

# Planificación radioterápica de intensidad modulada en un modelo de simulación explícita del transporte de partículas mediante optimización por imagen médica

Memoria presentada para optar al grado de Doctor  
Ana Ureba Sánchez

Departamento de Fisiología Médica y Biofísica  
Universidad de Sevilla



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**Facultad de Medicina**

**Depto. Fisiología Médica y Biofísica**

Avda. Sánchez Pizjuán, 4

E-41009 SEVILLA - ESPAÑA

Tel. +34.95.455.1768/ 455.1770/ 455.9864 (directo)

Fax: +34.95.455.1769

E-mail: [aplaza@us.es](mailto:aplaza@us.es)



**Prof. Dr. Antonio Leal Plaza**  
**Física Médica**

Don Antonio Leal Plaza, Profesor Titular perteneciente al Departamento de Fisiología Médica y Biofísica de la Universidad de Sevilla

**Certifica:**

Que Doña Ana Ureba Sánchez ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado: "Planificación radioterápica de intensidad modulada en un modelo de simulación explícita del transporte de partículas mediante optimización por imagen médica", que presenta para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Fdo. Antonio Leal Plaza

Sevilla a 30 de Abril de 2015





## AGRADECIMIENTOS

---

A Paco y Antonio, por la oportunidad de realizar una tesis en su grupo, y que además se han convertido en referente de trabajo para mí. En especial a Antonio, por dirigirme la tesis, quien además ha sabido contagiarme su profundo interés por la ciencia.

A mis compañeros, Jose Antonio, Elisa y Rita, con los que componemos actualmente un grupo de estudiantes heterogéneo en el que cada punto de vista siempre suma y que junto con su labor e interés han hecho esta tesis posible. A Leticia, Héctor y Álvaro, cuyas aportaciones han sido siempre positivas. No quiero olvidar a Bianey, Maite e Isa, que me acogieron cuando comencé este estudio. En particular a Bianey, que me ayudó a entender los entresijos de las herramientas en uso a mi llegada al grupo.

A Rafa Arráns por sus explicaciones sobre la generación de las aberturas y sus tipos y por su disposición. Así como a Rafa Linares y María Perucha por sus aportes, disponibilidad e interés por este trabajo.

Al Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, y a sus miembros por el apoyo personal e institucional que siempre me han ofrecido.

Al Ministerio de Ciencia e Innovación, que es el organismo financiador del proyecto 'Evaluación clínica y desarrollo de un modelo de optimización para la aplicación de la técnica radioterápica VMAT', que ha aportado la financiación para el desarrollo de este trabajo.



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

Ureba Sanchez, A., Salguero Castaño, F.J., Pereira Barbeiro, A.R., Jiménez Ortega, E., Baeza Ortega, J.A., Miras, H., Linares, R., Perucha, M., Leal Plaza, A., 'MCTP system model based on linear programming optimization of apertures obtained from sequencing patient image data maps'. En: *Med Phys*. 2014. Vol. 41. Núm. 8

Pereira Barbeiro, A.R., Ureba Sanchez, A., Baeza Ortega, J.A., Mateos Pérez, J.C., Velazquez Miranda, S., Linares, R., Jiménez Ortega, E., Perucha, M., Leal Plaza, A., 'VMAT verification, commissioning and QA based on MC simulation'. En: *Radiotherapy and Oncology*. 2014. Vol. 111. Núm. S1. Pag. 322-322.

Jiménez Ortega, E., Brualla, L., Ureba Sanchez, A., Baeza Ortega, J.A., González, A., Pereira Barbeiro, A.R., Roselló, J., López Torrecilla, J., Leal Plaza, A., 'Prone accelerated partial breast irradiation with MERT+IMRT using a Monte Carlo treatment planning system'. En: *Radiotherapy and Oncology*. 2014. Vol. 111. Núm. S1. Pag. 622-622.

Leal Plaza, A., Ureba Sanchez, A., Pereira Barbeiro, A.R., Baeza Ortega, J.A., Jiménez Ortega, E.: 'Verificación y planificación Monte Carlo de tratamientos complejos. Limitaciones actuales y perspectiva de los planificadores comerciales'. Comunicación en curso. III Congreso Conjunto de las Sociedades de Física Médica y Protección Radiológica. 2013.

Pereira Barbeiro, A.R., Ureba Sanchez, A., Baeza Ortega, J.A., Mateos Pérez, J.C., Velazquez Miranda, S., Jiménez-Ortega, E., Leal Plaza, A.: 'Control de calidad de la arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) basado en simulación Monte Carlo'. Comunicación en congreso. III Congreso Conjunto de las Sociedades de Física Médica y Protección Radiológica. 2013.

Ureba Sanchez, A., Pereira Barbeiro, A.R., Jiménez Ortega, E., Baeza Ortega, J.A., Salguero Castaño, F.J., Leal Plaza, A., 'CARMEN: Un sistema de planificación Monte Carlo basado en programación lineal a partir de aberturas directas'. Comunicación en congreso. III Congreso Conjunto de las Sociedades de Física Médica y Protección Radiológica. 2013.

Palma Fernández, B. A., Ureba Sanchez, A., Salguero Castaño, F.J., Arráns Lara, R., Míguez Sánchez, C., Walls Zurita, A., Romero Hermida, M.I., Leal Plaza, A., 'Combined modulated electron and photon beams planned by a Monte-Carlo-based optimization procedure for accelerated partial breast irradiation'. *En: Physics in medicine and biology*. 2012. Vol. 57. Núm. 5. Pag. 1191-1202.

Ureba Sanchez, A., Salguero Castaño, F.J., Palma Fernández, B.A., Pereira Barbeiro, A.R., Jiménez Ortega, E., Leal Plaza, A., 'Carmen: an Efficient MCTP System Based on Linear Programming Optimization from Class Solutions'. Comunicación en congreso. Third European Workshop on Monte Carlo Treatment Planning. - Sevilla, - España. 2012.

Ureba Sánchez, A., Palma Fernández, B.A., Leal Plaza, A., 'Optimización de dosis basada en programación lineal implementada en un sistema para la planificación de tratamiento en Monte Carlo. Póster. III Congreso Conjunto de las Sociedades de Física Médica y Protección Radiológica. 2011.

Ureba Sanchez, A., Palma Fernández, B.A., Arráns Lara, R., Salguero Castaño, F.J., Leal Plaza, A., 'Dose Optimization Based on Linear Programming Implemented in a Monte Carlo Treatment Planning System'. *En: Radiotherapy and oncology*. 2010. Vol. 37. Núm. S498.

El modelo de optimización desarrollado en este trabajo para lograr un fMCTP operativo, ha hecho también posible una aplicación directa en la resolución de la planificación por *dose-painting*, tanto en su versión basada en el contorno, como la basada en el número. Esto último representa un escenario adecuado para desarrollar una planificación adaptativa precisa por medio del cálculo Monte Carlo. Es esperable que el uso de los datos de imagen como información a tener en cuenta durante el proceso de optimización, permita una planificación adaptativa de forma sencilla y eficiente, toda vez que la adaptación se basa en cambios morfo-funcionales de la imagen del paciente.

Las herramientas que se han desarrollado para este trabajo de tesis están siendo incorporadas de manera directa en un nuevo proyecto financiado Proyecto de Excelencia CTS-2482 con título “Integración de la imagen PET/CT en una planificación radioterápica de precisión y adaptativa”.



# ÍNDICE GENERAL

---

<b>1</b>	<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
1.1	Planificación en radioterapia de intensidad modulada.....	7
1.1.1	Descripción del problema.....	11
1.1.2	Planificación inversa.....	16
1.1.3	Planificación directa.....	21
1.1.4	Optimización.....	24
1.1.5	Programación lineal.....	28
1.2	El problema del cálculo de dosis.....	31
1.3	Planificación Monte Carlo (MCTP).....	39
1.3.1	Aplicación Monte Carlo a la técnica VMAT.....	42
1.4	Hipótesis y Objetivos.....	46
<b>2</b>	<b>Material y método.....</b>	<b>49</b>
2.1	Algoritmo para el cálculo mediante simulación Monte Carlo.....	51
2.1.1	Código EGSnrc/DOSXYZnrc/BEAMDOSE.....	51
2.1.2	Instalación y preparación de equipos.....	59
2.1.3	Aplicación a un acelerador lineal clínico para el estudio.....	64
2.1.3.1	Modelización.....	66
2.1.3.2	Caracterización del haz.....	72
2.1.3.3	Esquema de simulación.....	78
2.2	Algoritmo de optimización.....	88
2.2.1	Búsqueda y generación de aberturas.....	95
2.2.1.1	Algoritmo BIOMAP.....	105
2.2.2	Segmentación y secuenciación.....	111
2.2.2.1	Sinograma.....	124
2.2.2.2	Sweeping-window.....	132
2.2.2.3	Algoritmo BIOMAP-3D.....	141
2.2.3	Optimización de pesos.....	148
2.2.3.1	Programación lineal.....	148
2.3	Casos bajo estudio.....	161
2.3.1.1	Caso de IMRT.....	162
2.3.1.2	Caso de MERT + IMRT.....	164
2.3.1.3	Caso de IMRT dinámica, VMAT.....	166
<b>3</b>	<b>Resultados y discusión.....</b>	<b>169</b>
3.1	Aplicación del modelo <i>Sweeping-window</i> .....	169
3.2	Aplicación de optimización con Programación Lineal.....	171
3.3	Casos bajo estudio resueltos con BIOMAP.....	175
3.3.1	Verificación experimental.....	185

## ÍNDICE GENERAL

---

3.3.2	Tiempos empleados en la planificación.....	189
3.4	Aplicación de la formulación LP en planificación inversa .....	190
3.5	BIOMAP-3D.....	193
3.5.1	Aplicación BIOMAP-3D en IMRT .....	193
3.5.2	Aplicación BIOMAP-3D en VMAT .....	201
3.5.3	Tiempos empleados en la planificación.....	207
<b>4</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>209</b>
<b>5</b>	<b>Bibliografía .....</b>	<b>211</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1.1 Ideograma que representa la diferencia entre una planificación directa y una planificación inversa (Cortesía de I. Dasu, Workshop Radiotherapy and Mathematics, Universidad de Santiago de Compostela).....	9
Figura 2.1. Equipos instalados en el Dpto. de Fisiología Médica y Biofísica de la Universidad de Sevilla. ....	62
Figura 2.2. Vista interior del equipo AMD Opteron 2.1 GHz.....	63
Figura 2.3 Acelerador de Elekta modelo Axesse y detalles del multiláminas BeamModulator™. Fotografías cedidas por R. Linares del Servicio de Radiofísica, Hopital Infanta Luisa de Sevilla. ....	66
Figura 2.4 Modelo para el acelerador lineal Axesse de Elekta representado a partir de un script Matlab de diseño propio, basada en los datos del código EGS_Windows suministrado como parte del paquete BEAMnrc/EGSnrc. ....	67
Figura 2.5 Dibujo para el cálculo teórico de la corrección de la posición de la lámina en la bancada derecha (A).....	69
Figura 2.6 Efecto del <i>tilt</i> sobre el MLC afecta al tamaño de campo y la penumbra. Sin <i>tilt</i> , circunscrito a las líneas verdes, y con un <i>tilt</i> , exagerado, de 3.6 mm, circunscrito a las líneas amarillas discontinuas.....	70
Figura 2.7 En la parte superior izquierda se ilustra una reconstrucción 3D en Matlab del CM empleado para la simulación del MLC. En el resto de la figura se representan distintas vistas del MLC, a partir del registro de la traza de las partículas obtenido con el código de transporte, en su interacción con el módulo MLCE, cuando atraviesan una frontera (aire-lámina, lámina-aire).....	71
Figura 2.8 Imágenes de los instrumentos para la medida de dosis en la calibración del acelerador.....	74
Figura 2.9 Comparativa de PDDs calculados por MC (··) frente a medidas experimentales (-) para los tamaños de campo 2.4x2.4, 3.2x3.2, 10.4x10.4, 16x21 cm <sup>2</sup> , con una SSD de 100 cm. ....	75
Figura 2.10 Comparativa MC vs medidas experimentales de perfiles cross-plane a distintas profundidades para los campos de 2.4x2.4, 3.2x3.2, 10.4x10.4 y 16x21 cm <sup>2</sup> . En la figura central se presentan los perfiles de los campos de tamaño creciente a profundidades crecientes.....	76
Figura 2.11 Comparativa MC vs medidas experimentales de perfiles in-plane a distintas profundidades para los campos de 2.4x2.4, 3.2x3.2, 10.4x10.4 y 16x21 cm <sup>2</sup> . En la figura central se presentan los perfiles de los campos de tamaño creciente a profundidades crecientes.....	77
Figura 2.12 Diagrama de flujo del modelo de planificación MCTP propuesto.....	95
Figura 2.13 Diagrama planificación inversa para MCTP desarrollado por el grupo de Física Médica.....	97
Figura 2.14 Comparativa de histogramas dosis-volumen para un caso complejo de cabeza y cuello. La línea continua y gruesa corresponde a una aproximación al problema de	

aberturas basado en la anatomía, la línea discontinua a una solución basada en mapas de fluencia secuenciados, y la fina continua obtenida mediante DAO (Rao et al., 2010a) ..... 102

Figura 2.15 Ejemplo para ilustrar el algoritmo BIOMAP, en el que se visualiza el problema de un caso de próstata, según el BEV a 220° ..... 106

Figura 2.16 Proyección de los mapas para cada una de las estructuras de interés. Para la incidencia correspondiente a 220°. Para este ejemplo, el algoritmo ray\_casting proporciona un target ( $l=1$ ), dos OARs ( $m=1, 2$ ), en una imagen médica sin valores de PET ( $r=0$ ). En la figura se muestran las distintas estructuras con sus matrices correspondientes que serán combinadas ..... 108

Figura 2.17 Matrices necesarias para generar el mapa biofísico correspondiente y la matriz BM final lista para su secuenciación (figura derecha) ..... 110

Figura 2.18 Aberturas obtenidas a partir de BM con nuestro secuenciador para IMRT y MERT (Salguero Castaño, 2008). El factor de forma ha sido considerado fuertemente, el número de niveles y el número de segmentos por nivel fueron establecidos con valores de 3 y 2, respectivamente. .... 113

Figura 2.19 Captura de las guis correspondientes a los antiguos sistemas para la verificación MC, RADIOPLAN (izquierda) y dicomMC (derecha). Captura de las guis correspondientes a los antiguos sistemas para la verificación MC, RADIOPLAN izquierda y dicomMC derecha (Paiusco et al., 2006). ..... 115

Figura 2.20 Captura de CARMEN en modo evaluación. .... 116

Figura 2.21 Relación entre la velocidad del gantry y los valores del desplazamiento máximo entre CPs de las láminas y el incremento de UM, separación angular entre CPs de 2° y velocidad de lámina 2cm/s. .... 121

Figura 2.22 Relación entre la velocidad del gantry y los valores del desplazamiento máximo entre CPs de las láminas y el incremento de UM, separación angular entre CPs de 2° y velocidad de lámina 2cm/s. La región rayada representa los valores permitidos para  $\Delta L_{max}$  y  $\Delta UM$ . .... 123

Figura 2.23 Trayectorias del centro de los vóxeles situados en el contorno de un volumen de interés de un corte axial que coincide con una lámina central escalados a la altura del centro del MLC. Las líneas corresponden a la proyección de la trayectoria de un vóxel. En la tercera figura se representa junto con el sinograma de los vóxeles, el sinograma de las láminas y UM de una planificación para este CT realizada con el planificador comercial Monaco™. .... 125

Figura 2.24 Sinogramas formados a partir de las matrices BM para un caso de próstata con diferentes parámetros en BIOMAP. En la izquierda no se consideran los órganos de riesgo; en la derecha, los órganos de riesgo son considerados con una tolerancia media y no se diferencia si el órgano está delante o detrás. La barra de color representa el valor de la fluencia como suma de CPs (rojo intenso, fluencia máxima y azul intenso, fluencia nula). .... 126

Figura 2.25 Descripción geométrica para el ajuste de la posición de las láminas debido a la rotación del gantry en sentido contrario a las agujas del reloj. Se presentan las situaciones de las bancadas izquierda y derecha, a la izquierda y derecha de la figura, respectivamente. .... 128

Figura 2.26 De izquierda a derecha se presentan los sinogramas inicial, secuenciado y suma por sector inicial, correspondientes a una lámina del MLC. Los valores en el eje de abscisas son las posiciones de las láminas escaladas a 100 cm de la fuente. Se observa que, una

secuenciación simple conduce a la cobertura selectiva de una sola de las ramas del problema. ....	130
Figura 2.27 Representación del movimiento de abertura y cierre aplicado a cada bancada sobre el sinograma de un par de láminas. En la columna derecha se muestra el efecto del parámetro $n$ sobre el sinograma correspondiente a una esfera centrada en el isocentro. ..	133
Figura 2.28. Visión del problema según el haz desde la fuente para cada uno de los sectores establecidos al inicio de la planificación. ....	136
Figura 2.29. BEV de la estructura PTV para el caso de lecho prostático. ....	137
Figura 2.30. Aberturas resultantes de dividir automáticamente los BEVs según la primera aproximación, para obtener una cobertura ideal con las láminas moviéndose en dirección transversal. Los colores se han utilizado para representar los diferentes segmentos generados. ....	138
Figura 2.31. Mapas de “fluencia” tras la secuenciación realizada según la segunda aproximación, para obtener una cobertura ideal con las láminas moviéndose en dirección transversal. ....	139
Figura 2.32 Segmentos obtenidos tras la secuenciación para el primer sector. ....	139
Figura 2.33. Mapas de importancia tras aplicar sweeping-windows, para obtener una cobertura ideal con las láminas moviéndose en dirección transversal. ....	140
Figura 2.34 Segmentos correspondientes al primer sector con aplicación de sweeping-windows. ....	141
Figura 2.35. Comparativa de histogramas de dosis frente a intersecciones de visualización para un mismo conjunto de aberturas con pesos unidad (izquierda) y pesos optimizados en dosis (derecha). ....	142
Figura 2.36. Distribución de isolíneas de valores de intersección en distintos cortes de un caso de lecho prostático. El canal verde corresponde a la contribución del conjunto de aberturas. El PTV está marcado en color azul, y los OARs en color naranja y ocre. Los valores de isolíneas están normalizados al máximo valor de intersección encontrado en la matriz, en tanto por uno. ....	144
Figura 2.37. Mapas de las proyecciones de los volúmenes de baja intersección y alta intersección. En color naranja se representa el área correspondiente a la proyección del PTV. ....	146
Figura 2.38 Distribución de isolíneas de valores de intersección en distintos cortes de un caso de lecho prostático. El canal verde corresponde a la contribución del conjunto de aberturas finales. El PTV está marcado en color azul, y los OARs en color naranja y ocre. Los valores de isolíneas están normalizados al máximo valor de intersección encontrado en la matriz, en tanto por uno. ....	147
Figura 2.39 Elección de cotas en un caso con una estructura blanco y un órgano de riesgo. ....	156
Figura 2.40 Comparación de histogramas variando en cada caso uno de los parámetros de la función objetivo. En la figura superior derecha e izquierda se comparan los DVHs de la solución convencional, con los resultados de optimización de LP, cambiando el valor de penalización PPTVmax. En la figura inferior izquierda se presenta el cambio del DVH al cambiar el factor de penalización PPTVmin. En la figura inferior derecha se presenta el cambio del DVH al cambiar el factor de penalización que considera el OAR, POARmax.	158
Figura 2.41. Vista global de las estructuras involucradas en la planificación del caso I. Captura de la plataforma CARMEN. ....	163

Figura 2.42. Vista global de las estructuras involucradas en la planificación del caso II. Captura de la plataforma CARMEN. ....	165
Figura 2.43. Vista global de las estructuras involucradas en la planificación del caso III. Captura de la plataforma CARMEN. ....	167
Figura 3.1. Histograma Dosis-Volumen comparativo entre la primera aproximación y la aproximación dinámica aplicando sweeping al BEV de 90 incidencias distintas. ....	170
Figura 3.2 Histogramas Dosis-Volumen de diversos casos de mama parcial (PBI) y simultaneous boost (SIB), aplicando optimización con el modelo LP y del gradiente. ....	172
Figura 3.3 Comparativa entre los tipos de reducción II y IV implementados actualmente en CARMEN. ....	173
Figura 3.4 Selección de cotas e intervalos de dosis para establecer los valores del input de la optimización de pesos. $D_{max1}$ , $D_{max2}$ y $D_{max3}$ representan las cotas de dosis máxima para cada estructura. $D_{s1}$ , $D_{s2}$ y $D_{s3}$ son los valores de dosis iniciales que permiten seleccionar los vóxeles para cada una de las dosis máximas $D_{max1}$ , $D_{max2}$ y $D_{max3}$ . ....	174
Figura 3.5. Histograma dosis-volumen obtenido mediante CARMEN BIOMAP para el caso I.176	
Figura 3.6. Distribución de dosis para el caso I dada por CARMEN BIOMAP. En el corte del isocentro se muestran las isolíneas de 40%, 63%, 90%, 100%, 120%, 137% y 147% (24, 37.8, 54, 60, 72, 82.2, 88.2 Gy). ....	177
Figura 3.7. Histograma dosis-volumen obtenido mediante CARMEN BIOMAP para el caso II. ....	178
Figura 3.8. Distribución de dosis dada por CARMEN BIOMAP. En el corte del isocentro se muestran las isolíneas del 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100% y 105% (7.7, 19.25, 26.95, 30.8, 38.5, 40.43 Gy). ....	179
Figura 3.9. Histograma dosis-volumen obtenido mediante CARMEN BIOMAP para el caso III. ....	180
Figura 3.10. Distribución de dosis dada por CARMEN BIOMAP. En el corte del isocentro, se muestran las isolíneas del 10%, 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100% y 105% (6.6, 13.2, 33, 46.2, 52.8, 59.4, 66, 69.3 Gy). ....	181
Figura 3.11. Composición del QA para el caso I. Las distribuciones de dosis correspondientes a la solución de MC (superior izq.) y a la película (superior dcha.) en el corte del isocentro; perfiles vertical y horizontal (inferior izq.) y el análisis gamma correspondiente (inferior dcha.). ....	186
Figura 3.12. Composición del QA para el caso II. Las distribuciones de dosis correspondientes a la solución de MC (superior izq.) y a la película (superior dcha.) en el corte del isocentro; perfiles vertical y horizontal (inferior izq.) y el análisis gamma correspondiente (inferior dcha.). ....	187
Figura 3.13. Composición del QA para el caso III. Las distribuciones de dosis correspondientes a la solución de MC (superior izq.) y a la película (superior dcha.) en el corte del isocentro; perfiles vertical y horizontal (inferior izq.) y el análisis gamma correspondiente (inferior dcha.). ....	187
Figura 3.14 Histograma dosis-volumen obtenidos mediante CARMEN para el caso I. Comparativa de dos soluciones de CARMEN aplicando las aproximaciones BIOMAP (línea continua) frente a planificación inversa (línea discontinua). Ambas aproximaciones utilizaron la formulación LP para la asignación de pesos. ....	191

Figura 3.15. Histograma dosis-volumen obtenidos mediante CARMEN para el caso I. Comparativa de dos soluciones de CARMEN aplicando las aproximaciones BIOMAP-3D (línea continua) frente a BIOMAP (línea discontinua). .....	194
Figura 3.16. Distribución de dosis en un corte del isocentro. Se muestran las isolíneas de 40%, 63%, 90%, 100%, 120%, 137% y 147% (24, 37.8, 54, 60, 72, 82.2, 88.2 Gy). .....	196
Figura 3.17. Comparativa de dos soluciones de CARMEN aplicando las aproximaciones BIOMAP-3D (línea continua) frente a planificación inversa (línea discontinua). .....	197
Figura 3.18. Comparativa de la solución de CARMEN aplicando BIOMAP-3D (línea continua) frente a la solución dada mediante el planificador Monaco™ (línea discontinua). .....	199
Figura 3.19. Distribuciones de dosis en un corte del isocentro se muestran las isolíneas de 40%, 63%, 90%, 100%, 120%, 137% y 147% (24, 37.8, 54, 60, 72, 82.2, 88.2 Gy). Se muestra la distribución correspondiente a la solución de CARMEN con BIOMAP-3D (línea discontinua) y la correspondiente a la solución de Monaco™ (línea continua). .....	200
Figura 3.20 Comparativa de la solución de CARMEN aplicando BIOMAP-3D (línea continua) frente a la solución dada mediante el planificador Monaco™ (línea discontinua). .....	202
Figura 3.21. Distribución de dosis en el corte del isocentro, se muestran las isolíneas del 10%, 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100% y 105% (6.6, 13.2, 33, 46.2, 52.8, 59.4, 66, 69.3 Gy). .....	204



## ÍNDICE DE TABLAS

---

Tabla 2.1 Características de los detectores utilizados para las medidas experimentales. ....	73
Tabla 2.2 Parámetros utilizados para la simulación durante los procesos de calibración y simulación de las planificaciones. El número de historias para la calibración fue variable según el tamaño del campo para conseguir estadística suficiente. ....	86
Tabla 2.3 Tabla para los factores de conversión de los linacs empleados en este trabajo. ....	87
Tabla 2.4 Restricciones mecánicas establecidas durante la planificación. Los sombreados naranja y verde corresponden a las restricciones seleccionadas durante las etapas de secuenciación y de optimización, respectivamente. Los valores en cm son sobre el isocentro. ....	122
Tabla 2.5. Parámetros utilizados en BIOMAP-3D para generar aberturas de consideración global. K representa el número de incidencias, L el número de estructuras target delineadas por contorno, R el número de targets correspondientes a los valores PET considerados, M número de órganos de riesgo para la planificación. ....	145
Tabla 2.6 Prescripción de dosis múltiple para el caso I: HR (Región Hipóxica - PTV82), PTV72, PTV60 y restricciones de dosis para los órganos de riesgo. ....	164
Tabla 2.7 Dosis de prescripción para el caso II y límites de dosis con un 5% de tolerancia de acuerdo al protocolo NSABP-B39/RTOG-0413 (Vicini <i>et al.</i> , 2011). ....	166
Tabla 2.8 Dosis de prescripción y límites de dosis para el caso III. ....	168
Tabla 3.1 Valores dosimétricos planificados mediante CARMEN BIOMAP, para el caso I: HR (Región hipóxica-PTV82), PTV72, PTV60 y las restricciones de dosis para los órganos de riesgo; para el caso II y las restricciones de dosis con una tolerancia del 5% de acuerdo al protocolo NSABP-B39/RTOG-0413 (Vicini <i>et al.</i> , 2011) y para el caso III y las restricciones de dosis. ....	183
Tabla 3.2 Parámetros de planificación de CARMEN BIOMAP para los tres casos evaluados. ..	184
Tabla 3.3 Verificación de la dosis absoluta y análisis gamma global para los tres casos. presentados. ....	188
Tabla 3.4 Tiempo empleado por el sistema CARMEN para la etapa de planificación de los casos. ....	189
Tabla 3.5. Tiempo empleado por el sistema CARMEN utilizando la aproximación BIOMAP-3D y la planificación en inversa para la planificación del caso I. ....	201
Tabla 3.6 Valores dosimétricos planificados mediante CARMEN BIOMAP, para el caso I: HR (Región hipóxica-PTV82), PTV72, PTV60 y las restricciones de dosis para los órganos de riesgo; para el caso II y las restricciones de dosis con una tolerancia del 5% de acuerdo al protocolo NSABP-B39/RTOG-0413 (Vicini <i>et al.</i> , 2011) y para el caso III y las restricciones de dosis. ....	205
Tabla 3.7 Parámetros de planificación del sistema CARMEN en DIRECTA y Monaco™ para los dos casos evaluados con BIOMAP-3D. Para un haz de fotones de energía 6 MV. ....	206
Tabla 3.8. Tiempo empleado por el sistema CARMEN para la etapa de planificación de los casos. ....	208





## 1 Introducción

En los países desarrollados, el cáncer es la segunda causa más común de muerte, y más de 5 personas de cada 1000 son diagnosticadas de algún tipo de cáncer cada año. Una vez detectada la enfermedad, dependiendo del tipo y estadio de la misma, los tratamientos para erradicarla o controlar su evolución pueden incluir cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal o inmunoterapia, o una combinación de varias de ellas. El tratamiento principal junto con la cirugía y la quimioterapia es la radioterapia. Se estima que el 50% de todos los pacientes diagnosticados de cáncer hoy en día pueden beneficiarse de la radioterapia.

