opcional como se presenta en la geometría  $G_0$ , por lo que se tienen cuatro geometrías modificadas que se etiquetan como  $G_U^{wo}$ ,  $G_U^w$ ,  $G_D^{wo}$  y  $G_D^w$ . Los límites de los campos de radiación en el isocentro debido a las nuevas posiciones de las mandíbulas para esas geometrías se indican en la tabla 4.1.

	mandíbulas X	mandíbulas Y	
$G_0$	$\pm 2.75$ cm	$-0.70$ cm	$+3.50$ cm
$G_U^{wo}$	$\pm 2.06$ cm	$-0.14$ cm	$+3.03$ cm
$G_D^{wo}$	$\pm 1.79$ cm	$-0.12$ cm	$+2.63$ cm
$G_U^w$	$\pm 1.51$ cm	$-0.14$ cm	$+2.47$ cm
$G_D^w$	$\pm 1.31$ cm	$-0.12$ cm	$+2.14$ cm
$G_{opt}$	$\pm 1.64$ cm	$-0.12$ cm	$+2.48$ cm

Tabla 4.1: Posiciones que delimitan los campos de radiación definidos en el isocentro por las mandíbulas en las distintas geometrías analizadas. La posición de las mandíbulas en las geometrías  $G_1$ ,  $G_{21}$  y  $G_{22}$  es la misma que en  $G_0$ .  $G_{opt}$  es el campo definido para la geometría optimizada.

La modificación en la posición de las mandíbulas produce un cambio en la dosis depositada en el maniquí de agua. Para que la comparación con los resultados obtenidos con  $G_0$  sea significativa, los perfiles obtenidos con estas dos últimas geometrías son reescalados de manera que los máximos de dosis coincidan con los de  $G_0$ . Específicamente los factores de escala que se utilizan son 1.010, 1.014, 1.018 y 1.023 para  $G_U^{wo}$ ,  $G_U^w$ ,  $G_D^{wo}$  y  $G_D^w$ , respectivamente.

## 4.2. Dosimetría de las geometrías analizadas

En esta sección, las curvas de dosis en profundidad y los perfiles laterales obtenidos con cada uno de los cambios hechos en el colimador para Rb se comparan con la dosimetría que resulta de la geometría con el colimador original  $G_0$ . Además se discuten los resultados y se establece la relevancia de cada uno de los cambios incluidos en las distintas geometrías analizadas.

En las figuras que se muestran a continuación los resultados obtenidos con la geometría  $G_0$  se representan con puntos, mientras que las curvas corresponden a los encontrados con las nuevas geometrías. También se representan las diferencias entre ambos resultados con curvas de puntos. Las comparaciones se realizan para los mismos perfiles de dosis estimados en el capítulo anterior: la dosis en profundidad en el centro del campo y los perfiles laterales  $x$  (para  $y = 1.3$  cm) e  $y$  (para  $x = 0$ ), a tres profundidades diferentes ( $z = 1.5, 3.0$  y  $5.0$  cm).

La incertidumbre estadística estándar relativa promedio de los valores calculados con MC es inferior al 0.1 % en todos aquellos vóxeles en los que el valor de la dosis depositada es superior al 50 % de la dosis máxima. Las incertidumbres son inferiores al tamaño de los símbolos utilizados para representar los resultados correspondientes a las geometrías de referencia.

La figura 4.3 da cuenta de las variaciones de dosis producidas a raíz de los cambios que dan lugar a las geometrías  $G_1$  (figura 4.2). Los paneles de la izquierda corresponden a la geometría  $G_1^{\text{wo}}$  y los de la derecha a  $G_1^{\text{w}}$ . Los perfiles de dosis en profundidad, que se presentan en los paneles superiores, muestran diferencias con respecto a los correspondientes a la geometría  $G_0$  que son inferiores al 0.5 % del valor de la dosis en el máximo, independientemente de que se encuentre insertado o no el colimador opcional.

En el caso de los perfiles laterales, se observan ligeras diferencias si el colimador opcional está presente o no. Como puede verse en los paneles central e inferior derechos, si se inserta el colimador opcional, la eliminación del colimador primario no produce ningún efecto, siendo los resultados obtenidos para las geometrías  $G_1^{\text{w}}$  y  $G_0^{\text{w}}$  compatibles dentro de su incertidumbre estadística. De hecho, las líneas punteadas que representan la diferencias relativas entre los resultados encontrados con ambas geometrías sólo muestran una leve oscilación alrededor de cero.

Sin embargo, si se extrae el colimador opcional, se produce una ligera modificación de los perfiles laterales. Los cambios se limitan a las regiones de penumbra en las que la dosis obtenida para  $G_1^{\text{wo}}$  es mayor que la que resulta para  $G_0^{\text{wo}}$ . En cualquier caso, observando el perfil  $y$  (panel inferior izquierdo), se ve que este aumento de dosis es muy pequeño en la región en la que se encuentra el cristalino ( $y < 0$ ) y algo mayor en el polo posterior del ojo ( $y \geq 3$  cm). Estos resultados indican que el colimador primario debe permanecer cuando el colimador opcional no se utiliza con el fin de mantener la distribución de dosis correspondiente a la geometría de referencia  $G_0$ .

La figura 4.4 muestra la comparación entre las curvas de dosis en profundidad y los perfiles laterales en  $x$  y en  $y$  obtenidos para las geometrías  $G_{21}$  y  $G_{22}$ , con las correspondientes a la geometría de referencia  $G_0^{\text{w}}$ . Las diferencias entre los perfiles en profundidad a lo largo del eje (presentados en los paneles superiores de la figura) no son significativas.

En cuanto al cambio del material del que está hecho el colimador opcional, que pasa de ser de latón en  $G_0^{\text{w}}$  a cerrobend en  $G_{21}$  (ver figura 4.2), produce una ligera reducción en la dosis que se circunscribe a las penumbras correspondientes a la posición del propio inserto, es decir,  $x \sim \pm 1.4$  cm en el perfil  $x$  (panel central izquierdo) e  $y \sim 2.2$  cm en el perfil  $y$  (panel inferior izquierdo), sin que se observe ninguna modificación relevante en

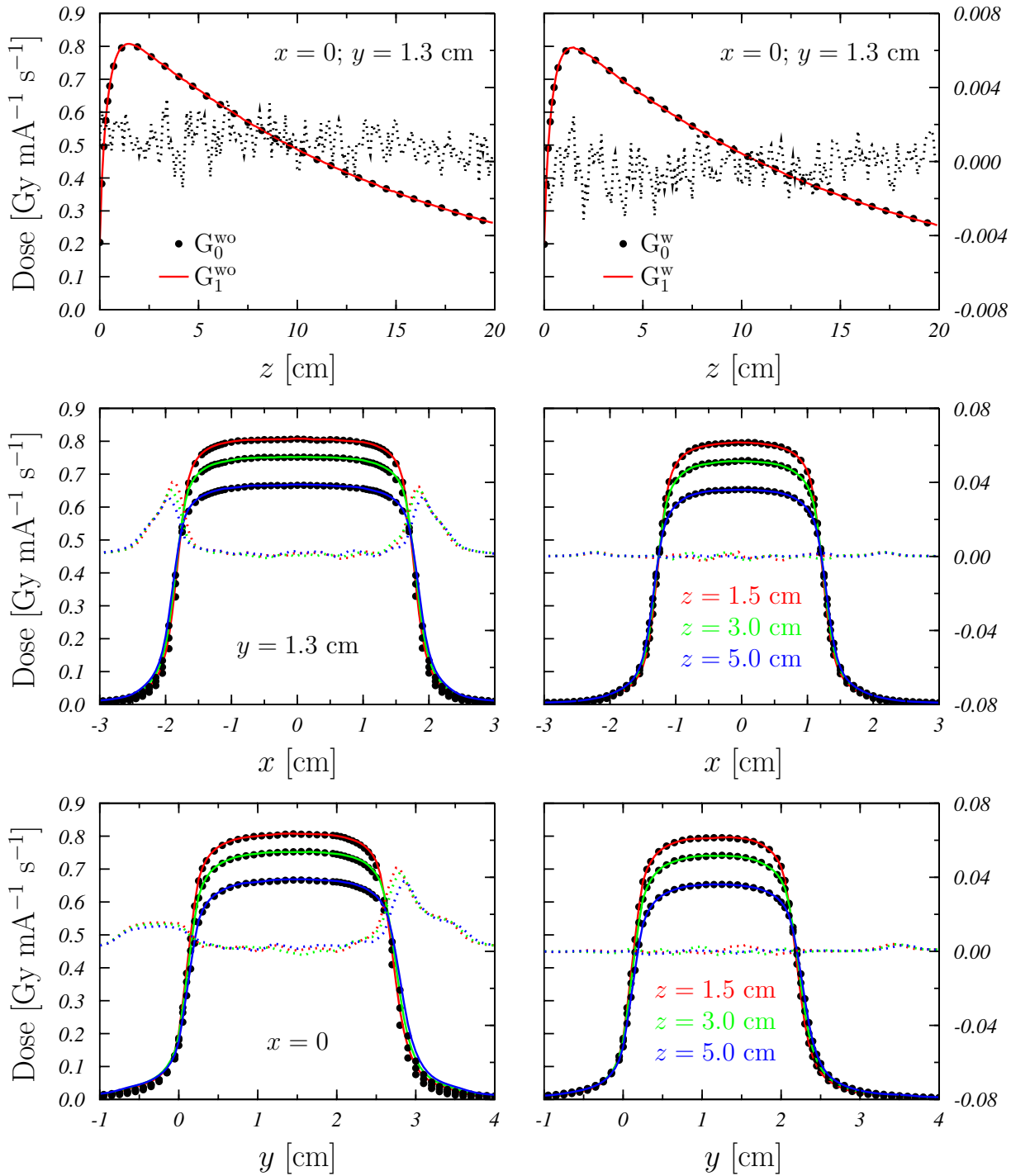


Figura 4.3: Comparación de los perfiles de dosis en profundidad (paneles superiores) y laterales  $x$  (paneles centrales) e  $y$  (paneles inferiores) obtenidos con la geometría  $G_1$  sin (paneles izquierdos) y con (paneles derechos) el colimador opcional insertado, representados con curvas, con los encontrados para la geometría de referencia  $G_0$  (puntos). Las curvas con trazos punteados corresponden a las diferencias  $D_{G_1} - D_{G_0}$  (ejes de ordenadas a la derecha). Las incertidumbres estadísticas (a  $2\sigma$ ) del cálculo MC son más pequeñas que el tamaño de los símbolos utilizados para representar los datos experimentales.

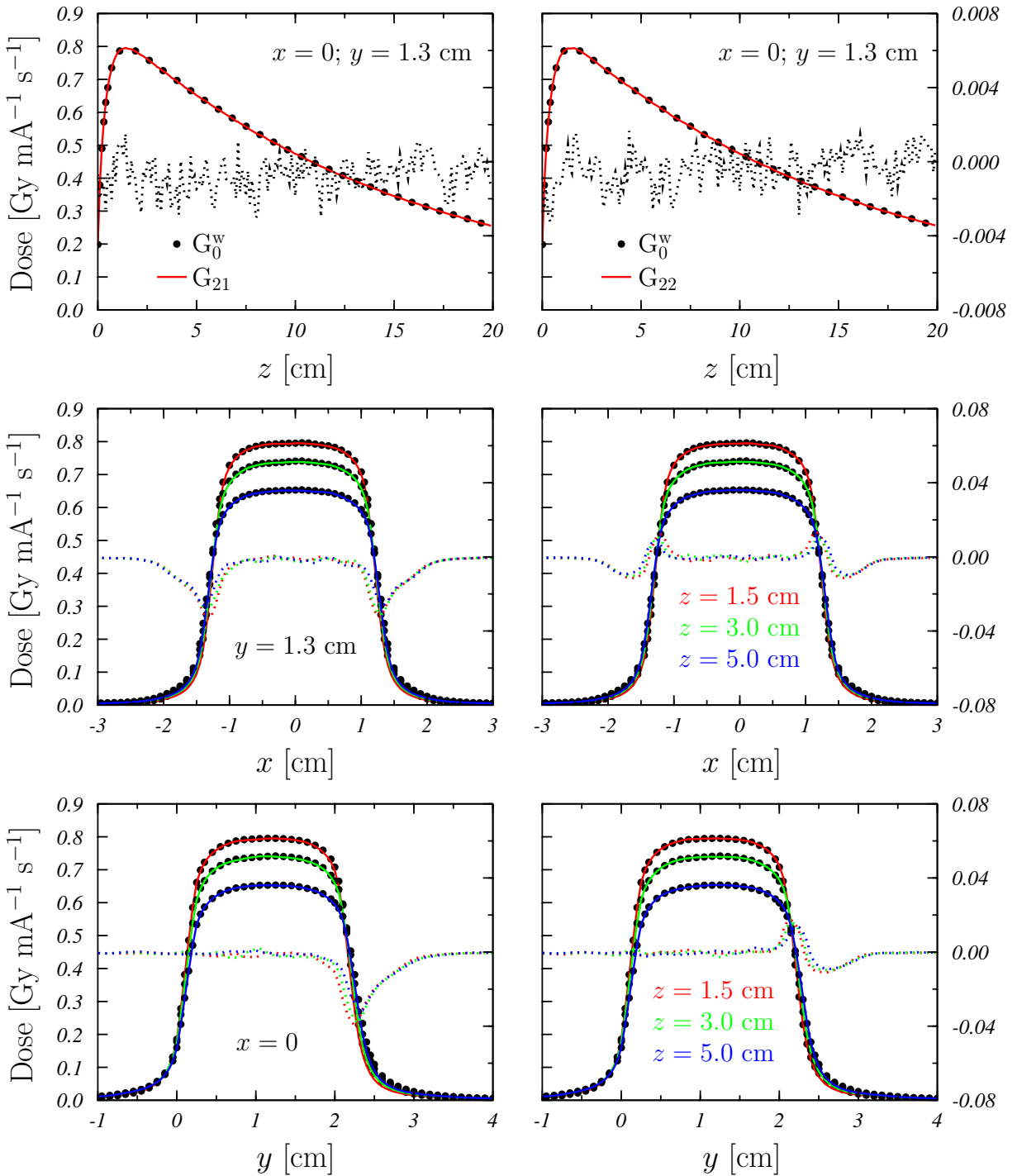


Figura 4.4: Comparación de los perfiles de dosis en profundidad (paneles superiores) y laterales  $x$  (paneles centrales) e  $y$  (paneles inferiores) obtenidos con las geometrías  $G_{21}$  (paneles izquierdos) y  $G_{22}$  (paneles derechos), representados con curvas, con los encontrados para la geometría de referencia  $G_0$  (puntos). Las curvas con trazos punteados corresponden a las diferencias  $D_{G_{2\alpha}} - D_{G_0}$  (ejes de ordenadas a la derecha). Las incertidumbres estadísticas ( $a 2\sigma$ ) del cálculo MC son más pequeñas que el tamaño de los símbolos utilizados para representar los datos experimentales.

la penumbra  $y \sim 0$  de ese mismo perfil y que corresponde al segmento plano del campo con forma de “D”. Esto significa una reducción de dosis en el polo posterior del ojo, sin modificaciones adicionales de la dosis absorbida por el cristalino.

En el caso de la geometría  $G_{22}$ , en la que la forma del colimador opcional se ha modificado para que se ajuste al colimador secundario (figura 4.2), las diferencias en las penumbras disminuyen en un factor del orden de 2 de forma que el efecto observado en  $G_{21}$  se compensa y las modificaciones en las penumbras desaparecen en gran parte.

Las modificaciones producidas en la distribución de dosis absorbida debidas a los cambios en la posición de las mandíbulas se muestran en las figuras 4.5 y 4.6 para las geometrías  $G_U$  y  $G_D$ , respectivamente. En general, las diferencias en los rendimientos en profundidad no son relevantes, resultando algo mayores (en valor absoluto) cuando el colimador opcional está presente (paneles superiores derechos) y en los primeros centímetros de profundidad. Tampoco hay diferencias en los máximos, que aparecen a la misma profundidad a la que se presentan para la geometría  $G_0$ , con las mandíbulas en la posición en la que se emplean en el Universitätsklinikum Essen.

Para la geometrías  $G_U$  (ver figura 4.5), en la que las mandíbulas se sitúan para acotar el campo delimitado por la parte superior del colimador para Rb, las diferencias en los perfiles laterales están, de nuevo, restringidas a las penumbras. Cuando el colimador opcional está presente, la dosis correspondiente a  $G_U^w$  en esa zona resulta un poco menor que la de  $G_0$  (paneles central e inferior derechos de la figura 4.5). Sin embargo, cuando se extrae el colimador opcional, el efecto en los perfiles  $x$  de  $G_U^{wo}$  cambia de signo y aumenta en valor absoluto (panel central izquierdo). Lo mismo ocurre en la penumbra situada en  $y \sim 3$  cm para los perfiles  $y$  (panel inferior izquierdo), pero el efecto en la penumbra  $y \sim 0$  es el mismo que para la geometría  $G_U^w$ . Esto significa que la geometría  $G_U^{wo}$  introduce un aumento de  $\sim 10\%$  de la dosis en el polo posterior del ojo.