El principal objetivo de tratar lesiones malignas con radioterapia es privar a las células tumorales de su potencial capacidad reproductiva, causando daño severo al ADN de las células tumorales mediante el uso de radiaciones ionizantes. La apoptosis, la catástrofe mitótica y la senectud celular son los mecanismos más frecuentes de muerte radioinducida. Esta influencia de la radiación sobre los tejidos depende de su radiosensibilidad, produciéndose tanto sobre tejidos tumorales como sobre tejidos sanos. No obstante, las células clonogénicas son más radiosensibles que las células sanas en contextos similares, lo que fundamenta el uso de la radiación. La limitación de proteger a los tejidos sanos ha marcado una tendencia en el desarrollo de la radioterapia y

ha introducido una complejidad en la aplicación de esta técnica que ha ido aumentando conforme a su desarrollo científico y tecnológico.

La radioterapia externa se ha desarrollado prácticamente desde la primera aplicación de los rayos-X para el tratamiento del cáncer, pasando por el uso de las fuentes de Co-60, que ya sólo se utilizan en algunos dispositivos de tratamiento para generar haces de fotones de alta energía, hasta hoy día en que, en la mayoría de situaciones, los dispositivos actuales son aceleradores lineales, también llamado *linacs* (del inglés, *linear accelerators*), donde los electrones son acelerados a altas energías en el rango de varios MeV. Debido al frenado de estos electrones en un blanco de Wolframio (u otro material con un número atómico elevado), se puede crear también un haz de fotones para la aplicación terapéutica. Estos fotones de alta energía transfieren parte de su energía a electrones en el interior del paciente, los cuales interactúan con el tejido. Esta interacción es responsable de los efectos biológicos en cascada, incluida la muerte celular (apoptosis). El efecto primario de la radiación se especifica mediante una cantidad de dosis, que se define como la energía absorbida en un volumen dividida por la masa que contiene.

En la práctica clínica, una dosis de radiación específica es prescrita a un volumen blanco. De acuerdo al informe de la ICRU 50 (ICRU, 1993), en la imagen médica correspondiente al estudio de la lesión en el paciente, se define el tumor sólido, denominado GTV (del inglés, *Gross Tumour Volume*); el tejido circundante al GTV, con la posible extensión microscópica de las células cancerosas, denominado CTV (del inglés, *Clinical Target Volume*) y a un margen de seguridad que envuelve a los demás y que pretende tener en cuenta imprecisiones en el tratamiento posterior que se realizará sobre el lugar donde se supone está la lesión. Éste volumen se denomina PTV (del inglés, *Planning*

*Target Volume*). La naturaleza física de los fotones y las partículas cargadas (por ejemplo, electrones, protones, iones pesados) en su interacción con la materia, impide la irradiación exclusiva al tumor, sin que parte de la energía se deposite en tejidos sanos. Por tanto, el arte de la planificación de un tratamiento es encontrar un compromiso entre una dosis terapéutica homogénea al *target*, al tiempo que se evita la dosis en tejido sano, lo máximo posible, especialmente en los órganos de riesgo (OAR *s*, del inglés, *Organ At Risk*), que están asociados a unos índices de toxicidad que no deben alcanzar.

Tradicionalmente, la creación de un plan de tratamiento es un proceso complicado y costoso en cuanto a tiempo de dedicación del especialista. Para cada plan de tratamiento es necesario tomar ciertas decisiones, como por ejemplo, acerca del número de incidencias de los haces y sus direcciones, ya que, con haces electromagnéticos fundamentalmente, su superposición puede reducir la dosis a los tejidos sanos y dar forma a la región de dosis alta (Mackie *et al.*, 1993). A continuación, cabe preguntarse sobre qué peso relativo debe tener cada haz respecto a los demás, para establecer una distribución de dosis relativa que cumpla el objetivo dual que hablábamos arriba. Entre otras consideraciones, raramente estas decisiones dan un resultado inicial óptimo, sin que sea necesario revisar algún parámetro para observar un cambio favorable en la distribución. El especialista sabe que la solución al problema no es única, por lo que ha de observar un conjunto de posibilidades antes de cerrar la planificación.

Puede decirse que la planificación de tratamiento ha sido, y es aún, un proceso de prueba-error. Para un conjunto de parámetros de tratamiento dado, una distribución de dosis tridimensional es calculada por un motor de cálculo de dosis. Estos parámetros deben ser ajustados repetidamente hasta que la

distribución de dosis satisfaga los requisitos clínicos. A este último proceso, sobre el que discutiremos más adelante, se le denomina optimización.

Una vez establecido el plan de tratamiento éste será aplicado sobre el paciente. Así, el problema de aplicar la dosis prescrita en las condiciones previstas sobre la imagen del paciente, comprende procedimientos vinculados al sistema de planificación y al sistema de entrega de la radiación. Más allá de las imprecisiones relativas a las consideraciones geométricas adoptadas en la imagen, el sistema de entrega en el caso de la radioterapia externa, el *linac* casi siempre, presentará unas limitaciones mecánicas determinadas que han de tenerse en consideración durante el proceso de planificación, presentándose éstas como limitaciones insalvables para la impartición del tratamiento. Todo este proceso está asistido por diversas plataformas, comerciales o no comerciales, sobre las que se definen las características del sistema de entrega, desde las propiedades físicas de los haces que puede generar, hasta los grados de libertad que maneja y que permitirán distribuciones más ambiciosas y sofisticadas en clara relación con el número de ellas y la capacidad del sistema de planificación en el proceso de optimización.

Aún más, con un mismo modelo de acelerador pueden obtenerse distintos tratamientos según se utilice una técnica radioterápica u otra como, por ejemplo, 3D-conformada, de intensidad modulada, IMRT (del inglés, *Intensity Modulated Radiotherapy*) o una técnica arcoterápica, IMAT (del inglés, *Intensity Modulated Arc Therapy*) o VMAT (del inglés, *Volumetric Arc Therapy*). Conforme aumenta la complejidad de la técnica, y esto suele venir dado con el aumento del número de grados de libertad que maneja, los equipos han ido evolucionando su tecnología. Así, aunque la técnica IMRT puede realizarse con colimaciones sencillas, es la incorporación del colimador multilamina o MLC

(del inglés *Multileaf Collimator*) a la cabeza del *linac*, o *gantry*, lo que permite abundar en el beneficio de la intensidad modulada; así como la capacidad de modificar la tasa de dosis y giro de *gantry* a una cierta velocidad, permite a ciertos equipos aplicar la técnica VMAT. Cabe puntualizar aquí que, mientras que la IMAT modula por definición mediante la adición de arcos (Yu, 1995), la VMAT permite el cambio en la velocidad de giro de *gantry* y la variación de la tasa de dosis durante la irradiación (Otto, 2008). Tal vez la apropiación del término VMAT por una compañía para designar su algoritmo de planificación de la técnica arcoterápica, ha provocado que, a veces, VMAT e IMAT aparezcan como dos acrónimos sinónimos.

La técnica de radioterapia IMRT es la entrega de radiación al paciente mediante campos que presentan una fluencia de radiación no uniforme. Hablando estrictamente, es la fluencia y no la intensidad lo que se modula. La modulación puede realizarse de dos maneras distintas: creando una variación espacial interrumpiendo un flujo continuo de rayos-X uniforme mediante colimación y/o compensación; o bien creando una variación de la fluencia en el tiempo. Ambas variaciones pueden realizarse a la vez. La IMRT añade la posibilidad de modulación, combinando la conformación geométrica y de fluencia (Webb, 2003). Por tanto, también estrictamente, debe entenderse que técnicas como la VMAT son en esencia de fluencia modulada, y que, por tanto, son una forma específica de aplicar la IMRT. En cualquier caso, a lo largo de este texto haremos uso de los términos tal como se emplean habitualmente en el área de estudio.

La radioterapia de intensidad modulada fue inventada a principios de los años 80 (Brahme *et al.*, 1982). Hoy en día es ampliamente usada en la práctica clínica (Bortfeld, 2006) debido a las grandes ventajas que ofrece, comparada con

la radioterapia convencional. La IMRT es la técnica utilizada por excelencia ya que permite diseñar zonas con distribuciones de dosis cóncavas (Brahme, 1988), necesarias, por ejemplo, para el tratamiento de un PTV con forma de silla de montar propias de lesiones localizadas en el sistema linfático intratorácico o en próstata. Por ejemplo, si un número limitado de haces son reunidos alrededor de un isocentro, incluso con distintas formas geométricas, con una fluencia uniforme, el volumen de intersección de este tipo de haces será convexo y no presentará ningún tipo de concavidad (ni oquedades, ni caídas de dosis en su interior). Este tipo de distribuciones puede ser acometido por la técnica 3D-conformada. Si por el contrario, la fluencia es modulada en alguno o todos estos campos, el volumen de alta dosis creado por la superposición de los haces, podrá presentar concavidades. Esta es la ventaja de la IMRT, por medio de la cual, los planes pueden ser diseñados para que los volúmenes de altas dosis envuelvan al blanco. De esta manera, los órganos de riesgo que yacen en las concavidades de ese volumen de dosis altas recibirán dosis menores. Aunque idealmente desearíamos que los tejidos sanos no recibieran dosis alguna, esto no es posible debido al rango finito de los electrones generados por los rayos-X y la física de las interacciones de dispersión.

Por tanto, la IMRT mejora la radioterapia 3D-conformada añadiendo la modulación de la intensidad para cada campo de tratamiento. La modulación de la fluencia de fotones en IMRT se realiza habitualmente mediante un MLC, irradiando sucesivamente diferentes formas geométricas o segmentos (*step and shoot*), o bien adaptando dinámicamente la velocidad de cada lámina (dMLC, del inglés, *dynamic Multileaf Collimator*), también llamado *sliding window*.

## 1.1 Planificación en radioterapia de intensidad modulada.

El proceso de planificación de cualquier técnica de radioterapia de intensidad modulada, ya sea administrada en incidencias aisladas o en arco, es un proceso complejo que puede arrojar resultados bien diferentes en función de los procedimientos empleados en todo el proceso de planificación, al margen de las habilidades propias del especialista.

La planificación comienza con un proceso de adquisición de imagen. Con objeto de reducir algunas de las imprecisiones comentadas y que pueden determinar la definición de volúmenes o estructuras de interés para la planificación, el paciente es inmovilizado durante el estudio y, a veces se utilizan dispositivos como máscaras o inmovilizadores para parametrizar convenientemente su posición. El paciente es estudiado con la técnica de imagen en la misma posición que tendrá durante la irradiación, adquiriéndose, habitualmente, una imagen tomográfica CT (del inglés, *Computed Tomography*), cuya información puede ser completada por otros estudios de imagen, como imagen de resonancia magnética MRI (del inglés, *Magnetic Resonance Imaging*), o estudios de imagen por emisión de positrones (PET, del inglés, *Positron Emission Tomography*), aportando este último información funcional, además de la morfológica.

A partir de estas imágenes se delimitan los distintos volúmenes implicados en el tratamiento, comúnmente, el volumen de tratamiento PTV, y los órganos de riesgo. La delimitación anterior de los volúmenes blanco para el tratamiento se conoce como delimitación por contorno, pero también es posible, si existe información disponible de PET, delinear los volúmenes blanco a partir de los valores de SUV (del inglés, *Standard Uptake Value*), hablándose entonces

de *dose painting*, para acometer una dosis no homogénea al volumen blanco. Independientemente de cómo sea delimitado el PTV, a partir de la imagen digital tridimensional diferenciada en cortes bidimensionales, la imagen CT del paciente es parametrizada por pequeños volúmenes llamados vóxeles, determinados por el nivel de muestreo en el preprocesamiento de la imagen.

Tras estudiar y establecer las distintas incidencias en el caso de IMRT o arcos en el caso de la IMAT, comienza un proceso de optimización, ya sea por prueba-error o asistido por un *software* para optimización, que buscará una solución satisfactoria al problema dual de la radioterapia. Finalmente, una vez que el plan es aceptado, éste especifica el número, tamaño y forma de las incidencias así como los ángulos correspondientes, y las unidades monitor (UM) asociadas. Una vez determinada la participación de cada abertura o segmento en un tratamiento, estos se agrupan para conformar los distintos campos que el caso necesite. Usualmente, el plan de tratamiento se evalúa de forma teórica mediante distribuciones de dosis por corte (curvas de isodosis), a través de histogramas acumulados de dosis-volumen, DVH (del inglés, *Dose Volume Histogram*) y mediante distintos índices respecto a la homogeneidad y conformidad al PTV, esto es, que la dosis sea lo más uniforme posible a la lesión y sea mínima en el resto de tejidos. Posteriormente, el conjunto de parámetros será verificado mediante un protocolo preestablecido de medidas experimentales (QA, del inglés *Quality Assurance*).



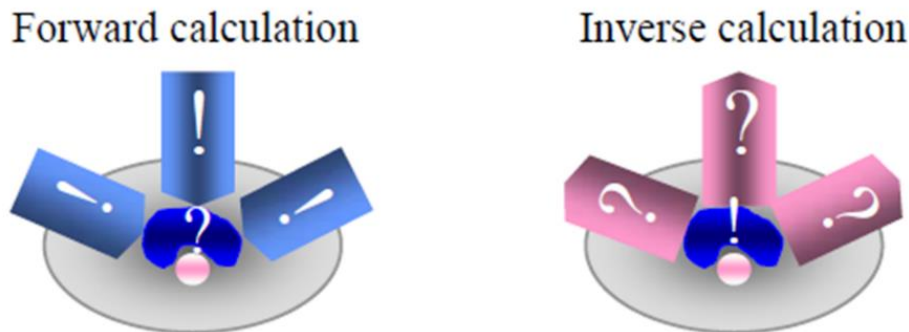


Figura 1.1 Ideograma que representa la diferencia entre una planificación directa y una planificación inversa (Cortesía de I. Dasu, Workshop Radiotherapy and Mathematics, Universidad de Santiago de Compostela).

La finalidad de la planificación en radioterapia es obtener mediante la combinación de campos una distribución de dosis determinada en el interior del paciente. Esta distribución de dosis puede ser alcanzada a partir de dos enfoques distintos (figura 1.1):

- Planificación directa o *forward*, en la que a partir de los volúmenes blanco y las estructuras a evitar, y habitualmente, junto con las proyecciones del *target* en 2D desde el punto de vista del haz (BEV, del inglés *Beam Eye View*) en cada angulación, se introducen todos los parámetros necesarios vinculados con los grados de libertad disponibles. Si la distribución de dosis no es aceptable, se cambian los parámetros y UM relativas de las incidencias y se repite de nuevo el cálculo, utilizando un proceso iterativo de prueba-error hasta alcanzar la distribución de dosis deseada. De esta manera no existen garantías de haber llegado a la mejor solución posible. Esta tarea puede ocupar bastante tiempo y depender mucho de las habilidades del especialista, si el caso presenta situaciones anatómicas complicadas. En el resultado final, es posible identificar los objetivos

parciales de las aberturas y, habitualmente, la verificación experimental de la dosis es sencilla, toda vez que el haz abierto tiene mayor protagonismo que el blindado, a la hora de lograr la modulación.

- Planificación inversa, en la que la intervención del usuario es menos relevante. Es más un modelo de optimización, en el que las metas del tratamiento son formuladas como funciones objetivo y/o como ligaduras, y los parámetros vinculados a los grados de libertad del sistema de entrega son las variables. La información de la dosis de prescripción gobierna el modelo de optimización para encontrar la mejor solución que satisfaga las ligaduras. Con planificación inversa la distribución de dosis o el *end-point* biológico deseado son utilizados como objetivos del tratamiento. A través de una formulación heurística, en la planificación inversa, se evita el ensayo manual por prueba-error en búsqueda de una solución aceptable. Sin embargo, resolver este problema es computacionalmente exigente ya que es un problema dimensionalmente grande que requiere de diferentes algoritmos de computación complejos, tanto para la optimización como para el cálculo de la dosis. Es inevitable que el resultado final de aberturas pierda una correlación intuitiva con la geometría del problema, volviéndose además aparentemente anárquico desde un punto de vista dosimétrico. La proporción de haz blindado para lograr la modulación suele ser superior que en la planificación directa.

### 1.1.1 Descripción del problema

Si definimos el problema como sigue (Censor, 2003), (hagámoslo por simplicidad en 2 dimensiones):

“Sean  $D(r, \theta) \in \mathbb{R}^+ \cup \{0\}$  la distribución o función de dosis absorbida, es decir, la dosis absorbida en cada punto de una sección plana del paciente, que es una función real y no negativa, siendo  $r \in [0, \infty)$  y  $\theta \in [0, 2\pi)$  las coordenadas polares; y sea un rayo la línea por la que la energía radiada viaja desde la fuente, que puede ser parametrizado por las variables  $u$  y  $\omega$  de manera bien definida. Entonces, la función real no negativa  $\rho(u, \omega)$  representa la intensidad de radiación a lo largo del rayo  $(u, \omega)$  debido a la fuente puntual localizada en el círculo del *gantry* en  $(u, \omega)$  (la superficie de una esfera en el caso 3D)”

Un modelo del problema directo, suponiendo que conocemos la sección del paciente  $\Omega$  y que sus características de absorción son conocidas, podría enunciarse de la siguiente manera:

“Dada una función de intensidad de radiación externa  $\rho(u, \omega)$ , para  $0 \leq u < 2\pi$  y  $-W \leq \omega \leq W$ , encontrar la función de dosis  $D(r, \theta)$ , para todo  $\forall (r, \theta) \in \Omega$  a partir de la fórmula:  $D(r, \theta) = D[\rho(u, \omega)](r, \theta)$ ” (1.1)

Este planteamiento presenta unas dificultades asociadas al problema directo derivadas del hecho de que no existe una representación analítica del operador de dosis  $D$ , que nos permita utilizar la ecuación anterior para el cálculo de  $D(r, \theta)$ . Aunque la interacción entre la radiación y el tejido ha sido medida y estudiada a nivel atómico, la situación es tan compleja que, para resolver el problema directo en la práctica será necesario utilizar el apoyo de un programa

computacional en cada caso, el cual será una aproximación del operador  $D$ , pero que permitirá un cálculo de dosis razonablemente bueno.

Afirmando lo anterior, queremos decir que, sólo si hacemos unas suposiciones drásticamente simples sobre la física del modelo, así como de las particularidades de la distribución de dosis deseada, a veces será posible expresar una forma analítica cerrada del operador de dosis  $D$ .

En resumen, el verdadero cálculo directo o el verdadero operador de dosis, no está representado por una relación analítica cerrada entre la función de intensidad de radiación  $\rho(u, \omega)$  y la función de dosis  $D(r, \theta)$  sino por un paquete de *software* que calcula  $D(r, \theta)$  a partir de  $\rho(u, \omega)$ . Es preferible la representación por *software* de  $D$ , más que comprometerla permitiendo suposiciones de simplificación que se acojan a una fórmula analítica, pero a expensas de la realidad física y biológica del cálculo directo de la dosis.

En contraposición, un modelo del problema inverso, suponiendo que conocemos la sección eficaz del paciente y que sus características de absorción también son conocidas, podría enunciarse de la siguiente manera (Censor, 2003):

“Dada una función de dosis prescrita  $D(r, \theta)$ , encontrar una función de intensidad de radiación  $\rho(u, \omega)$  de manera que se cumpla (1.1), o equivalentemente:

$$\rho(u, \omega) = D^{-1}[D(r, \theta)] \quad (1.2)$$

siendo  $D^{-1}$  el operador inverso de  $D$ .”

Resolver este segundo problema da una configuración externa de intensidades relativas de las fuentes de radiación que entregarán la distribución

de dosis prescrita o alguna aproximadamente aceptable. Sería necesario resolver este problema inverso de forma computacionalmente trazable. Pero, sin este tipo de representación matemática de  $D$  no es posible emplear métodos matemáticos de inversión analítica para encontrar su operador inverso  $D^{-1}$ . Este motivo hace necesario adoptar una discretización completa del problema inverso, dividiendo cada una de las entidades participantes en pequeños elementos de cálculo.

Por un lado, la dosis en el punto  $(r, \theta)$  es la suma de la contribución de dosis desde las fuentes en los distintos ángulos de *gantry*.

$$D(r, \theta) = \sum_{s=1}^S y_s D_s(r, \theta) \quad , \quad s = 1, 2, \dots, S \quad (1.3)$$

La variable  $D_s(r, \theta)$  representa la dosis en el punto  $(r, \theta)$ , debida al  $s$ -ésimo haz con intensidad unidad, siendo  $y_s$  el tiempo en el que el haz  $s$  está activado. Supondremos que podemos resolver el problema directo y calcular  $D(r, \theta)$  con precisión a partir de (1.3).

Por otro lado, para resolver el problema inverso es necesario relajar la igualdad (1.1), estableciendo una región de factibilidad dada por los límites de dosis establecidos por el radioterapeuta. En las regiones del tumor el límite inferior es normalmente un factor importante ya que la dosis en él debería exceder ese valor dado. En los órganos críticos y otros tejidos sanos, el límite inferior es nulo, y el superior es una dosis que no puede ser excedida. De manera que podemos establecer una formulación factible y totalmente discretizada del problema inverso (Censor, 2003).

Dados los vectores  $\bar{D} = (\bar{D}_j)$  y  $\underline{D} = (\underline{D}_j)$  de dosis permitidas y requeridas, respectivamente, en un *grid* de puntos  $J$  de la sección eficaz del paciente, un

vector de radiación de intensidad  $x \in \mathbb{R}^I$ , que representa todos los elementos del *grid* de fluencia (I) del problema, será tal que:

$$\underline{D}_j \leq \sum_{i=1}^I x_i a_{ij} \leq \overline{D}_j \quad , j = 1, \dots, J$$

$$x_i \geq 0 \quad , i = 1, \dots, I \quad (1.4)$$

siendo  $a_{ij}$  la dosis depositada en el punto  $j$ -ésimo  $(r_j, \theta_j)$  del *grid* de la sección eficaz del paciente, debida a un rayo de intensidad unidad, que puede ser precalculada por cualquier algoritmo de solución del problema directo. Si denotamos el conjunto de píxeles de la sección del paciente por  $N = \{1, \dots, J\}$ , de manera que el píxel  $j$ -ésimo está relacionado con el punto  $j$ -ésimo del *grid*  $(r_j, \theta_j)$ , los órganos de riesgo están definidos como un subconjunto de  $N$ .

Denotamos entonces a  $B_l \subset N$ ,  $l = 1, \dots, L$ , como el subconjunto que describe a los órganos críticos que deben ser protegidos de la radiación excesiva y los subconjuntos  $T_q \subset N$ ,  $q = 1, \dots, Q$  los que describen las regiones blanco. Sean los valores  $b_l$  los que indican los límites superiores correspondientes a la dosis permitida en cada órgano crítico y los valores  $t_q$  los que describen los límites inferiores prescritos correspondientes a la dosis absorbida en cada blanco. Todos los  $B_l$  y  $T_q$  son disjuntos dos a dos. El conjunto de píxeles dentro de la sección eficaz del paciente que no se encuentran ni en  $B_l$  ni en  $T_q$  se llaman complemento, denotado como el subconjunto  $C \subset N$ , y  $c$  es el límite superior para la dosis permitida en ellos. Se supone que los subconjuntos  $B_l$ ,  $T_q$  y  $C$  y las prescripciones  $b_l$ ,  $t_q$  y  $c$  son definidas por el radioterapeuta como dato de entrada al proceso de planificación. De esta manera el sistema de ecuaciones (1.3) se convierte en el siguiente sistema de inecuaciones lineales:

$$\sum_{i=1}^I a_{ij}x_i \leq b_l, \quad \forall j \in B_l, l = 1, \dots, L$$

$$t_q \leq \sum_{i=1}^I a_{ij}x_i, \quad \forall j \in T_q, q = 1, \dots, Q$$

$$\sum_{i=1}^I a_{ij}x_i \leq c, \quad \forall j \in C$$

$$x_i \geq 0, \quad \forall i = 1, \dots, I \quad (1.5)$$

Con  $b_l$ ,  $t_q$  y  $c$  dados y  $a_{ij}$  pre-calculados con un solucionador del problema directo, la cuestión matemática representada por el modelo básico (1.4) es encontrar una solución no negativa del vector  $x^* = (x_i^*)_{i=1}^I$  para el sistema de inecuaciones lineales (1.5), siendo  $x^*$  una solución válida.

A pesar de todo lo anterior, mientras que una distribución de dosis que resuelve el problema directo se obtiene siempre a partir de un campo de radiación específico, el problema inverso puede no tener solución, ya que algunas funciones de dosis prescritas no pueden ser obtenidas por ningún campo de radiación ya que se trata de problemas mal condicionados (Webb, 2003). Esto quiere decir que existe un gran número de vectores  $x^*$  distintos que dan la distribución de dosis deseada, incluso a veces, soluciones infinitas conduciendo a una degeneración del problema si no se establecen las restricciones adecuadas. Esta es una propiedad inherente del problema inverso. Esta propiedad ha provocado el desarrollo de numerosas soluciones matemáticas a este problema, cada una de ellas con características distintas. De repente, el interés ya no se centra sólo en la distribución de dosis final, sino en cómo ésta es alcanzada (las trayectorias del haz) utilizando una combinación de haces y colimación.

Para solucionar un tratamiento de IMRT, la planificación directa logra buenos resultados, comparables a la planificación inversa cuando la destreza del especialista logra incorporar en el procedimiento su experiencia previa sobre el efecto que se produce con los cambios de intensidad e intersección de haces. Podría decirse que es este, en cierto modo el proceso heurístico de la planificación directa que la pone en competencia con la inversa. Una aproximación eficiente a la automatización por *software* del problema directo, como se ha discutido antes, puede convertirse en una empresa mucho más compleja que la de acometer el problema inverso, por otro lado, extensamente desarrollado. Parte de este trabajo se dedicará a la formulación automática del problema directo en la planificación de la IMRT para sus diferentes aplicaciones radioterápicas.

### 1.1.2 Planificación inversa

La llamada planificación inversa, fue descrita por primera vez por Steve Webb (Webb, 1989). Como comentamos brevemente antes, la planificación inversa simplifica el proceso iterativo de toma de decisiones. En ésta se establecen los límites de dosis a partir de los requisitos médicos. Un algoritmo de optimización de mapas de fluencia, FMO (del inglés, *Fluence Map Optimization*) intenta encontrar los mapas de fluencia que mejor encajen con los requisitos. Para tener en cuenta el ancho de tamaño finito de las láminas del MLC y reducir la complejidad algorítmica del mapa de fluencia bidimensional para cada haz, éste es discretizado en pequeños campos cuadrados (subhaces, pinceles o *beamlets*) Este tipo de planificación inversa se conoce como planificación inversa basada en *beamlets*. Los *beamlets* son unidades de cálculo



que permitirán un peso relativo de intensidad diferente. Una vez que existe información sobre la deposición de energía de cada *beamlet* en cada uno de los vóxeles (puntos de dosis), es posible encontrar los pesos o la importancia relativa que deben presentar cada uno de ellos para satisfacer la distribución de dosis en todos los vóxeles.