La consideración de la geometría  $G_D$ , en la que la posición de las mandíbulas se cambia con el fin de que circunscriban el campo definido por la parte inferior del colimador para Rb, da lugar de nuevo a modificaciones de la dosis que siguen estando restringidas a las zonas de penumbra. Como puede verse en los paneles central e inferior izquierdos de la figura 4.6, cuando el colimador opcional no está presente esas diferencias cambian de signo con respecto a las observadas para la geometría  $G_U^{wo}$ , siendo del mismo orden de magnitud en el caso de los perfiles laterales  $x$  y notablemente superiores para los perfiles  $y$ , lo que supone una reducción de cerca del 40% en la dosis absorbida en el polo posterior del ojo. Los resultados cuando se usa el colimador opcional (paneles derechos) son similares, pero en este caso no se produce el cambio de signo con respecto a  $G_U^w$ .

En vista de que los mayores cambios en la dosis absorbida se observan para las geometrías  $G_D$ , se analiza con más detalle cómo influye el cambio en la posición de las mandíbulas. Para ello se determinan los perfiles de dosis en profundidad, para  $x = 0$ , y los perfiles laterales  $x$ , para  $z = 1.4$  cm, para tres valores de la coordenada  $y$ : 0.1, 0.3 y 1.3 cm. Este último valor coincide con el de los perfiles en profundidad mostrados en los paneles superiores de la figura 4.6, y corresponde a la posición  $y$  central en el campo con forma de “D”, mientras que el primero está muy próximo al segmento plano de

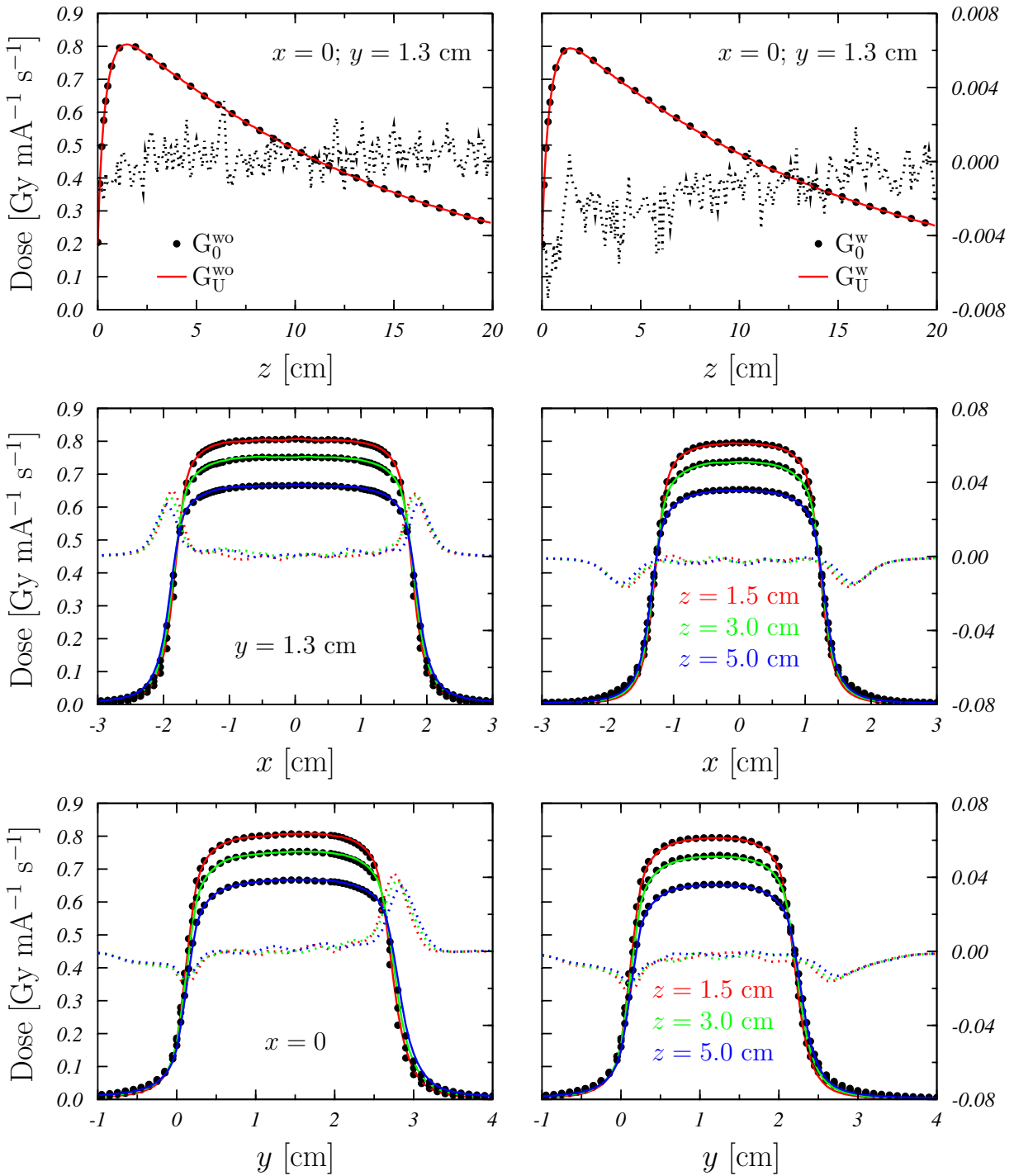


Figura 4.5: Comparación de los perfiles de dosis en profundidad (paneles superiores) y laterales  $x$  (paneles centrales) e  $y$  (paneles inferiores) obtenidos con la geometría  $G_U$  sin (paneles izquierdos) y con (paneles derechos) el inserto de latón, representados con curvas, con los encontrados para la geometría de referencia  $G_0$  (puntos). Las curvas con trazos punteados corresponden a las diferencias  $D_{G_U} - D_{G_0}$  (ejes de ordenadas a la derecha). Las incertidumbres estadísticas (a  $2\sigma$ ) del cálculo MC son más pequeñas que el tamaño de los símbolos utilizados para representar los datos experimentales.



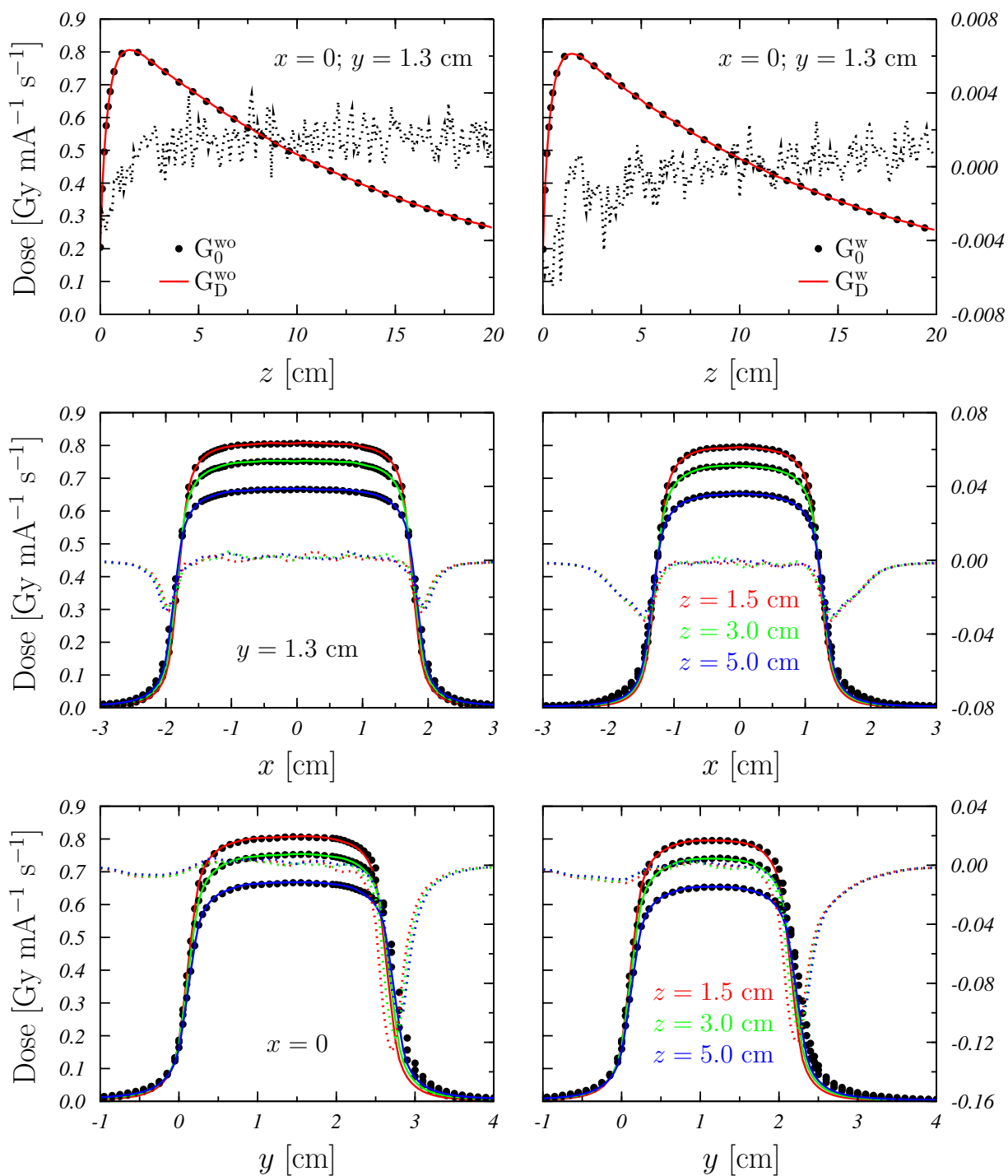


Figura 4.6: Comparación de los perfiles de dosis en profundidad (paneles superiores) y laterales  $x$  (paneles centrales) e  $y$  (paneles inferiores) obtenidos con la geometría  $G_D$  sin (paneles izquierdos) y con (paneles derechos) el inserto de latón, representados con curvas, con los encontrados para la geometría de referencia  $G_0$  (puntos). Las curvas con trazos punteados corresponden a las diferencias  $D_{G_D} - D_{G_0}$  (ejes de ordenadas a la derecha). Las incertidumbres estadísticas ( $a 2\sigma$ ) del cálculo MC son más pequeñas que el tamaño de los símbolos utilizados para representar los datos experimentales.

dicho campo  $y$ , por tanto, a la posición final del campo delimitado por las mandíbulas. Los resultados se muestran en la figura 4.7. Los perfiles de dosis en profundidad (paneles superiores) muestran un ligero desplazamiento del máximo de dosis (de unos 4 mm) hacia mayores profundidades conforme nos alejamos del borde plano del campo, es decir, a medida que crece  $y$ . Cuando no está presente el colimador opcional (panel superior izquierdo) las diferencias relativas entre los perfiles en profundidad comparados para las dos geometrías son relativamente pequeñas. Para  $y = 1.3$  y  $0.3$  cm, la dosis correspondiente a  $G_D^w$  es ligeramente mayor que la que propociona la geometría de referencia, aunque ocurre lo contrario para  $y = 0.1$  cm. En todo caso, las diferencias relativas son, en valor absoluto, inferiores al 0.6 % del máximo para  $y = 1.3$  cm (que es de  $\sim 0.8$  Gy/(mA s)). Sin embargo, cuando se incluye el colimador opcional (panel superior derecho), la situación es distinta. Para los valores mayores de  $y$ , los perfiles en profundidad que producen  $G_D^w$  y  $G_0$  son prácticamente iguales, mostrando una diferencia similar a la encontrada para la geometrías sin colimador opcional sólo en la superficie de entrada del maniquí. Para  $y = 0.1$  cm, la diferencia se incrementa con respecto a ese caso, alcanzando valores entre 2 y 3 veces más grandes.

Los perfiles laterales  $x$ , que se muestran en lo paneles inferiores de la figura 4.7, corroboran esta situación. La dosis obtenida con  $G_D^w$  en el máximo es menor en un  $\sim 2$  % que la de referencia en el caso de  $y = 0.1$  cm. En todos los demás casos, el cambio de posición de las mandíbulas no produce modificaciones salvo en las zonas de penumbra, en las que la nueva geometría da lugar a una reducción de la dosis que, como puede observarse, es mucho más pronunciada cuando el colmado opcional está insertado (panel inferior derecho).

### 4.3. Análisis de perfiles: penumbras y tamaños de campo

El análisis de los perfiles laterales de dosis se puede cuantificar estimando dos características de los mismos: el tamaño de campo y la penumbra. En la figura 4.8 se muestra un perfil lateral de dosis normalizado al máximo en el que se esquematizan las definiciones de estas dos cantidades.

El tamaño de campo está definido como la distancia entre los dos puntos que tienen una dosis igual al 95 % del máximo de dosis del perfil.

Para determinar la penumbra se sigue el siguiente procedimiento: en primer lugar se ajusta una línea tangente a la curva que une los puntos del perfil situados en el 50 % de la dosis máxima. Sobre esa recta ajustada se determinan los puntos correspondientes al 80 % y al 20 % del máximo de dosis del perfil. Se traza una perpendicular al eje de abscisas a partir del punto de 80 % de dosis. La distancia horizontal entre el punto de 20 % de dosis ubicado sobre el perfil y la perpendicular trazada es la penumbra.

La tabla 4.2 muestra los valores de ambas magnitudes encontrados para los perfiles laterales en  $x$  obtenidos con las diferentes geometrías estudiadas. Se muestran los resultados

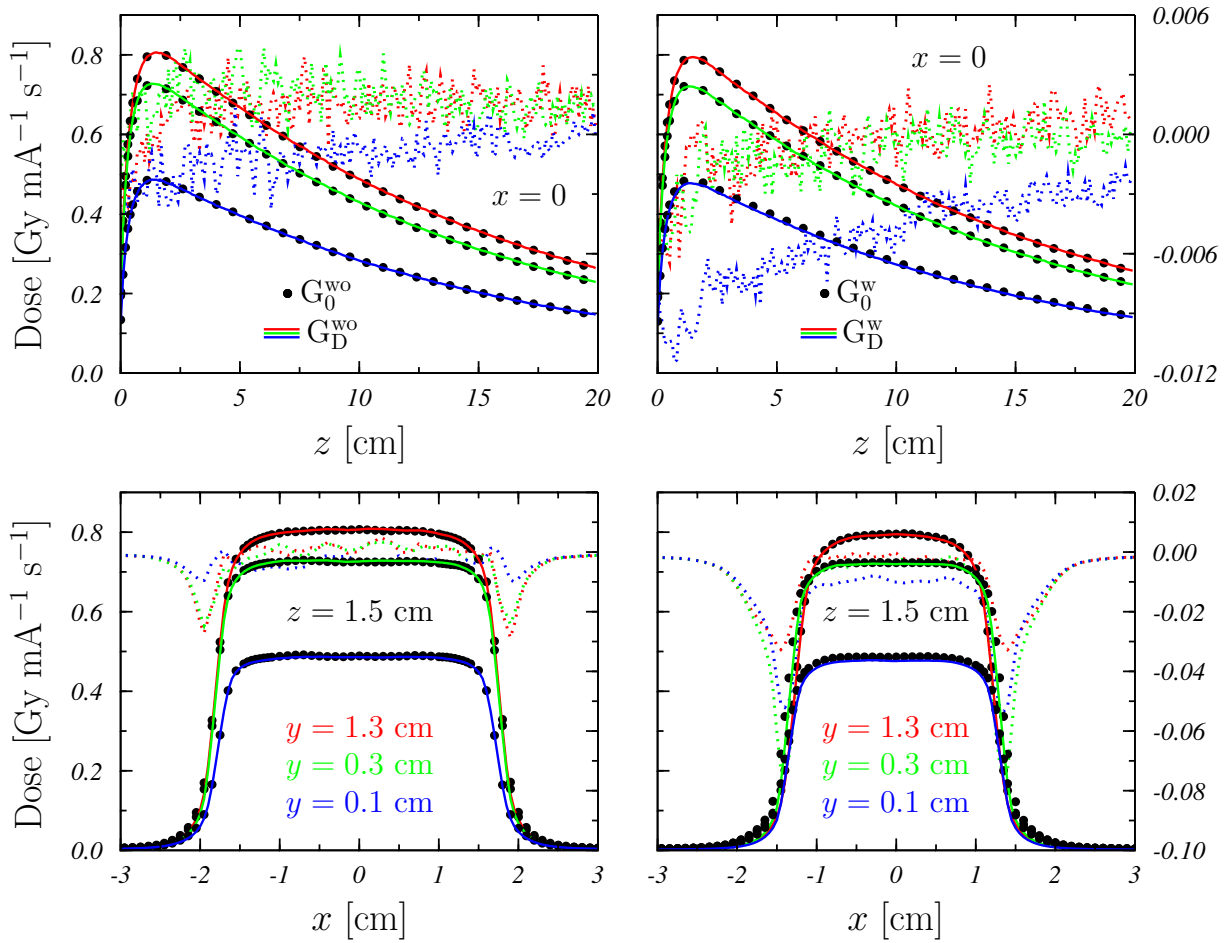


Figura 4.7: Comparación de los perfiles de dosis en profundidad para  $x = 0$  (paneles superiores) y laterales  $x$ , para  $z = 1.5$  cm (paneles inferiores) obtenidos con la geometría  $G_D$  sin (paneles izquierdos) y con (paneles derechos) el inserto de latón, representados con curvas, con los encontrados para la geometría de referencia  $G_0$  (puntos). Las curvas con trazos punteados corresponden a las diferencias  $D_{G_D} - D_{G_0}$  (ejes de ordenadas a la derecha). Los valores representados corresponden a  $y = 0.1$  (azul),  $0.3$  (verde) y  $1.3$  cm (rojo). Las incertidumbres estadísticas (a  $2\sigma$ ) del cálculo MC son más pequeñas que el tamaño de los símbolos utilizados para representar los datos experimentales.

a dos profundidades en agua:  $z = 1.5$  y  $3$  cm. En general, las penumbras se incrementan ligeramente cuando la profundidad aumenta. A  $z = 3$  cm son entre  $0.03$  y  $0.05$  cm más grandes que a  $z = 1.5$  cm. Los valores de dosis obtenidos para las geometrías que incluyen el colimador opcional son estadísticamente compatibles con los que se encuentran con  $G_0^w$ , siendo las diferencias máximas con los valores correspondientes a esta geometría de referencia de  $0.01$  cm. En el caso sin colimador opcional, esas diferencias alcanzan valores de hasta  $0.03$  cm (para  $G_1^w$  a  $z = 3$  cm). La modificación que produce la inclusión del colimador opcional es como máximo de  $0.01$  cm en  $z = 1.5$  cm, y  $0.02$  cm en  $z = 3$  cm.