Esta discretización hace que la dimensionalidad de los problemas de optimización en IMRT sea alta comparada con la técnica 3D-conformada o la planificación directa. Valores típicos del número de *beamlets* se encuentran en el rango desde centenas a decenas de millar, dependiendo del número de haces incidentes, el tamaño del *beamlet* (casi siempre vinculado al tamaño de la lámina) y del volumen del *target*. La combinación ponderada de todos los *beamlets* en una misma incidencia da lugar al llamado mapa de fluencias. Por tanto, para administrar esas distribuciones de intensidad, a partir de una secuencia de subcampos o segmentos formados por las láminas del MLC, es necesario utilizar un algoritmo que encontrará la secuencia que requiera el menor número de segmentos. A este último proceso se le conoce con el nombre genérico de secuenciación, si bien admite matices, como se discutirá más adelante.

En general, durante la optimización, la calidad del plan se estima mediante una función objetivo. Esta función convierte las diferencias entre una distribución de dosis dada y los límites de prescripción de dosis en un único valor (Bortfeld *et al.*, 1990; Spirou and Chui, 1998). Entonces, el algoritmo de optimización del mapa de fluencias busca la configuración de pesos de fluencia que minimiza la función. Con la herramienta del algoritmo de optimización, el proceso de crear planes de tratamiento es considerablemente más sencillo y se reduce a una elección inicial de las direcciones de los haces incidentes, las

energías de los haces, la definición de los límites de dosis y los factores de penalización adicionales, los cuales penalizan la violación de los límites de dosis. Para un buen ajuste de estos parámetros de penalización y límites de dosis, la planificación de tratamiento óptima acoge un compromiso aceptable entre la alta conformidad del tumor y la protección de órganos de riesgo. Los planificadores de tratamientos tardan entre 30 minutos y varias horas en resolver un único caso a partir de un conjunto inicial de estos parámetros de penalización o factores de importancia. El *software* se emplea de manera heurística para encontrar un buen plan, de modo que, si la solución no es satisfactoria el conjunto de factores de importancia son cambiados y se repite el proceso. Esto hace que el proceso global de planificación sea algo ineficiente.

Para dar al planificador mayor control sobre el resultado de una planificación de tratamiento se han desarrollado algoritmos para IMRT de optimización multicriterio, donde cada volumen de interés presenta su propia función objetivo (Hamacher and Küfer, 2002). Se crean modelos matemáticos multiobjetivo de manera que es posible mapear un conjunto eficiente de soluciones (Holder, 2003; Shao, 2008; Pardo-Montero and Fenwick, 2009), en contraposición a las funciones objetivos utilizadas en la mayoría de las optimizaciones, que presentan un único objetivo con el que intentan acomodar el compromiso entre destruir las células tumorales y proteger el tejido sano. Estos modelos podrían ser considerados como una suma ponderada de modelos de las distintas facetas consideradas en la programación multiobjetivo, donde los pesos son los factores de importancia mencionados anteriormente. El algoritmo de optimización crea una base de datos de planificaciones Pareto-óptimas. Tras este cálculo, el planificador es capaz de navegar por esta base de datos mediante una interfaz gráfica y tener control directo sobre la dosis en los

volúmenes de interés (Monz et al., 2008). En comparación a los algoritmos estándar de optimización en IMRT, sin embargo, esta aproximación es más exigente en términos de computación.

En términos generales, es posible distinguir tres problemas de optimización dentro del proceso de planificación inversa (Shao, 2008; Ehrgott *et al.*, 2008a):

- La optimización de los ángulos de incidencia. Las direcciones seleccionadas para la impartición de la radiación afectan fuertemente a los niveles de dosis en el tumor y los tejidos/órganos sanos que rodean al tumor o incluso lo envuelven. Para seleccionar las direcciones óptimamente, es necesario desarrollar funciones que midan la calidad de una cierta combinación de direcciones. Así la optimización puede utilizarse para encontrar buenas combinaciones de los ángulos. Este problema se conoce como el problema de BAO o BOO (del inglés, *Beam Angle Optimization* o *Beam Orientation Optimization*) o problema geométrico (Ehrgott *et al.*, 2008c; Hou *et al.*, 2003; Stein *et al.*, 1997; Pugachev *et al.*, 2001; Jia *et al.*, 2011).
- La optimización de la intensidad de cada haz u optimización de los mapas de fluencia. Para el proceso de la planificación de un tratamiento el nivel de dosis debe ser especificado. Dado el número de haces y la dirección de cada haz, el problema de optimización de mapas de fluencia, FMO, está dirigido a encontrar la intensidad apropiada de cada haz que impartirá la mejor distribución de dosis de acuerdo a las funciones objetivo. Esta optimización lleva implícita la elección del motor de cálculo de dosis, que es de vital importancia en la precisión de la solución final del tratamiento, y puede llegar a condicionar la solución (Ehrgott *et al.*, 2008b; Romeijn *et al.*, 2004). Es decir, cada iteración de la

optimización consiste en dos partes: el cálculo de la distribución de dosis de un mapa de fluencia dado y la evaluación del valor de su función objetivo correspondiente. Como cada algoritmo de cálculo de dosis incorpora algún error sistemático, la distribución de dosis planificada/optimizada y la dosis real impartida son distintas. En particular, en una región de tratamiento con grandes heterogeneidades, el error relativo del cálculo de dosis establecido puede llegar a ser mayor del 20% en pulmón (Scholz *et al.*, 2003). En orden a conseguir planes de tratamientos realizables para estas regiones, deben utilizarse algoritmos de cálculo de dosis más precisos.

- Optimización de la secuenciación, una vez que los mapas de fluencia son determinados, éstos deben convertirse en secuencias de las láminas del MLC que los realice aproximadamente. El objetivo del problema de secuenciación es encontrar la secuencia de configuraciones del MLC que, en condiciones dinámicas, está limitado por los parámetros mecánicos del *linac*, como son la velocidad de la lámina, la velocidad del *gantry* y la discretización de las tasas de dosis (Salguero Castaño, 2008; Alber and Nusslin, 2001). En este proceso la solución final de segmentos degenera la solución ideal obtenida a partir de la FMO.

Estos tres problemas están relacionados entre sí, fundamentalmente porque la salida de un problema es la entrada del otro. Por lo tanto lo ideal es, de hecho, optimizarlos a la vez, aunque la complejidad de esta aproximación integrada es poco manejable. Existen diversos trabajos combinando los dos primeros problemas de optimización (Schreibmann *et al.*, 2004) o los dos últimos (Cotrutz and Xing, 2003; Li *et al.*, 2003). Sin embargo, parece que no es posible una planificación inversa completa pura (Bortfeld, 1999).

### 1.1.3 Planificación directa

Los métodos de optimización y el cálculo de dosis son dos aspectos fundamentales en la planificación. La búsqueda de una mayor simplicidad en alguno de ellos puede dar lugar a una planificación más eficiente.

La planificación directa, tal y como se ha descrito anteriormente, requiere establecer el conjunto de condiciones que satisfacen la distribución de dosis deseada mediante un proceso manual e iterativo de prueba-error. Sin embargo, existen situaciones en las que es posible especificar los segmentos del campo desde el principio del proceso de planificación y entonces optimizar sólo su importancia relativa o pesos. La ventaja de esto subyace en tener la capacidad de limitar el número, forma, tamaño y disposición de las componentes del campo y asegurar, a priori, que son realizables, es decir, que el conjunto de grados de libertad de nuestro *gantry* permite la entrega bajo esas condiciones. Aunque la manera de calcular el vector de pesos de cada segmento se haga mediante un modelo de optimización inverso simplificado, el conjunto de condiciones iniciales ha sido establecido de manera directa.

La IMRT, mediante estos campos segmentados, tiene la ventaja adicional de que puede ser verificado cómodamente por métodos más o menos convencionales, ya que la metodología no dista demasiado de la entrega de campos convencionales (3D-conformada). La única diferencia es que se irradian varios segmentos distintos para cada orientación del *gantry*. Este tipo de aplicación ha sido adoptada por distintos centros para localizaciones concretas como el Hospital William Beaumont (Royal Oak, MI) (Kestin *et al.*, 2000) o el Hospital Virgen Macarena en Sevilla (Arrans *et al.*, 2003) o el Hospital Royal Marsden mediante la imagen portal (Donovan *et al.*, 2000), así como la técnica

de segmentación basada en la anatomía desarrollada en el Hospital Universitario de Gante en Bélgica (De Gersem *et al.*, 2001).

La planificación directa es posible para algunas formas de IMRT, especialmente aquellas en las que el número de subcampos está relativamente limitado (localizaciones de mama o cabeza y cuello). Distintos grupos han trabajado sobre esta base, añadiendo capacidades adicionales, como es el caso de la llamada técnica de apertura directa, DAO (del inglés, *Direct Aperture Optimization*). DAO reconsidera la posición de láminas a través de técnicas diversas, con lo que evita la degradación de los planes de tratamiento debido al paso de secuenciación, ya que incorpora directamente a la optimización aberturas realizables. No obstante, representa un problema de optimización no convexo.

Claramente, la planificación directa de IMRT parece únicamente apropiada para aquellas técnicas que emplean pocos haces con pocos segmentos. Sin embargo, incluye varias ventajas potenciales (Webb, 2003):

1. Los segmentos comienzan teniendo una entidad propia, haciendo no necesaria la tarea de una posterior segmentación del campo modulado.
2. La física completa de la irradiación (dispersión en la cabeza del *linac*, la penumbra del haz, la transmisión de las láminas, etc) puede ser considerada dentro del proceso de planificación debido al punto anterior.
3. Inicialmente, la forma de los campos puede ajustarse durante la planificación.
4. Esta técnica es más parecida a la planificación de radioterapia “convencional” (3D-Conformada).

5. El factor de modulación (razón entre el número de UM necesarios para entregar el campo y el número de UM necesarias para entregar la dosis en un campo abierto) es menor, por la menor presencia de campos pequeños y de blindaje.
6. Los campos son geoméricamente más suaves por definición.
7. Los campos presentan un bajo ruido, en cuanto a la escasa utilidad que alguno pueda tener.
8. La planificación y realización del tratamiento puede ser más rápida. Es bien conocido que cuanto más modulados son los campos más compleja se vuelve la realización de los mismos.

Podemos distinguir dos formas de encontrar las aberturas de forma directa: basadas en el contorno, mediante la información anatómica; y mediante las curvas de isodosis. Esta última aproximación, utiliza las curvas de isodosis para guiar la aproximación basada en el contorno (Remouchamps *et al.*, 2003; Kestin *et al.*, 2000). En la aproximación basada en el contorno, se predefinen las aberturas a partir de la anatomía del paciente. Para cada ángulo, se construye la forma de las aberturas a partir de la vista de la fuente del *target* y de los OARs, y a partir de esta información se construyen las aberturas. Ya que cada abertura es conocida se podrá tener en cuenta los efectos de fuga o machihembrado en el cálculo de la dosis. El peso de las aberturas es optimizado posteriormente (Xiao *et al.*, 2000; Xiao *et al.*, 2003). Existen diversos trabajos basados en la anatomía, entre ellos el trabajo de De Gersem (De Gersem *et al.*, 2001) en el que se desarrolla una herramienta de segmentación basada en la anatomía, que aplica una serie de reglas para producir las aberturas además de aquellas que encajan con el *target* o con la protección de los OARs.

Una ventaja clave de la optimización de aberturas es que los planes de tratamiento se simplifican significativamente comparados con aquellos que se obtienen a partir de la aproximación tradicional de planificación inversa. No cabe duda de que si uno está interesado en considerar con el mayor detalle posible el efecto de las distintas geometrías sobre las características del haz, la planificación directa lo coloca en un escenario más confortable.

#### 1.1.4 Optimización

Optimización en el sentido matemático es minimizar o maximizar una función objetivo o función coste. Esta función objetivo se diseña para describir el problema real y está compuesta por los parámetros del sistema. En ciertas ocasiones, la conversión del problema real a una función objetivo no siempre es directa. Por optimización queremos referirnos a una optimización con ciertas ligaduras (condiciones) que ayudan a la modelización del problema, haciendo que la calidad del resultado dependa, en gran medida, de dicho proceso de modelado. La función objetivo utilizada en los problemas de optimización en radioterapia necesita representar correctamente los distintos requisitos que exigen las diferentes estructuras y los compromisos entre ellas. Los investigadores han propuesto para este propósito varias formas funcionales para la función objetivo, entre ellas las basadas en TCP/NTCP (del inglés, *Tumor Control Probability / Normal Tissue Complication probability*) o EUD/gEUD (del inglés, *Equivalent Uniform dose / generalized EUD*); aparte de estas consideraciones biológicas, la función objetivo puede estar basada en la física, es decir, referida directamente a las energías depositadas y a las dosis requeridas en cada vóxel. De hecho, podemos encontrar en la literatura



discusiones abiertas sobre la importancia de la función objetivo y especialmente sobre las diferencias entre optar por una optimización basada en la biología o en la física (Wang *et al.*, 1995; Suderstrom *et al.*, 1993). Romeijn y colaboradores demostraron que la optimización con la mayoría de las funciones objetivo citadas anteriormente o la combinación de ellas dan lugar a la misma planificación de tratamiento que optimizar una función objetivo convexa basada en el vóxel (Romeijn *et al.*, 2004). Las funciones objetivo basadas en el vóxel de estructuras específicas, en el modelo de optimización, proporcionan simplicidad al problema y pueden generar planificaciones de tratamiento de alta calidad (Shepard *et al.*, 1999; Romeijn *et al.*, 2003). Este argumento se hace más fuerte cuando el objetivo es optimizar una única sesión del tratamiento sin tener en cuenta el tratamiento global (tras la última sesión) donde tiene sentido evaluar los parámetros radiobiológicos derivados del tratamiento, o cuando al proceso de optimización se incorpora información funcional que trata de establecer estructuras biológicas. En estos casos, sin duda sí se requieren funciones objetivos que formulen el problema del efecto de la dosis en el tiempo a través de alguna modelización radiobiológica.

Aparte de la función objetivo, existen distintos tipos de restricciones, ligaduras o condiciones que se utilizan para la modelización del problema. Por ejemplo, en el caso de FMO, se establecen condiciones para reforzar las restricciones sobre las intensidades y/o la dosis a los vóxeles, o para conseguir la distribución de dosis deseada. Ejemplos comunes de este tipo de condiciones son las de intensidades no negativas, dosis mínima, máxima o dosis promedio en una cierta estructura, o dosis a un cierto volumen (criterios dosis-volumen). Una ventaja de utilizar estos criterios físicos es que debido a su sencilla definición pueden ser utilizados fácilmente en protocolos clínicos, como ejemplo así hacen los protocolos del RTOG (de las siglas en inglés, *Radiation*

*Therapy Oncology Group*). También pueden establecerse condiciones basadas en criterios biológicos como TCP y EUD y exceso (relativo a sobre-dosificación) y déficit (relativo a infra-dosificación) (Romeijn and Dempsey, 2008). Un ejemplo comercial es el planificador de tratamientos Monaco™ que usa una aproximación basada en fluencia, que utiliza una función coste basada en dosis-volumen y una selección de funciones coste basada en modelos biológicos (Semenenko *et al.*, 2008).

Sin embargo, el uso de condiciones dosis-volumen hace que el problema potencial se vuelva no-convexo (Deasy, 1997). Como consecuencia de esto, la optimización basada en este tipo de ligaduras puede quedar atrapada en algún mínimo local. Este hecho, es también dependiente de la propia función objetivo y de los parámetros considerados durante la optimización, de manera que este problema teórico puede no tener mucha transcendencia en la práctica (Wu and Mohan, 2002).

Desde el punto de vista del comportamiento de la función objetivo junto con sus condiciones, podemos distinguir dos clases: los problemas de optimización global y los problemas convexos. La optimización global es la tarea de encontrar el mejor conjunto absoluto de condiciones admisibles para alcanzar un objetivo, formulado en términos matemáticos. En los problemas convexos la función objetivo presenta un único valor de mínimo local que corresponde a la solución óptima. Los algoritmos (deterministas) utilizados para resolver este tipo de problemas se desarrollan básicamente desde la misma idea. Se comienza en un punto inicial, a partir del que se escoge una dirección de búsqueda que haga que la función objetivo disminuya de valor; esta estrategia sigue hasta que se alcanza un valor mínimo. Algoritmos que se utilizan típicamente para solucionar problemas convexos son los del gradiente

(Brahme, 1988; Holmes *et al.*, 1991), y entre ellos los de gradientes conjugados, el de Newton, algoritmos cuasi-Newton, algoritmo simplex o de punto interior (en modelos de programación lineal) o algoritmos de proyección.

Como la función objetivo de problemas globales usualmente presenta numerosos mínimos locales, si aplicamos un algoritmo de optimización convexa sobre un problema de optimización global, la optimización podría terminar atrapada en un mínimo local (Holmes *et al.*, 1991), lo que hace a estos algoritmos muy dependientes del punto inicial que se escoja para comenzar las iteraciones. Para evitar esto, los algoritmos de optimización global intentan explorar el espacio completo de soluciones de manera estocástica, es decir, la dirección de búsqueda se establece de manera aleatoria. Entre los algoritmos típicos de optimización global podemos encontrar los algoritmos genéticos (Ezzell, 1996; Langer *et al.*, 1996; Yu, 1997) y *simulated annealing* (Webb, 1992; Morrill *et al.*, 1991). *Simulated Annealing* es un método de optimización global, cuya idea fundamental aparece en el trabajo de Metropolis (Metropolis *et al.*, 1953) y fue aplicada a problemas de optimización por (Kirkpatrick *et al.*, 1983). La técnica toma su nombre del enfriamiento lento de una solución en la que el estado cristalino es el mínimo global y los mínimos locales son estados amorfos.

A pesar de lo anterior, es posible modelar la FMO como un problema convexo (Bortfeld *et al.*, 1990), de manera que encontramos aplicaciones del método de gradiente en la búsqueda de una solución óptima. Aprovechando así una convergencia más rápida de los mismos frente al uso de algún método estocástico, ya que los posibles mínimos locales en los que el algoritmo de gradiente pudiera quedar atrapado sería una solución clínica aceptable (Bortfeld, 1997). De hecho, gran variedad de las formulaciones más utilizadas

son un modelo de programación no lineal básico, modelo de mínimos cuadrados.

En este grupo de Física Médica de la Universidad de Sevilla, hace años que se resuelven problemas de optimización inversa mediante un algoritmo de gradiente para un modelo de función objetivo de diferencias cuadráticas basado en el método de función de penalización de Zangwill para manejar las distintas restricciones al *target* y a los OARs, , y para el proceso de secuenciación se desarrolló un secuenciador para electrones y fotones basado en un algoritmo de *simulated annealing* (Salguero Castaño, 2008). Para este trabajo se desarrolló también un modelo de programación lineal para FMO, como se justificará más adelante.

### 1.1.5 Programación lineal

El primer modelo de planificación para la radioterapia fue presentado por Bahr y colaboradores (Bahr *et al.*, 1968), y desde entonces hasta hoy día diversos investigadores han experimentado con modelos lineales. Así, los algoritmos de programación lineal han sido estudiados con gran detalle y con un vasto número de aplicaciones distintas. En consecuencia, existen numerosas y eficientes aplicaciones. El algoritmo más representativo es el algoritmo Simplex, que es un algoritmo descendente. Sin embargo, la programación lineal, como su propio nombre indica, está limitada a problemas de optimización de funciones objetivos y ligaduras lineales, lo que hace que no sea posible expresar algunos criterios clínicos en forma lineal, como por ejemplo los relativos a dosis-volumen. Con este fin, se han desarrollado técnicas para la optimización

de este tipo de ligaduras aunque el precio a pagar es una reducción significativa de la eficiencia (Bortfeld, 1999).

La optimización lineal, tradicionalmente llamada *linear programming* (LP, es un procedimiento matemático para estimar la asignación óptima de recursos limitados. En este caso programación se acuña para expresar el sentido de planificación y organización, y no en el sentido de escribir instrucciones para realizar cálculos. Es el campo de estudio de problemas de optimización en los cuales todas las ligaduras junto con la función objetivo son lineales. El modelo de un problema real se representa por medio de una función objetivo lineal y una serie de restricciones en forma de sistema de ecuaciones o inecuaciones lineales, cuyas variables están acotadas.

Una expresión estándar de un problema en programación lineal sería la siguiente:

$$\text{Minimizar f. o.} = \vec{c}^t \vec{x} \text{ sujeto a } A\vec{x} = \vec{b} \text{ con } \vec{x} \geq 0 \quad (1.6)$$

El vector  $\vec{c}$  representa los coeficientes de la función objetivo,  $A$  es la matriz de restricción,  $\vec{b}$  es el vector que representa la cota inferior o superior de cada restricción y  $\vec{x}$  es el vector de las variables del problema. De esta forma, las restricciones conforman la región factible del problema, mientras que la función objetivo establece cual es el criterio de elección de la solución óptima en cada caso. Los métodos más comunes para resolver la optimización son el método Simplex, el método Simplex Revisado, y el método del Punto Interior (primal-dual).

Existen diversas maneras de aplicar optimización LP al problema inverso, dependiendo principalmente de la función objetivo (Kolman and Beck, 1980; De La Fuente Oconnor, 1997). Una alternativa que nos permitiría

considerar restricciones tipo dosis-volumen sería la programación entera mixta, MIP (del inglés, *Mixed Integer Programming*), que se utiliza cuando alguna variable en el problema de optimización está restringida a tomar valores enteros. La principal dificultad asociada a ambos enfoques, LP y MIP, es que estas formulaciones pueden convertirse rápidamente en algo impracticable debido al gran número de puntos en la región de interés. Esta dificultad podría ser salvada haciendo algún tipo de aproximación, como se verá más adelante.

En resumen, los métodos de solución basados en el gradiente sólo proporcionan mínimos locales, mientras que los algoritmos estocásticos son lentos. El marco de la programación mixta entera mejora significativamente la flexibilidad del modelado y permite la incorporación de varios objetivos y ligaduras diferentes dentro de un mismo modelo de optimización, pero el tiempo de computación será un problema. Analizando estos modelos, encontramos que la mayoría de los modelos existentes, de programación no lineal, lineal y mixta son multiobjetivo por naturaleza debido a los factores de penalización. En este abanico de posibilidades consideramos que utilizar LP para modelar la FMO es aceptable, y puede estar justificado si se busca un modelo de optimización con restricciones que puedan referirse a las dosis a los vóxeles, más que a los volúmenes. En muchas situaciones de tratamiento, la cercanía del tumor a algunas estructuras críticas hace que sea inevitable que una parte de estas estructuras reciba dosis altas de radiación. En lugar de limitar la dosis total recibida por la estructura, los algoritmos no lineales comentados, a veces optan por "sacrificar" una cierta fracción de la estructura y reducen la dosis para el resto de la misma. Normalmente estas restricciones se expresan de la forma: "no más de una cierta fracción de un volumen no puede recibir dosis por encima de un valor específico". Pero, ¿qué fracción?, no cabe

duda de que esta indeterminación incide también en el valor específico umbral de restricción y, en definitiva, sobre el resultado final de la optimización. En cierto sentido, podría decirse que con LP, al igual que podemos establecer heterogeneidades en el *target*, también podemos establecer restricciones heterogéneas a un mismo OAR, cosa que sólo puede hacerse con ligaduras no lineales, a partir de la generación de nuevos volúmenes.

Como se discutirá más adelante, este es un buen punto de partida para acometer la llamada *dose painting by number*. La formulación LP resulta atractiva desde este punto de vista, y aún más si se piensa en la planificación a unos volúmenes menos estáticos de los asociados a una simple definición de los mismos a partir de un CT inicial. La formulación LP podría recobrar su interés para un planteamiento de radioterapia adaptativa. No obstante, para ser implementada la LP eficientemente, se tienen que introducir reducciones del problema. Este asunto tendrá especial relevancia para este trabajo.

## 1.2 El problema del cálculo de dosis

Hay dos aspectos principales para la planificación de un tratamiento en planificación radioterápica: todo lo que se incluye dentro del algoritmo global de optimización, y el método de cálculo de la dosis. En los apartados anteriores hemos hablado acerca del primero. En este apartado trataremos, sin entrar en detalles que ya han sido suficientemente discutidos en multitud de trabajos, sobre la problemática del cálculo de la dosis.

El cálculo de dosis debería ser lo suficientemente preciso como para asegurar que la distribución de dosis calculada coincida en lo posible con la

depositada en el paciente. Los estudios clínicos muestran que una desviación de la dosis de prescripción del 5% puede comprometer la respuesta del tumor y la morbilidad (Dische *et al.*, 1993; ICRU, 1991). Análogamente, aunque más restrictiva, la asociación Americana de Física Médica (AAPM, 2004) recomienda que la incertidumbre en el error del cálculo de la distribución de dosis sea menor del 2%. La precisión de la dosis en el interior del paciente es un tema crítico que depende de varias etapas interconectadas del proceso de planificación, pero se considera como un criterio de aceptabilidad para los algoritmos de cálculo de dosis que se encuentre en un rango entre el 2 y el 5% de la dosis (Van Dye *et al.*, 2013). Es posible, en general, alcanzar este nivel de precisión con los sistemas de planificación modernos en maniquíes equivalentes a agua, lo cual se verifica mediante un conjunto de pruebas dosimétricas (con sus limitaciones), que normalmente han sido diseñadas durante el comisionado del sistema y como parte de un programa de control de calidad. Sin embargo, es común encontrar un error importante en las distribuciones tridimensionales de dosis de los pacientes debido a la complejidad de las heterogeneidades del paciente y a las diversas condiciones externas del haz de fotones (modificadores del haz de tratamiento). Las limitaciones en la precisión en los algoritmos empleados en el cálculo de la dosis son, en general, una fuente de error (Reynaert *et al.*, 2007). De hecho, la precisión en el cálculo de la dosis en geometrías complejas y heterogéneas ha aumentado con mayor o menor éxito mediante algoritmos analíticos como los métodos de convolución (Mackie *et al.*, 1985), algoritmos *collapsed cone* (Ahnesjo, 1989), *pencil-beam* con correcciones (Ahnesjo *et al.*, 1992), superposición/convolución (Ulmer *et al.*, 2005) o los algoritmos analíticos anisotrópicos (Tillikainen *et al.*, 2008). Los algoritmos de cálculo de dosis como convolución de *pencil-beam* y superposición-convolución usan *kernels* de dosis pre-calculados por simulación Monte Carlo (MC), los



cuales son localmente escalados para aproximar el transporte del fotón y del electrón en presencia de heterogeneidades. Las limitaciones en la precisión de los algoritmos de convolución de *pencil-beam* en presencia de heterogeneidades anatómicas ha sido documentado extensamente (Knoos *et al.*, 1995). Especialmente en tejidos de baja densidad como el pulmón, los métodos de convolución tradicionales no consiguen la precisión de MC (Scholz *et al.*, 2003). Es conocido, por ejemplo, que los algoritmos de *pencil-beam* sobrestiman significativamente la dosis en pulmón. Como consecuencia, los tumores de pulmón podrían ser infra-dosificados de manera severa con una optimización basada en *pencil-beam*. Mientras que los algoritmos basados en superposición-convolución son notablemente mejores, la precisión puede quedar también comprometida en presencia de grandes gradientes de densidad, como las interfaces entre distintos materiales; aire, hueso, pulmón y tejido blando.

Esto ha dado lugar a un creciente interés en la adaptación clínica de algoritmos de cálculo basado en MC, que está considerado como el método más preciso del cálculo de la dosis hoy día (Chetty *et al.*, 2007; Reynaert *et al.*, 2007). El transporte de partículas y la dispersión en el paciente y en la cabeza de tratamiento son tratadas de forma precisa. Es comúnmente aceptado que el método MC es el algoritmo de cálculo que mejor modela la física real de los procesos de deposición de energía, por tanto los algoritmos MC se espera que sean capaces de una mayor precisión y exactitud que otro tipo de algoritmos de cálculo (Fraass *et al.*, 2003). Si son simuladas un número suficiente de historias (eventos probables que puedan sucederle a cada partícula a lo largo de su recorrido), MC se aproximará a una solución física real, dentro de los límites de los datos sobre la interacción de las partículas (secciones eficaces), así como con las incertidumbres en la geometría y composición de los campos que han sido modelados. Sin embargo, una desventaja reconocida de MC son los largos

tiempos de cálculo, especialmente aquellos en los que el ruido estadístico necesita ser minimizado y/o es necesaria una determinada resolución espacial. Dado que los métodos MC son estocásticos por naturaleza, es necesario simular muchas partículas para alcanzar una distribución de dosis con una baja incertidumbre estadística. Diversos grupos han desarrollado motores de cálculo de dosis MC que han sido utilizados como ‘*gold standard*’ para estudios comparativos (Fogliata *et al.*, 2007). Ejemplos de ello son, DPM/PENFAST (Sempau *et al.* 2000), MCDOSE/MCSIM (Ma *et al.*, 1999), VMC (Kawrakow *et al.*, 1996), XVMC (Fippel, 1999), VMC++ (Kawrakow, 2001), PEREGRINE (Siantar *et al.*, 2001), MMC (Neuenschwander *et al.*, 1995) y DOSXYZ (Rogers *et al.*, 1995), entre otros. Más aún, algunos de los códigos MC mencionados anteriormente han sido parcialmente añadidos en sistemas de planificación de tratamientos comerciales, TPS (del inglés, *Treatment Planning System*).

Una alternativa a los algoritmos basados en Monte Carlo son los métodos que resuelven directamente la ecuación lineal del transporte de Boltzman, LBTE (del inglés, *Linear Boltzmann Transport Equation*). La LBTE es la ecuación que gobierna la descripción del comportamiento macroscópico de las partículas ionizantes (neutrones, rayos gamma, electrones, etc) cuando atraviesan e interactúan con la materia. Para un volumen dado de materia, sujeto a la fuente de radiación, la solución a la LBTE podría dar una descripción determinista de la dosis en ese volumen. Sin embargo, dado que esta forma cerrada, o analítica, de solución de la LBTE solo puede obtenerse para unos cuantos ejemplos simplificados, la LBTE debe resolverse de forma abierta, o de forma no analítica.

En oposición a los métodos empíricos y los métodos basados en correcciones como los métodos *pencil-beam* y superposición/convolución,

ambos, los métodos MC y de solución LBTE son convergentes. Es decir, con cierto refinamiento, ambas aproximaciones convergen a la misma solución. La precisión alcanzable por ambas aproximaciones es equivalente y está limitada tan solo por los datos de interacción de las partículas (datos de secciones eficaces) y las incertidumbres del problema a analizar.

Sin embargo, en la práctica, ni los métodos de solución MC ni LBTE son exactos, y ambos métodos producen errores. En MC, los errores son estocásticos (aunque aproximaciones en la colisión de electrones podría introducir errores sistemáticos) y resultado de la simulación de un número finito de partículas. En los métodos para resolver la LBTE, los errores son principalmente sistemáticos y el resultado de la discretización de las variables de la solución en el espacio, ángulo y energía. En ambos métodos el compromiso está entre la velocidad y la precisión. Reducir el tiempo de computación puede conseguirse para criterios menos exigentes para la precisión. La viabilidad de ambas aproximaciones para la planificación de tratamiento clínico está por tanto basada en la combinación de la velocidad del cálculo y la precisión (Vassiliev *et al.*, 2010).

El método MC también resuelve la LBTE, pero mediante técnicas de muestreo aleatorio que imita la propagación de la radiación en el medio. Dado que describir el transporte mediante estas ecuaciones sin burdas aproximaciones es prohibitivamente complicado, se tiende a favor de la consideración de un cálculo no analítico sin aproximaciones como es el cálculo Monte Carlo. No obstante, un algoritmo como Acuros XB ha sido implementado en el planificador comercial Eclipse, aunque sólo para hacer frente al cálculo de la dosis en el paciente. Tratar de resolver con LBTE las interacciones de las partículas del haz con la cabeza del acelerador, conduce a una complejidad desconocida. Este asunto es el peor resuelto por LBTE, ya que,

si bien MC determina su error estadístico como  $\sigma = \frac{1}{\sqrt{N}}$  y ese compromiso entre velocidad y precisión se representa por una eficiencia  $\varepsilon = \frac{1}{T\sigma^2}$  donde el tiempo de computación  $T$  y la varianza estadística  $\sigma^2$ , hacen la eficiencia parametrizable, en cambio LBTE requiere de una descripción acerca de la complejidad asintótica del método numérico, que dificulta su uso y no permite un control de la eficiencia. En cualquier caso, es justificado pensar que la eficiencia de LBTE es siempre menor que MC en situaciones reales de planificación radioterápica.

Otro aspecto del cálculo de la dosis es el medio en el que la deposición real de la dosis tiene lugar y el medio en el que se realiza el cálculo de los algoritmos analíticos anteriores. Durante la verificación experimental y comisionado, tanto el medio para el sistema de planificación comercial como el real son semejantes, ya que las medidas se suelen realizar en agua sólida (RW3) o líquida. Sin embargo, en el caso de presentar la dosis absorbida en una región del paciente, ésta debe ser acomodada al medio en cuestión (ya se trate de tejido, hueso, pulmón,...), introduciendo una aproximación al cálculo de dicha dosis (Andreo, 2015). Es de destacar que este tipo de aproximaciones no tienen lugar en el uso de MC, ya que éste devuelve la dosis en el medio en cuestión.

En definitiva, el cálculo de la dosis es un problema ligado a la deposición local de la energía del haz primario y de las nuevas partículas generadas por las interacciones con la cabeza del *linac*, el sistema de colimación y el paciente. La técnica MC es un método que puede aplicarse a un amplio rango de energía, geometría y composición del material, haciendo posible obtener una solución precisa del cálculo del transporte de partículas en la materia, ya que los procesos elementales de colisión están muy bien estudiados y descritos estadísticamente. Este aspecto se vuelve relevante en el caso de campos

pequeños y fuera de eje, ya que es en estos donde se pierde el equilibrio electrónico. Estas situaciones pueden no ser habituales en radioterapia tradicional; pero resulta recurrente en IMRT, para cualquiera de sus aplicaciones, ya que, como se ha comentado antes, una planificación inversa puede arrojar aberturas dosimétricamente alejadas de las características que debe reunir un campo estándar (Sanchez-Doblado *et al.*, 2005a; Sanchez-Doblado *et al.*, 2005b).

Es posible simular explícitamente todas las interacciones de las partículas con los átomos y moléculas que la rodean, incluidas aquellas partículas secundarias creadas en las colisiones. Este método de simulación se denomina MC analógico (Chetty *et al.*, 2007). El MC analógico, método de ‘colisión en colisión’ para el transporte de partículas cargadas, es insostenible para aplicaciones prácticas debido al elevado número de eventos a considerar. En general, los códigos MC en radioterapia utilizan, para la simulación del transporte, una técnica de mejora de la eficiencia que se denomina “historia condensada” (HC) (Berger, 1963), basada en la observación de que la gran mayoría de las interacciones del electrón dan lugar a cambios muy pequeños de energía y/o dirección. Todas estas pequeñas interacciones pueden ser agrupadas en relativamente unos pocos pasos y tener en cuenta su efecto acumulado muestreando los cambios de energía, dirección y posición, a partir de distribuciones de interacciones simples agrupadas, por ejemplo dispersión múltiple, poder de frenado, etc. Esta aproximación está siempre presente en los códigos MC denominados de segunda generación, como puede ser el EGSnrc utilizado para este trabajo.

Además de la HC, se pueden aplicar o combinar numerosas técnicas para mejorar la eficiencia (TME) ya sea por aproximaciones en la física del problema,

o mediante técnicas de reducción de varianza (TRV) ya que MC es una técnica estocástica. Por su naturaleza estadística, las variables calculadas mediante MC llevan consigo una incertidumbre asociada (error inherente al código), y además una incertidumbre añadida debida, entre otros factores, a las TRV utilizadas y a la resolución del modelo geométrico (por ejemplo, tamaño de vóxel del CT). Este hecho obliga a un compromiso entre tiempo de cálculo y la varianza del mismo que haga que la eficiencia sea la mayor posible. Por tanto, la mayor desventaja del uso de algoritmos MC para el cálculo de una distribución de dosis simple en un marco multipropósito, como EGSnrc (Kawrakow and Rogers, 2000) o Geant4 (Agostinelli *et al.*, 2003), sigue siendo el largo tiempo de cómputo, que puede llegar a alcanzar varias horas, limitación impuesta por la capacidad de cálculo de las computadoras. Sin embargo, estos métodos junto con la posibilidad de paralelizar o distribuir el problema utilizando clústeres de ordenadores calculando simultáneamente (Leal *et al.*, 2001a; Leal *et al.*, 2004b), sortean este inconveniente para MC y hacen posible que se vuelva un método rutinario para el cálculo del transporte de todos los elementos implicados a lo largo del haz de radiación (Leal *et al.*, 2003). Al realizar simulaciones MC completas en adición al cálculo de la dosis en el paciente heterogéneo, se hace posible considerar la transmisión del MLC, la dispersión en el mismo (Leal *et al.*, 2004a), así como incluir la contribución de las partículas secundarias para tener en cuenta las características del haz que atraviesa las estructuras heterogéneas del paciente (Reynaert *et al.*, 2007). Esta contribución de la radiación dispersa y de transmisión puede representar una fracción de dosis considerable en los OARs del paciente que debería ser considerada durante el cálculo de dosis (Sanchez-Doblado *et al.*, 2005a), principalmente en aquellas técnicas en las que la participación de los elementos modificadores del haz es relevante, es decir, técnicas de IMRT e IMAT.

En resumen, la viabilidad clínica del método de cálculo de dosis está basado en la rapidez y la precisión. Todos los métodos clínicos existentes tienen sus limitaciones, y existe un significativo espacio para la mejora. Aunque los métodos de convolución de *pencil-beam* son generalmente rápidos, se sabe que pueden comprometer la precisión del cálculo especialmente en presencia de heterogeneidades. Los algoritmos más sofisticados, como el algoritmo de convolución *collapsed-cone*, puede proporcionar precisión pero a expensas de un mayor tiempo de cálculo. Por todo esto, una apuesta por un motor de cálculo de dosis MC es necesario para considerar el transporte del haz de radiación a través de todos los modificadores del haz, estáticos o dinámicos y de las distintas heterogeneidades del paciente y posibles elementos extra (como bolus) interpuestos entre el haz y el paciente.

### 1.3 Planificación Monte Carlo (MCTP)

La planificación de tratamientos basada en cálculo Monte Carlo, MCTP (del inglés, *Monte Carlo Treatment Planning*) no es un tópico nuevo (Spezi and Lewis, 2008). Existen diversas propuestas para el uso del cálculo MC en planificación inversa (Jeraj and Keall, 1999; Reynaert *et al.*, 2007). Por ejemplo, MCI (del inglés, *Monte Carlo based Inverse treatment planning*) fue un algoritmo desarrollado por Jeraj y Keall (Jeraj and Keall, 1999) basado en el transporte con MC y en *simulated annealing* para la optimización. Este algoritmo aprovechaba las ventajas de la optimización por *simulated annealing* para la búsqueda de un mínimo global y la sencillez de formulación de distintas funciones objetivos. Sin embargo, una desventaja de este método eran los tiempos computacionales relativamente largos, aunque con el desarrollo informático se consideraba

cuestión de tiempo superar este inconveniente. Otra limitación de este sistema era que la geometría estaba especificada solamente en dos dimensiones y que la fuente se suponía puntual para el fotón incidente. Sin embargo, en sus conclusiones comentan que la planificación inversa 3D basada en MC con una modelización precisa de la fuente y una optimización *simulated annealing* podría utilizarse como una referencia para testear la precisión de otros algoritmos analíticos utilizados para planificación inversa de tratamiento (Jeraj and Keall, 1999).

Actualmente, con el uso de TRV y la computación paralela, el problema asociado al tiempo para la MCTP comienza a superarse mediante una combinación adecuada de los algoritmos implicados en el proceso de planificación más apropiados para las características de simulación MC. Seguramente, MC nunca será lo suficientemente eficiente si nos planteamos el problema de optimización de la manera tradicional en la que lo hacen los algoritmos analíticos. Valga la experiencia del grupo de Física Médica de Sevilla con la planificación inversa basada en MC, partiendo de una formulación convexa del problema y resolviendo el sistema mediante un método del gradiente (de convergencia más rápida que los algoritmos estocásticos) basado en dos etapas, primera y segunda optimización, donde en cada una de las cuales es necesario realizar un cálculo de dosis, ya sea de *beamlets* (unidades elementales en las que se divide el *grid* de cálculo del mapa de fluencias) o segmentos. Aunque esta aplicación de MCTP proporciona resultados comparables e incluso superiores a los algoritmos comerciales e introduce la ventaja de poder considerar tratamientos de haces combinados de electrones y fotones (Palma *et al.*, 2012; Salguero *et al.*, 2010; Salguero *et al.*, 2009) no se muestra tan competitiva en eficiencia para uso clínico como las soluciones



comerciales, si bien en este trabajo se ha evolucionado a soluciones más eficientes. En estas aplicaciones perdíamos eficiencia al tener que simular la dosis en dos etapas distintas, siguiendo más del doble de las historias finales necesarias para resolver el problema. Es intuitivo que la mejor aplicación de MCTP debe hacerse en un marco de planificación directa (Spezi and Lewis, 2008), es decir, incorporando de alguna manera las geometrías necesarias que puedan dar lugar a una solución óptima del problema. Para disminuir el tiempo de computación, el cálculo innecesario de partículas debe ser evitado. Gran parte del objetivo de este trabajo ha sido desarrollar un algoritmo de optimización que aumente la eficiencia de la planificación MC de los tratamientos. Ya que un gran número de pacientes son tratados cada día en la práctica clínica, los altos tiempos de cálculo de varias horas no son aplicables. Por esta razón el último objetivo era conseguir tiempos de cálculo aceptables para la optimización de plan de tratamientos basados totalmente en MC, es decir, apostar por la simulación más precisa, y completa (fMC, del inglés *full Monte Carlo*), donde se considere no sólo el cálculo de la dosis en el paciente, sino también en detalle la geometría de los modificadores que conforman a los haces espectralmente. Para tan ambiciosa empresa, la reducción de los tiempos de computación debía sustentarse en el desarrollo de algoritmos de optimización apropiados a MC, tal vez inadecuados para un cálculo analítico en el que se aproxima la física del problema.

### 1.3.1 Aplicación Monte Carlo a la técnica VMAT

La radioterapia en arco VMAT es una técnica compleja de intensidad modulada que, comparada a los campos estándar fijos de IMRT, permite tratar los tumores desde todos los ángulos, lo que puede proporcionar ventajas en términos de la distribución de dosis, reducir el tiempo de tratamiento e incluso reducir las UM (Palma *et al.*, 2010). Podemos considerar que la tomoterapia es la aplicación en arco de la que más experiencia se tiene y proporciona planes con una alta conformación de distribuciones de dosis utilizando una impartición helicoidal similar a la del escaneado de un CT. En ocasiones, esta técnica es considerada como '*gold standard*' para comparar con las posibilidades de otras técnicas como IMRT y VMAT. La VMAT trata los volúmenes blancos de una vez (no por cortes como en la tomoterapia), con aceleradores estándar capaces de realizar planes altamente conformados de 1 a 3 minutos. Aunque este hecho presenta una gran controversia a la hora de realizar la modulación, ya que esto obligará a ralentizar el tratamiento o generar un mayor número de arcos (más bien IMAT), para poder conformar los distintos segmentos que den lugar a la modulación necesaria (Bortfeld and Webb, 2009). Otro aspecto para la elección entre utilizar técnicas de un único arco frente a IMRT estática yace en la posibilidad de aumentar los valores de bajas dosis uniformemente en un volumen grande de tejido sano frente a la de entregar dosis mayores a pequeños volúmenes de tejido sano (Bortfeld and Webb, 2009; Purdy, 2011).

Con respecto a la capacidad de las distintas técnicas de intensidad modulada para resolver los tratamientos, existen diversos estudios donde se comparan IMRT, tomoterapia y VMAT (Rao *et al.*, 2010b; Palma *et al.*, 2008; Verbakel *et al.*, 2009), así como otros de aplicaciones clínicas con VMAT, en los

que se requiere una mayor precisión y conformidad (Zhang *et al.*, 2010b; Bertelsen *et al.*, 2010; Matuszak *et al.*, 2010), proporcionando en general menor número de UM totales y de tiempo global comparado con IMRT y tomoterapia. A medida que estas técnicas se han ido refinando, se observa que la gran diferencia reside en su eficiencia y versatilidad asumiendo distribuciones de dosis similares. Sin embargo, la realización de la técnica VMAT es muy dependiente de los algoritmos utilizados para planificarla. El desafío en la aplicación de VMAT se encuentra en el diseño de los algoritmos de optimización que utilicen completamente todos sus grados de libertad posibles (los más numerosos en intensidad modulada) y generen planes de tratamiento que conformen la dosis a la vez que sean eficientes en la entrega de los mismos (Otto, 2008, 2009).

Esta alta complejidad de la VMAT, propicia una alta exigencia en la realización del tratamiento y una mayor incertidumbre sobre el cálculo del mismo. El mismo Otto se refiere a MC en su presentación teórica de VMAT como una herramienta necesaria y efectiva que debería ir ligada al uso de la técnica (Otto, 2008).

Existen diversas soluciones para resolver la VMAT: unas aplican métodos inversos al problema heurístico partiendo de la clásica IMRT estática en busca de mapas de fluencia que secuenciar (Otto, 2008; Bzdusek *et al.*, 2009) y optimizando directamente las posiciones y los pesos, disminuyendo el tamaño de grano durante la optimización (Zhang *et al.*, 2010b); y otras adaptando la visión del haz iterativamente al cálculo de la dosis DAO (Earl *et al.*, 2003; Cameron, 2005; Shepard *et al.*, 2002) que evita la degradación de los planes de tratamiento durante la etapa de secuenciación, incorporando aberturas realizables durante la optimización.

En la DAO es necesario conocer la contribución a la dosis de cada elemento del espacio de fluencias, ya sea calculada previamente o durante la optimización, por lo que aunque existen aplicaciones MC para este método (Cameron, 2005), no es posible una planificación fMC dentro de este contexto. Es más, debido a que sería un proceso de planificación inversa, ninguno de los segmentos finales de la planificación tendría por qué corresponderse con objetivos determinados de cobertura o protección en las estructuras del paciente, lo que dificulta la extensión de la VMAT a la radioterapia adaptativa, ya que sería necesario volver a planificar para cada sesión o conjunto de sesiones, no pudiendo tomar ventaja de la rapidez de administración de tratamiento que muestra la técnica VMAT.

Desde el punto de vista de optimización, la llamada DAO es desafortunadamente no convexa, por tanto, los métodos de optimización basados en el gradiente no conducen a soluciones óptimas, en vez de éstos, se utilizan otros métodos de optimización global, como *simulated annealing* (Shepard *et al.*, 2002; Cameron, 2005) o generación por columna a partir de LP que parecen prometer una solución a este problema complejo (Romeijn *et al.*, 2005). En este sentido, una generación directa de las aberturas presentaría una mayor eficiencia, ya que, al presentar todas las angulaciones en un arco parece posible diseñar las aberturas necesarias para la planificación (un ejemplo de ello es ERGO ++), simplificando el proceso de optimización, verificación y QA, además de hacer viable una aplicación fMC para MCTP.

Intuitivamente, cabe pensar que un mayor número de incidencias permite recabar una mayor información sobre el problema a partir de la inspección en la imagen del paciente. Con la técnica VMAT, la posibilidad completa de incidencias en el arco debe ser suficiente, mientras que para IMRT, la selección

de ángulos representa una etapa crítica en una planificación directa. En cualquier caso, la aproximación de abertura directa parece estar vinculada a una planificación donde se pretenda considerar al detalle el transporte del haz de partículas en su interacción con los modificadores del haz y las densidades del paciente. No renunciar al cálculo más preciso de la dosis en la planificación clínica, a través de la simplificación del problema en el proceso de optimización, resulta un reto científico interesante.

## 1.4 Hipótesis y Objetivos

### HIPÓTESIS:

La planificación radioterápica basada en el cálculo del transporte explícito del haz de partículas desde su generación hasta la deposición de su energía en el paciente, puede ser implementada en la clínica de manera eficiente a través de un proceso de optimización basado exclusivamente en la información de la imagen médica.

### OBJETIVOS:

1. Caracterización de un haz terapéutico y modelización geométrica con Monte Carlo del acelerador clínico Elekta Axesse con capacidad para realizar IMRT y VMAT.
2. Desarrollo de un algoritmo automático para la segmentación y secuenciación de aberturas realizables por el sistema de colimación (MLC), a partir de la información anatómica y/o funcional almacenada en la imagen médica utilizada para la planificación radioterápica.
3. Adaptación del algoritmo de segmentación y secuenciación a la entrega estática y dinámica de la técnica de intensidad modulada. Conversión y comunicación de datos con el acelerador de Elekta.
4. Formulación del proceso de optimización de pesos en intensidad modulada bajo Programación Lineal para la reducción del problema a partir de la especificación de restricciones al nivel del vóxel.
5. Integración de los algoritmos anteriores en un modelo reproducible y automático para su aplicación a la rutina clínica.

6. Evaluación de las posibilidades del modelo en cuanto a su eficiencia para resolver casos de intensidad modulada complejos, y verificación experimental de las soluciones propuestas.





## 2 Material y método

Para haces de fotones, los algoritmos analíticos pueden calcular la dosis con alta precisión en la mayoría de los casos tratados de manera convencional. Sin embargo, MC ha sido utilizado para validar aquellas soluciones que aplican técnicas complejas como la intensidad modulada (IMRT), donde aparecen una cantidad considerable de situaciones no estándar en las que los modificadores del haz juegan un papel significativo en la caracterización de los haces compuestos por campos modulados (Fogliata *et al.*, 2007). El transporte a través de las componentes dependientes de cada paciente tales como aquellas geometrías que definen el campo, colimadores, debería ser considerado en los procesos de planificación. Desafortunadamente, las aproximaciones más detalladas que puede proporcionar una simulación MC integral (fMC) basadas en el transporte explícito de la radiación a lo largo de toda la cabeza del acelerador, pueden resultar ineficientes debido al tiempo de cálculo que implican para llegar a una incertidumbre estadística baja. Es por esto que, de manera muy extendida, a la hora de usar MC en planificación radioterápica, existen diferentes tipos de algoritmos de aproximación ideados para obtener una simulación más eficiente (Chetty *et al.*, 2007). Estas soluciones han sido incluso comercializadas, integrando parte de los sistemas de planificación que, hasta no hace mucho, realizaban exclusivamente cálculos analíticos. Sin embargo, para algunas situaciones o técnicas específicas, el nivel de aproximación en el transporte puede terminar por no justificar el uso de MC

debido a la incorporación de demasiadas consideraciones respecto al transporte, desplazando el auténtico cálculo teórico por muestreo de las distribuciones de probabilidad asociadas.

Frente a estas soluciones, las simulaciones fMC, además de calcular la dosis basada en las heterogeneidades físicas en el paciente, transportan el haz también dentro de la cabeza del acelerador, haciendo posible considerar la transmisión del multiláminas, la dispersión y la contribución de las partículas secundarias, con objeto de tener en cuenta las características físicas del haz que alcanza las estructuras del paciente heterogéneo (Reynaert *et al.*, 2007). La contribución de la radiación dispersada y de transmisión representa una fracción en la dosis de los órganos de riesgo (OAR) del paciente y debería ser considerado por los algoritmos del sistema de planificación (TPS, del inglés *Treatment Planning System*) (Chetty *et al.*, 2007; Rogers, 2006). Sin ninguna duda la simulación fMC es una herramienta potente capaz de caracterizar correctamente la calidad del haz del *linac* y tener en cuenta la mayoría de los procesos físicos implicados en el proceso de planificación del cálculo de dosis en el paciente. Sin embargo, fMC implica en lo referente a tiempo computacional un alto consumo para simular la geometría de cada segmento o abertura de una IMRT, y por ello no se implementa en la rutina clínica a pesar de los avances en la reducción de tiempo de computación gracias al cálculo en paralelo que hoy ofrecen los sistemas de cluster de computación.

Aparte de las consideraciones anteriores, las técnicas que presentan un número elevado de haces, como la radioterapia volumétrica modulada (VMAT) y las aproximaciones dinámicas de IMRT como *sliding windows*, no requieren un mayor tiempo de simulación MC que aquellas que representan tratamientos simples con pocos haces. Mientras que los algoritmos analíticos dependen del

número de las mismas y a mayor número emplean más tiempo de cálculo, en MC solo es necesario un número limitado de historias que represente la contribución de cada haz individual, ya que la dosis final es la suma de todos los haces que proporcionarán la suficiente estadística (Reynaert *et al.*, 2007). Es más según Otto (Otto, 2008), las técnicas MC están particularmente adaptadas para modelar fuentes dinámicas y movimientos del MLC debido al cálculo partícula por partícula. El tiempo de cálculo para que la simulación MC alcance un nivel de incertidumbre deseado no es proporcional al número de haces, haciéndolo potencialmente más eficiente y preciso que los algoritmos existentes para modelar fuentes dinámicas y el movimiento del MLC.

Podría decirse que, en la medida en que las técnicas radioterápicas se compliquen más por el uso de más incidencias o arcos, y por un mayor protagonismo de los modificadores del haz en la determinación de la dosis, el uso de MC se justificará más por ser más preciso, y por acercarse cada vez más a los cálculos analíticos en cuanto a tiempos de cómputo.

## 2.1 Algoritmo para el cálculo mediante simulación Monte Carlo

### 2.1.1 Código EGSnrc/DOSXYZnrc/BEAMDOSE

El objetivo final en la planificación es el conocimiento de la dosis administrada y de su distribución en el paciente. Podemos diferenciar en este proceso dos aspectos: la geometría que participa en todo el transporte, y la deposición de la energía de las partículas a lo largo de todo el recorrido hasta llegar al paciente. Las siguientes líneas pretenden describir a grandes rasgos

este proceso, considerando la génesis del mismo por la aceleración de los electrones en el *linac*, y considerando la manera en que las partículas van cediendo su energía al medio.