Otro punto importante que debe considerarse es el tamaño de los campos de radiación. El campo definido por el colimador opcional es el que se usa para tratar niños menores de 6

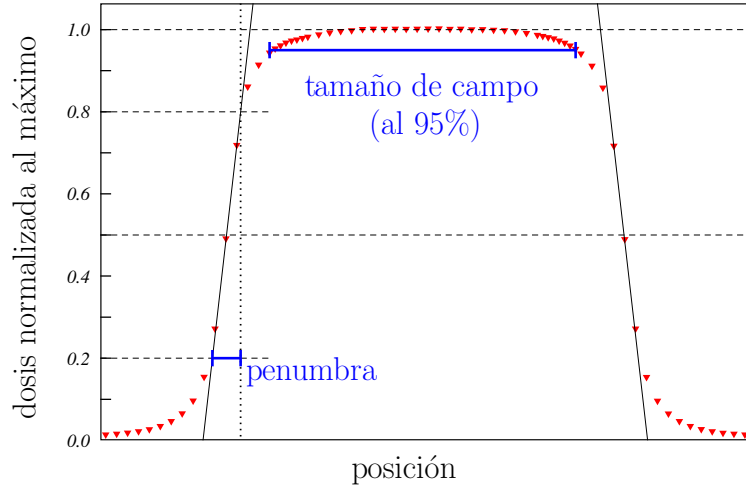


Figura 4.8: Definiciones de tamaño de campo y penumbra utilizadas para analizar los perfiles laterales de dosis.

$z$ (cm)	Penumbra (cm)				Tamaño de campo (cm)			
	wo		w		wo		w	
	1.5	3.0	1.5	3.0	1.5	3.0	1.5	3.0
$G_0$	0.31	0.34	0.32	0.36	2.75	2.70	1.65	1.65
$G_1$	0.32	0.37	0.32	0.37	2.75	2.75	1.65	1.65
$G_{21}$			0.31	0.35			1.65	1.65
$G_{22}$			0.31	0.35			1.65	1.65
$G_U$	0.32	0.36	0.32	0.37	2.75	2.75	1.65	1.65
$G_D$	0.30	0.33	0.31	0.35	2.70	2.70	1.65	1.65
$G_{opt}$	0.30	0.33			2.45	2.45		

Tabla 4.2: Valores de la penumbra y del tamaño de campo, ambos en cm, de los perfiles  $x$  para todas las geometrías estudiadas, tanto cuando el colimador opcional está presente ( $w$ ) como cuando no lo está ( $wo$ ). Se dan los valores para dos profundidades en agua ( $z = 1.5$  y  $3$  cm). Las incertidumbres estadísticas son de  $0.01$  cm, en el caso de las penumbras, y de  $0.04$  cm, en los tamaños de campo.

meses. Este campo es demasiado pequeño para pacientes de mayor edad, que son tratados con el colimador para Rb sin colimador opcional. En este caso, la norma terapéutica seguida en el Universitätsklinikum Essen establece que el tratamiento óptimo se consigue con un campo de  $2.4$  cm en  $x$  (dirección inferior-superior en el globo ocular), medido a  $2$  cm de profundidad y con, al menos, el  $95\%$  de la dosis máxima. Este campo tiene en cuenta un margen de seguridad de  $0.2$  cm.

En la tabla 4.2 se encuentran también los tamaños de campo obtenidos en las situaciones que estamos analizando. El tamaño de campo en la dirección  $x$  no cambia demasiado

ni con la geometría concreta considerada ni con la profundidad en agua. Cuando el colimador opcional está insertado en el colimador para Rb, el ancho del campo es de 1.65 cm para todas las geometrías estudiadas y a las dos profundidades consideradas. Por otro lado, se observa un cambio máximo de 0.05 cm, de 2.70 a 2.75 cm, cuando el colimador opcional no está presente.

#### 4.4. Geometría optimizada

Los tamaños de campo en el caso de las geometrías “wo” son demasiado grandes en comparación con el tamaño óptimo de 2.4 cm antes mencionado. Este es un punto importante para reducir la irradiación de las estructuras de la órbita del ojo, manteniendo el control tumoral. Por ello, y a la vista de los efectos producidos por las distintas modificaciones geométricas estudiadas, se presenta un diseño para optimizar la geometría  $G_0^{wo}$  proponiendo un nuevo colimador de manera que el campo se reduzca de 2.7 a 2.4 cm en la dirección  $x$ , manteniendo el resto de requerimientos dosimétricos del tratamiento. Esta nueva geometría optimizada, se denota como  $G_{opt}$  y se presenta en la figura 4.9.

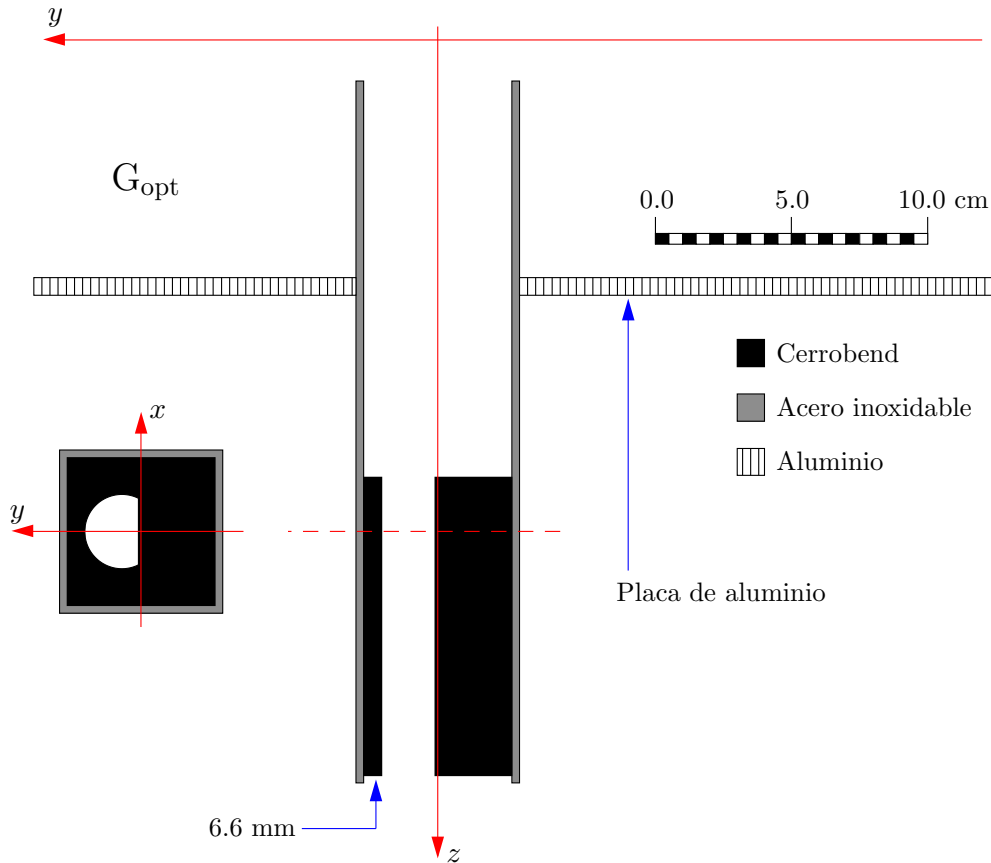


Figura 4.9: Geometría optimizada  $G_{opt}$  propuesta en este trabajo.

La geometría optimizada incluye las modificaciones de la geometría  $G_1$  (en la que se elimina el colimador primario) y de la  $G_{22}$  (en la que el colimador opcional se construye de

cerrobend y se modifica su forma para que se ajuste al colimador secundario). Además, las mandíbulas se ubican, como en el caso de las geometrías  $G_D$ , para circunscribir el campo correspondiente a la proyección de la parte inferior del colimador para Rb (ver tabla 4.1).

En la geometría  $G_{opt}$  propuesta, el radio de la superficie cilíndrica que define la parte curva de la “D” del colimador es de 1.365 cm. Este valor óptimo se obtiene interpolando entre la situación correspondiente a la geometría  $G_0^{wo}$ , para la que el valor de ese radio es de 1.485 cm, y la de la  $G_0^w$ , en la que vale 1.085 cm. Como se ve en la tabla 4.2, el tamaño de campo resultante de las modificaciones que se introducen en  $G_{opt}$  pasa de los  $\sim 2.7$  cm, obtenidos para  $G_0^{wo}$  y los  $\sim 1.6$  cm, correspondientes a  $G_0^w$ , a los  $\sim 2.4$  cm del tratamiento óptimo. Además, el tamaño de campo no varía con  $z$ , manteniéndose con el mismo valor en el rango de profundidades analizado y, en particular, para la profundidad de 2 cm a la que se definen los requerimientos terapéuticos. En cuanto a las penumbras obtenidas para esta geometría optimizada (ver tabla 4.2) son similares a las que presentan las otras geometrías estudiadas y las variaciones con la profundidad son moderadas.

Las curvas de dosis obtenidas para la geometría  $G_{opt}$  se presentan en la figura 4.10 donde se comparan con las correspondientes a las geometrías de referencia  $G_0^{wo}$  y  $G_0^w$  (paneles izquierdos y derechos, respectivamente). Para que la comparación tenga sentido, y puesto que en esta geometría optimizada también se mueven las mandíbulas respecto a la posición que ocupan en  $G_0$ , las distribuciones de dosis obtenidas con  $G_{opt}$  se multiplican por los factores 1.024 y 1.009 cuando se comparan con los perfiles correspondientes a  $G_0^{wo}$  y  $G_0^w$ , respectivamente.

Los perfiles de dosis en profundidad (paneles superiores) presentan diferencias pequeñas con los correspondientes a la geometría de referencia, siendo algo más acentuadas cuando el colimador opcional está incluido (panel derecho) que cuando no (en cuyo caso sólo resultan aparentes en la superficie del maniquí, a  $z = 0$ ). Por otro lado no se observan cambios en la profundidad a la que se presenta el máximo de dosis.

En los paneles centrales se presentan los perfiles en  $x$  que, como cabía esperar, muestran que el campo que proporciona  $G_{opt}$  es menor que el correspondiente a la geometría  $G_0^{wo}$  y mayor que el de la  $G_0^w$ . En la dirección  $y$  (paneles inferiores) también se aprecia el cambio en el tamaño del campo.

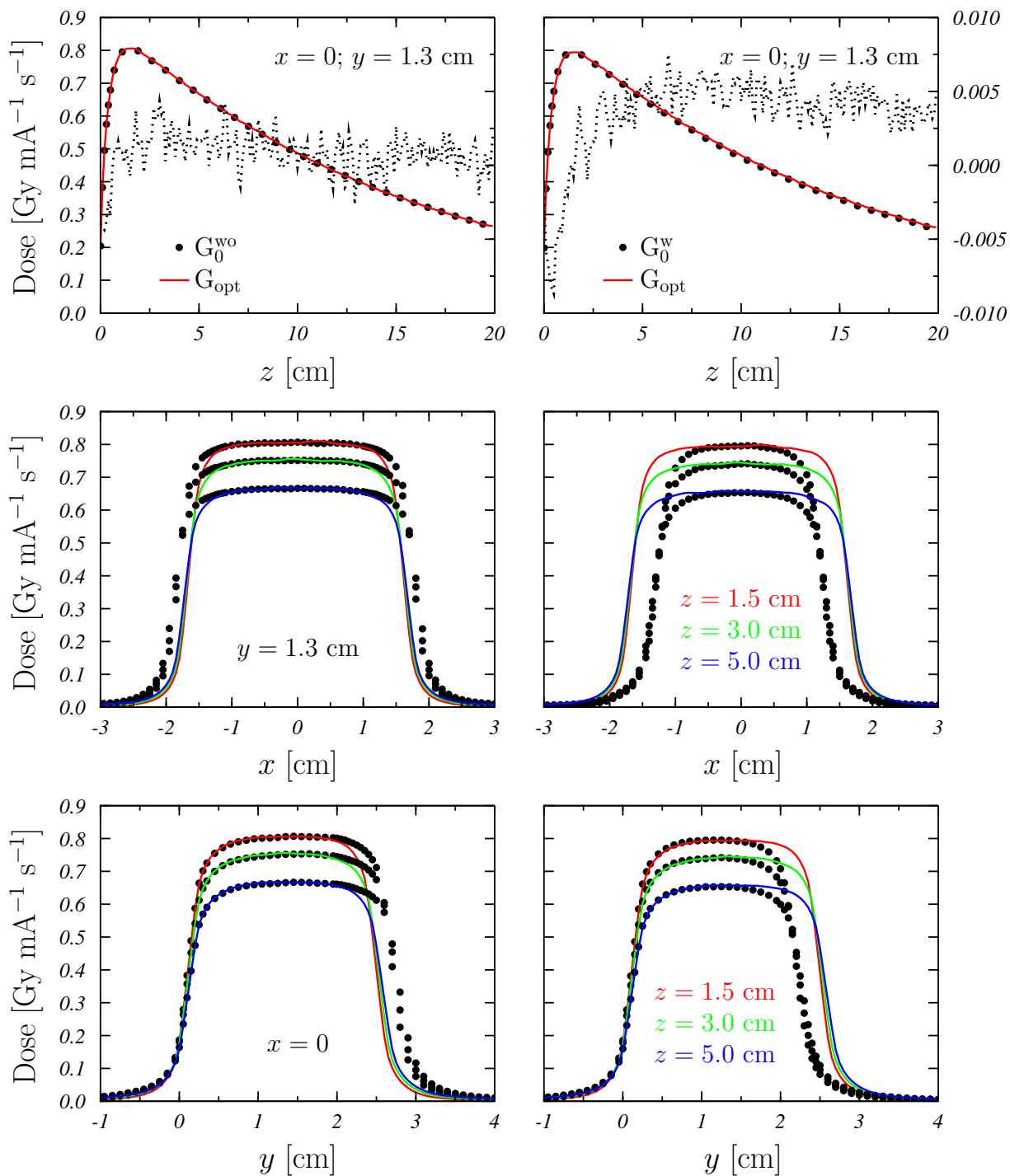


Figura 4.10: Comparación de los perfiles de dosis en profundidad (paneles superiores) y laterales  $x$  (paneles centrales) e  $y$  (paneles inferiores) obtenidos con la geometría  $G_{\text{opt}}$ , representados con curvas, con los encontrados para la geometría de referencia  $G_0$  (puntos) sin (paneles izquierdos) y con (paneles derechos) el inserto de latón. Las curvas con trazos punteados corresponden a las diferencias  $D_{G_{\text{opt}}} - D_{G_0}$  (ejes de ordenadas a la derecha). Las incertidumbres estadísticas ( $a 2\sigma$ ) del cálculo MC son más pequeñas que el tamaño de los símbolos utilizados para representar los datos experimentales.

## Capítulo 5

# DOSIMETRÍA ABSOLUTA

La técnica de radioterapia con haces externos basada en el procedimiento propuesto por Schipper [Schi83, Schi97] resulta eficiente en el tratamiento del Rb debido a que conlleva una reducción del volumen irradiado y una mejor definición de las penumbras. No obstante, y como ocurre con otros tipos de tratamiento actuales, es necesario lograr una dosimetría precisa en la zona irradiada (el ojo en este caso) y en las estructuras y tejidos que la rodean [Fluh97, ICRU04, Schu06]. Sin embargo, en las técnicas dedicadas, como es el caso de la de Schipper, el volumen blanco suele irradiarse con campos pequeños y, además, no es inusual que el tumor presente alguna conexión con otros volúmenes sensibles cercanos. Esto hace que el problema de la dosimetría absoluta sea complicado y, como en otras situaciones, la simulación MC resulta una buena herramienta para abordarlo. De hecho, el uso de técnicas MC ha permitido describir con precisión la distribución de dosis en volúmenes de tamaño pequeño irradiados en ojos [Thom08, Brua12, Chiu12, Mira12].