En su camino, los electrones al atravesar la materia pierden energía mediante dos procesos básicos: colisión y radiación. En los procesos de colisión el átomo puede quedar en un estado excitado o ionizado, produciéndose una colisión inelástica, o puede desviar al electrón sin pérdida de energía, llamándose entonces colisión elástica. La mayoría de las veces el electrón eyectado en la ionización tendrá una energía muy baja y la depositará localmente, en otras ocasiones a estos electrones orbitales se les entrega una cantidad de energía cinética significativa y serán tratados como partículas secundarias, llamadas rayos delta. Los átomos altamente excitados, con vacantes en sus capas internas, se relajan emitiendo fotones y electrones con energías características. La pérdida de energía por radiación (*bremstrahlung*, del alemán radiación de frenado) está prácticamente distribuida uniformemente en fotones secundarios de todas las energías, desde cero hasta la energía de la partícula primaria. Para los electrones a baja energía el mecanismo de pérdida por colisión es el dominante mientras que a altas energías el mecanismo dominante es la pérdida por *bremstrahlung*. Aproximadamente a energías cercanas a la energía en la que ambos procesos son igualmente probables la pérdida debida a ambos es la misma. Por lo tanto, a altas energías una gran parte de la energía del electrón se invierte en la producción de fotones de alta energía que a su vez interaccionarán con el medio. Dependiendo de la energía del fotón y de la naturaleza del medio dominará uno de los tres procesos básicos de transferencia de energía del campo de radiación de fotones al de electrones: producción de un par electrón-positrón, dispersión incoherente o Compton o el efecto fotoeléctrico. A altas energías el proceso dominante es la

producción de pares electrón-positrón frente al efecto Compton, mientras que a energías más bajas ocurre lo contrario. Si las energías del fotón aún son menores, es posible la dispersión coherente, con cambio en la dirección del fotón incidente, pero sin cesión de energía, llamada Thompson cuando la interacción es con electrones libres, y Rayleigh si se produce sobre sistemas ligados como átomos o moléculas. Pero los dos procesos que ceden energía al sistema, producción de pares y Compton, lo hacen en forma de electrones, los cuales comenzarán otra vez el proceso de *bremsstrahlung*, resultando así un proceso multiplicativo conocido como cascada electromagnética (*electromagnetic cascade shower*). El tercer proceso, el efecto fotoeléctrico, junto con la dispersión múltiple coulombiana de los electrones por los átomos, perturban la cascada en cierta medida, dando lugar a una propagación lateral. El efecto neto en la dirección longitudinal (*forward*) es un aumento en el número de partículas y una pérdida de la energía en cada paso del proceso. Finalmente, las pérdidas por radiación dejan de competir con las pérdidas por colisión, y la energía del electrón primario es disipada por la excitación e ionización de los átomos. La cola de la cascada consiste principalmente en fotones con energías cercanas al mínimo del coeficiente de absorción másico del medio, por tanto, es el fotón Compton el que predomina en la cascada a profundidad. Todo esto puede ser descrito en historias distintas, donde partículas primarias desaparecen y otras nuevas se generan y dónde todos los eventos son similares entre cada una de las historias.

Bien es cierto que, lo anterior podría ser tratado analíticamente por varias ecuaciones integro-diferenciales acopladas que describan la cascada electromagnética. No obstante, los sistemas de ecuaciones correspondientes son prohibitivamente difíciles de resolver sin realizar aproximaciones físicas severas, y siempre sin llegar a considerar la tridimensionalidad del transporte.

Por tanto, sin duda, MC proporciona un método numérico que es capaz de resolver el complejo problema del transporte, no solo porque todos los procesos fundamentales están incluidos sino porque se puede considerar cualquier geometría que modifique la cascada (Nelson *et al.*, 1985). Las simulaciones MC de los procesos en el transporte de partículas son una simulación fehaciente de la realidad física: las partículas han “nacido” de acuerdo a distribuciones que describen la fuente, viajan ciertas distancias determinadas por una distribución de probabilidad que depende de la sección eficaz de interacción total, hasta el lugar de la colisión y se dispersan con otra energía y/o dirección de acuerdo con su correspondiente sección eficaz, produciendo posiblemente nuevas partículas que también serán transportadas. Este proceso continúa hasta que todas las partículas sean absorbidas o abandonen la geometría bajo consideración. Las cantidades de interés pueden calcularse promediando sobre un conjunto dado de historias de partículas simuladas.

Desde el punto de vista matemático cada historia de partícula es un punto en un espacio d-dimensional (la dimensionalidad depende del número de interacciones) y el proceso de promediado corresponde a una integración MC d-dimensional. La estimación de MC de cantidades macroscópicas de interés está sujeta a la incertidumbre estadística que depende de N, el número de historias de partículas simuladas, y usualmente disminuye con  $N^{-1/2}$ . Dependiendo del problema bajo estudio y la precisión estadística deseada pueden ser necesarios tiempos de cálculo muy largos.

Una dificultad adicional ocurre en el caso de la simulación MC del transporte de electrones, ya que en el proceso de frenado, un electrón rápido típico y las partículas que crea, sufren cientos y miles de interacciones con la

materia circundante. Por el gran número de colisiones, una simulación del transporte de electrones evento a evento a menudo no es posible debido a las limitaciones de la potencia computacional. Para evitar esta dificultad, Berger (Berger, 1963) desarrolló la técnica de la historia condensada (HC) para la simulación del transporte de partículas cargadas. En este método un gran número de procesos consecutivos de transporte y colisión son condensados en un solo paso. El efecto acumulado de las interacciones individuales se tiene en cuenta muestreando el cambio en la energía de la partícula, la dirección de movimiento, y la posición al final del paso, a partir de una distribución de dispersión múltiple apropiada. La técnica de la HC, motivada por el hecho de que las colisiones singulares con los átomos causa, en la mayoría de los casos, solo cambios pequeños en la energía y dirección de vuelo de la partícula, hizo posible la simulación MC del transporte de la partícula cargada pero introdujo un parámetro artificial, la longitud del paso, que hace al resultado dependiente de éste artificio (Bielajew and Rogers, 1988).

EGSnrc es un paquete de propósito general para la simulación MC del transporte acoplado del electrón-fotón que emplea la técnica de la HC. Fue desarrollado por Alex Bielajew y está basado en el popular sistema EGS4, pero incluye algunas mejoras en la implementación de la historia condensada y en algunas de las secciones eficaces subyacentes, aunque muchas de estas modificaciones no son importantes en aplicaciones a altas energías (Nelson *et al.*, 1985; Kawrakow and Rogers, 2000). Además es un código abierto y en desarrollo continuo que ha ido mejorando desde su primera entrega en 2005 hasta hoy día.

El código EGS consiste en dos subrutinas a las que puede invocar el usuario: HATCH y SHOWER, que llamarán a las otras subrutinas del código

EGS, alguna de las cuales, a su vez, llamarán a tres subrutinas escritas por el usuario: HOWFAR, HOWNEAR Y AUSGAB. HATCH establece los datos del medio y SHOWER inicia la cascada del transporte electrón-fotón. El código EGSnrc se aplica mediante un código de usuario, que consiste en un programa principal (MAIN) y las subrutinas HOWFAR, HOWNEAR Y AUSGAB, las cuales determinan la geometría y la salida o registro de la simulación. El usuario puede comunicarse con EGS mediante las variables COMMON. Por lo general, el MAIN inicializa las subrutinas de geometría HOWFAR y HOWNEAR, y establece los valores de ciertas variables COMMON de EGS que especifican los nombres de los medios utilizados, las energías de corte deseadas y la unidad de distancia utilizada (pulgadas, cm, longitudes de radiación, etc...). MAIN llama entonces a la subrutina HATCH que “empolla a EGS” para hacer una única inicialización, lee los datos del medio y del conjunto de datos que han sido creados previamente por la subrutina PEGS (preprocesador de datos específicos sobre los materiales). Una vez completada esta inicialización MAIN puede llamar a SHOWER cuando sea necesario. Cada llamada resultará en la generación de una historia. Los argumentos para SHOWER especifican los parámetros de la partícula incidente que inicia la cascada. Además pueden incluirse definiciones de macros en el MAIN (es decir, en el fichero `egsnrc.macros`) para controlar o sobrescribir varias funciones, tanto en el EGS como en los códigos escritos por el usuario. En resumen, un código de usuario es una combinación de las rutinas MAIN/HOWFAR/HOWNEAR, subprogramas auxiliares y macros.

El sistema EGSnrc es un paquete de subrutinas al que acompaña una interfaz de usuario muy flexible y que no requiere un conocimiento profundo de los detalles internos del código. Presenta dos áreas de directorios principales, HEN\_HOUSE que contiene todos los ficheros estándar EGSnrc comunes para



todos los códigos del sistema y el directorio EGSnrc o EGSnrc\_mp en el que se encuentran los distintos códigos de usuario.

El sistema presenta por defecto las opciones que hacen la simulación más completa y precisa posible con el código EGSnrc. En algunos casos esto implicará una reducción en la eficiencia sin ganar precisión (es decir, por ejemplo, incluyendo relajaciones atómicas o dispersión Compton ligada para cálculo de fotones de alta energía). El usuario tiene la posibilidad de activar o desactivar opciones estableciendo varias etiquetas. Por ejemplo, puede decidir correr un cálculo casi equivalente a usar el algoritmo de transporte EGS4/PRESTA, pero también puede elegir el modelo de dispersión Compton Klein Nishina en vez de la dispersión Compton ligada, tan sólo estableciendo la etiqueta correspondiente.

El código permite implementar varias técnicas de reducción de varianza (TRV), *range rejection* y *bremsstrahlung splitting* son las dos principales, para permitir una implementación más eficiente.

Este código de transporte es utilizado por los códigos de usuario BEAMnrc y DOSXYZnrc (Rogers *et al.*, 2011; Walters *et al.*, 2009). BEAM se ha optimizado para simular cabezas de aceleradores para radioterapia, y DOSXYZ se aplica al cálculo de las distribuciones de dosis en pacientes, éstos incluyen varias técnicas de mejora de eficiencia (TME) y TRV para reducir el consumo de tiempos de CPU y la incertidumbre asociada a la simulación.

Para este trabajo, se hace esencial el uso de BEAMDOSE, una modificación del código de usuario DOSXYZ realizado por nuestro grupo de investigación, que permite combinar unidades de cálculo (*beamlets* o segmentos) entre sí con un peso propio y obtener la contribución de cada uno de ellos sobre

cada vóxel del fantoma, esto es, obtener los coeficientes de deposición de dosis (*ddc*, del inglés *dose deposition coefficients*) (Salguero Castaño, 2008).

En estos códigos de usuario cuando se utilizan espacios de fase (PSD, del inglés *Phase Space Data*) como fuente, se define un evento o historia como todas aquellas trayectorias de las partículas asociadas a una partícula inicial (Walters *et al.*, 2002; Sempau *et al.*, 2001). Esta partícula inicial, partícula primaria, se ha marcado, expresando su energía con valor negativo, cada partícula primaria es almacenada en el PSD seguida de todas las partículas asociadas a ella. De esta forma es posible distinguir entre el número de partículas primarias ( $N$ ) y el número de historias (*nhist*). Esto evitará correlaciones ya que se agrupará cada partícula primaria con todas las partículas que se han generado asociadas a la misma. Aunque es una ventaja al reciclar partículas, cuando un espacio de fase es reiniciado, las partículas se tratan como nuevas historias primarias y no se asocian a la primera lectura. Esto puede causar una subestimación de la incertidumbre. Otras fuentes de incertidumbre son las correlaciones entre partículas que aparecen de forma natural por la naturaleza aleatoria del método y aquellas debidas al uso de TRV, aunque en la mayoría de los casos estas correlaciones no juegan un papel relevante en la estimación de la incertidumbre. Por ejemplo, el cálculo de una distribución de dosis tiene una incertidumbre estadística a pesar de generarse a partir de una fuente teórica, sin fluctuaciones. Esta incertidumbre sería inherente al cálculo de dosis, que podrá aproximarse a cero si el número de historias se aumenta lo suficiente. Sin embargo, el hecho de utilizar un PSD con un número de historias finito como fuente, hace que la incertidumbre estadística en la dosis tienda a un valor finito, independientemente de cuántas veces se reutilice el PSD. Este valor, de hecho, representa la varianza latente del espacio de fases.

Para valorar la incertidumbre asociada a una simulación varios factores deben considerarse: los efectos de las correlaciones, que pueden producir una subestimación de la incertidumbre (en fotones este efecto es muy suave), los efectos de reutilización del PSD y los efectos de redistribución artificial de partículas en el PSD para simular con DOSXYZnrc, cuando la simetría en torno al eje del haz lo permita. Cabe decir aquí que, la varianza latente del PSD podría superarse, utilizando modelos de caracterización del haz (modelo de fuente virtual). Estos modelos no necesitan reciclar partículas y no presentan sus problemas asociados. Sin embargo, no todos los aceleradores lineales de uso clínico presentan estos modelos de caracterización del haz o la fuente ofrecida por el fabricante no está lo suficientemente detallada. Habitualmente, la fuente virtual tiene que ser diseñada a partir de un PSD, por lo que, algunas de las incertidumbres comentadas para el uso de PSD, son heredadas por la fuente virtual. Por otro lado, las continuas modificaciones espaciales de los sistemas de colimación, por ejemplo el mismo MLC, convierte a la solución de modelado de fuentes en una solución aproximada, alejándose de la descripción explícita del transporte que antes comentábamos.

En los aceleradores lineales modelados por nuestro grupo se aplica una simulación fMC, en el que durante el transporte se considera con detalle tanto la geometría de la cabeza del acelerador como la del paciente.

### 2.1.2 Instalación y preparación de equipos

Para mejorar la eficiencia en el cálculo, aparte de las TRV comentadas, cabe establecer el sistema de trabajo computacional más adecuado. Para ello es posible utilizar la computación en paralelo o distribuida. La computación en

paralelo emplea múltiples sistemas individuales de trabajo (CPUs, del inglés *Central Processing Units*) organizados conjuntamente, para resolver una carga de trabajo de computación común, mientras que la computación distribuida utiliza múltiples sistemas independientes que trabajan por separado para resolver un problema computacional dividido en partes independientes entre sí. Para ilustrar las diferencias entre un método y otro, pensamos en diez hombres tirando de una cuerda para levantar una carga; esto sería un símil de computación paralela. Si la misma carga podemos seccionarla en diez partes, y diez hombres con diez cuerdas levantan cada una de estas partes, habríamos distribuido el problema de levantar la carga total. Cabe reflexionar aquí que, no todas las cargas pueden ser seccionadas sin que esto suponga una recomposición imposible, de la misma manera que no todos los problemas computacionales admiten una resolución distribuida. En computación paralela, todos los procesadores tienen acceso a una memoria compartida. En la computación distribuida, cada procesador tiene su propia memoria privada. Los recursos de *hardware* son utilizados de diferente manera, y el *software* de programación requerido tiene que ser desarrollado atendiendo a esta circunstancia.

En la simulación del transporte acoplado electrón-fotón los eventos de interacción de las propias partículas cargadas consigo mismas a lo largo del recorrido, son muy poco probables si se comparan con todos los eventos posibles con la materia. Entre otras consideraciones en cuanto a aproximaciones físicas asumidas, este es el argumento principal que nos permite dividir el problema del transporte de la radiación en trozos independientes, convirtiéndolo así en distribuido. El código EGSnrc permite hacer estos cálculos MC de manera distribuida, cada nodo trabaja un trozo separado de información y devuelve el resultado a un recurso centralizado que es

responsable de la gestión del trabajo global. Los resultados pueden combinarse al final de las ejecuciones porque cada historia es completamente independiente, en tanto en cuanto la secuencia de números aleatorios sea independiente (Kawrakow and Rogers, 2000). Concretamente, el sistema requiere tener instalado en todas las máquinas participantes un sistema de envío de lotes o *batches* bajo la configuración que gestiona un sistema de colas concreto denominado *NQS* (del inglés, *Network Queueing System*) diseñado originalmente por la NASA para conectar trabajos de máquinas diversas bajo UNIX. La opción es implementada en el código EGSnrc mediante un fichero por lotes o *script*, llamado *pprocess*, que crea un número arbitrario de ficheros *inputs* a partir del fichero original, asegurando diferentes secuencias de números aleatorios para cada uno y enviando el trabajo a un número arbitrario de máquinas. Al final de las ejecuciones, el código de usuario es implementado una vez más con instrucciones para combinar los resultados de las ejecuciones anteriores. Otros *scripts* tales como *combine\_egsnrc* y *combine\_pardose*, han sido escritos para editar automáticamente el fichero de entrada y ejecutar la combinación final para el análisis de los resultados de la distribución con los códigos de usuario. No obstante, aun existiendo esta opción, en nuestras implementaciones preferimos desarrollar un *script* similar a *pprocess* para lanzar simulaciones de espacios de fases llamado *paralinac*, que no sumará al final los espacios de fases resultantes. Esta suma, de ser necesaria, se realiza posteriormente mediante la rutina *addphsp* que forma parte de la distribución del código. Así mismo, el gestor de colas *NQS* ha sido obviado, y se han ido desarrollando un entorno de computación distribuida específico para trabajar bajo un modelo de distribución propio, propuesto hace ya unos años por el grupo de investigación (Leal *et al.*, 2004b; Leal *et al.*, 2001b).

Históricamente el grupo de Física Médica ha trabajado con procesos distribuidos para la resolución de simulaciones MC. El último *cluster* configurado en las instalaciones del Departamento de Fisiología Médica y Biofísica de la Universidad de Sevilla consta de 46 computadoras de doble núcleo Pentium IV de 2.8 GHz con 512Mb de memoria RAM conectados entre sí por un *switch* a un servidor Pentium IV de 2.8 GHz con 1 Gb de RAM( figuras 2.1 y 2.2).

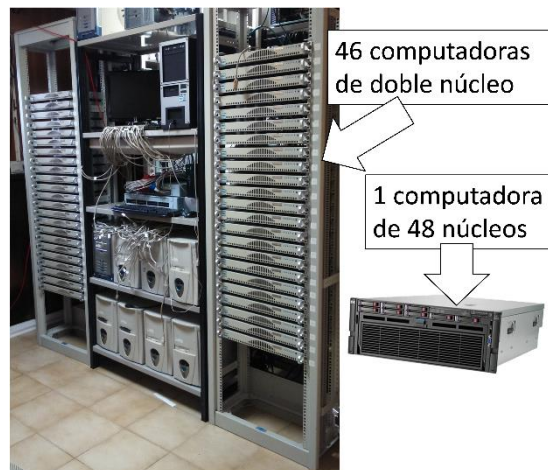


Figura 2.1. Equipos instalados en el Dpto. de Fisiología Médica y Biofísica de la Universidad de Sevilla.

Con el desarrollo del *hardware* de los últimos años, se han considerado otros medios de distribución, entornos más compactos o portables como es el caso del uso de la nube de Microsoft™, materia de estudio de otros miembros del grupo. Para los trabajos que aquí se presentan, ha sido posible sustituir el *cluster* anterior, a la izquierda en la (figura 2.1), por otro sistema semejante pero más compacto (figuras 2.1 y 2.2), configurado bajo un esquema similar, esto es

un *cluster* Beowulf, con objeto de distribuir los trabajos generados por el código para conseguir una mayor eficiencia en el cálculo de las simulaciones, pero ofreciendo una portabilidad mayor que lo haga más atractivo para la posible instalación del equipo en un centro hospitalario. Está compuesto por un servidor de doble núcleo (Intel Xeon 2.4 GHz) y un nodo de 48 núcleos, 4 procesadores de 12 núcleos cada uno (AMD Opteron 2.1 GHz), conectados por una red de área local (LAN). El sistema cuenta con 60 Gb de RAM, puertos PCI Express y 4 fuentes de alimentación redundantes, además de soportar *hot plugging* para los dos discos duros con 1 Tb de memoria cada uno figura 2.2. Esta configuración es fácilmente escalable, y podrían añadirse en el futuro un mayor número de nodos si se desea. Como puede verse en la figura, este nuevo sistema puede apilarse sobre una simple cajonera de escritorio, a diferencia del anterior, que exige un habitáculo específico y permanente para su alojamiento.

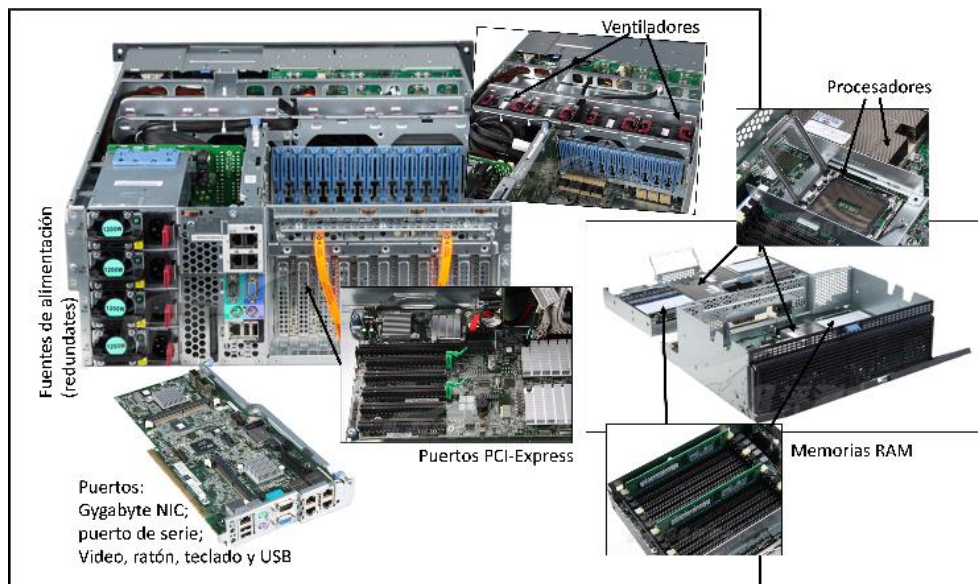


Figura 2.2. Vista interior del equipo AMD Opteron 2.1 GHz.



Para manejar el flujo de los trabajos, en lugar de NQS, se utiliza el sistema Torque (Terascale Open-source Resource and QUEUE Manager)/Maui. El software PBS (Portable Batch System) maneja la cola de trabajo y calcula los recursos, mientras que Maui pide al servidor obtener el trabajo actualizado y la información del nodo. Con esta información, Maui dirige al PBS para gestionar los trabajos de acuerdo con las políticas, prioridades y reservas especificadas en él. Esta configuración presenta la ventaja de que ya está considerada en el código BEAMnrc mediante la orden `batch=PBS` al ejecutar los trabajos en el servidor.

El servidor se impone sobre el nodo a través del servicio NFS (*Network File System*). Se utiliza el protocolo ssh como intérprete de órdenes del sistema mediante *Secure Shell*.

Los códigos de usuario EGSnrc/DOSXYZnrc y BEAMDOSE junto con el paquete EGS\_Windows están instalados en los servidores anteriormente mencionados. El entorno de trabajo del *cluster* está bajo Linux por presentar éste una ventaja mayor a la hora de trabajar con el código de manera gráfica, y una mayor transparencia con respecto a la configuración del sistema, el árbol de directorios, órdenes y variables de entorno.

### 2.1.3 Aplicación a un acelerador lineal clínico para el estudio

En general, la puesta en servicio de un sistema de planificación MCTP es un procedimiento diferente al requerido por algoritmos semi-analíticos convencionales. Los algoritmos basados en simulación MC precisan considerar con detalle los siguientes aspectos:



- El tipo de fuente de las partículas y el manejo del transporte a través de los modificadores del haz.
- La conversión correcta de los valores Hounsfield del CT, a las densidades físicas y tipos de tejido.
- La determinación del número de historias de simulación por Unidades Monitor (UM).
- Las técnicas de reducción de varianza adecuadas para cada situación.
- La verificación experimental de resultados, al fin y al cabo, teóricos, que permita un respaldo de que el uso de MC se está llevando a cabo de manera correcta.

La fiabilidad y precisión de nuestro modelo final dependerá de tres procesos fundamentales:

- Modelización de la geometría del acelerador, lo que dependerá fuertemente del nivel de detalle de las especificaciones aportadas por el fabricante.
- Caracterización del haz, que estará sometido a la calidad de las medidas experimentales que se tomen como referencia, así como a la descripción inicial de la fuente de radiación, también en cierta medida dependiente de la información aportada por el fabricante.
- Esquema de simulación, donde se determinará el conjunto de parámetros y valores para una eficiencia comprometida entre la precisión y el tiempo de computación del transporte, desde la fuente original, a través de la geometría del acelerador, hasta el paciente, para el cálculo final de la dosis.

### 2.1.3.1 Modelización

Aunque para este trabajo se presentan estudios realizados con varios modelos de *linac*, durante el desarrollo de este trabajo se ha modelado un acelerador lineal de Elekta Axesse, con un campo máximo de 21 cm x 16 cm en isocentro a 100 cm de la fuente (Figura 2.3), menor que los tamaños típicos de campo para *linacs* de tratamiento 40 cm x 40 cm.

Una característica singular de este modelo es su carencia de mordazas móviles que son sustituidas por un diafragma fijo que define el campo máximo y un marco a la salida del MLC para evitar la fuga entre los bordes de las láminas cuando están cerradas durante el tratamiento. Otra característica a tener en cuenta es el tipo de lámina de este modelo (BeamModulator™). Se trata de una lámina de borde redondeado y caras lisas (figura 2.3), lo que obliga, para evitar fuga interlámina, a rotar la bancada, cubriendo idealmente la divergencia del haz primario entre láminas. A esta rotación se le llama *tilt*. Características específicas de este modelo han sido estudiadas en diversos trabajos (Asnaashari *et al.*, 2013; Heydarian *et al.*, 2008)

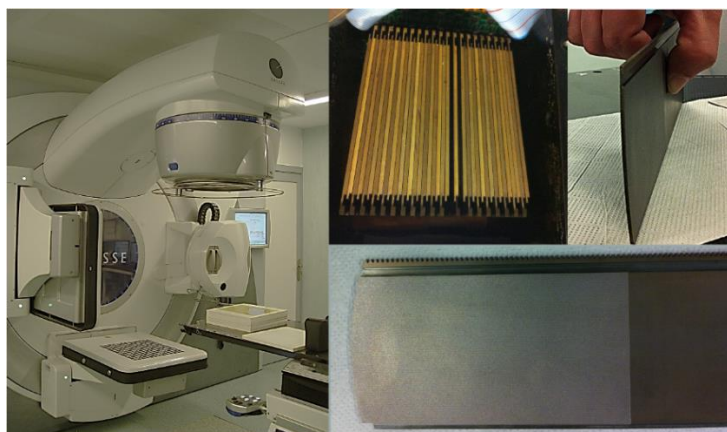


Figura 2.3 Acelerador de Elekta modelo Axesse y detalles del multiláminas BeamModulator™. Fotografías cedidas por R. Linares del Servicio de Radiofísica, Hospital Infanta Luisa de Sevilla.

Para modelar un linac mediante el código BEAMnrc, se definen una serie de módulos que representan las componentes reales del acelerador. Para ello son necesarias las especificaciones técnicas del fabricante, que se adquieren con un compromiso de confidencialidad. Por este motivo describiremos los módulos utilizados, pero no indicaremos las medidas específicas del modelo de acelerador simulado. En la figura 2.4 se muestra un esquema de la cabeza de tratamiento del acelerador. Para la modelización del *linac* a partir de la fuente de electrones acelerados, hasta la salida del haz, se han utilizado diferentes componentes modulares (CM, del inglés *Component Module*) para construir las distintas secciones que componen la cabeza del acelerador. A continuación se citan algunos de los módulos usados y para qué componentes han sido asignados en el modelado.