En este capítulo se determina la dosis absoluta para los campos de irradiación delimitados por los colimadores descritos y estudiados en los capítulos anteriores. Para ello se utiliza un procedimiento establecido por Popescu *et al.* [Pope05] que permite calcular la dosis absoluta para haces de radioterapia usando métodos de simulación MC. El interés en este formalismo radica en que, en principio, puede ser aplicado a cualquier configuración de campos de radiación, incluso a los utilizados en radioterapia de intensidad modulada. Los resultados se comparan con los obtenidos por medio de otro procedimiento basado en la razón entre la dosis determinada por simulación MC en el punto de referencia en un maniquí de agua y el valor en Gy por unidad monitor (UM) dado por el algoritmo de cálculo del sistema de planificación [Fran00, Lax06, Pane07].

### 5.1. Dosis total por unidad monitor

Popescu *et al.* [Pope05] desarrollaron un método válido para haces de fotones y electrones de cualquier energía que permite establecer una aproximación a la dosimetría absoluta de planes de tratamiento de radioterapia para cualquier campo de irradiación. Estos



autores proponen calcular la dosis absoluta total por UM,  $D(x, y, z)$ , depositada en un maniquí de agua en la posición  $(x, y, z)$  como:

$$D(x, y, z) = d(x, y, z) \frac{d_{\text{ch}}^{\text{ref}}}{d_{\text{ch}}} \frac{D_{\text{cal}}^{\text{ref}}}{d_{\text{cal}}^{\text{ref}}}, \quad (5.1)$$

donde  $d(x, y, z)$  es la dosis por electrón primario, depositada en el maniquí, en un vóxel centrado en la posición  $(x, y, z)$ . Por otra parte,  $d_{\text{ch}}^{\text{ref}}$  y  $d_{\text{ch}}$  son las dosis por electrón primario depositadas en la cámara de ionización incluida en la geometría simulada. Se asume que estas dosis son valores promedio acumulados en el volumen activo de la cámara monitora. Finalmente,  $D_{\text{cal}}^{\text{ref}}$  es la dosis por UM en el punto de calibración, que está situado en el isocentro a 10 cm de profundidad en el maniquí de agua y  $d_{\text{cal}}^{\text{ref}}$  es la dosis por electrón incidente depositada en un vóxel de acumulación centrado en el punto de calibración. El superíndice “ref” indica que las correspondientes dosis se han obtenido en *condiciones de referencia*, esto es para un tamaño de campo de 10 cm × 10 cm y una SSD de 90 cm. En la ecuación (5.1) las dosis denotadas con  $d$  son obtenidas en la simulación MC mientras que  $D_{\text{cal}}^{\text{ref}}$  es un valor experimental del linac utilizado.

Las dosis almacenadas en la cámara de ionización monitora pueden escribirse como

$$d_{\text{ch}} = d_{\text{ch},f} + d_{\text{ch},b} \quad (5.2)$$

y una expresión similar para  $d_{\text{ch}}^{\text{ref}}$ . El primer sumando es la contribución de las partículas del haz provenientes del blanco que inciden por la parte superior de la cámara y el segundo corresponde a la contribución debida a las partículas retrodispersadas por las mandíbulas y los demás elementos del linac situados debajo de ella. El término  $d_{\text{ch},f}$  es el mismo para todas las configuraciones de colimación del linac, siempre y cuando correspondan a una misma energía de operación; sin embargo,  $d_{\text{ch},b}$  depende de la disposición del sistema de colimación.

De acuerdo con la ecuación (5.2), la dosis total por UM dada por (5.1) puede escribirse como:

$$D(x, y, z) = d(x, y, z) \frac{d_{\text{ch},f} + d_{\text{ch},b}^{\text{ref}}}{d_{\text{ch},f} + d_{\text{ch},b}} \frac{D_{\text{cal}}^{\text{ref}}}{d_{\text{cal}}^{\text{ref}}}. \quad (5.3)$$

Esta ecuación permite convertir la dosis relativa en un punto  $(x, y, z)$  en dosis total por UM y es la que se emplea en este capítulo para llevar a cabo la dosimetría absoluta de los campos de radiación utilizados para el tratamiento del Rb y que hemos analizado en los capítulos anteriores.

La ecuación (5.1) es similar a la propuesta por otros autores [Fran00, Lax06, Pane07] quienes calculan la dosis total por UM como:

$$D^{\text{approx}}(x, y, z) = d(x, y, z) \frac{D_{\text{cal}}^{\text{ref}}}{d_{\text{cal}}^{\text{ref}}}, \quad (5.4)$$

asumiendo, por tanto, que:

$$\frac{d_{\text{ch}}^{\text{ref}}}{d_{\text{ch}}} \approx 1. \quad (5.5)$$

A la vista de la ecuación (5.2) esto implicaría que

$$d_{\text{ch,b}} \ll d_{\text{ch,f}}, \quad (5.6)$$

circunstancia que aquí se comprueba mediante las simulaciones hechas.

## 5.2. Simulaciones Monte Carlo

Con el objeto de obtener cada una de las distintas dosis involucradas en la determinación de la dosis total por UM, se llevan a cabo una serie de simulaciones en las que se acumulan distintos PSF y cuyas características difieren de las que se discutieron en la sección 2.3. A continuación se describen esas simulaciones. Los parámetros de transporte de cada una de ellas se relacionan en la tabla 5.1.

Etapa	Material	$E_{\text{abs}}$			$C_1$	$C_2$	$W_{\text{CC}}$	$W_{\text{CR}}$	Cuerpo
		$e^-$	$\gamma$	$e^+$					
1	W	100	20	100	0.1	0.1	100	20	Blanco [ $P_1$ ]
		<i>100</i>	<i>20</i>	<i>100</i>	<i>0.001</i>	<i>0.001</i>	<i>1</i>	<i>20</i>	<i>Blanco</i> [ $P_2$ ]
	W	100	20	100	0.1	0.1	100	20	C. primario ( <i>skins</i> )
	W	$10^6$	100	$10^6$	0	0	0	0	C. primario ( <i>nonskins</i> )
	Aire	0.05	0.05	0.05	0	0	0	-11	Cámara monitora
	Aire	$10^6$	$10^6$	$10^6$	0	0	0	0	PSF <sub>sec</sub>
2	W	100	20	100	0.1	0.1	100	20	Mandíbulas ( <i>skins</i> )
	W	$10^6$	100	$10^6$	0	0	0	0	Mandíbulas ( <i>nonskins</i> )
	Aire	0.05	0.05	0.05	0	0	0	-11	Cámara monitora
	Aire	$10^6$	$10^6$	$10^6$	0	0	0	0	PSF <sub>jaw</sub> <sup>0</sup> , PSF <sub>jaw</sub> <sup>opt</sup> , PSF <sub>jaw</sub> <sup>ref</sup>
3	W	100	20	100	0.1	0.1	100	20	Mandíbulas
	Aire	0.05	0.05	0.05	0	0	0	-11	Cámara monitora
4	Cerrobend	100	20	100	0.1	0.1	100	20	Colimador de Rb
	Aire	$10^6$	$10^6$	$10^6$	0	0	0	0	PSF <sub>Rb</sub> <sup>wo</sup> , PSF <sub>Rb</sub> <sup>w</sup> , PSF <sub>Rb</sub> <sup>opt</sup>
5	Aire	100	20	100	0.1	0.1	100	20	Aire
	Agua	100	20	100	0.1	0.1	100	20	Maniquí

Tabla 5.1: Parámetros usados en las distintas etapas de las simulaciones realizadas para el cálculo de dosimetría absoluta. Los valores de las energías de absorción, de  $W_{\text{CC}}$  y de  $W_{\text{CR}}$  están dados en keV. Con  $P_1$  se etiquetan los resultados obtenidos con los parámetros originales. La letra itálica correspondiente a  $P_2$  corresponde a los parámetros con los nuevos valores.

En primer lugar se realiza una simulación desde la fuente de electrones hasta después de la cámara monitora, justo antes del colimador secundario, donde se acumula el PSF<sub>sec</sub>. En esta simulación se utiliza la geometría del linac descrita en el capítulo 2 (ver figura 2.1). El haz se modela como un haz monoenergético de electrones de 6.26 MeV. Se simulan  $\sim 10^9$  historias y los parámetros de transporte utilizados son los indicados en la etapa 1 de la tabla 5.1. Se han considerado dos conjuntos de valores para los parámetros  $C_1$ ,  $C_2$ ,

$W_{CC}$  y  $W_{CR}$  asignados al blanco. El primero coincide con los utilizados en las simulaciones anteriores y que se mostraron en la tabla 2.1. En el segundo, se ha tomado  $C_1 = C_2 = 0.001$  y  $W_{CC} = 1$ , manteniéndose el mismo valor para  $W_{CR}$ , de acuerdo con los resultados obtenidos por Rodriguez *et al.* [Rodr15]. Estos autores han encontrado que si se usan valores de  $C_1$  y  $C_2$  mayores que  $10^{-3}$  en el tungsteno del blanco se generan sesgos en la distribución de bremsstrahlung que se reducen casi por completo si se asumen valores de  $10^{-3}$  o más pequeños. Por tanto, se han hecho simulaciones con ambos conjuntos de parámetros para evaluar la posible influencia de dichos sesgos en la dosimetría absoluta. Con P1 se etiquetan los resultados obtenidos con los parámetros originales y con P2 los correspondientes a los nuevos valores. Para determinar el  $PSF_{sec}$  se define una lámina fina de aire en la posición correspondiente y todas las partículas que llegan a ella son detenidas imponiendo energías de absorción arbitrariamente altas (1 GeV). En esta etapa de simulación se utilizan *movable skins* en el colimador primario e *interaction forcing* en el blanco, con un factor de forzado de 10, y se aplica *rotational splitting* (con un factor de splitting de 15) a todas las partículas que alcanzan otra lámina de aire situada justo después de la cámara monitora y antes del colimador secundario. En el aire de la cámara monitora se llevó a cabo una simulación detallada. Además de obtener el  $PSF_{sec}$ , en esta etapa se determina la dosis por haz directo en la cámara monitora,  $d_{ch,f}$ . Este valor es independiente de la configuración de las mandíbulas, es decir, es el mismo para todos los campos de irradiación analizados.

En la segunda etapa se llevan a cabo las simulaciones a través de las mandíbulas. Se usa el  $PSF_{sec}$  como fuente de partículas y se considera *movable skins* para seguir las trayectorias de los electrones en las mandíbulas (ver tabla 5.1). Se analizan tres configuraciones acumulándose en cada una de ellas un PSF en una lámina fina de aire situada justo debajo de las mandíbulas. Se obtienen de esta forma, el  $PSF_{jaw}^0$ , que corresponde a la geometría  $G_0$  (en este caso la posición de las mandíbulas es la misma independientemente de que el colimador opcional esté presente o no), el  $PSF_{jaw}^{opt}$ , acumulado para  $G_{opt}$ , y el  $PSF_{jaw}^{ref}$ , que corresponde a las mandíbulas situadas en condiciones de referencia (es decir, delimitando un campo de radiación de  $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$  en el isocentro).

El objeto de la tercera etapa es determinar la dosis en la cámara monitora debido a la retrodispersión de las mandíbulas (y del resto de elementos de colimación del linac). En estas simulaciones se calculan las dosis  $d_{ch,b}^0$  y  $d_{ch,b}^{opt}$ , para cada una de las dos geometrías de tratamiento  $G_0$  y  $G_{opt}$ , y  $d_{ch,b}^{ref}$ , que corresponde a las condiciones de referencia. Se trata de simulaciones similares a las descritas en la etapa 2, pero en las que, por un lado, no se aplican técnicas de reducción de varianza en la mandíbulas, con el fin de evitar cualquier posible sesgo en las dosis de retrodispersión evaluadas, y, por otro, no se acumulan los PSF antes mencionados. Los parámetros de transporte se muestran en la tabla 5.1.

A continuación, las partículas emitidas desde  $PSF_{jaw}^0$  y el  $PSF_{jaw}^{opt}$  se transportan a través de los colimadores para Rb correspondientes y se acumulan nuevos PSF en una lámina delgada situada a su salida. Se obtiene así  $PSF_{Rb}^{wo}$ ,  $PSF_{Rb}^w$  y  $PSF_{Rb}^{opt}$ , que corresponden a las geometrías usadas, que son  $G_0^{wo}$ ,  $G_0^w$  y  $G_{opt}$ , respectivamente. Los parámetros de transporte utilizados son los que se indican en la etapa 4 de la tabla 5.1.

En el último conjunto de simulaciones, los ficheros  $PSF_{Rb}^{wo}$ ,  $PSF_{Rb}^w$  y  $PSF_{Rb}^{opt}$ , así como el correspondiente a las condiciones de referencia  $PSF_{jaw}^{ref}$ , calculado en la etapa 2, se usan

como fuentes de partículas que son emitidas hacia un maniquí de agua de  $40 \times 40 \times 40 \text{ cm}^3$ , en el que se determinan las dosis  $d(x, y, z)$  y  $d_{\text{cal}}^{\text{ref}}$ .

### 5.3. Dosis absolutas

La validez de la ecuación (5.3) para determinar las dosis absolutas en el caso de los campos utilizados en el tratamiento de Rb, se analiza comparando los resultados de las simulaciones Monte Carlo con varias medidas experimentales obtenidas en el Universitätsklinikum Essen. Para realizar esas comparaciones rescribimos la ecuación (5.3) en la forma

$$D(x, y, z)/D_{\text{cal}}^{\text{ref}} = d(x, y, z) R_{\text{ch}}, \quad (5.7)$$

con

$$R_{\text{ch}} = \frac{d_{\text{ch},f} + d_{\text{ch},b}^{\text{ref}}}{d_{\text{ch},f} + d_{\text{ch},b}} \frac{1}{d_{\text{cal}}^{\text{ref}}}, \quad (5.8)$$

y definimos las dosis experimentales normalizadas

$$\mathcal{D}_{\text{exp}}(x_0, y_0, z_0) = D_{\text{exp}}(x_0, y_0, z_0)/D_{\text{cal}}^{\text{ref}} \quad (5.9)$$

y las dosis Monte Carlo normalizadas

$$\mathcal{D}_{\text{MC}}(x_0, y_0, z_0) = d(x_0, y_0, z_0) R_{\text{ch}}. \quad (5.10)$$

Estas dosis normalizadas  $\mathcal{D}$ , que son cantidades adimensionales, son las que comparamos a continuación.

Las medidas experimentales se llevaron a cabo con una cámara PTW M32016 (Pp3D) de volumen activo  $0.016 \text{ cm}^3$ , situada en el punto  $(x_0 = 0, y_0 = 1.03 \text{ cm}, z_0 = 100 \text{ cm})$  con el maniquí posicionado con SSD de 96, 97, 98 y 99 cm. Los valores obtenidos se muestran en la tabla 5.2. Los valores de  $x_0$  e  $y_0$  se eligieron para maximizar la dosis en el campo de irradiación del Rb.

El valor de calibración en condiciones de referencia,  $D_{\text{cal}}^{\text{ref}}$ , fue determinado con la misma cámara de ionización, obteniéndose los valores que se muestran en la última fila de la tabla 5.2. Todas las medidas fueron hechas siguiendo el protocolo DIN 6809-8E [DIN14].

Como vemos en la ecuación (5.8), el cálculo del factor  $R_{\text{ch}}$  requiere la determinación de las dosis (directa y por retrodispersión) en la cámara monitora, así como la dosis de calibración. En la etapa 1 se determina la dosis directa en la cámara monitora,  $d_{\text{ch},f}$ . Por su parte, los valores de dosis por retrodispersión en la propia cámara,  $d_{\text{ch},b}^{\text{ref}}$  y  $d_{\text{ch},b}$ , se calculan en la etapa 3. Los valores obtenidos para los dos conjuntos de parámetros de simulación se muestran en la tabla 5.3. Como vemos, las dosis por retrodispersión resultaron ser idénticas para las geometrías  $G_0^{\text{wo}}$  y  $G_0^{\text{w}}$ .

Para determinar el valor de  $d_{\text{cal}}^{\text{ref}}$  se sigue la prescripción de Popescu *et al.* [Pope05], calculándose la dosis depositada en un vóxel de  $9 \text{ mm}^3$  centrado en el punto  $x = y = 0 \text{ cm}$

		$D_{\text{exp}}(x_0, y_0, z_0)$ (Gy/100 MU)				
	SSD	#1	#2	#3	#4	#5
$G_0^{\text{wo}}$	99 cm	0.943	0.923	0.932	0.933	0.942
	98 cm	0.972	0.952	0.947	0.954	0.969
	97 cm	0.938	0.918	0.914	0.920	0.927
	96 cm	0.900	0.881	0.876	0.885	0.890
$G_0^{\text{w}}$	99 cm	0.938	0.924	0.929	0.929	0.936
	98 cm	0.961	0.951	0.945	0.950	0.955
	97 cm	0.927	0.915	0.908	0.916	0.921
	96 cm	0.886	0.877	0.869	0.879	0.884
$D_{\text{cal}}^{\text{ref}}$ (Gy/100 MU)		0.808	0.802	0.805	0.804	0.803

Tabla 5.2: Dosis experimentales, en Gy/100 MU, para los cinco conjuntos de medidas disponibles. Se muestran las dosis  $D_{\text{exp}}(x_0, y_0, z_0)$ , en el punto  $(x_0 = 0, y_0 = 1.03 \text{ cm}, z_0 = 100 \text{ cm})$ , para las dos geometrías analizadas,  $G_0^{\text{wo}}$  y  $G_0^{\text{w}}$ , y cuatro valores diferentes de SSD. Estas dosis se utilizan para comprobar la validez del procedimiento de obtención de la dosis absoluta descrito en este trabajo. En la última fila se dan las dosis de calibración obtenidas en condiciones de referencia,  $D_{\text{cal}}^{\text{ref}}$ . La incertidumbre relativa de estas medidas es del 1.27 % ( $k = 1$ ).

y  $z = 10 \text{ cm}$  con  $\text{SSD} = 90 \text{ cm}$  para el campo de referencia. Los valores obtenidos se muestran también en la tabla 5.3.