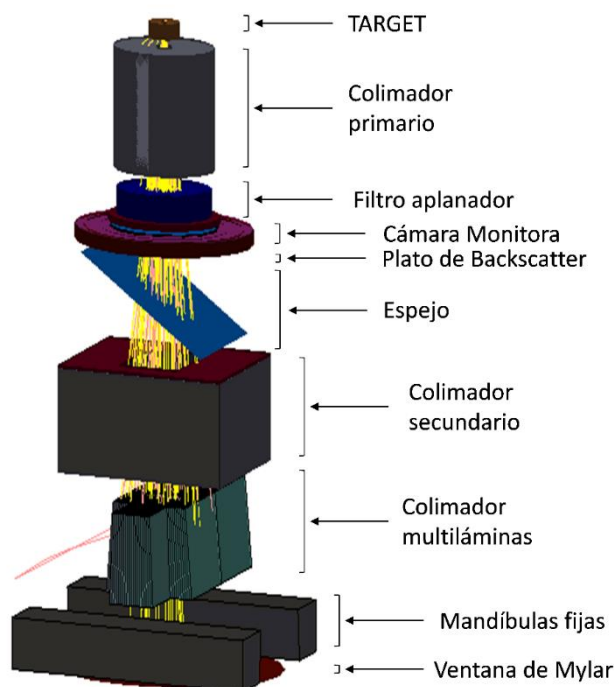


Figura 2.4 Modelo para el acelerador lineal Axesse de Elekta representado a partir de un script Matlab de diseño propio, basado en los datos del código EGS\_Windows suministrado como parte del paquete BEAMnrc/EGSnrc.

El componente FLATFILT (Rogers *et al.*) se ha escogido para modelar el *target* y el filtro aplanador. Permite la definición de varias capas con simetría radial en torno al eje central del haz, de manera que se hace posible definir conos truncados. Este módulo es uno de los que consumirá un mayor tiempo durante la simulación, ya que se trata de un módulo que presenta mayor detalle geométrico en comparación con otros módulos más sencillos. Las variables y características del módulo FLATFILT y los siguientes módulos utilizados son bien descritos en el manual que acompaña al código (Rogers *et al.*). Otros CMs que se han utilizado han sido: CONESTAK, para el colimador primario; CHAMBER, para la cámara monitora; SLABS para el plato de *backscatter* y la ventana de salida del haz; MIRROR, para modelar el espejo, presente para los haces de fotones; PYRAMIDS, para modelar el colimador secundario (colimador Millstone), que define el tamaño mayor de campo que podrá obtenerse con este acelerador.

El multiláminas BeamModulator™ de Elekta requiere una especial atención. Para su modelado se escogió el CM MLCE (Heydarian *et al.*, 2008). El MLC real consiste de 80 láminas independientes divididas en dos bancadas. Cada lámina mide aproximadamente 7.5 cm de altura y están hechas de una aleación de wolframio con una densidad de 18 g/cm<sup>3</sup>. El tamaño máximo de campo alcanzable es 21 cm en la dirección del movimiento de las láminas y 16 cm transversal a la misma. Las láminas se mueven linealmente (no en arco) y se permite una interdigitación completa, es decir, el paso de posición del borde de hojas adyacentes en bancadas opuestas. Su anchura nominal es de 4 mm sobre el isocentro. La parte superior del módulo se encuentra aproximadamente a unos 39 cm del *target*, los bordes son redondeados con un radio de curvatura de unos 12 cm para mantener casi constante la penumbra a lo largo de todo el campo. Este diseño provoca una relación no lineal entre la apertura de la lámina

física y su proyección sobre el plano del isocentro, dando lugar a un *offset*, cuyos valores pueden ser calculados mediante relaciones trigonométricas (figura 2.5).

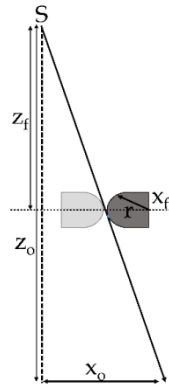


Figura 2.5 Dibujo para el cálculo teórico de la corrección de la posición de la lámina en la bancada derecha (A).

Las expresiones que se obtienen son las siguientes:

$$x_f = \begin{cases} \frac{x_0}{z_0} z_f + r \sqrt{1 + \frac{x_0^2}{z_0^2}}, & \text{lámina está en la bancada propia.} \\ \frac{x_0}{z_0} z_f - r \sqrt{1 + \frac{x_0^2}{z_0^2}}, & \text{lámina invade la bancada contraria.} \end{cases} \quad (2.1)$$

Aunque el fabricante ofrece una tabla para el cálculo de las posiciones corregidas por interpolación entre sólo una serie de valores, para este trabajo se ha preferido corregir las posiciones de las láminas a partir del algoritmo trigonométrico indicado arriba, lo que elimina la necesidad de interpolar. Las correcciones a partir del algoritmo propuesto y las obtenidas a partir de los datos del fabricante resultaron muy similares, con diferencias dentro del orden de precisión del estudio. El centro del círculo que describe el borde de la lámina se encuentra aproximadamente a la mitad de la altura. Este borde redondeado en el extremo de la lámina que conforma el campo hace que la construcción física del MLC sea posiblemente más sencilla, pero aumenta la

penumbra y la incertidumbre acerca de la localización de su proyección. Las caras laterales de las láminas siguen líneas rectas, no posee machihembrado o *tongue and groove*, siguiendo el diseño ya considerado por Cedric Yu (Yu, 1998), mientras que el *gap* entre láminas es inferior a 0.1 mm, minimizando la fricción en el movimiento. Estas últimas consideraciones geométricas son parametrizadas en el código BEAMnrc mediante las variables TGW, ZSTEPL y ZSTEPR. Para tener en cuenta la divergencia del haz y minimizar la penumbra provocada por el lateral de la lámina, su forma es trapezoidal en altura, existiendo una diferencia de 0.3 mm entre la anchura superior de la lámina y la inferior.

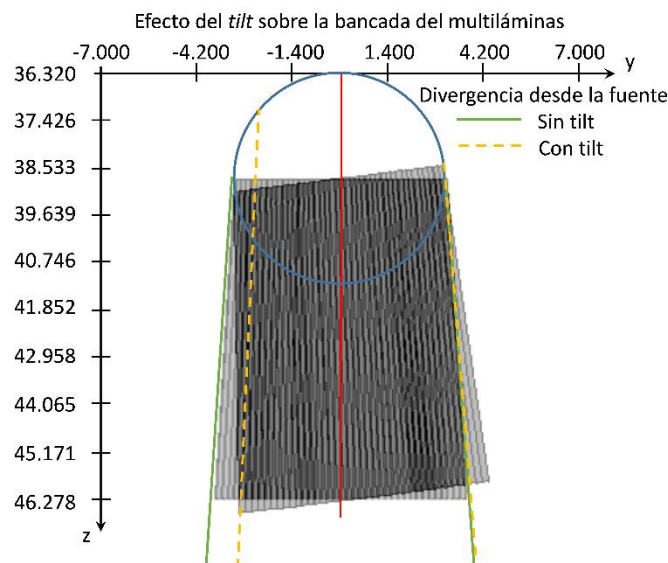


Figura 2.6 Efecto del *tilt* sobre el MLC afectando al tamaño de campo y la penumbra. Sin *tilt*, circunscrito a las líneas verdes, y con un *tilt*, exagerado, de 3.6 mm, circunscrito a las líneas amarillas discontinuas.

La bancada de láminas está insertada en un diafragma fijo. Este bloque está girado ligeramente provocando el *tilt* mencionado anteriormente (figura 2.6), minimizando así la fuga interlámina del haz, a falta de *tongue and groove*. Este *tilt* puede ser controlado por el parámetro *LBROT*, trasladando el punto focal de la lámina con respecto al punto focal de radiación. El valor de este parámetro (*LBROT*) es propio de cada *linac* y se ajusta durante la calibración del equipo. El efecto del *tilt*, hace que cambie ligeramente el tamaño del campo en la dirección *in-plane*, y a su vez lo desplace respecto al eje central, provocando un efecto importante en campos pequeños que ha de ser bien gestionado para una simulación precisa. Debido al borde redondeado, las láminas cerradas fuera de campo se sitúan escondidas detrás del diafragma fijo unos 5 mm para evitar la transmisión del haz primario a través del único punto de contacto (en realidad queda un *gap*) entre borde enfrentados.

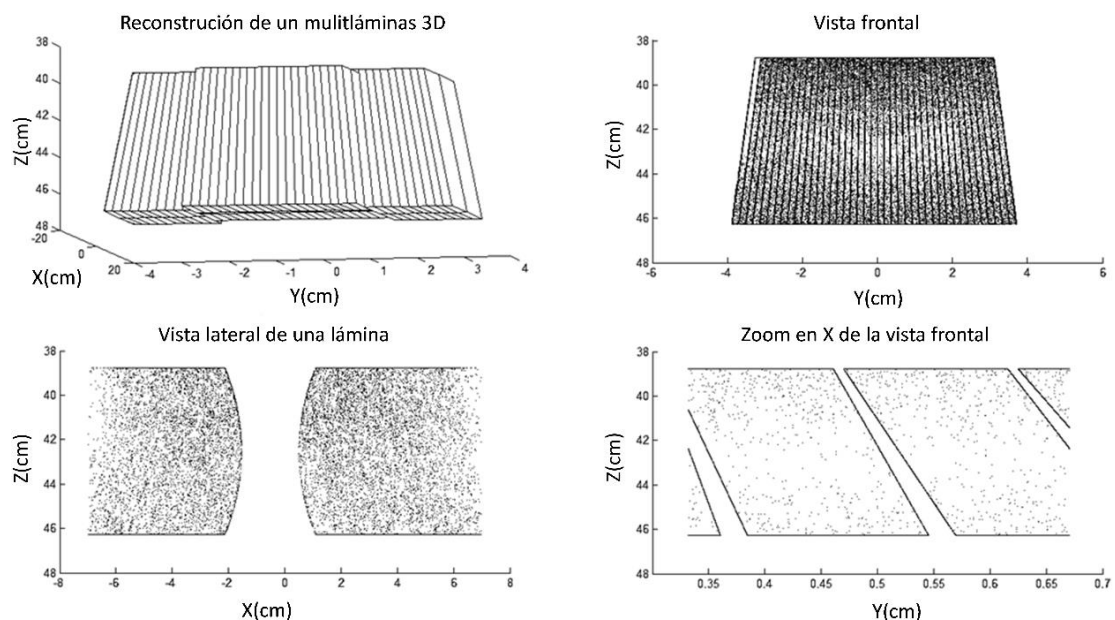


Figura 2.7 En la parte superior izquierda se ilustra una reconstrucción 3D en Matlab del CM empleado para la simulación del MLC. En el resto de la figura se representan distintas vistas del MLC, a partir del registro de la traza de las partículas obtenido con el código de transporte, en su interacción con el módulo MLCE, cuando atraviesan una frontera (aire-lámina, lámina-aire).

En la figura 2.7 representamos la forma del MLC modelado, obtenido a partir de la traza de las partículas a través del CM, registrando su posición cuando atraviesan una frontera aire-lámina, lámina-aire durante una simulación con BEAMnrc, siguiendo el método ideado por E. Heath (Heath and Seuntjens, 2003)

También se utilizó el CM JAWS para modelar el diafragma fijo que se encuentra debajo del MLC. Por tanto, la única parte geométrica de este modelo de Elekta que define el campo es el colimador Beam Modulator™. Patel et al. hace un estudio detallado de las características dosimétricas de este multiláminas (Patel *et al.*, 2005).

### 2.1.3.2 *Caracterización del haz*

Para el uso de MC en sistemas de planificación de tratamientos y usos clínicos es necesario determinar con precisión los parámetros del haz primario de electrones. Dado que, a veces, las especificaciones técnicas y los datos de los aceleradores clínicos disponibles son ambiguos, y que cada equipo es singular en cuanto al haz que genera, es preciso realizar una búsqueda de valores óptimos para un conjunto de parámetros que caractericen el haz, a través de una comparativa con medidas experimentales, donde nuestros sistemas de detección sean fiables, arrojando niveles de precisión que no comprometan los errores que estamos dispuestos a asumir en nuestras simulaciones. Existen distintos métodos para determinar las características del haz primario de electrones incidente sobre el *target*. El método seguido para este trabajo ha sido un método de ensayo-error iterando con conjuntos de valores diferentes. Este



proceso es comúnmente utilizado, ya sea a través de una búsqueda automatizada (Pena *et al.*, 2007; Almberg *et al.*, 2012) o manual.

Se simularon distintas configuraciones de la energía media del haz nominal de 6 MeV (5.5, 6.0, 6.25 y 6.5 MeV), el FWHM (anchura a mitad de altura) del haz de energía (0, 0.5 MeV), el FWHM espacial (0.5, 1.0, 1.5, 2.5 y 4 mm), para varios tamaños de campo, 21 x 16, 10.4 x 10.4, 3.2 x 3.2 y 2.4 x 2.4 cm a una SSD de 100 cm. Los resultados de estas simulaciones se compararon repetidamente con los rendimientos en profundidad o PDDs y perfiles de dosis a distintas profundidades, *in-plane* y *cross-plane*, obtenidos a partir de los datos experimentales, proporcionados por el servicio de radiofísica del Hospital Infanta Luisa. Las medidas fueron realizadas siguiendo el protocolo de la IAEA TRS-398 (IAEA, 2001). Para la medida de PDDs se utilizó la cuba WP1D, junto con las cámaras CC01 y CC04, con volúmenes activos de 0.01 cm<sup>3</sup> y 0.04 cm<sup>3</sup> respectivamente, y para medida de perfiles la cuba RFA-300, con el diodo de silicio PFD\_DEB010, acoplados a un electrómetro Dose1 con una sensibilidad nominal máxima de 0.01 nC. Ambas cubas de agua tienen un sistema acoplado de servomotores que controlan el movimiento de las cámaras en remoto, como puede observarse en la figura 2.8.

Tabla 2.1 Características de los detectores utilizados para las medidas experimentales.

Modelo	Descripción	Volumen efectivo (cc)	Long/Diam. efectivo (mm)	Sensibilidad (nC/Gy)	Fuga (10 <sup>-15</sup> A)
CC01	cilíndrico	0.01	3.6/2	0.33	0.75
CC04	cilíndrico	0.04	3.6/4	1.3	0.5
FC65G	cilíndrico	0.65	23.1/6.2	21	4
PFD-DEB010	diodo	~ 0	0.5/2	35	~

La cámara farmer FC65G se utilizó para la dosimetría absoluta. Está calibrada en el Ciemat, y su factor de calibración en unidades de dosis absorbida en agua es 47,9 mGy/nC con una incertidumbre relativa de 1.1%. Las características para cada detector se exponen en la tabla 2.1.

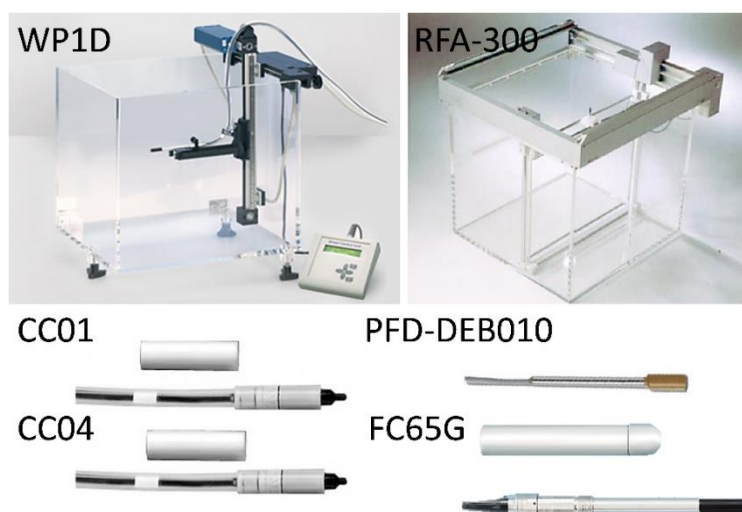


Figura 2.8 Imágenes de los instrumentos para la medida de dosis en la calibración del acelerador.

Aunque los diodos tienen un buen comportamiento en cuanto a la resolución espacial, su mayor desventaja es la limitación impuesta por una dependencia significativa con la energía en haces de fotones (Omar, 2010). La solución tradicional a esto es blindar los diodos, sin embargo, éstos sobrerresponden significativamente en campos menores a 5x5 cm<sup>2</sup>, debido principalmente a los electrones dispersados por el blindaje (Griessbach *et al.*, 2005) y en regiones con falta de equilibrio electrónico lateral como resultado de la alta densidad del blindaje (Lee *et al.*, 2002).

A pesar de las limitaciones en los aparatos de medida, para la caracterización del haz consideramos los datos experimentales como el valor

verdadero de la dosis. Hemos de tener en cuenta que las fuentes de incertidumbre en el proceso de caracterización son la incertidumbre de las medidas experimentales, la incertidumbre de la simulación y las aproximaciones en la geometría y en la forma y espectro de la fuente de radiación.

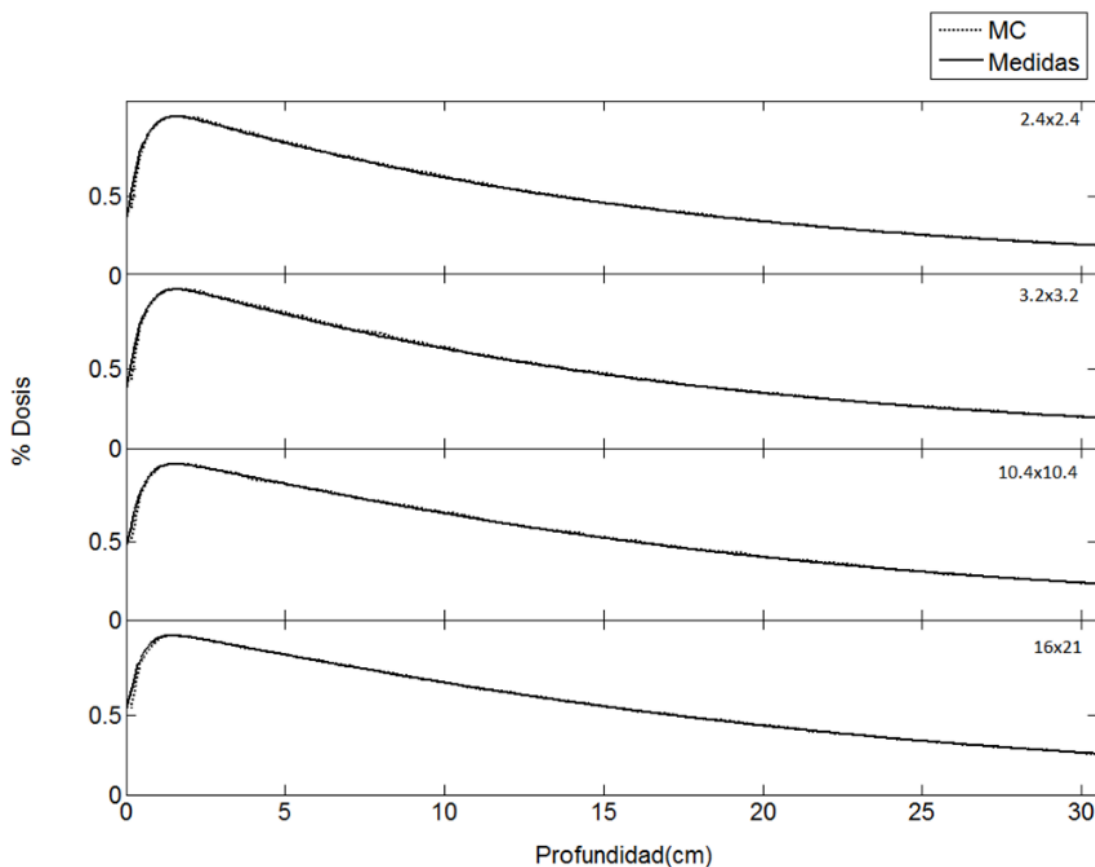


Figura 2.9 Comparativa de PDDs calculados por MC (···) frente a medidas experimentales (-) para los tamaños de campo 2.4x2.4, 3.2x3.2, 10.4x10.4, 16x21 cm<sup>2</sup>, con una SSD de 100 cm.

Finalmente, la energía inicial del haz de electrones ha sido modelada como un haz paralelo con un espectro de energías descrito mediante una distribución gaussiana con energía media de 6.5 MeV, FWHM de 0.5 MeV y una

distribución espacial gaussiana con FWHM de 1.5 mm. Este último parámetro ha sido ajustado en función de la penumbra, ya que ésta depende exclusivamente del tamaño de la fuente y de la geometría de los colimadores y mordazas. Ajustar la penumbra tiene la ventaja de que la distribución radial electrónica puede determinarse con poca influencia de otras imprecisiones en la energía del electrón o en su amplitud angular. Por otro lado, los diodos utilizados experimentalmente presentan dependencia con la energía, como ya se ha dicho, y tienen un diámetro del orden de milímetros. Este aspecto ha sido también considerado a la hora de caracterizar la penumbra.

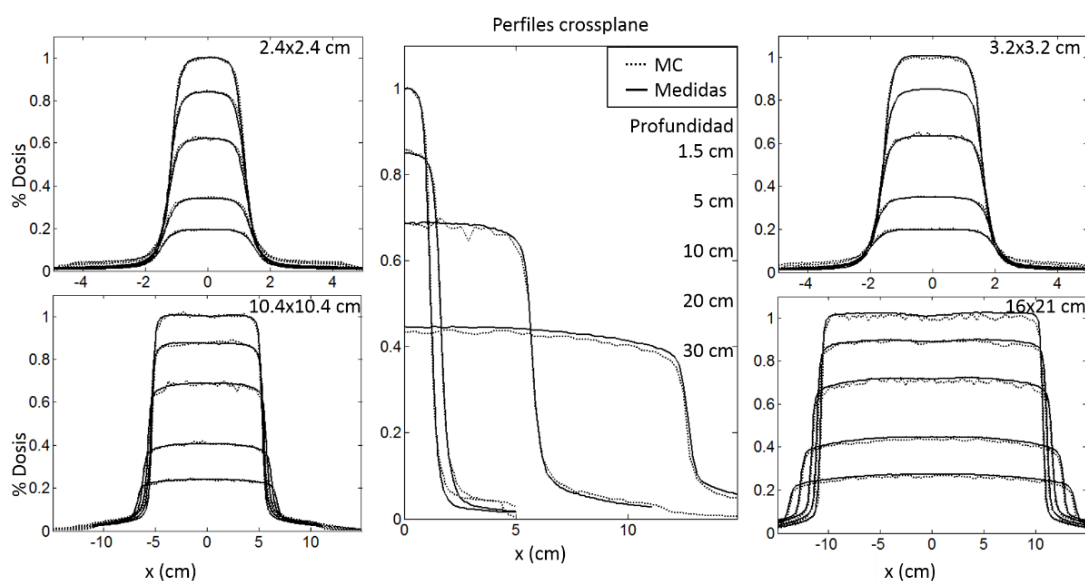


Figura 2.10 Comparativa MC vs medidas experimentales de perfiles *cross-plane* a distintas profundidades para los campos de 2.4x2.4, 3.2x3.2, 10.4x10.4 y 16x21 cm<sup>2</sup>. En la figura central se presentan los perfiles de los campos de tamaño creciente a profundidades crecientes.

Para determinar el FWHM espacial se han utilizado mayoritariamente los campos pequeños (< 5cm de lado) ya que presentan perfiles más sensibles a

su cambio que los campos más grandes, y son independientes de la energía para un FWHM fijo (Pena *et al.*, 2007). Sin embargo, los campos de 10.4 x 10.4 cm y 21x 16 cm son más sensibles a los cambios en fluencia de la fuente y fueron especialmente utilizados para determinar la energía media del haz.

En las figuras 2.9-2.11 se presentan las curvas de rendimiento en profundidad y perfiles para el mejor acuerdo encontrado entre las simulaciones y las medidas, para los distintos tamaños de campo evaluados, a partir de  $10^8$  historias lanzadas desde la fuente.

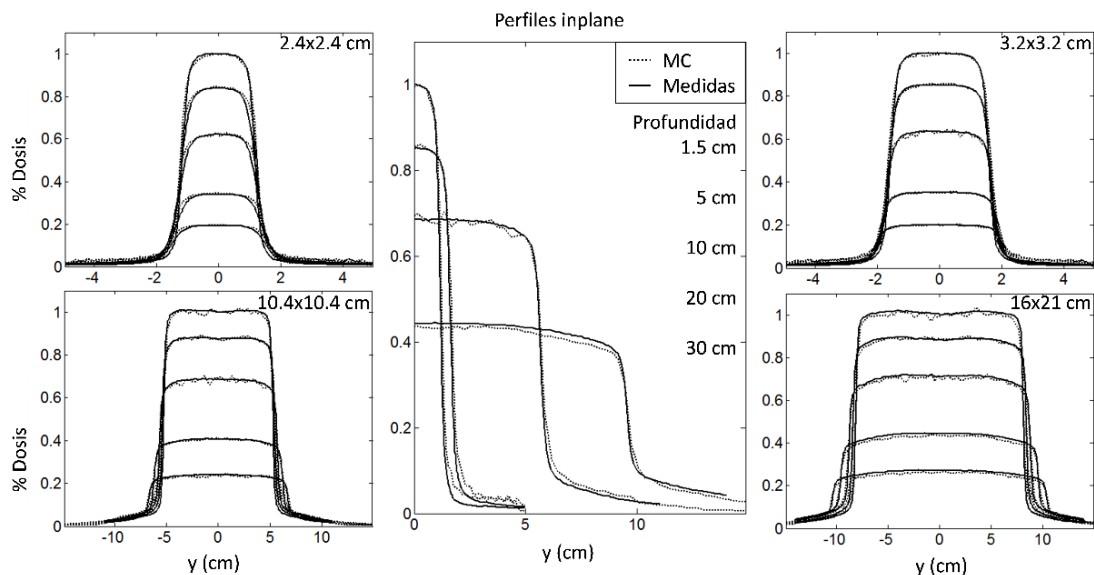


Figura 2.11 Comparativa MC vs medidas experimentales de perfiles *in-plane* a distintas profundidades para los campos de 2.4x2.4, 3.2x3.2, 10.4x10.4 y 16x21 cm<sup>2</sup>. En la figura central se presentan los perfiles de los campos de tamaño creciente a profundidades crecientes.

Para los campos de 21 x 16 cm<sup>2</sup> y 10.4 x 10.4 cm<sup>2</sup> se simuló la dosis en una cuba de agua de 3 x 3 x 1 mm<sup>3</sup> de tamaño de vóxel y para los campos de 3.2 x 3.2 cm<sup>2</sup> y 2.4 x 2.4 cm<sup>2</sup>, en otra de 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>. La energía de corte del electrón en las simulaciones se ajustó a la dimensión mínima del vóxel, considerando que el alcance del electrón fuese menor que 1/3 de ésta (por ejemplo, para una

energía cinética de 0.1 MeV el rango del electrón es de 0.143 mm en agua, por lo que el lado mínimo de vóxel sería 0.423 mm). Puede observarse en las figuras 2.9-2.11 que la comparación entre medidas experimentales y las simulaciones ajustadas a los parámetros de calibración óptimos expuestos arriba, resultaron en un acuerdo adecuado a nuestros propósitos para este trabajo. Aunque la metodología que se describirá más adelante no esté supeditada a esta calibración, para este trabajo se tomó el compromiso de obtener resultados que pudieran ser finalmente trasladados al bunker de irradiación. En esta situación, la verificación de resultados bajo comparativa experimental es irrenunciable, como se expondrá más adelante. Una calibración incorrecta del haz avocaría a no pasar el control de calidad de los tratamientos calculados y, por tanto, introduciría una incertidumbre respecto a las causas reales por las que las soluciones calculadas teóricamente no coinciden con las medidas experimentales.