El cambio en los parámetros de transporte produce un incremento notable, del 12.6 %, en  $d_{\text{cal}}^{\text{ref}}$ . Por el contrario, la dosis directa en la cámara se reduce ligeramente mientras que las de retrodispersión aumentan en un pequeño porcentaje. Como el factor  $R_{\text{ch}}^{\text{ref}}$  es inversamente proporcional a la dosis  $d_{\text{cal}}^{\text{ref}}$  (ver equation (5.8)), los valores del factor encontrados para  $P_1$  son  $\sim 10\%$  más grandes que los obtenidos con el conjunto de parámetros  $P_2$ .

En relación a esta dosis por retrodispersión, cabe señalar que, disminuye a medida

		$P_1$	$P_2$	Diferencia relativa
	$d_{\text{cal}}^{\text{ref}}$ (eV/g/partícula)	0.635(3)	0.715(3)	12.6 %
	$d_{\text{ch},f}$ (eV/g/partícula)	12.7310(7)	12.6400(4)	-0.7 %
	$d_{\text{ch},b}^{\text{ref}}$ (eV/g/partícula)	$1.6697(2) \cdot 10^{-2}$	$1.7315(2) \cdot 10^{-2}$	3.7 %
$G_0^{\text{wo}}, G_0^{\text{w}}$	$d_{\text{ch},b}$ (eV/g/partícula)	$4.6225(9) \cdot 10^{-3}$	$4.8089(9) \cdot 10^{-3}$	4.0 %
	$R_{\text{ch}}$ (g·partícula/eV)	1.576(8)	1.399(7)	-11.2 %
	$d_{\text{ch}}^{\text{ref}}/d_{\text{ch}}$	1.000948	1.000989	0.41 %
$G_{\text{opt}}$	$d_{\text{ch},b}$ (eV/g/partícula)	$2.6151(7) \cdot 10^{-3}$	$2.7601(7) \cdot 10^{-3}$	5.5 %
	$R_{\text{ch}}$ (g·partícula/eV)	1.577(8)	1.399(6)	-11.2 %
	$d_{\text{ch}}^{\text{ref}}/d_{\text{ch}}$	1.001106	1.001151	0.45 %

Tabla 5.3: Dosis, en eV/g por partícula primaria, en la cámara monitora, para las condiciones de referencia y para las geometrías analizadas. Se muestran los valores obtenidos con los dos conjuntos de parámetros. Se dan también los valores del factor  $R_{\text{ch}}$ , dado por la ecuación (5.8), y de la razón  $d_{\text{ch}}^{\text{ref}}/d_{\text{ch}}$ . Las incertidumbres se dan entre paréntesis, con  $k = 1$ ; es decir, 1.7315(2) indica  $1.7315 \pm 0.0002$ .

que las mandíbulas están más cerradas (en nuestro caso la posición más abierta ocurre en las condiciones de referencia y la más cerrada en la geometría  $G_{\text{opt}}$ ). Esto ocurre para los dos conjuntos de parámetros utilizados en estos cálculos. Los resultados de otros autores [Lam98, Ding03] ponen de manifiesto que la relación directa entre la apertura de las mandíbulas y la mayor o menor retrodispersión en la cámara monitora no puede establecerse de manera clara. Por su parte, Popescu *et al.* [Pope05] señalan que, para campos rectangulares centrados en el eje del haz, la apertura de las mandíbulas  $Y$  juega el papel dominante ya que, en el acelerador que ellos estudian, son las que están más cercanas a la cámara. En el caso de este trabajo hay que tener en cuenta que los campos considerados no están centrados, lo que puede tener un efecto no despreciable en la dosis por retrodispersión.

Hemos estudiado también el efecto que produce la aproximación (5.5) en los cálculos de las dosis absolutas. Para ello se determinan los cocientes

$$r_i = \frac{D_{P_i}(x_0, y_0, z_0)}{D_{P_i}^{\text{approx}}(x_0, y_0, z_0)} \equiv \frac{d_{\text{ch}}^{\text{ref}}}{d_{\text{ch}}} = \frac{d_{\text{ch},f} + d_{\text{ch},b}^{\text{ref}}}{d_{\text{ch},f} + d_{\text{ch},b}} \quad (5.11)$$

para cada uno de los dos conjuntos de parámetros  $P_i$ . De acuerdo a los valores obtenidos para las dosis (directa y de retrodispersión) en la cámara monitora, se tienen los valores que se muestran en la tabla 5.3. La diferencia entre los resultados encontrados para ambos conjuntos de parámetros son muy inferiores al 1% y la corrección que se introduce cuando no se usa esta aproximación es 0.12% como máximo. En otras palabras, en el caso de los campos estudiados en este trabajo, la aproximación establecida en la ecuación (5.5) permite obtener las dosis absolutas con una precisión suficiente de acuerdo a las incertidumbres tanto de las medidas experimentales como de los resultados de las simulaciones MC.

A partir de los resultados experimentales mostrados en la tabla 5.2, y de acuerdo con la ecuación (5.9), se determinaron las dosis normalizadas  $\overline{D}_{\text{exp}}(x_0, y_0, z_0)$ , promediadas para los cinco conjuntos de medidas. Los valores obtenidos son los que se muestran en la tabla 5.4 para las geometrías  $G_0^{\text{wo}}$  y  $G_0^{\text{w}}$ .

Para calcular las dosis Monte Carlo normalizadas  $\mathcal{D}_{\text{MC}}(x_0, y_0, z_0)$  es necesario determinar las correspondientes dosis  $d(x_0, y_0, z_0)$ . Estas dosis se obtienen en la etapa 5 de la simulación, suponiendo un vóxel de acumulación de  $0.016 \text{ cm}^3$  cuyo centro se ha situado en el mismo punto que la cámara y en las mismas condiciones geométricas de posicionamiento del maniquí utilizadas en el experimento. Los valores obtenidos se muestran en la tabla 5.4 para las geometrías  $G_0^{\text{wo}}$ ,  $G_0^{\text{w}}$  y  $G_{\text{opt}}$  y para los dos conjuntos de parámetros de simulación. Como vemos, las dosis calculadas con el conjunto de parámetros  $P_2$  son mayores que las de  $P_1$  y las diferencias varían entre el 11.2% (en el caso de  $G_0^{\text{wo}}$  con  $\text{SSD} = 99 \text{ cm}$ ) y el 12.2% (para  $G_{\text{opt}}$  con  $\text{SSD} = 96 \text{ cm}$ ). Estas diferencias, junto con las encontradas para algunos de los valores de dosis tabulados en la tabla 5.3, ponen de manifiesto el efecto relevante que produce la modificación en los parámetros de transporte considerados en la etapa 1 de la simulación y que se indican en la tabla 5.1.

Usando ahora la ecuación (5.10), se pueden calcular las dosis Monte Carlo normalizadas correspondientes a las geometrías  $G_0^{\text{wo}}$ ,  $G_0^{\text{w}}$  y  $G_{\text{opt}}$ . Los resultados para los dos conjuntos

		SSD (cm)			
		99	98	97	96
$G_0^{\text{wo}}$	$\overline{\mathcal{D}}_{\text{exp}}(x_0, y_0, z_0)$	1.162(9)	1.192(9)	1.148(9)	1.102(8)
	P <sub>1</sub> $d(x_0, y_0, z_0)$ (eV/g/partícula)	0.746(9)	0.775(9)	0.746(8)	0.716(7)
	$\mathcal{D}_{\text{MC}}^{\text{P}_1}(x_0, y_0, z_0)$	1.176(15)	1.222(16)	1.176(15)	1.128(13)
	$\Delta_{\text{P}_1}$ (%)	1.19	2.53	2.46	2.40
	P <sub>2</sub> $d(x_0, y_0, z_0)$ (eV/g/partícula)	0.830(9)	0.862(8)	0.834(7)	0.801(7)
	$\mathcal{D}_{\text{MC}}^{\text{P}_2}(x_0, y_0, z_0)$	1.161(13)	1.207(13)	1.167(12)	1.120(12)
	$\Delta_{\text{P}_2}$ (%)	-0.09	1.25	1.69	1.65
	$\delta$ (%)	-1.27	-1.24	-0.76	-0.73
$G_0^{\text{w}}$	$\overline{\mathcal{D}}_{\text{exp}}(x_0, y_0, z_0)$	1.158(9)	1.184(9)	1.140(9)	1.093(9)
	P <sub>1</sub> $d(x_0, y_0, z_0)$ (eV/g/partícula)	0.740(8)	0.765(7)	0.739(7)	0.708(7)
	$\mathcal{D}_{\text{MC}}^{\text{P}_1}(x_0, y_0, z_0)$	1.167(13)	1.207(12)	1.165(13)	1.116(12)
	$\Delta_{\text{P}_1}$ (%)	0.80	1.93	2.16	2.07
	P <sub>2</sub> $d(x_0, y_0, z_0)$ (eV/g/partícula)	0.825(9)	0.856(8)	0.824(7)	0.789(7)
	$\mathcal{D}_{\text{MC}}^{\text{P}_2}(x_0, y_0, z_0)$	1.154(13)	1.197(13)	1.153(12)	1.104(12)
	$\Delta_{\text{P}_2}$ (%)	-0.31	1.14	1.11	1.04
	$\delta$ (%)	-1.10	-0.77	-1.03	-1.01
$G_{\text{opt}}$	P <sub>1</sub> $d(x_0, y_0, z_0)$ (eV/g/partícula)	0.728(8)	0.756(7)	0.731(7)	0.701(7)
	$\mathcal{D}_{\text{MC}}^{\text{P}_1}(x_0, y_0, z_0)$	0.921(17)	0.957(16)	0.925(16)	0.888(14)
	P <sub>2</sub> $d(x_0, y_0, z_0)$ (eV/g/partícula)	0.812(9)	0.846(8)	0.819(7)	0.786(7)
	$\mathcal{D}_{\text{MC}}^{\text{P}_2}(x_0, y_0, z_0)$	0.912(16)	0.951(15)	0.920(15)	0.884(14)
	$\delta$ (%)	-1.02	-0.62	-0.57	-0.46

Tabla 5.4: Comparación entre las dosis experimentales normalizadas,  $\overline{\mathcal{D}}_{\text{exp}}(x_0, y_0, z_0)$ , dadas por la ecuación (5.9), promediadas para las medidas disponibles, y las obtenidas con la ecuación (5.10),  $\mathcal{D}_{\text{MC}}^{\text{P}_i}(x_0, y_0, z_0)$ , a diferentes SSD, para las geometrías  $G_0^{\text{wo}}$  y  $G_0^{\text{w}}$  y para los dos conjuntos de parámetros P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub>. Se indican también las diferencias relativas entre los valores calculados y los experimentales,  $\Delta_{\text{P}_i}$ , y entre los resultados obtenidos con los dos conjuntos de parámetros,  $\delta$ , de acuerdo con las ecuaciones (5.12) y (5.13). Para la geometría  $G_{\text{opt}}$  se muestran sólo los valores calculados. Las incertidumbres, con un factor de cobertura  $k = 1$ , se dan entre paréntesis; por ejemplo, 0.930(4) significa  $0.930 \pm 0.004$ .

de parámetros se muestran en la tabla 5.4. Con el fin de comparar estos resultados con los correspondientes  $\overline{\mathcal{D}}_{\text{exp}}(x_0, y_0, z_0)$ , se calculan las diferencias relativas

$$\Delta_{\text{P}_i} = \frac{\mathcal{D}_{\text{MC}}^{\text{P}_i}(x_0, y_0, z_0) - \overline{\mathcal{D}}_{\text{exp}}(x_0, y_0, z_0)}{\overline{\mathcal{D}}_{\text{exp}}(x_0, y_0, z_0)}. \quad (5.12)$$

cuyos valores se indican en la tabla 5.4 para P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub>. También se muestran las diferencias relativas entre los cálculos realizados con ambos conjuntos de parámetros obtenidas según:

$$\delta = \frac{\mathcal{D}_{\text{MC}}^{\text{P}_2}(x_0, y_0, z_0) - \mathcal{D}_{\text{MC}}^{\text{P}_1}(x_0, y_0, z_0)}{\mathcal{D}_{\text{MC}}^{\text{P}_1}(x_0, y_0, z_0)}. \quad (5.13)$$

Los resultados obtenidos a partir de las dosis simuladas están de acuerdo, dentro de las incertidumbres, con los valores experimentales, para P<sub>2</sub>, mientras que para P<sub>1</sub> esto

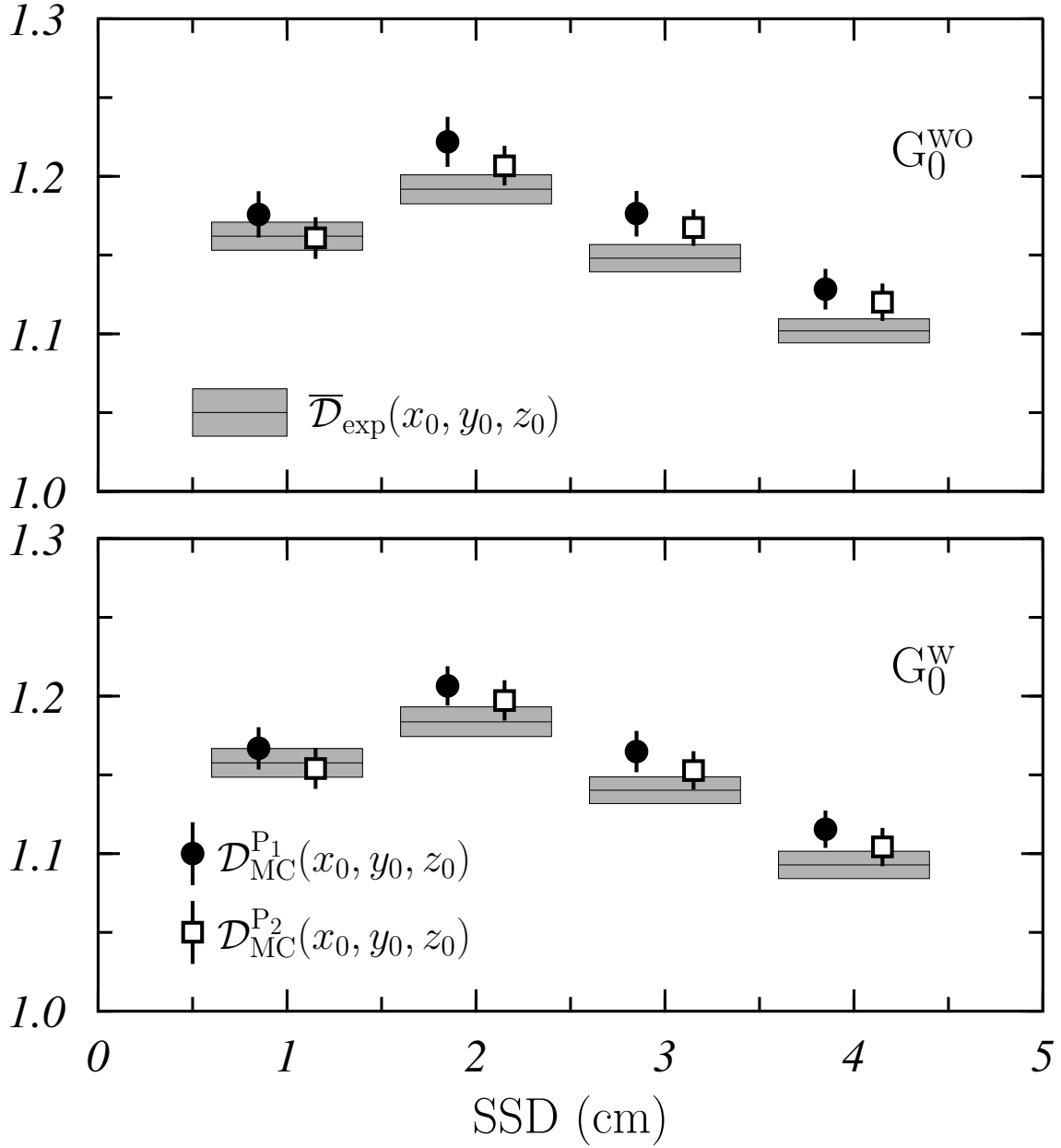


Figura 5.1: Comparación de las dosis experimentales,  $D_{\text{exp}}(x_0, y_0, z_0)$  y las obtenidas con la ecuación (5.3),  $D(x_0, y_0, z_0)$ , para las geometrías  $G_0^{\text{wo}}$  (panel superior) y  $G_0^{\text{w}}$  (panel inferior), en función de la SSD. Los círculos corresponden al conjunto  $P_1$  de parámetros mientras que los cuadrados se han obtenido para  $P_2$ . La incertidumbre corresponde a un factor de cobertura  $k = 1$ .

sólo es cierto si consideramos un factor de recubrimiento  $k = 2$  en las incertidumbres. Esto puede verse de manera más clara en la figura 5.1 donde se representan las dosis normalizada experimental (promedio)  $\overline{D}_{\text{exp}}(x_0, y_0, z_0)$ , mediante los rectángulos grises, y las dosis Monte Carlo normalizadas  $\mathcal{D}_{\text{MC}}^{P_1}(x_0, y_0, z_0)$ , con círculos, y  $\mathcal{D}_{\text{MC}}^{P_2}(x_0, y_0, z_0)$ , con cuadrados. En el panel superior se muestran los resultados correspondientes a  $G_0^{\text{wo}}$  y en



el inferior los de  $G_0^w$ .

Las diferencias relativas entre las dosis calculadas y las experimentales están por debajo del 2.6 % y del 1.7 % para los conjuntos de parámetros  $P_1$  y  $P_2$ , respectivamente. Esas máximas diferencias relativas están ligeramente por encima, en el primer caso, y por debajo, en el segundo, del valor máximo encontrado por Popescu *et al.* [Pope05] para los haces y campos de radiación que ellos analizaron. En general, el nuevo conjunto de parámetros de transporte  $P_2$  mejora en todos los casos el acuerdo con los datos experimentales.

Los valores de  $\Delta_{P_i}$  son menores en el caso de la geometría  $G_0^w$  que en el de  $G_0^{wo}$ . Además, y como puede verse en la figura 5.1 y también en la tabla 5.4, las dosis  $\mathcal{D}_{MC}^{P_2}(x_0, y_0, z_0)$  son siempre más pequeñas que las correspondientes a  $P_1$ ,  $\mathcal{D}_{MC}^{P_1}(x_0, y_0, z_0)$ , y esta es la razón por la que las diferencias relativas  $\delta$ , dadas por la ecuación (5.13), son inferiores a 0, incluso para la geometría  $G_{opt}$  para la que no disponemos de datos experimentales debido a que el colimador optimizado de Rb no ha sido aún construido. Las diferencias entre los resultados obtenidos con ambos conjuntos de parámetros de transporte están por debajo del 1.3 % en valor absoluto y los valores menores son los encontrados para  $G_{opt}$  donde la diferencia más grande, en valor absoluto, es 1.02 %.

## 5.4. Comparación con el AAA

Una vez establecida la capacidad de la formulación de Popescu *et al.* para determinar las dosis absolutas en el caso de los campos utilizados para el tratamiento del Rb a partir de cálculos MC, podemos comparar los resultados obtenidos con los que proporciona el AAA. Para ello hemos calculado la diferencia relativa

$$\Delta_{AAA} = \frac{D_{AAA}(x_0, y_0, z_0) - \overline{D}_{exp}(x_0, y_0, z_0)}{\overline{D}_{exp}(x_0, y_0, z_0)}. \quad (5.14)$$

donde  $D_{AAA}(x_0, y_0, z_0)$  es la dosis absoluta obtenida con el AAA y  $\overline{D}_{exp}(x_0, y_0, z_0)$  es la dosis absoluta experimental promediada para las cinco medidas disponibles (ver tabla 5.2).

		SSD (cm)			
		99	98	97	96
$G_0^{wo}$	$\Delta_{P_1}$ (%)	1.19	2.53	2.46	2.40
	$\Delta_{P_2}$ (%)	-0.09	1.25	1.69	1.65
	$\Delta_{AAA}$ (%)	-3.43	-1.78	-1.41	-1.36
$G_0^w$	$\Delta_{P_1}$ (%)	0.80	1.93	2.16	2.07
	$\Delta_{P_2}$ (%)	-0.31	1.14	1.11	1.04
	$\Delta_{AAA}$ (%)	-3.55	-2.21	-2.07	-2.16

Tabla 5.5: Diferencias relativas  $\Delta_{P_1}$ ,  $\Delta_{P_2}$  y  $\Delta_{AAA}$  obtenidas para la dosis absolutas calculadas mediante simulación MC, con los conjuntos de parámetros  $P_1$  y  $P_2$ , y utilizando el AAA.

En la tabla 5.5 se comparan las diferencias relativas que existen entre las dosis absolutas obtenidas mediante simulación MC (con los conjuntos de parámetros  $P_1$  y  $P_2$ ) y el AAA y las determinadas experimentalmente para los dos campos utilizados actualmente en el Universitätsklinikum Essen para el tratamiento del Rb.

En primer lugar es interesante señalar que los valores dosis absoluta obtenidos con el AAA describen mejor los resultados experimentales en el caso de  $G_0^{wo}$  que en el de  $G_0^w$ . Los valores de  $\Delta_{AAA}$  están por encima del 2% para esta última geometría, mientras que para la primera sólo ocurre eso para  $SSD = 99$  cm. Esto pone de manifiesto de nuevo cómo las dificultades del AAA se incrementan a medida que el tamaño de campo se hace más pequeño, al menos en este tipo de tratamiento.

La segunda cuestión a resaltar es el hecho de que el AAA subestima la dosis experimental, mostrando diferencias con ésta que alcanzan valores por encima del 3% en el caso de  $SSD = 99$  cm. Esa situación contrasta con el hecho de que tanto  $\Delta_{P_1}$  como  $\Delta_{P_2}$  presentan, en valor absoluto, sus valores mínimos precisamente para esa SSD.

Para el caso de la geometría  $G_0^{wo}$ , los valores de  $|\Delta_{AAA}|$  para las otras SSD son similares a los que se obtienen para  $P_2$ , mientras que para  $G_0^w$  son claramente mayores, del orden de los encontrados con  $P_1$ . En general cabe decir que los resultados obtenidos con  $P_2$  son los que dan una mejor descripción global de la dosis absoluta experimental.



# Capítulo 6

## CONCLUSIONES

En esta tesis doctoral se ha analizado, por medio de simulación MC con el código PENELOPE, la dosimetría física asociada al tratamiento con radioterapia externa del Rb que se lleva a cabo actualmente en la Strahlenklinik del Universitätsklinikum Essen. Además se ha estudiado el papel que juegan los distintos elementos de sistema de colimación específico empleado en ese tratamiento, proponiendo el diseño de un colimador optimizado que reduce la irradiación de las estructuras de la órbita del ojo, manteniendo el control tumoral. Finalmente, se ha determinado la dosimetría absoluta para los campos utilizados en este tipo de tratamiento.

Respecto del análisis dosimétrico en las condiciones actuales de tratamiento, se puede concluir que:

1. Para los dos tamaños de campo utilizados en el Universitätsklinikum Essen se ha encontrado un excelente acuerdo entre la distribución de dosis en profundidad obtenida con simulación MC y la medida experimentalmente. Sin embargo, el acuerdo entre los resultados experimentales y los obtenidos con el sistema de planificación AAA son significativamente peores.
2. En el caso de los perfiles laterales, el acuerdo del experimento con los resultados de la simulación MC es razonable para una DTA inferior a 3 mm y una diferencia de dosis por debajo del 3%, encontrándose las mayores discrepancias en los hombros de los perfiles. En el caso del AAA es necesario considerar los criterios de 3 mm y 6 % debido a que aparecen diferencias significativas tanto en los hombros como en las penumbras.
3. A pesar de que las discrepancias con respecto a las medidas experimentales, que se encuentran en los cálculos realizados con AAA, son relevantes desde el punto de vista terapéutico, es posible utilizar AAA para la planificación rutinaria de los pacientes de Rb siempre y cuando las limitaciones que presenta sean tenidas convenientemente en cuenta. El conocimiento de estas limitaciones sólo es posible mediante una combinación de experimentos y simulaciones MC.

A propósito del papel de los distintos elementos del colimador y de las modificaciones que se proponen para construir un colimador optimizado, se puede decir que:

1. Las geometrías analizadas que incorporan distintas modificaciones del sistema de colimación de Rb tienen, en general, un impacto pequeño en las distribuciones de dosis en profundidad en el eje del haz. Para los perfiles laterales, los únicos cambios se observan en las penumbras, siendo prácticamente despreciables en la región donde se encuentra el cristalino.
2. Los cambios más relevantes se evidencian para las geometrías  $G_D^{wo}$  y  $G_D^w$ , que corresponden a la modificación en la posición de las mandíbulas para que circunscriban la parte inferior del colimador de Rb. En ambos casos resulta una reducción de cerca del 40 % en la dosis absorbida por el polo posterior del ojo.
3. Se ha propuesto una geometría optimizada que genera un campo de radiación de 2.4 cm de anchura a lo largo del eje inferior-superior del ojo y que garantiza el 95 % de la dosis máxima a 2 cm de profundidad. Este nuevo diseño supondría una importante reducción del volumen irradiado sin reducir la dosis en el volumen blanco de los pacientes que se tratan actualmente con la geometría que no incluye el colimador opcional.

En cuanto a la determinación de dosis absolutas, se puede decir que:

1. El procedimiento establecido por Popescu *et al.* [Pope05] permite obtener las dosis absolutas asociadas a los campos reducidos que se usan en el tratamiento de Rb con una buena precisión. Para valores de SSD entre 96 y 99 cm, las diferencias encontradas con los datos experimentales son inferiores al 2.5 % y en todos los casos coinciden dentro de las incertidumbres.
2. En los casos analizados, no se han encontrado diferencias significativas debidas a la consideración de la dosis acumulada en la cámara monitora por retrodispersión.

Para dar continuidad a este trabajo se pretende:

1. Implementar el colimador optimizado y hacer dosimetría clínica con maniqués de pacientes reales.
2. Verificar con simulación MC la dosis depositada en el tumor y en estructuras aleatorias.
3. Realizar un estudio retrospectivo de la técnica de tratamiento que se usó en Essen hace más de 20 años en la que se irradiaba con la técnica de Schipper empleando bolus y un haz de 15 MV.

# Apéndice A

## CÁLCULO DE DOSIS CON AAA

Como se indicó en la sección 3.2, AAA es el acrónimo de *algoritmo anisotrópico analítico* que constituye el motor de cálculo de dosis en el sistema de planificación Eclipse (Varian Medical System). AAA está basado en una serie de trabajos realizados por Ulmer y colaboradores [Ulme95, Ulme96, Ulme03, Ulme05, Siev05] y mejora el cálculo de dosis en medios heterogéneos con respecto al del algoritmo de *pencil beam*, también utilizado en Eclipse. El AAA consta de dos módulos: el de configuración y el de cálculo de dosis [Esch06].

### A.1. Módulo de configuración

El módulo de configuración se utiliza para determinar los parámetros característicos de un modelo multifuente que permite reproducir las propiedades (partículas, fluencias y energías) del espacio de fases correspondiente al acelerador que se pretende simular. El modelo multifuente incluye tres fuentes de radiación: una fuente puntual primaria de fotones, que describe la radiación emitida desde el blanco, una fuente secundaria, de tamaño finito, que da cuenta de la radiación extra-focal de fotones y una fuente que tiene en cuenta la contaminación de electrones [Esch06].

En este módulo se lleva a cabo una optimización de los parámetros que definen las tres fuentes. El objetivo es que los resultados que el modelo proporciona para la dosis depositada en agua por los distintos haces básicos del acelerador que se simula estén en el mejor acuerdo posible con los experimentales. Además se determinan algunas curvas de corrección que están incluidas en el modelo. La dosis total es calculada como la superposición de la dosis correspondiente a cada una de las fuentes.

El espectro de la fuente primaria de fotones se determina a partir de los espectros de bremsstrahlung obtenidos en simulaciones MC del proceso de interacción de los electrones emitidos desde la fuente y el blanco [Kawr00a, Kawr03]; estos espectros están precalculados para los diferentes blancos de los que disponen los aceleradores Varian. El efecto que sobre el haz de fotones produce el filtro aplanador se tiene en cuenta mediante una

función que hace que su energía media disminuya cuando crece la distancia al eje central. La variación de la fluencia de fotones debajo del filtro aplanador está descrita mediante un perfil de intensidad que depende también de la distancia al eje del haz. La optimización de ambas funciones permite dar cuenta de las curvas de dosis en profundidad, para profundidades mayores que la del máximo de dosis, así como describir de manera precisa los perfiles transversales entre las regiones de penumbra.

La fuente secundaria describe los fotones adicionales generados por el filtro aplanador, por el colimador primario y por las mandíbulas. Es modelada como una fuente con ancho finito, localizada en el plano inferior del filtro aplanador. Como esta fuente está más cerca del isocentro que la primaria, permite describir el ensanchamiento del haz. La fluencia de la fuente secundaria es calculada como la convolución de la fluencia de la primaria con una gaussiana de anchura proporcional a la de la propia fuente. Tanto la energía media como la intensidad relativa del espectro de los fotones extra-focales se derivan empíricamente, mientras que no se tiene en cuenta la variación del espectro para los fotones que se mueven fuera del eje. El tamaño finito de la fuente secundaria, la energía media de los fotones emitidos desde ella y su peso relativo son fundamentales para poder describir correctamente la penumbra de los perfiles de dosis.

La fuente de contaminación electrónica modela los electrones creados, fundamentalmente por interacción Compton, en el cabezal de la unidad de tratamiento y en el aire existente entre éste y el paciente. Se trata de una fuente de tamaño finito, localizada en el plano del blanco y definida por dos gaussianas que describen la dispersión lateral debida al tamaño finito de la fuente y la dispersión de los electrones en agua. Sus anchuras y pesos relativos se determinan en el plano perpendicular al eje del haz con ángulo de cabezal igual a  $0^\circ$  y que pasa por el isocentro, optimizándose para reproducir la dependencia de la dosis debida a la contaminación electrónica con el tamaño del campo. La energía total depositada por los electrones contaminantes es descrita mediante una función empírica que se determina a partir de la diferencia entre la dosis en profundidad medida y calculada sin electrones contaminantes para el tamaño de campo más grande y que incluye implícitamente el efecto del espectro de energía. La fuente de contaminación electrónica permite mejorar la descripción de la región de *build-up* de la dosis.

Los parámetros que caracterizan las tres fuentes del modelo se determinan para haces abiertos, sin modificadores. La mayor parte de los accesorios que se usan para modificar los haces se tienen en cuenta en el momento del cálculo de dosis, determinando sólo su efecto sobre la fluencia correspondiente a la fuente primaria y usando para ello los correspondientes coeficientes de transmisión que los caracterizan. Los efectos de esos accesorios sobre los fotones de la fuente secundaria y los electrones de la fuente de contaminación electrónica se tienen en cuenta mediante su efecto en la fluencia primaria antes de las correspondientes convoluciones con las gaussianas que definen estas otras dos fuentes.

## A.2. Módulo de cálculo de dosis

La distribución tridimensional de dosis se determina mediante el módulo de cálculo de dosis. Para ello, el haz clínico es dividido en haces elementales, de sección transversal

mucho menor que la del campo irradiado, y el volumen del cuerpo del paciente o, en su caso, el maniquí de agua, en una distribución tridimensional de vóxeles de cálculo cuyas dimensiones se definen en función de la precisión requerida ( $\geq 2$  mm de lado). Cada vóxel de cálculo se asocia con una densidad electrónica media que se obtiene de las imágenes de CT del paciente, de acuerdo con una curva de calibración especificada por el usuario.

El haz clínico está representado por las distribuciones de fluencia bidimensionales que describen los flujos incidentes de fotones y de electrones contaminantes mediante el modelo multifuente optimizado en el módulo de configuración. La distribución de dosis final se calcula como una superposición de la dosis depositada por los fotones emitidos por las fuentes primaria y secundaria y por los electrones contaminantes.

### A.2.1. Dosis depositada por las fuentes primaria y secundaria

La dosis depositada por los fotones primarios y secundarios se calcula de la misma forma, teniendo en cuenta las diferentes características de las fuentes que los generan y que se han fijado en el proceso de optimización.

Previo al procedimiento de cálculo de la dosis se determinan mediante simulación MC [Kawr00a, Kawr03] un conjunto de *kernels*,  $h_E(z, r)$ , correspondientes a haces estrechos de fotones monoenergéticos de energía  $E$ , que impactan en un maniquí semi-infinito de agua; aquí  $z$  es la profundidad en agua, medida desde la superficie y  $r$  es la distancia desde el punto al eje central.

El primer paso para calcular la dosis es construir, para cada haz elemental  $\beta$ , un *kernel* polienergético  $h_\beta(p)$  que contiene la información dosimétrica correspondiente a cada vóxel  $p$  a lo largo del eje del haz elemental. El *kernel*  $h_\beta(p)$  se calcula por superposición de los *kernels* monoenergéticos  $h_E(z, r)$ , pesados con el espectro del haz elemental y se normaliza a un único fotón incidente.