### 2.1.3.3 *Esquema de simulación*

Una pregunta recurrente en la simulación por MC es cómo de rápido podemos realizar los cálculos sin perder precisión. En el caso de la caracterización de un *linac*, la búsqueda de un error estadístico menor prevalece sobre el tiempo de cálculo necesario para cada simulación, ya que la caracterización se realizará una sola vez, mientras el equipo real no sufra modificaciones importantes. Sin embargo, cuando la pretensión es aplicar las simulaciones a un sistema de planificación de tratamientos, la consideración de las distintas técnicas de mejora de eficiencia (TME) y técnicas de reducción de varianza (TRV) se hacen ineludibles para realizar todo el proceso de cálculo en

tiempos operativos. Las TME y las TRV aumentan significativamente la eficiencia de un cálculo MC (Fragoso *et al.*, 2009). Mientras las TRV no cambian la física y por lo tanto no deben cambiar los resultados, las TME reducen los tiempos mediante aproximaciones físicas que reducen la complejidad del problema. La eficiencia es la inversa del producto del tiempo de simulación por la varianza estadística ( $\epsilon = \sigma^{-2}T^{-1}$ ). Ya que  $\sigma^2$  es proporcional a  $1/N$  y  $T$  proporcional a  $N$ , siendo  $N$  el número de historias, el producto de ambos resulta una constante adimensional y expresa cómo de rápido un algoritmo puede calcular la dosis para un nivel de incertidumbre determinado. Para el trabajo que aquí nos ocupa, resulta irrenunciable el uso de ambas técnicas para lograr tiempos operativos que puedan ser competitivos con sistemas de planificación analíticos. En la medida en que el proceso de planificación permite una parametrización establecida en relación a la resolución de un *grid* de cálculo y resolución espacial de la dosis acumulada en la voxelización de la imagen del paciente, podemos encontrar un esquema de simulación que fije por defecto las TRV y TME y sus valores para la mayoría de casos y *linacs* con que nos vayamos a enfrentar.

Al tiempo que se expone ese conjunto de valores óptimo para nuestras pretensiones, se describen, a continuación, algunas técnicas de mejora de eficiencia (TME) y de reducción de varianza (TRV) que son utilizadas con frecuencia en las simulaciones.

- *Range rejection* (RR). El rechazo de partículas cargadas es una TME, ya que supone una aproximación física del transporte. La historia de la partícula se acaba si su alcance residual es tan bajo que no puede escapar de la región en la que se encuentra o alcanzar la región de interés. En BEAMnrc la historia de la partícula se termina sólo si su energía es

menor que una energía umbral predefinida (ESAVE), minimizando la posibilidad de crear fotones de *bremsstrahlung* que podrían escapar de la región. En nuestro estudio, ESAVE se estableció en 2 MeV en todos los CMs, incluido el *target*. Esto hace la simulación de 2 a 3 veces más rápida ignorando solamente el 0.1% de los fotones (Asnaashari *et al.*, 2013)

- *Boundary crossing algorithm* (BCA) o algoritmo para el cruce de fronteras. Este algoritmo está fuertemente vinculado con la técnica de la historia condensada, que está implícita en cualquier código MC de segunda generación como es el EGSnrc, donde el usuario tiene la opción de elegir entre PRESTA-I y EXACT. La última es la opción por defecto.
- *Bremsstrahlung splitting* (BRSPL). Generar fotones de *bremsstrahlung* es una TRV, y en EGSnrc existen tres opciones distintas: uniforme (UBS), selectiva (SBS) y direccional (DBS).
  - o UBS. Cada evento produce un número predefinido de fotones de *bremsstrahlung*, cada uno con el mismo peso igual a la inversa del número de divisiones (NBRSP) del peso de los electrones que dan lugar a un evento de *bremsstrahlung*.
  - o SBS. NBRSP se cambia para maximizar el número de fotones dentro del campo y minimizar el número de divisiones innecesarias de fotones dirigidos fuera del campo. Se consideran dos valores para el número de divisiones de los fotones, NBRSP y el número de divisiones de fondo (se considera la décima parte del máximo). Esta rutina también necesita información sobre la SSD y el tamaño de campo definido a la SSD, para calcular el ángulo sólido dentro del cual generar la división de fotones. El manual del BEAMnrc recomienda que el tamaño de campo debe



definirse como el campo de tratamiento más 10 cm a una SSD de 100 cm.

- DBS. NBRSPSL se define junto con el radio del campo, que debe incluir como mínimo, el campo de tratamiento completo. La elección de la división de electrones, en DBS, mejora la precisión del cálculo de fluencia de electrones en el espacio de fases (PSD). Cuando mejorar la fluencia de electrones a la salida del *linac* no es interesante, DBS se utiliza sin división de electrones, y NBRPSL se cambia de acuerdo a valores más altos (1000, 2500).
- *Photon forcing*. El forzado de la interacción de fotones es una TRV, donde los fotones son forzados a interactuar un determinado número de veces, en un CM determinado durante la simulación. Un fotón obligado a interactuar se divide en un fotón dispersado cuyo peso es igual a la probabilidad de interacción, y en un fotón no dispersado que lleva el peso restante. El fotón no dispersado actúa como si no hubiese interactuado y no será forzado a interactuar dentro de la zona designada. Una vez que este abandona la zona, podrá interactuar de nuevo, dependiendo del muestreo de la longitud de recorrido. Por otro lado, el fotón dispersado será forzado a interactuar de nuevo en la zona, dependiendo de cuantas interacciones forzadas estén todavía disponibles. Los parámetros de forzado de fotones pueden pasarse a fotones secundarios y esta característica es especialmente útil para mejorar la eficiencia de cálculo para interacciones de *bremsstrahlung* de fotones, especialmente en combinación con DBS.
- *Augmented range rejection* (ARR). Rechazo de partículas mejorado. Cuando se utiliza DBS con división de electrones, junto con la opción de RR de partículas cargadas, puede utilizarse también el esquema de RR

mejorado. ARR es idéntico a usar RR con la excepción de que todas las partículas cargadas “no pesadas” (es decir, partículas con un peso igual a la inversa del número de *bremstrahlung splitting*, NBRSP) que no puedan escapar de una región y con energía mayor que ESAVE, serán susceptibles de someterse a la técnica *Russian Roulette* (ver más adelante). ARR tiene en cuenta correctamente la producción por *bremstrahlung*, ya que las partículas cargadas supervivientes, bajo la técnica *Russian Roulette* y con su peso aumentado un factor de NBRSP, aún tienen la posibilidad de dar lugar a más procesos de *bremstrahlung*. Si ESAVE es mayor que la energía de corte del electrón, ARR es una mezcla entre TRV y TME ya que las partículas cargadas con energías sobre ESAVE estarán sometidas a *Russian Roulette*, que es una TRV, y las partículas cargadas con energías menores que ESAVE serán rechazadas.

- *Russian Roulette*. La ruleta rusa se utiliza en conjunto con BRSP, como se ha visto arriba. Establece un umbral de supervivencia a las partículas secundarias cargadas tras aplicar la división de fotones. Si el valor aleatorio asignado a la partícula cargada es menor que el umbral, ésta sobrevive y su peso aumentará, en caso contrario la partícula será eliminada. Las partículas secundarias sujetas a la ruleta rusa son electrones resultantes de los efectos Compton y fotoeléctrico y los electrones y positrones de la creación de pares. Esta opción disminuye el tiempo promedio pero aumenta la varianza.

En términos generales podemos decir que la eficiencia de las simulaciones de espacios de fase o PSDs en BEAMnrc se mejora significativamente con la combinación de DBS y ARR. Por otro lado, cabe decir que si se utilizan TRVs, la incertidumbre aumenta en la distribución de dosis,

frente a los casos en los que no se utilizan con el mismo número de partículas en el PSD. Esto ocurre debido a la correlación de las partículas que se han introducido con el uso de TRVs. Si queremos la menor incertidumbre estadística (varianza) posible en la dosis, es mejor calcular el PSD de tratamiento sin TRVs, aunque esto significará un coste en tiempo de computación.

En el caso de las simulaciones para la caracterización el interés yace en los parámetros de transporte utilizados para dar lugar a una simulación suficientemente detallada de la cabeza del *linac*. Sin embargo, si lo que se pretende es realizar simulaciones para un algoritmo de planificación, una configuración global adecuada para aplicar al cálculo de la dosis impone considerar antes diversos factores:

- En la cabeza de tratamiento hay partes estáticas que son independientes del caso, es decir, componentes como la lámina dispersora, el colimador primario o el *flatening filter* son elementos que permanecen invariantes para todos los tratamientos. Esta característica aporta la ventaja de poder utilizar un espacio de fases intermedio justo encima de las componentes que sí dependen de cada caso. Para este trabajo, generamos un espacio de fases justo a la entrada del multiláminas desde el punto de vista del haz, que nos servirá como fuente para el transporte del resto del recorrido a lo largo del *linac*. Este PSD fuente será utilizado para todas las simulaciones de los tratamientos lo que, considerando las TRV que serían empleadas, ahorra alrededor de un 30% de tiempo de cálculo en cada simulación.
- Teniendo en cuenta que el objetivo es el cálculo de la dosis con una incertidumbre apropiada (por debajo del 2% de error estadístico) en las

zonas fundamentales bajo tratamiento, se hace necesario simular un número mínimo de historias que, en el caso de utilizar un PSD como fuente para el transporte podría requerir un reciclado de partículas almacenadas para alcanzar ese valor mínimo. Esto exige una densidad de partículas en cada PSD para evitar correlaciones al utilizar el reciclado del espacio de fase. Dado que el número de partículas almacenadas en el espacio de fase depende del tamaño del campo, el número inicial con que se simule cada PSD es un dato relevante, pero que puede ser considerado una vez se alcance la densidad mínima de historias necesarias (De Vlaminck *et al.*, 1999). Dicho de otro modo, solo se requiere un número de historias iniciales limitado para cada mapa de dosis, y es la suma de todos los mapas de dosis la que debe proporcionar la suficiente estadística. En este punto, el cálculo sería directo si el objeto de la simulación es la verificación de un tratamiento mediante MC; pero en el caso de la planificación MC, la contribución de cada espacio de fase asume una entidad propia, ya que en el proceso de optimización se utilizará cada uno de los PSDs por separado, como se verá más adelante. Sin perder de vista esta particularidad para la planificación, hemos de establecer un número suficiente de historias iniciales desde la fuente que caracterice correctamente todos los componentes del acelerador. Hemos considerado que una densidad del orden de  $10^5$  partículas/cm<sup>2</sup> (Ma and Jiang, 1999) en cada espacio de fase utilizado como fuente para la dosis en la voxelización de la imagen del paciente, puede proporcionar una distribución con una varianza de un 2%, para un tamaño de vóxel del orden de 10 mm<sup>3</sup>. Sin embargo, para los casos planificados para la técnica VMAT, dado que el número de aberturas propuestas es del orden de las centenas y que el objetivo final es la dosis en el vóxel, esta

densidad de historias se ha relajado a la mitad en orden a disminuir el tiempo de cálculo y considerando un posterior filtrado de la dosis para suavizar el ruido estadístico en la etapa de optimización.

Con estas consideraciones se almacenó un PSD primario fuente que representaba la parte del acelerador independiente del caso, a partir de  $10^{10}$  historias iniciales. Desde este PSD primario común para todas las planificaciones, se realizan las simulaciones de la parte dependiente del caso hasta la salida del acelerador, donde se recoge un PSD correspondiente a cada segmento, tantos como el proceso de optimización genere, como se verá más adelante. La incertidumbre estadística se verá influenciada por el tamaño del vóxel. Si se reduce para ganar resolución espacial, se aumentará la incertidumbre relativa para un número fijo de historias lanzadas desde la fuente, ya que un menor número de partículas alcanzará a depositar su energía. Por otro lado, el tamaño del vóxel limita el valor máximo de la energía de corte del electrón (ECUT) durante el cálculo de dosis en el maniquí, y por tanto, condiciona también el tiempo del cálculo.

En términos generales, para el cálculo de la incertidumbre global asociada a la magnitud macroscópica dosis, el código DOSXYZnrc aplica la siguiente expresión:

$$s^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left( \frac{\Delta D_i}{D_i} \right)_{50\%}^2 \quad (2.2)$$

$D_i$  es la dosis en el vóxel  $i$ ,  $\Delta D_i$  la correspondiente incertidumbre estadística. Según esta expresión solo contarán aquellos vóxeles con una dosis mayor que el 50% del máximo (Rogers and Mohan, 2000).

Los parámetros de simulación para los distintos esquemas están representados en la siguiente tabla (tabla 2.2). Los parámetros que no aparecen se han establecido por defecto o están desactivados. Notar que las diferencias

## MATERIAL Y MÉTODO

entre las secciones eficaces BH y NIST son insignificantes si lo que queremos es la dosis en el paciente.

Tabla 2.2 Parámetros utilizados para la simulación durante los procesos de calibración y simulación de las planificaciones. El número de historias para la calibración fue variable según el tamaño del campo para conseguir estadística suficiente.

Parámetros de simulación	Calibración		Simulación para la planificación	
	BEAMnrc	DOSXYZnrc	BEAMnrc	BEAMDOST
N hist/ N recl	10 <sup>7</sup> /10 <sup>10</sup>	4/10	10 <sup>10</sup> /3 · 10 <sup>7</sup>	4
ECUT Global	0.7 MeV	0.521 MeV	0.7 MeV	0.7 MeV
PCUT Global	0.01 MV	0.001 MV	0.01 MV	0.01 MV
ESAVE_GLOBAL	2 MeV	--	2 MeV	--
RR ON/OFF	ON	--	ON	--
RR ECUTRR	por regiones ON R=21 cm	--	Por regiones	--
DBS	SSD=100 NBRSP 2500	OFF	OFF	OFF
BCA	Exact 3	Exact 3	Exact 3	Exact 3
<i>Electron step Algorithm</i>	PRESTA II	PRESTA II	PRESTA II	PRESTA II
<i>bremstrahlung</i>	NIST	NIST	NIST	NIST
Sección eficaz pares	Koch-Motz	Koch-Motz	Koch-Motz	Koch-Motz
Muestreo angular del fotoelectrón	ON por regiones	ON	ON por regiones	ON

El esquema de simulación de la dosis sobre el CT se realiza por medio de nuestra modificación de DOSXYZnrc, denominada BEAMDOST (Salguero Castaño, 2008). Al aplicarlo para planificación, no se realiza DBS, de manera habitual se recicla 4 veces cada espacio de fase correspondiente a cada abertura, y el resto de parámetros de transporte son similares a los anteriores comentados para el proceso de caracterización del haz.

BEAMDOST está diseñado para devolver los datos relativos a la contribución de dosis al vóxel de cada uno de los PSDs que se han simulado, y convierte los Gy/historia de MC en cGy/UM, permitiendo así el repesado durante el proceso de optimización, como se verá en el siguiente capítulo. El

cálculo de este factor de conversión se ha realizado a partir de la comparación de la medida absoluta de la dosis de 100 UM bajo condiciones estándar, con la dosis MC obtenida tras la simulación en iguales circunstancias (Ma *et al.*, 2004). El valor obtenido de este factor para los distintos aceleradores empleados en este trabajo se muestra en la siguiente tabla (tabla 2.3).

Tabla 2.3 Tabla para los factores de conversión de los *linacs* empleados en este trabajo.

Modelo	Partículas	Energía	Factor de conversión (hist/UM)
Elekta Axesse	Fotones	6 MV	$8.76 \cdot 10^{13}$
Elekta Synergy	Fotones	6 MV	$1.12 \cdot 10^{14}$
	Fotones	6 MV	$9.95 \cdot 10^{13}$
		6 MeV	$4.25 \cdot 10^{10}$
PRIMUS Siemens	Electrones	9 MeV	$4.78 \cdot 10^{10}$
		12 MeV	$4.47 \cdot 10^{10}$
		15 MeV	$6.65 \cdot 10^{10}$

Para lograr irradiar los tratamientos por el acelerador en cuestión, se ha desarrollado (a partir de la tesina de Álvaro Perales) un programa que genera un fichero RTP, para ser exportado a la red de comunicaciones (lantis, Mosaic) entre los sistemas de planificación comerciales y el acelerador. Este fichero contiene a su vez la información completa del tratamiento, datos del paciente, técnica, isocentro, configuración geométrica del *linac*, UM, etc. Este fichero es creado a partir de los datos de la planificación desde la plataforma CARMEN.

## 2.2 Algoritmo de optimización

Nos referimos a optimización al conjunto de todos aquellos procesos, fuera del cálculo de la dosis, que son necesarios para establecer los valores de todos los parámetros vinculados con el acelerador para irradiar el plan. Entre otras variables podemos distinguir: el valor de la energía; las angulaciones del haz sobre el paciente y el número de ellas; la posición geométrica de los modificadores del haz para la configuración de las aberturas necesarias en cada incidencia; la fluencia relativa de cada una de estas aberturas en la solución (sus pesos), y otras variables más que dependerán del método de optimización empleado.

En el proceso de planificación de técnicas de intensidad modulada, la optimización juega un papel esencial, volviéndose en muchos casos, un procedimiento matemático vinculado a parámetros que no son controlados directamente por el especialista.

Al decantarse por una solución MCTP, la toma de decisiones en el proceso de optimización estará condicionada por la búsqueda de una mayor eficiencia global en los tiempos de planificación, ya que el principal obstáculo en el uso de MC, una vez establecida la incertidumbre deseada, es el tiempo de computación. Esto implica la elección de métodos orientados a ganar eficiencia en la búsqueda de las geometrías finales de los modificadores del haz y de sus pesos relativos, como se comentó anteriormente.

En este trabajo se ha apostado por la planificación basada en fMC, donde se realiza un cálculo del transporte explícito a lo largo de todo el recorrido que lleva el haz, desde su generación, hasta la deposición de la energía en el paciente. Sin duda, esta apuesta es la más ambiciosa, desde el punto de vista de



la precisión, pero también la que más recursos computacionales exige. Se hace, por tanto, esencial encontrar métodos de optimización que permitan reducir los tiempos globales de planificación, asumiendo que el cálculo de la dosis llevará un tiempo mayor que los empleados por los algoritmos analíticos. Para ello se han adoptado diversas estrategias para reducir las condiciones iniciales del problema de optimización. Una primera aproximación general es realizar el menor número de veces el cálculo de la dosis, lo que se opone frontalmente al método de planificación inversa, tal como se comentó en la Introducción. Obtener la información de las geometrías necesarias a partir exclusivamente de la información que uno puede obtener de las imágenes del paciente, lograría evitar el cálculo previo de la dosis correspondiente a los *beamlets* que se disponen habitualmente para la generación de un mapa de fluencias. Con esto no eliminamos el proceso de secuenciación que, como se verá, es imprescindible para la optimización de la técnica VMAT, sino el cálculo de la dosis de *beamlets*. En este trabajo mantenemos el uso de la segmentación y secuenciación como vehículo para enriquecer la obtención de aberturas directas basadas en algoritmos basados en la anatomía (De Gersem *et al.*, 2001).

Esta propuesta de aberturas directas debe presentar un número limitado pero suficiente, ya que a mayor número de aberturas será necesario un mayor consumo de recursos computacionales, para no perder la posibilidad de resolver la planificación satisfactoriamente. Posteriormente al cálculo de la dosis de estas aberturas, será necesaria la asignación de los pesos y la valoración final de las distribuciones de dosis e histogramas dosis-volumen. Como se verá, también se han planteado algunas estrategias en orden a mejorar la eficiencia en esta parte de la optimización.

Una vez que la incertidumbre estadística es establecida, el número necesario de historias para alcanzar una distribución de dosis está relacionado con el tamaño y número total de vóxeles (puntos de dosis), así como con el número total de haces incidentes susceptibles a la asignación de un peso (de ahora en adelante, usaremos el término clásico de *beamlets*) con unas UM específicas. Establecido nuestro problema de eficiencia, una reducción del número de *beamlets* y/o una reducción del número de vóxeles disminuirá el tamaño del problema inicial y hará posible que el tiempo global para la planificación del tratamiento sea menor que si se abordase el problema sin reducción.

Atendiendo a la tarea de reducir *beamlets*, no cabe duda que resulta interesante introducir un modelo de optimización de abertura directa (DAO) (Shepard *et al.*, 2002). Esta aproximación ha sido aplicada tanto en IMRT como en VMAT (Shepard *et al.*, 2002), con el principal propósito de incorporar de manera directa las características del MLC dentro del proceso de optimización, en oposición o como alternativa a la segmentación obtenida a partir de una planificación inversa. De esta forma, se esperaba obtener aberturas inherentemente realizables (esto no es siempre posible en una secuenciación de mapas de fluencia, especialmente para *sliding windows*) e implicaba un menor número de segmentos y UM (Shepard *et al.*, 2002). Básicamente, los algoritmos optimizan las formas de las aberturas del MLC y los pesos, utilizando algoritmos metaheurísticos, generalmente basados en *simulated annealing*, para minimizar las funciones objetivos dosis-volumen. No obstante, DAO fue desarrollado para planificación inversa y precisa un cálculo previo de dosis en el paciente para que el algoritmo pueda decidir en cada iteración si las nuevas posiciones y pesos propuestos mejoran la distribución previa de dosis. MC ya ha sido asociado a esta aproximación (Bergman *et al.*, 2006). Aunque algunas

propiedades dosimétricas debidas al MLC pueden ser incluidas en el proceso, no es posible considerar previamente una simulación explícita de una geometría que aún no ha sido encontrada, como resulta obvio. Para una optimización eficiente en el tiempo, considerando incluso las fuentes de incertidumbre debidas a la fuga interlámina, la dispersión de la cabeza del acelerador, y el efecto del *tongue and groove*, sería deseable saltarse la optimización inversa tradicional, y en vez ello optimizar directamente solo los pesos de unas aberturas directas. Las soluciones de clase (Arrans *et al.*, 2003; Rosello, 2006), o los segmentos creados mediante herramientas de segmentación basadas en la anatomía (De Gersem *et al.*, 2001) pueden ser una opción para reemplazar el planteamiento inverso e incluso el proceso de secuenciación. Las aproximaciones basadas en la anatomía que están implementadas en algoritmos comerciales demuestran una alta velocidad de planificación de tratamientos y un uso eficiente de las UMs, pero, a veces, a expensas de la calidad del plan (Rao *et al.*, 2010a).

En este trabajo se muestra un modelo de optimización de tratamientos basados en la misma idea que aquellos basados en la anatomía del paciente, pero incluyendo mayor información a partir de los datos de la imagen además de la proyección de las estructuras. De este modo, generaremos mapas en analogía a los mapas de fluencias convencionales, haciendo obligatorio un proceso de secuenciación. Básicamente nuestro modelo establece los datos de la imagen como la única fuente de información necesaria para encontrar las aberturas antes de llegar al proceso de pesado, así que la implementación de estos mapas de imagen no implican descartar el proceso de segmentación, que no exige demasiado tiempo en el proceso global, pero sí evitan el cálculo previo de dosis de los *beamlets* o de aberturas intermedias, al estilo DAO, lo que

permite una simulación explícita de la geometría de los modificadores del haz de manera eficiente, implementado así fMC en la planificación MCTP.

En cuanto a las estrategias para la reducción de vóxeles, otros métodos tienen que ser implementados en nuestro modelo. Una vez el número de aberturas propuestas ha sido fijado, es posible reducir el tamaño del problema de optimización inicial seleccionando solamente un conjunto de puntos de dosis a optimizar, en lugar de todos como se considera en las restricciones dosis-volumen en una planificación inversa. Esta selección podría basarse en un procedimiento puramente aleatorio, o dirigida, mediante la consideración de aquellos vóxeles de los OARs que directamente están implicados en la complejidad de la distribución de dosis relativa, por ejemplo, aquellos vóxeles que se encuentran en la intersección del PTV y un OAR específico. Una vez establecido el problema teórico, existen diversas aproximaciones para resolverlo, dependiendo de la naturaleza de la función objetivo que se plantee. Recientemente, algunos grupos de investigación han invertido esfuerzo en retomar la idea de formular el problema de optimización del pesado de haces como un sistema de ecuaciones lineales (Craft *et al.*, 2007; Halabi *et al.*, 2006; Romeijn *et al.*, 2003; Zhang *et al.*, 2010a). Las funciones objetivo convexas lineales y lineales a trozos pueden ser resueltas con programación lineal (LP, del inglés *linear programming*). El modelo de optimización de la dosis al vóxel puede ser descrito mediante una formulación LP y uno de los motivos por el que no ha sido implementada comercialmente podría deberse a que la planificación inversa ordinaria implica demasiados *beamlets* y por tanto, el número de ecuaciones que impone vincular estos numerosos *beamlets* con los puntos de dosis totales en cada volumen de interés, hacen la solución poco manejable, si no imposible (Shepard *et al.*, 1999). Sin embargo, en nuestro modelo, la sustitución de *beamlets* convencionales por unas pocas aberturas,

puede reducir significativamente el número de ecuaciones implicadas en la formulación LP haciendo posible la ventaja de imponer las restricciones de dosis a escala del vóxel. Es más, cabe pensar que esta formulación es, de manera natural, más propicia, o intuitiva, para la planificación a través del número, *dose-painting by number*, de acuerdo a valores funcionales e información molecular obtenida a partir de la combinación de imágenes PET/CT.

Una vez establecidas nuestras estrategias para la reducción del problema inicial, necesitamos desarrollar las herramientas para llevarlas a cabo. Para cada ángulo de incidencia, se generarán aberturas directas a partir de la secuenciación de un mapa compuesto de datos de la imagen del paciente, en vez del mapa tradicional de fluencia. Este mapa será generado mediante un algoritmo, que llamaremos BIOMAP, capaz de combinar las matrices correspondientes a distintas propiedades de la imagen. En su formulación, será posible controlar la importancia relativa de cada propiedad mediante parámetros específicos que permitan mantener el compromiso entre la homogeneidad y la cobertura del PTV, y el grado de modulación capaz de proteger mejor a los órganos de riesgo. Posteriormente, la optimización del peso de cada una de las aberturas generadas se realizará mediante un modelo LP, al nivel del vóxel.

El flujo de trabajo (figura 2.12) consistirá en tres etapas diferenciadas:

- Búsqueda y generación de aberturas. Aquí estableceremos un algoritmo que, a través del reclutamiento de información diferenciada en la imagen, genere los mapas biofísicos para la segmentación y secuenciación de las aberturas.

- Segmentación y secuenciación. A partir de la información obtenida, diversas herramientas matemáticas prepararán las geometrías de los modificadores del haz para la correspondiente simulación MC.
- Optimización de pesos. Una vez obtenida la dosis en cada vóxel, y conocida la contribución en él por parte de cada abertura o *beamlet*, se realizará la búsqueda de los pesos correspondientes, a través de un establecimiento de prioridades para la distribución relativa de la dosis con restricciones al nivel del vóxel, a través de una formulación LP.

Procediendo de esta manera, la planificación tendrá en cuenta en todo momento los efectos de las interacciones con los modificadores del haz durante la simulación MC.