Para el cálculo de la dosis, el depósito de energía correspondiente a cada haz  $\beta$  se divide en dos componentes: una en profundidad (a lo largo de la dirección del haz elemental) y otra lateral (perpendicular a esa dirección). La primera,  $I_\beta(p_z)$ , contabiliza la deposición total de energía del haz elemental en una capa de vóxeles  $p_z$  situados a una profundidad  $z$ :

$$I_\beta(p_z) = \Phi_\beta \int dx dy h_\beta(p_z). \quad (\text{A.1})$$

Aquí se asume que la fluencia de fotones  $\Phi_\beta$  es uniforme en el plano transversal al haz elemental  $\beta$ . La segunda, la componente lateral  $k_\beta(r, \theta, z)$ , describe, para cada profundidad  $z$ , la fracción de energía depositada dentro de un sector angular infinitesimalmente pequeño situado a una distancia  $r$  del eje del haz elemental  $\beta$  y con ángulo polar  $\theta$  y se modela como:

$$k_\beta(r, \theta, z) = \sum_{i=1}^6 c_i \frac{1}{\mu_i} \exp(-\mu_i r), \quad (\text{A.2})$$



donde  $\mu_i$  son coeficientes de atenuación que se fijan para cada plano  $z$  y los coeficientes  $c_i$  se ajustan para lograr una óptima correspondencia con el haz elemental polienergético construido a partir de los *kernels* monoenergéticos precalculados. Por tanto, en un maniquí homogéneo, la energía depositada por un haz elemental en un vóxel arbitrario  $p_z$  del plano  $z$  viene dada por:

$$E_\beta(p_z) = I_\beta(p_z) k_\beta(r, \theta, z). \quad (\text{A.3})$$

Para tener en cuenta las heterogeneidades asociadas con los diferentes tejidos del paciente, se supone que las dimensiones espaciales en los procesos de dispersión se escalan localmente con  $1/r_w$ , siendo

$$r_w(p_z) = \rho^{\text{el}}(p_z)/\rho_{\text{agua}}^{\text{el}} \quad (\text{A.4})$$

la densidad electrónica relativa del correspondiente vóxel  $p_z$ .

Así, las dos componentes del depósito de energía se pueden escalar independientemente, asumiendo que las partículas llegan primero al plano donde se realiza el cálculo siguiendo el eje del haz elemental para sufrir la dispersión hasta el vóxel final siguiendo la dirección lateral. Se obtiene de esta forma

$$E'_\beta(p_z) = I'_\beta(p_z) k'_\beta(r, \theta, z), \quad (\text{A.5})$$

que es la energía depositada por el haz elemental  $\beta$  en un vóxel arbitrario  $p_z$  corregida por las heterogeneidades del paciente. En la ecuación anterior  $I'_\beta(p_z)$  es la componente en profundidad, corregida y calculada a la profundidad efectiva  $z'$  en agua, que produce la misma atenuación que la profundidad  $z$  en el medio del paciente; está definida por

$$I'_\beta(p_z) = I_\beta(p_{z'}) r_w(p_{z'}). \quad (\text{A.6})$$

Por otro lado,

$$k'_\beta(r, \theta, z) = k_\beta\left(\frac{z'}{z}r', \theta, z'\right) r_w(p_{z'}) \quad (\text{A.7})$$

es la componente lateral corregida por la razón  $z'/z$  debido a que el sistema de referencia es divergente. Aquí  $r'$  es la distancia efectiva al eje, es decir la distancia al eje en agua equivalente a la distancia  $r$  en el medio.

La deposición total de energía en un vóxel arbitrario  $p$  se calcula como la suma de las contribuciones  $E'_\beta(p)$  de todos los haces elementales  $\beta$ . Finalmente, la distribución de energía se convierte en distribución de dosis.

### A.2.2. Dosis depositada por los electrones contaminantes

Como se indicó, la contaminación electrónica está descrita mediante una fuente de tamaño finito en el plano del blanco. La fluencia del haz de electrones es modelada como la convolución de la fluencia primaria con una de las dos gaussianas que se fijan en el módulo de configuración, concretamente la que describe la dispersión lateral debida al tamaño finito de la fuente. La dosis depositada por los electrones se calcula como la

convolución de esta fluencia de electrones con la segunda gaussiana, que tiene en cuenta la dispersión de los electrones en el agua, multiplicada por la función empírica que describe cómo varía la deposición de energía debida a los electrones con la profundidad. Como esta última se usa indistintamente para todas las distancias fuente-superficie, no se tienen en cuenta las modificaciones en el espectro de electrones debidas a los posibles cambios en la distancia fuente-maniquí usada en la configuración del haz.

### A.2.3. Cálculo de unidades monitor

La expresión final para el cálculo de las unidades monitor depende de la geometría de calibración específica de cada usuario. También es función de los detalles del método de prescripción considerado por el usuario (dosis por fracción, normalización de la planificación, porcentaje prescrito, etc.). Aparte de estos factores, las unidades monitor tienen en cuenta la dispersión en el maniquí y en el cabezal y la retrodispersión del colimador. Las dos primeras vienen determinadas al calcular con el AAA la dosis a la profundidad a la que se miden los factores de salida (magnitudes que deben haberse obtenido cuando se lleva a cabo el establecimiento del estado de referencia inicial del acelerador). Hay que tener en cuenta que el factor de dispersión en el cabezal,  $f_{\text{head}}$ , está afectado únicamente por la fuente secundaria de fotones. Como los factores de salida (OF) se miden para diferentes tamaños de campo, es posible calcular el factor de retrodispersión,  $f_{\text{back}}$ , en el colimador mediante la expresión

$$\text{OF} = (f_{\text{ph}} + f_{\text{head}}) f_{\text{back}} , \quad (\text{A.8})$$

donde  $f_{\text{ph}}$  es el factor de dispersión en el maniquí.



# Apéndice B

## TEST DE ÍNDICE GAMMA

En el capítulo 3 se comparan los resultados obtenidos en las simulaciones realizadas con PENELOPE y las planificaciones que produce el AAA con medidas de la distribución de dosis en un maniquí de agua. Para llevar a cabo esas comparaciones se hace uso del test de índice gamma. Propuesto por Low y colaboradores [Low98a, Low98b, Low03, Baka03], permite la comparación de dos distribuciones cualesquiera (una la distribución objeto del test y la otra la de referencia), siendo una de sus aplicaciones más usuales, en el ámbito de la radioterapia, la validación de los sistemas de planificación de tratamientos. De hecho, el índice gamma es una generalización de distintos métodos de evaluación cuantitativa de sistemas de planificación que desarrollaron Van Dyk *et al.* [Dyk93] y Harms *et al.* [Harm94, Harm98].

Van Dyk *et al.* [Dyk93] describieron procedimientos de garantía de calidad de los sistemas de planificación de tratamientos en los que las comparaciones entre las distribuciones de dosis se llevaban a cabo por regiones, cada una de ellas caracterizada por su gradiente de dosis, en las que se aplicaban diferentes criterios de aceptación de acuerdo al valor de ese gradiente.

En general, en las regiones de bajo gradiente, las distribuciones de dosis se pueden comparar directamente, con una tolerancia de aceptación establecida para las diferencias entre los valores de dosis de las dos distribuciones involucradas. La correspondiente distribución de diferencias de dosis permite identificar aquellas regiones en las que las medidas y los cálculos difieren significativamente. Por su parte, en las regiones de alto gradiente, siempre que tengan una mínima extensión espacial, cualquier pequeño error en la posición de uno o varios de los valores de la distribución objeto del test, puede dar lugar a una gran diferencia de dosis con la de referencia. En estas regiones, los criterios basados en diferencias de dosis tienen una importancia relativa menor y el concepto de distancia al acuerdo (*distance-to-agreement*, DTA) juega un papel más relevante para definir un criterio de aceptación. La DTA se define como la distancia entre un punto de la distribución objeto del test y el punto más cercano en la de distribución de referencia que presenta la misma dosis [Low98a].

Harms y colaboradores [Harm94, Harm98] propusieron un análisis en el que cada punto de la distribución objeto del test es evaluado para determinar si tanto la diferencia

de dosis como la DTA, con respecto a la distribución de referencia, exceden las tolerancias establecidas. Los puntos que no cumplen con ambos criterios se identifican en una distribución que permite visualizar las regiones de desacuerdo, pero Harms *et al.* no establecieron ningún procedimiento para calcular la calidad de la comparación llevada a cabo.

La aportación de Low *et al.* [Low98a, Low98b, Low03, Baka03] fue proporcionar un índice de calidad numérico que permite medir el nivel de desacuerdo en aquellas regiones en las que los criterios de aceptación no se verifican y evaluar la calidad de la distribución de dosis objeto del test en las regiones que sí los cumplen.

## B.1. Método de evaluación

El método utilizado en la evaluación de un test gamma es como sigue: Supongamos que queremos realizar la comparación entre dos distribuciones:  $D_m$  que consideramos como referencia y que podría ser una distribución de dosis medida y  $D_c$  que es la distribución que queremos validar y que podría ser la que resulta de un cálculo con un sistema de planificación o de una simulación MC [Harm94, Harm98]. Denotamos con  $\Delta_D$  el criterio correspondiente a la diferencia entre las distribuciones y con  $\Delta_r$  el de la DTA.

En principio tenemos la distribución de referencia en una serie de puntos de coordenadas  $\mathbf{r}_m$ . Para cada uno de esos puntos la DTA viene dada por

$$DTA = \min_{\mathbf{r}_c} |\mathbf{r}_c - \mathbf{r}_m|, \quad (\text{B.1})$$

siendo los puntos  $\mathbf{r}_c$  aquéllos para los que se verifica que

$$D_c(\mathbf{r}_c) = D_m(\mathbf{r}_m). \quad (\text{B.2})$$

Por tanto, la verificación del criterio DTA para cada uno de los puntos  $\mathbf{r}_m$  requiere la existencia de al menos un punto  $\mathbf{r}_c$  tal que se cumpla, simultáneamente, que

$$\begin{aligned} |\mathbf{r}_c - \mathbf{r}_m| &\leq \Delta_r, \\ D_c(\mathbf{r}_c) &= D_m(\mathbf{r}_m). \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$

Imponiendo el criterio sobre la diferencia entre las distribuciones, se suaviza la exigencia de igualdad de la ecuación (B.2), de manera que un punto  $\mathbf{r}_m$  cumple ambos criterios si se verifica

$$\begin{aligned} |\mathbf{r}_c - \mathbf{r}_m| &\leq \Delta_r, \\ |D_c(\mathbf{r}_c) - D_m(\mathbf{r}_m)| &\leq \Delta_D, \end{aligned} \quad (\text{B.4})$$

simultáneamente. Las ecuaciones anteriores definen una región del espacio de cuatro dimensiones (tres correspondientes a la posición y la cuarta al valor de la distribución) centrada en el punto  $[\mathbf{r}_m, D_m(\mathbf{r}_m)]$  y delimitada por un hiper-elipsoide cuya ecuación es

$$[\Gamma(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_c)]^2 = 1, \quad (\text{B.5})$$

con

$$\Gamma(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_c) = \sqrt{\frac{|\mathbf{r}_c - \mathbf{r}_m|^2}{(\Delta_r)^2} + \frac{|D_c(\mathbf{r}_c) - D_m(\mathbf{r}_m)|^2}{(\Delta_D)^2}}. \quad (\text{B.6})$$

El índice  $\gamma$  para el punto  $\mathbf{r}_m$  se define como

$$\gamma(\mathbf{r}_m) = \min_{\mathbf{r}_c} \Gamma(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_c), \quad (\text{B.7})$$

de manera que si  $\gamma(\mathbf{r}_m) \leq 1$  el punto  $\mathbf{r}_m$  pasa el test y la distribución  $D_c$  queda validada para ese punto.

## B.2. Aplicación al caso de distribuciones de dosis

En el caso particular en el que estamos interesados en este trabajo, las distribuciones que se comparan son mapas de dosis correspondientes a un cierto maniquí. Es usual que las distribuciones de dosis estén normalizadas al máximo y, por ello, el criterio sobre la diferencia entre las distribuciones suele darse en términos de un porcentaje sobre ese valor máximo. No obstante, siempre es posible seguir considerando ese criterio de la manera que lo hemos tratado anteriormente.

La determinación práctica del índice gamma requiere como paso previo disponer de las dos distribuciones que se comparan evaluadas en la misma red de puntos. Para ello se toma la distribución con un muestreo espacial más estrecho y, mediante una interpolación lineal en las tres dimensiones, se obtiene la distribución en puntos distantes del intervalo original una distancia suficientemente pequeña, en nuestro caso 1/6. Se determina la segunda distribución en la misma red de puntos, usando la misma técnica de interpolación. Este procedimiento permite obtener una estimación realista del índice gamma correspondiente a las distribuciones originales [Grav13].

Con el fin de optimizar el procedimiento de evaluación del índice gamma, los puntos  $\mathbf{r}_c$  para los que se realiza el cálculo de  $\Gamma(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_c)$ , que permite calcular el mínimo que aparece en la ecuación (B.7), se restringen a aquéllos que distan de  $\mathbf{r}_m$  un valor suficientemente grande comparado con  $\Delta_r$ , pero suficientemente pequeño para que el tiempo de cálculo sea viable.

Una vez determinado el índice gamma para todos los puntos de la distribución de referencia, se construye un histograma de frecuencias de acuerdo a los valores  $\gamma(\mathbf{r}_m)$  obtenidos y el test gamma se resume indicando el porcentaje de puntos  $\mathbf{r}_m$  con un valor del índice por encima de un cierto umbral que, usualmente, suele ser 1. Evidentemente, utilizar un valor umbral menor o mayor que 1 es equivalente a cambiar  $\Delta_r$  y  $\Delta_D$  multiplicándolos por la raíz cuadrada de ese valor umbral.



# Bibliografía

- [Abra81] D.H. Abramson, B. Jereb and R.M. Ellsworth. External beam radiation for retinoblastoma. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **57**, 787-803 (1981)
- [Abra99] D.H. Abramson, C.M. Frank and I.J. Dunkel. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* **106**, 1947-1950 (1999)
- [Abra08] D.H. Abramson, I.J. Dunkel, S.E. Brodie, *et al.* A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma: initial results. *Ophthalmology* **115**, 1398-1404 (2008)
- [Abra10] D.H. Abramson, I.J. Dunkel, S.E. Brodie, *et al.* Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology* **117**, 1623-1629 (2010)
- [Agos03] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, *et al.* Geant4—a simulation toolkit. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **506**, 250-303 (2003)
- [Agui07] J.C. de Aguirre, C.B. Antoneli, K.B. Ribeiro, *et al.* Retinoblastoma in children older than 5 years of age. *Pediatr. Blood Cancer* **48**, 292-295 (2007)
- [AlBe92] A.A. Al-Beteri and D.E. Raeside. Optimal electron-beam treatment planning for retinoblastoma using a new three-dimensional Monte Carlo-based treatment planning system. *Med. Phys.* **19**, 125-135 (1992)
- [Amen89] B.E. Amendola, A.M. Markoe, J.J. Augsburger, *et al.* Analysis of treatment results in 36 children with retinoblastoma treated by scleral plaque irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **17**, 63-70 (1989)
- [Amer07] American Cancer Society. Eye cancer (melanoma and lymphoma). American Cancer Society, Atlanta (2014)  
<http://www.cancer.org/cancer/eyecancer/detailedguide/>
- [Baka03] A. Bakai, M. Alber and F. Nüsslin. A revision of the  $\gamma$ -evaluation concept for the comparison of dose distributions. *Phys. Med. Biol.* **48**, 3543-3553 (2003)
- [Berg63] M.J. Berger. Monte Carlo calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles. In: *Methods in Computational Physics*, vol. 1. B. Alder, S. Fernbach and M. Rotenberg, eds. Academic Press, New York (1963)



- [Berg05] M.J. Berger, J.S. Coursey, M.A. Zucker, *et al.* ESTAR, PSTAR, and ASTAR: Computer programs for calculating stopping-power and range tables for electrons, protons and helium ions (version 1.2.3). Report NISTIR 4999. National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg (2005)  
<http://physics.nist.gov/Star>
- [Bisw00] J. Biswas, B. Mani, M.P. Shanmugam, *et al.* Retinoblastoma in adults. Report of three cases and review of the literature. *Surv. Ophthalmol.* **44**, 409-414 (2000)
- [Blac96] L.E. Blach, B. McCormick and D.H. Abramson. External beam radiation therapy and retinoblastoma: Long term results in the comparison of two techniques. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **35**, 45-51 (1996)
- [Boot85] T.E. Booth. Sample problem for variance reduction in MCNP. LA-10363-MS. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos (1985)
- [Brod09] S.E. Brodie, Y. Pierre, I.J. Dunkel, *et al.* Persistence of retinal function after selective ophthalmic artery chemotherapy infusion for retinoblastoma. *Doc. Ophthalmol.* **119**, 13-22 (2009)
- [Brua09a] L. Brualla, R. Palanco-Zamora, A. Wittig, *et al.* Comparison between PENELOPE and electron Monte Carlo simulations of electron fields used in the treatment of conjunctival lymphoma. *Phys. Med. Biol.* **54**, 5469-5481 (2009)
- [Brua09b] L. Brualla, F. Salvat and R. Palanco-Zamora. Efficient Monte Carlo simulation for multileaf collimators using geometry-related variance-reduction techniques. *Phys. Med. Biol.* **54**, 4131-4149 (2009)
- [Brua10] L. Brualla and W. Sauerwein. On the efficiency of azimuthal and rotational splitting for Monte Carlo simulation of clinical linear accelerators. *Radiat. Phys. Chem.* **79**, 929-932 (2010)
- [Brua12] L. Brualla, F. J. Zaragoza, J. Sempau, *et al.* Electron irradiation of conjunctival lymphoma—Monte Carlo simulation of the minute dose distribution and technique optimization. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **83**, 1330-1337 (2012)
- [Brun94] R. Brun, F. Carminati and S. Giani. GEANT - Detector description and simulation tool. CERN Program Library, CERN-W5013. CERN, Geneva (1994)
- [Bush07] K. Bush, S.F. Zavgorodni and W.A. Beckham. Azimuthal particle redistribution for the reduction of latent phase-space variance in Monte Carlo simulations. *Phys. Med. Biol.* **52**, 4345-4360 (2007)
- [Carc10] A.M. Carcaboso, D.A. Chiappetta, J.A. Opezzo, *et al.* Episcleral implants for topotecan delivery to the posterior segment of the eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **51**, 2126-2134 (2010)
- [Cass69] J.R. Cassady, R.H. Sagerman, P. Tretter, *et al.* Radiation therapy in retinoblastoma. An analysis of 230 cases. *Radiology* **93**, 405-409 (1969)

- [Chib07] O. Chibani and C.M. Ma. On the discrepancies between Monte Carlo dose calculations and measurements for the 18 MV Varian photon beam. *Med. Phys.* **34**, 1206-1216 (2007)
- [Chin88] L.M. Chin, W. Harter, G.K. Svensson, *et al.* An external beam treatment technique for retinoblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **15**, 455-460 (1988)
- [Chiu12] S.T. Chiu-Tsao, M.A. Astrahan, P.T. Finger, *et al.* Dosimetry of  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$  COMS eye plaques for intraocular tumors: report of Task Group 129 by the AAPM and ABS. *Med. Phys.* **39**, 6161-6184 (2012)
- [Corm98] R.A. Cormack, H.M. Kooy, M.R. Bellerive, *et al.* A stereotactic radiation therapy device for retinoblastoma using a noncircular collimator and intensity filter. *Med. Phys.* **25**, 1438-1442 (1998)
- [DIN14] Klinische Dosimetrie Teil 8: Dosimetrie Kleiner Photonen Bestrahlungsfelder. DIN Deutsches Institut für Normung. DIN 6809-8 (2014)
- [Ding03] G.X. Ding. Using Monte Carlo simulations to commission photon beam output factors – a feasibility study. *Phys. Med. Biol.* **48**, 3865-3874 (2003)
- [Ding07] G.X. Ding, D.M. Duggan and C.W. Coffey. Comment on “Testing of the analytical anisotropic algorithm for photon dose calculation”. *Med. Phys.* **33**, 4130-4148 (2006)
- [Dona89] S.S. Donaldson and L.M. Smith. Retinoblastoma: biology, presentation and current management. *Oncology* **3**, 45-51 (1989)
- [Drap86] G.J. Draper, B.M. Sanders and J.E. Kingston. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br. J. Cancer* **53**, 661-671 (1986)
- [Dyk93] J.V. Dyk, R.B. Barnett, J.E. Cygler, *et al.* Commissioning and quality assurance of treatment planning computers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **26**, 261-273 (1993)
- [Esch06] A.V. Esch, L. Tillikainen, J. Pyykkonen, *et al.* Testing of the analytical anisotropic algorithm for photon dose calculation. *Med. Phys.* **33**, 4130-4148 (2006)
- [Fluh97] D. Flühs, M. Bambynek, M. Heintz, *et al.* Dosimetry and design of radioactive eye plaques. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* **30**, 26-38 (1997)
- [Fogl06] A. Fogliata, G. Nicolini, E. Vanetti, *et al.* Dosimetric validation of the anisotropic analytical algorithm for photon dose calculation: fundamental characterization in water. *Phys. Med. Biol.* **51**, 1421-1438 (2006)
- [Fran00] P. Francescon, C. Cavedon, S. Reccanello, *et al.* Photon dose calculation of a three-dimensional treatment planning system compared to the Monte Carlo code BEAM. *Med. Phys.* **27**, 1579-1587 (2000)

- [Frie86] S.H. Friend, R.A. Bernards, S. Rogelj, *et al.* A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* **323**, 643-646 (1986)
- [Goor13] J.T. Goorley, M.R. James, T.E. Booth, *et al.* Initial MCNP6 release overview - MCNP6 version 1.0. LA-UR-13-22934. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos (2013)
- [Grav13] Y.J. Graves, X. Jia and S.B. Jiang. Effect of statistical fluctuation in Monte Carlo based photon beam dose calculation on gamma index evaluation. *Phys. Med. Biol.* **58**, 1839-1853 (2013)
- [Harm94] W.B. Harms, D.A. Low, J.A. Purdy, *et al.* A quantitative software analysis tool for verifying 3D dose - calculation programs. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **30**, 187 (1994)
- [Harm98] W.B. Harms, D.A. Low, J.W. Wong, *et al.* A software tool for the quantitative evaluation of 3D dose calculation algorithms. *Med. Phys.* **25**, 1830-1836 (1998)
- [Hayd04] B.C. Hayden, M.E. Jockovich, T.G. Murray, *et al.* Pharmacokinetics of systemic versus focal carboplatin chemotherapy in the rabbit eye: possible implication in the treatment of retinoblastoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **45**, 3644-3649 (2004)
- [Haye85] C. Haye, P. Schlienger, R. Calle, *et al.* Traitement conservateur des tumeurs de la retine a l'Institut Curie. *Bull. Cancer* **72**, 87-98 (1985)
- [Hern93] J.C. Hernandez, L.W. Brady, C.L. Shields, *et al.* Conservative treatment of retinoblastoma. The use of plaque brachytherapy. *Am. J. Clin. Oncol.* **16**, 397-401 (1993)
- [Hung95] J.L. Hungerford, N.M. Toma, P.N. Plowman, *et al.* External beam radiotherapy for retinoblastoma: I. Whole eye technique. *Br. J. Ophthalmol.* **79**, 109-111 (1995)
- [ICRU04] International Commission on Radiation Units and Measurements. Dosimetry of beta rays and low-energy photons for brachytherapy with sealed sources (Report 72). ICRU (2004).
- [Isam10] A. Isambert, L. Brualla, M. Benkebil, *et al.* Determination of the optimal statistical uncertainty to perform electron-beam Monte Carlo absorbed dose estimation in the target volume. *Cancer Radiother.* **14**, 89-95 (2010)
- [Jenk88] T.M. Jenkins, W.R. Nelson and A. Rindi, eds. Monte Carlo transport of electron and photons. Plenum Press, New York (1988)
- [Kawr00a] I. Kawrakow. Accurate condensed history Monte Carlo simulations of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version. *Med. Phys.* **27**, 485-498 (2000)

- [Kawr00b] I. Kawrakow and M. Fippel. Investigation of variance reduction techniques for Monte Carlo photon dose calculation using XVMC. *Phys. Med. Biol.* **45**, 2163-2183 (2000)
- [Kawr03] I. Kawrakow and D.W.O. Rogers. The EGSnrc code system: Monte Carlo simulation of electron and photon transport. NRCC Report PIRS-701. National Research Council of Canada, Ottawa (2003)
- [Klei07] R.A. Kleinerman, M.A. Tucker, D.H. Abramson, *et al.* Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **99**, 24-31 (2007)
- [Knud71] A.G. Knudson. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **68**, 820-823 (1971)
- [Kren05] M. Krengli, E.B. Hug, J.A. Adams, *et al.* Proton radiation therapy for retinoblastoma: comparison of various intraocular tumor locations and beam arrangements. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **61**, 583-593 (2005)
- [Lam98] K.L. Lam, M.S. Muthuswamy and R.K. Ten Haken. Measurement of backscatter to the monitor chamber of medical accelerators using target charge. *Med. Phys.* **25**, 334-338 (1998)
- [Lax06] I. Lax, V. Panettieri, B. Wennberg, *et al.* Dose distributions in SBRT of lung tumors: Comparison between two different treatment planning algorithms and Monte-Carlo simulation including breathing motions. *Acta Oncol.* **45**, 978-988 (2006)
- [Low98a] D.A. Low, W.B. Harms, S. Mutic, *et al.* A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med. Phys.* **25**, 656-661 (1998)
- [Low98b] D.A. Low, S. Mutic, J.F. Dempsey, *et al.* Quantitative dosimetric verification of an IMRT planning and delivery system. *Radiother. Oncol.* **49**, 305-316 (1998)
- [Low03] D.A. Low and J.F. Dempsey. Evaluation of the gamma dose distribution comparison method. *Med. Phys.* **30**, 2455-2464 (2003)
- C.M. Ma, R.A. Price, J.S. Li, *et al.* Monitor unit calculation for Monte Carlo treatment planning. *Phys. Med. Biol.* **49**, 1671-1678 (2004)
- [Mare08] T. Marees, A.C. Moll, S.M. Imhof, *et al.* Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up. *J. Natl. Cancer Inst.* **100**, 1771-1779 (2008)
- [Mart08] N.E. Martin, J.W. Kim and D.H. Abramson. Fibrin sealant for retinoblastoma: where are we?. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **24**, 433-438 (2008)
- [McCo88] B. McCormick, R. Ellsworth, D. Abramson, *et al.* Radiation therapy for retinoblastoma: comparison of results with lens-sparing versus lateral beam techniques. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **15**, 567-574 (1988)

- [McCo89] B. McCormick, R. Ellsworth, D. Abramson, *et al.* Results of external beam radiation for children with retinoblastoma: a comparison of two techniques. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* **26**, 239-243 (1989)
- [Mira12] H. Miras, J.A. Terrón and A.M. Lallena. Monte Carlo simulation of COMS ophthalmic applicators loaded with Bebig I25.S16 seeds and comparison with planning system predictions. *Phys. Med.: Eur. J. Med. Phys.* **29**, 60-67 (2013)
- [Mohn98] B.G. Mohnney, D.M. Robertson, P.J. Schomberg, *et al.* Second nonocular tumors in survivors of heritable retinoblastoma and prior radiation therapy. *Am. J. Ophthalmol.* **126**, 269-277 (1998)
- [Moor30] R.F. Moore. Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds. *Br. J. Ophthalmol.* **14**, 145-152 (1930)
- [Murp07] A.L. Murphree and A.D. Singh. Heritable retinoblastoma: the RBI cancer predisposition syndrome. In: *Clinical ophthalmic oncology*. A.B Singh, B.E. Damato, J. Pe'er, *et al.*, eds. Saunders Elsevier, Philadelphia (2007)
- [Nels85] W.R. Nelson, H. Hirayama and D.W.O. Rogers. The EGS4 code system. SLAC Report 265. SLAC, Stanford (1985)  
<http://www.slac.stanford.edu/egs/>
- [Pane07] V. Panettieri, B. Wennberg, G. Gagliardi, *et al.* SBRT of lung tumours: Monte Carlo simulation with PENELOPE of dose distributions including respiratory motion and comparison with different treatment planning systems. *Phys. Med. Biol.* **52**, 4265-4281 (2007)
- [Pane09] V. Panettieri, P. Barsoum, M. Westermark, *et al.* AAA and PBC calculation accuracy in the surface build-up region in tangential beam treatments. Phantom and breast case study with the Monte Carlo code PENELOPE. *Radiother. Oncol.* **93**, 94-101 (2009)
- [Pere08] E.C. Halperin, C.A. Perez and L.W. Brady. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 5th Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2008)
- [Pope05] I.A. Popescu, C.P. Shaw, S.F. Zavgorodni, *et al.* Absolute dose calculations for Monte Carlo simulations of radiotherapy beams. *Phys. Med. Biol.* **50**, 3375-3392 (2005)
- [Qadd12] I. Qaddoumi, J.K. Bass, J. Wu, *et al.* Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma. *J. Clin. Oncol.* **30**, 1034-1041 (2012)
- [Rees76] A.B. Reese. *Tumors of the eye*. 3rd Edition. Harper and Row, New York (1976)
- [Reis07] M.L. Reisner, C.M. Viégas, R.Z. Grazziotin, *et al.* Retinoblastoma - comparative analysis of external radiotherapy techniques, including an IMRT technique. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **67**, 933-941 (2007)

- [Roar88] J.D. Roarty, I.W. McLean and L.E. Zimmerman. Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. *Ophthalmology* **95**, 1583-1587 (1988)
- [Rodr15] M. Rodriguez, J. Sempau and L. Brualla. Study of the electron transport parameters used in penelope for the Monte Carlo simulation of Linac targets. *Med. Phys.* **42**, 2877-2881 (2015)
- [Salv09] F. Salvat, J.M. Fernández-Varea and J. Sempau. PENELOPE - A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. Nuclear Energy Agency, Paris (2009)
- [Salv11] F. Salvat, J.M. Fernández-Varea and J. Sempau. PENELOPE 2011 - A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. Nuclear Energy Agency, Paris (2011)
- [Sand88] B.M. Sanders, G.J. Draper and J.E. Kingston. Retinoblastoma in Great Britain 1960 - 80: incidence, treatment and survival. *Br. J. Ophthalmol.* **72**, 576-583 (1988)
- [Schi83] J. Schipper. An accurate and simple method for megavoltage radiation therapy of retinoblastoma. *Radiother. Oncol.* **1**, 31-41 (1983)
- [Schi97] J. Schipper, S.M. Imhoff and K.E.W.P. Tan. Precision megavoltage external beam radiation therapy for retinoblastoma. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* **30**, 65-80 (1997)
- [Schl04] P. Schlinger, F. Campana, J.R. Vilcoq, *et al.* Nonocular second primary tumors after retinoblastoma: retrospective study of 111 patients treated by electron beam radiotherapy with or without TEM. *Am. J. Clin. Oncol.* **27**, 411-419 (2004)
- [Schu06] A.O. Schueler, D. Flühs, G. Anastassiou, *et al.* Beta-ray brachytherapy of retinoblastoma: feasibility of a new small-sized Ruthenium-106 plaque. *Ophthalmic. Res.* **38**, 8-12 (2006)
- [Seco13] J. Seco and F. Verhaegen, eds. Monte Carlo techniques in radiation therapy. CRP Press, Boca Raton (2013)
- [Semp11] J. Sempau, A. Badal and L. Brualla. A PENELOPE based system for the automated Monte Carlo simulation of clinacs and voxelized geometries—application to far-from-axis fields. *Med. Phys.* **38**, 5887-5895 (2011)
- [Shie93] C.L. Shields, J.A. Shields, P. De Potter, *et al.* Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology* **100**, 216-224 (1993)
- [Siev05] J. Sievinen, W. Ulmer and W. Kaissl. AAA photon dose calculation model in Eclipse. RAD #7170B. Varian Medical Systems, Palo Alto (2005)

- [Smit89] L.M. Smith, S.S. Donaldson, P.R. Egbert, *et al.* Aggressive management of second primary tumors in survivors of hereditary retinoblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **17**, 499-505 (1989)
- [Stee97] R.J. Steenbakkers, M.D. Altschuler, G.J. D'Angio, *et al.* Optimized lens-sparing treatment of retinoblastoma with electrons beams. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **39**, 589-594 (1997)
- [Thom08] R.M. Thomson, R.E. Taylor and D.W.O. Rogers. Monte Carlo dosimetry for  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$  eye plaque brachytherapy. *Med. Phys.* **35**, 5530-5543 (2008)
- [Toma95] N.M. Toma, J.L. Hungerford, P.N. Plowman, *et al.* External beam radiotherapy for retinoblastoma: II. Lens sparing technique. *Br J Ophthalmol.* **79**, 112-117 (1995)
- [Tora06] R. Toral-Martinñon, M.A. Collado-Corona, I. Mora-Magaña, *et al.* Evaluation of cisplatin ototoxicity by the audiometric curve in retinoblastoma. *Cir. Cir.* **74**, 79-82 (2006)
- [Ulme95] W. Ulmer and D. Harder. A triple gaussian pencil beam model for photon beam treatment planning. *Z. Med. Phys.* **5**, 25-30 (1995)
- [Ulme96] W. Ulmer and D. Harder. Applications of a triple Gaussian pencil beam model for photon beam treatment planning. *Z. Med. Phys.* **6**, 68-74 (1996)
- [Ulme03] W. Ulmer and W. Kaissl. The inverse problem of a Gaussian convolution and its application to the finite size of the measurement chambers/detectors in photon and proton dosimetry. *Phys. Med. Biol.* **48**, 707-727 (2003)
- [Ulme05] W. Ulmer, J. Pyyry and W. Kaissl. A 3D photon superposition/convolution algorithm and its foundation on results of Monte Carlo calculations. *Phys. Med. Biol.* **50**, 1767-1790 (2005)
- [Van06] A. Van Esch, L. Tillikainen, J. Pyykkonen, *et al.* Testing of the analytical anisotropic algorithm for photon dose calculation. *Med. Phys.* **33**, 4130-4148 (2006)
- [Wate02] L.S. Waters. MCNPX user's manual. RSICC CCC-715. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos (2002)
- [Weis75] D.R. Weiss, J.R. Cassady and R. Petersen. Retinoblastoma: a modification in radiation therapy technique. *Radiology* **114**, 705-708 (1975)
- [Wong97] F.L. Wong, J.D. Jr Boice, D.H. Abramson, *et al.* Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* **278**, 1262-1267 (1997)
- [Zaja98] S. Zajaczek, A. Jakubowska, G. Kurzawski, *et al.* Age at diagnosis to discriminate those patients for whom constitutional DNA sequencing is appropriate in sporadic unilateral retinoblastoma. *Eur. J. Cancer* **34**, 1919-1921 (1998)