A pesar de que en este trabajo se propone una metodología inédita en MCTP, como es el modelo basado en abertura directa a partir de la secuenciación de mapas generados con información exclusivamente contenida en la imagen médica del paciente, también se hará alusión al modelo convencional de planificación inversa, desarrollado por nuestro grupo de investigación, previo a este trabajo. Herramientas desarrolladas aquí, que se han implementado en ambos modelos, y la comparación irrenunciable entre ambos, obligan a ello.

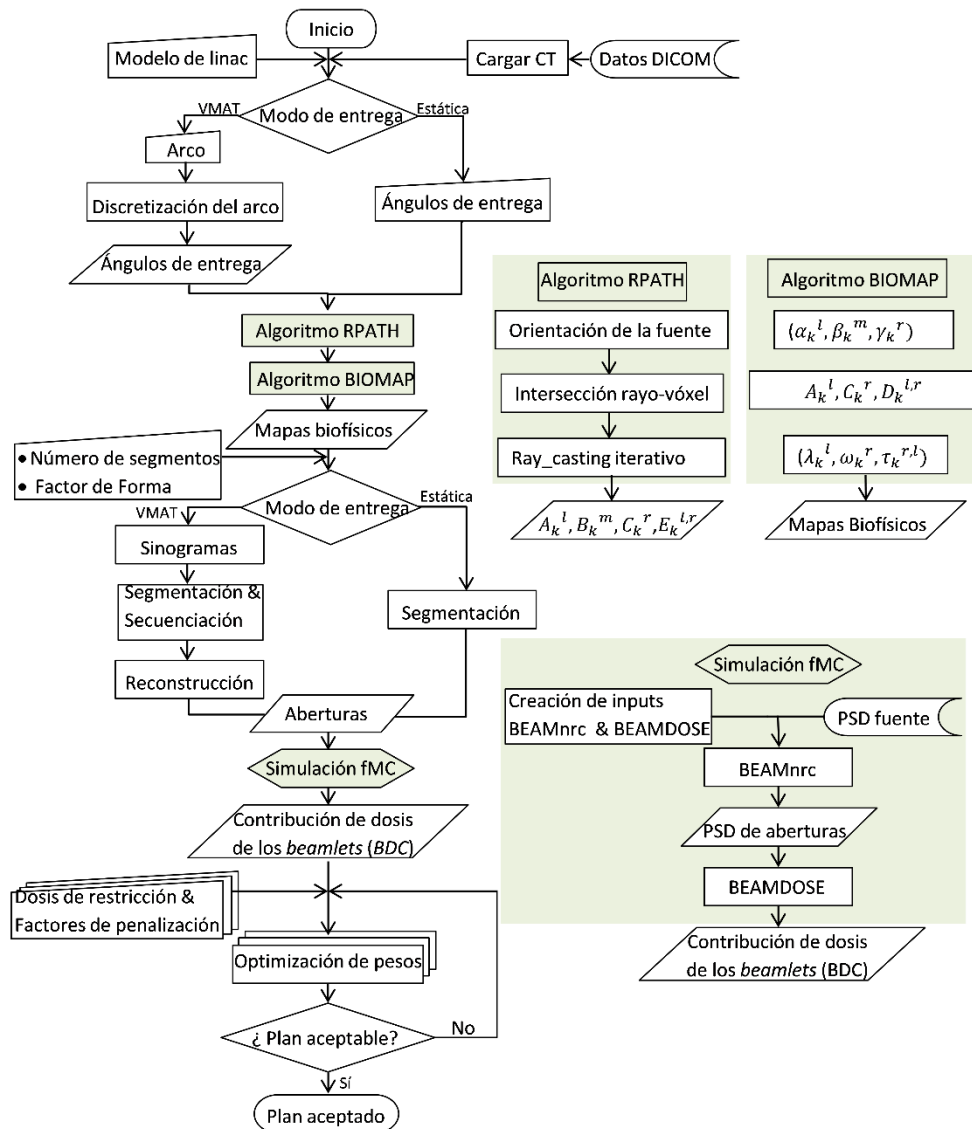


Figura 2.12 Diagrama de flujo del modelo de planificación MCTP propuesto.

### 2.2.1 Búsqueda y generación de aberturas

Como ya se ha dicho, una forma usual de generar una solución válida para las geometrías necesarias en la planificación es mediante mapas de fluencia. Estos mapas son habitualmente obtenidos a partir de un cálculo

inverso del problema heurístico para el establecimiento de la contribución a la dosis de cada elemento en el que se han subdividido las incidencias implicadas en el tratamiento. Para entender mejor el modelo propuesto en este trabajo, nos serviremos como referencia del esquema ordinario de planificación inversa, también integrado en nuestro MCTP, y que comparte algunas herramientas con el modelo directo. En las siguientes líneas se explica de forma más detallada la generación de un mapa de fluencias, y a partir del mismo, la generación de las aberturas y parámetros necesarios para representarlo con un determinado nivel de detalle, tal y como se ha realizado dentro del esquema (figura 2.13) de planificación inversa MCTP, desarrollado por el grupo.

En la primera etapa del proceso de optimización, cuando se utiliza un mapa de fluencias siguiendo un esquema de planificación inversa, el haz de cada angulación desde la que el paciente será irradiado es subdividido en pequeños elementos bidimensionales que servirán como unidades de cálculo. Podemos encontrar del orden de  $10^3$  elementos en un solo mapa correspondiente a una angulación, dependiendo del tamaño máximo del campo y la resolución espacial que se haya considerado para el cálculo. Normalmente, en la dirección transversal al movimiento de las láminas el valor queda establecido por la anchura de la misma, mientras que en la dirección de movimiento de la lámina, ésta puede ser tan alta como se quiera, pero con una resolución máxima correspondiente a 1 mm, debido a limitaciones de memoria en Matlab®.



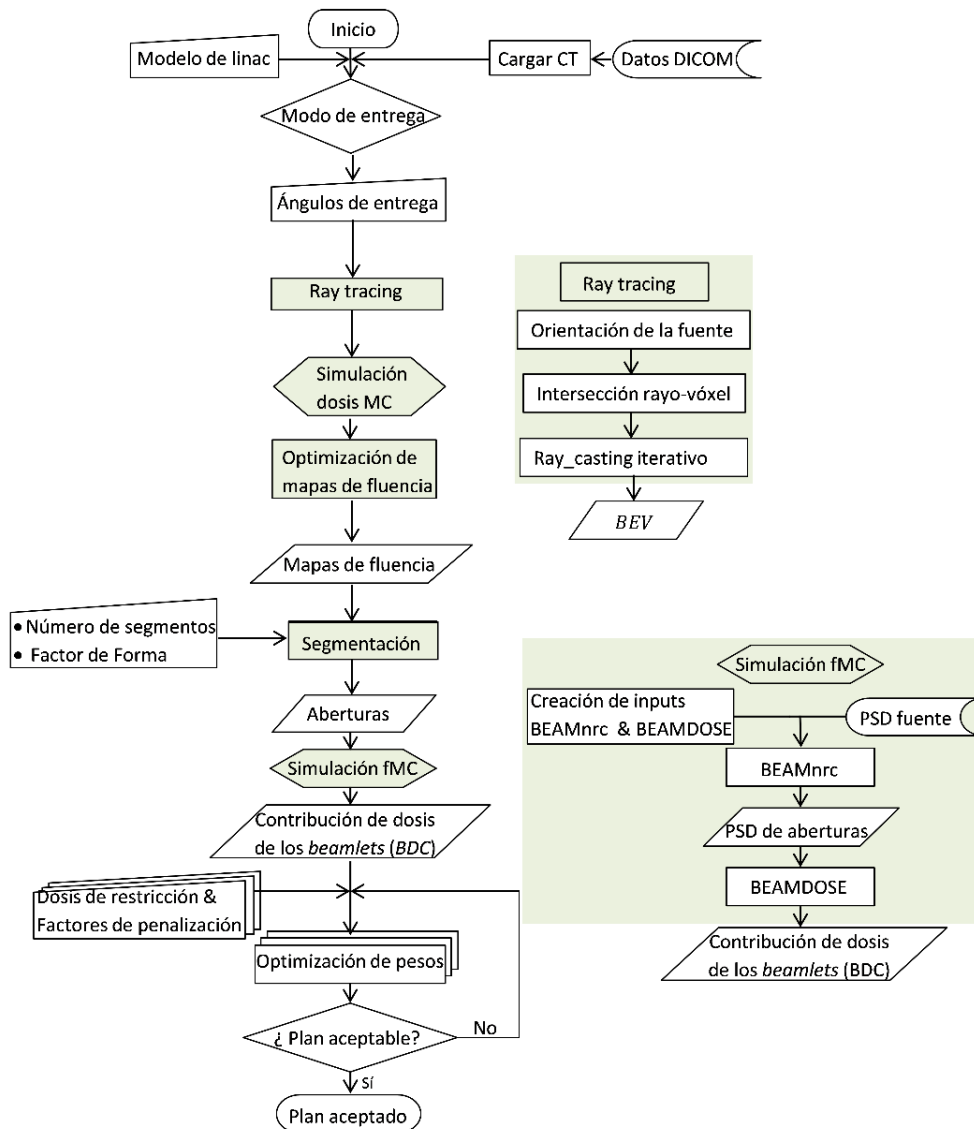


Figura 2.13 Diagrama planificación inversa para MCTP desarrollado por el grupo de Física Médica.

Cada uno de estos elementos o unidades de cálculo tendrá asociado un *array* de valores, con la contribución de dosis en cada punto del CT. Un CT típico presenta del orden de  $2^{18}$  píxeles por corte (vóxeles), de manera que la tarea de optimización para encontrar los mapas de fluencias debe manejar un problema de grandes dimensiones. Aunque los algoritmos analíticos reducen

varias veces esta dimensión para resolver un problema de cálculo de dosis de por sí aproximado, y por tanto más rápido, habitualmente, en MCTP la reducción se realiza una sola vez ( $2^{16}$  píxeles), con objeto de mantener el compromiso de precisión que justifica el uso de MC. Aunque esto puede ser fuente de controversia, al menos, para este trabajo, nosotros hemos decidido actuar así.

Existen pocos sistemas MCTP puros y no todos manejan las unidades de cálculo de dosis de igual forma. No obstante, en una interpretación fMC, estas unidades deben ser modeladas desde la fuente inicial de generación del haz. En nuestro caso, como ya se comentó anteriormente, por cuestiones de eficiencia, decidimos generar un primer espacio de fase independiente de cada caso, que corresponda al transporte inicial dentro de la cabeza del acelerador, previo a los modificadores que realizarán la modulación planificada. Este espacio de fase es dividido en un conjunto de unidades de cálculo, pequeños espacios de fase, que serán nuestros *beamlets*. En la práctica, algunos de estos elementos cuya contribución directa a la dosis se estima será despreciable no serán considerados, y los vóxeles que no pertenezcan a alguna estructura de interés tampoco serán tenidos en cuenta (no intervendrán en el proceso de optimización aquellos vóxeles que sólo se encuentran en la estructura llamada generalmente '*body*'). A pesar de estas reducciones, el tamaño del problema cuando varias incidencias entran en juego, sigue siendo computacionalmente grande. Por cada *beamlet* que se haya considerado será necesario realizar un cálculo previo de la dosis sobre el CT del paciente. El resultado será un mapa con pesos iguales que, tras la optimización en la que se establezcan previamente tanto la dosis deseada en ciertos volúmenes como las dosis no toleradas en otros, o restricciones del tipo dosis-volumen, se obtendrá un mapa de fluencia heterogéneo en el que está considerada la fluencia del resto de los

campos involucrados en la planificación. Este detalle es importante, como se discutirá más adelante. Podemos decir que, en la planificación inversa basada en *beamlets*, la participación de todos los haces a cada vóxel está garantizada. Esto no ocurre en algoritmos directos basados en la anatomía, y será un punto de discusión que nuestro modelo directo tratará de resolver.

Por tanto, cada punto de estos mapas de fluencia representa la contribución relativa de cada elemento del mismo al problema global. Es importante remarcar que, hasta aquí, en ningún momento se ha tenido en cuenta la influencia de los elementos modificadores del haz que dependen del paciente, es decir, mandíbulas y MLC. Estos mapas ideales no son realizables de manera directa. Una forma de conseguir la fluencia deseada es discretizarlos de tal manera que puedan irradiarse mediante la combinación de aberturas. Este proceso se discutirá en el apartado siguiente.

Hasta este momento hemos descrito una solución propia de un planteamiento basado en inversa, y que ha ya sido implementado en nuestro MCTP y probado con éxito anteriormente por nuestro grupo de investigación. Estos trabajos mostraron soluciones tan buenas como las obtenidas por planificadores comerciales y, en ocasiones, resolvieron problemas que ningún algoritmo convencional puede formular, como en el caso de MERT. Si bien la precisión en el cálculo es la esperada por el uso de fMC, como demostraron múltiples verificaciones experimentales, los tiempos empleados no siempre son asumibles para la práctica clínica, de manera que su uso suele quedar relegado a situaciones especiales (Palma *et al.*, 2012; Salguero *et al.*, 2009; Salguero *et al.*, 2010).

Como ya se ha discutido antes, una reducción del problema inicial nos debe permitir encontrar soluciones más eficientes en cuanto a los tiempos

requeridos y la precisión del cálculo de dosis. El reto será obtener resultados tan competitivos en estas condiciones de eficiencia.

Siguiendo las pautas ya comentadas, abordamos el problema de una manera directa considerando que las geometrías pueden ser obtenidas exclusivamente a partir de la información de la imagen, es decir, evitando el cálculo de *beamlets* de dosis previos. En primera aproximación, el BEV, desde múltiples angulaciones (radioterapia conformacional) puede aportar una buena solución con el menor volumen de intersección capaz de envolver el *target* (Takahashi, 1965). Sin embargo, en una planificación la presencia de estructuras de riesgo cambia completamente el panorama, pues al tratarse de fotones y descompensar alguna dirección de incidencia, para evitar algún órgano de riesgo, se desequilibrará el número de intersecciones dentro del volumen de interés, además de mover el centro de coincidencia en dosis.

Siguiendo la clasificación de Rao (Rao *et al.*, 2010a), podemos encontrar en la literatura tres aproximaciones distintas en VMAT (y por extensión en IMRT) a la hora de encontrar las aberturas durante una planificación: basándonos en la anatomía; basándonos en optimización de apertura directa (DAO) (Shepard *et al.*, 2002); y basándonos en la fluencia seguida de una secuenciación. De esta última aproximación no discutiremos más, ya que justamente pretendemos superar en cuanto a la eficiencia global involucrada. En cuanto a las otras dos aproximaciones, cabe decir que las planificaciones basadas en la anatomía predefinen la forma de las aberturas utilizando operaciones booleanas del BEV, tanto de los *targets*, como de los OARs, de manera que la selección inicial de estas aberturas condicionará el resto de la planificación, puesto que ya no se realiza ningún cálculo de la dosis hasta el proceso de optimización de pesos. Se ha demostrado que esta aproximación es

capaz de realizar planes con una alta calidad, y suelen ser menos complejos de entender, modificar, implementar, verificar y entregar.

En cuanto a la aproximación DAO, tampoco requiere de una secuenciación, aunque sí implica un cálculo de dosis previo. Por ejemplo, en el caso presentado por Cameron (Cameron, 2005), la búsqueda de las aberturas se hace mediante un proceso iterativo de ajuste de posiciones de láminas y pesos, durante el cual es necesario realizar cálculos de la dosis en cada iteración, partiendo de una configuración geométrica inicial basada en la anatomía (Takahashi, 1965).

El objeto de este trabajo no es realizar una revisión académica sobre todos estos métodos y su correcta denominación. No nos sentimos capaces de establecer dicha clasificación ya que existen muchas aproximaciones y encontramos algunas que encajan puramente con las definiciones anteriores, junto con otras a caballo entre unas y otras. Sí podemos determinar que, durante una planificación basada en inversa con secuenciación de fluencia, la forma de las aberturas, por lo general, no guarda una relación directa con la geometría de las estructuras de interés, por lo que es difícil intuir la función de cada segmento, una vez obtenido el plan para el tratamiento. Esta circunstancia creemos es relevante de cara a un planteamiento adaptativo del tratamiento, si se pretende realizar con MCTP, como discutiremos al final del trabajo.

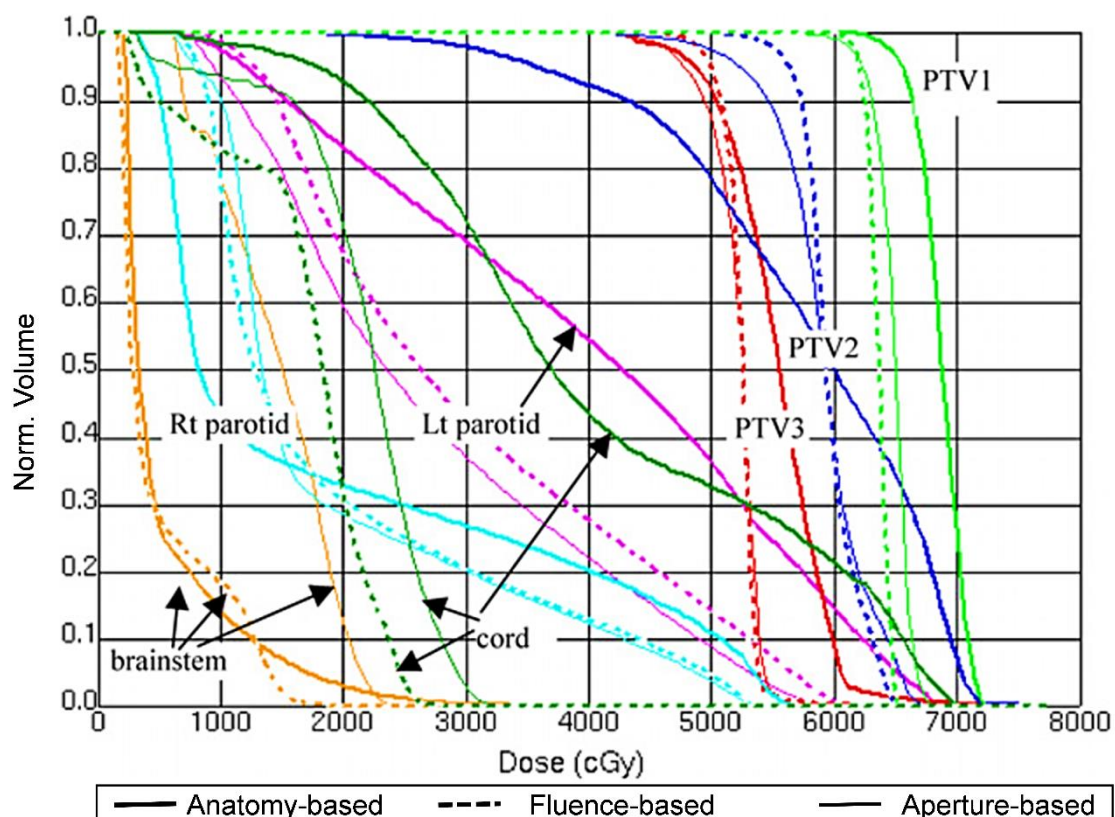


Figura 2.14 Comparativa de histogramas dosis-volumen para un caso complejo de cabeza y cuello. La línea continua y gruesa corresponde a una aproximación al problema de aberturas basado en la anatomía, la línea discontinua a una solución basada en mapas de fluencia secuenciados, y la fina continua obtenida mediante DAO (Rao *et al.*, 2010a)

Por otro lado, también podemos apuntar que, entre las distintas aplicaciones basadas en la anatomía, una característica común es que consumen menor tiempo que las otras aproximaciones para generar la secuencia de segmentos y la relación morfológica se hace más clara (De Gersem *et al.*, 2001), especialmente cuando se trata de soluciones de clase. Estas clases están definidas según la disposición relativa de los órganos de riesgo y el tumor a tratar, y en ella es posible distinguir el papel que desempeñan los segmentos en el conjunto de la misma (Rosello, 2006; Arrans *et al.*, 2003). Presentando una posible descripción de tipos de segmentos para ser utilizados como una

plantilla, un tipo se ocupará de la cobertura del *target*, otro de proteger a los OARs, otro evitará heterogeneidades debido a los anteriores, y otros tipos más (Rosello, 2006). Por lo general, este planteamiento está vinculado a tratamientos con incidencias coplanarias y supone a un paciente con geometría cilíndrica, de forma que el eje de giro corresponde al eje axial del CT (dirección cráneo-caudal). Cuando el valor relativo de los segmentos es determinado, esta simetría axial dada por el giro del *gantry* desaparecerá en la distribución de dosis a favor de la forma espacial del *target*. Es importante tener un conocimiento previo de la anatomía y geometría de la zona a tratar, pues según sea la relación espacial de los órganos de riesgo con el *target*, se verá influenciada la elección del tipo de segmentos a utilizar. También es necesario establecer criterios en los que sea posible distinguir situaciones en las que los órganos comprometidos atraviesan de lado a lado el *target*, de aquellas donde esto no sucede, o de situaciones especiales como que los órganos de riesgo estén en contacto. Algunos de los segmentos obtenidos, por lo general, precisarán que su forma sea modificada tras el pesado, así, requieren una revisión de la distribución de dosis para ser modificados y evitar regiones calientes y/o frías. Ya existen aplicaciones manuales o mediante plantillas de esta idea, sin embargo, requieren una experiencia previa y un motor de cálculo de dosis rápido, pues cuando varias incidencias están involucradas es bastante complejo intuir cómo una geometría o varias desde diversas angulaciones afectan a la capacidad global de obtener una planificación aceptable (Rosello, 2006). Un ejemplo de esta aproximación llevada en parte a su distribución comercial es ERGO ++ desarrollado por Elekta™, que diseña las aberturas basadas en la anatomía del *target* y OARs a partir del BEV, así como de posiciones relativas del OAR con el *target*, sin cálculo previo de dosis para generar las aberturas (Andreou *et al.*, 2014; Rao *et al.*, 2010a). De esta forma, optimiza solamente el

pesado de las aberturas propuestas y éstas no se modifican durante el proceso de optimización. Sin embargo, se ha demostrado que no asegura el poder resolver satisfactoriamente anatomías complejas, pudiendo arrojar distribuciones no uniformes de dosis en estos casos, como el mismo Rao defiende, tal como puede verse en la figura 2.14 (Rao *et al.*, 2010a).

La ventaja fundamental de estas dos aproximaciones anteriores (ERGO++ y soluciones de clase) es la posibilidad de obviar el proceso de segmentación, con la consiguiente rapidez de los procesos, así como la de no utilizar algoritmos complejos donde es necesario recalcular la dosis en cada iteración. Estas características hacen interesante adoptar la planificación basada en la anatomía para MCTP, ya que haremos más eficiente la búsqueda de las aberturas y podremos prescindir del cálculo de la dosis, pero esta apuesta implica superar algunos hitos tales como establecer el número de aberturas suficiente para llegar a una distribución de dosis final aceptable o como considerar la aparición de las heterogeneidades a medida que los OARs son blindados. En definitiva, las planificaciones basadas en la anatomía adolecen del conocimiento de la participación de todas las aberturas que comprenden el plan previo a la optimización de los pesos y esto lastra las posibilidades de ERGO++ frente a la secuenciación de un mapa de fluencias a partir de la dosis de *beamlets* ya calculada sobre los volúmenes a partir de todas las incidencias planteadas. Tomando como punto de partida evitar utilizar cualquier motor de cálculo de dosis para la generación de aberturas, nos propusimos una generación directa a partir de la imagen médica del paciente, pero no eludiendo la etapa de secuenciación. Entre otras motivaciones, para la resolución de la VMAT, como se verá, esta etapa de la optimización es ineludible.



### 2.2.1.1 *Algoritmo BIOMAP*

Planteamos, por tanto, la segmentación y secuenciación de un mapa diferente al clásico de fluencias, al que llamamos Mapa Biofísico (MB), para referirnos a toda información proveniente de la imagen, que pudiera incluirse en ellos, desde el espesor másico atravesado a la entrada de la estructura de interés o a la salida, la presencia combinada de dichas estructuras, hasta incluso la información funcional derivada de estudios PET, y otros.

Para la generación de aberturas a partir de un MB, en el primer paso del proceso de optimización, se genera un conjunto inicial de matrices mediante un algoritmo al que llamamos *ray\_casting* (implementado en Matlab™) que está basado en el seguimiento de rayos a través de los vóxeles del fantoma, y está diseñado para reclutar cualquier información que se encuentre a lo largo de su trayectoria, según el BEV. Éste algoritmo de *ray\_casting* genera matrices 2-D correspondientes a las proyecciones de las estructuras de interés sobre un plano ortogonal a la línea de unión de la fuente con el isocentro. Cada una de estas matrices tiene una resolución limitada en una dirección por el tamaño del ancho de la lámina sobre el isocentro, y por un parámetro elegible por el usuario en la otra dirección. Este algoritmo también devuelve información de las posiciones relativas de los volúmenes de interés, así como un registro de todos los vóxeles atravesados por cada rayo. Basado en estas matrices, desarrollamos un algoritmo implementado también en Matlab™ al que llamamos BIOMAP, que ha sido diseñado para preparar los MBs, con objeto de poder ser secuenciados, y así obtener las aberturas necesarias para el proceso de optimización de pesos. La información relativa a los OARs atravesados por el rayo contribuye a los valores acumulados en el MB dependiendo del tipo de estructura, su posición

relativa con respecto al blanco (PTV) e incluso el nivel de toxicidad asociado a cada estructura. El valor del espesor másico, en el caso de un haz de fotones, es obtenido considerando el espesor y la densidad física de los vóxeles cuando éstos son atravesados por un rayo. Este algoritmo trabaja con matrices y parámetros que especifican distintos aspectos de la planificación. Un ejemplo puede observarse en las figuras 2.15-2.17. A continuación describimos con más detalle el algoritmo al que nos hemos referido.

Para ilustrar el flujo del algoritmo BIOMAP, se ha escogido un caso de próstata como ejemplo en el que se consideraran tres estructuras, PTV como *target*, recto y vejiga como órganos de riesgo (figura 2.15).

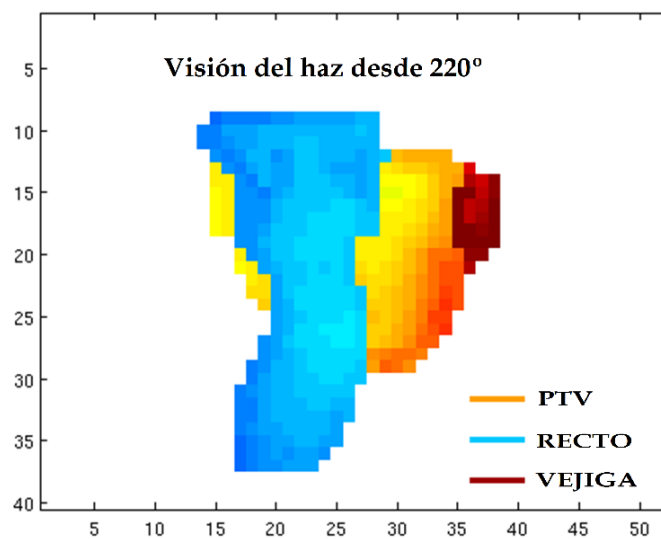


Figura 2.15 Ejemplo para ilustrar el algoritmo BIOMAP, en el que se visualiza el problema de un caso de próstata, según el BEV a 220°.

Una vez que las estructuras de interés para la planificación y los ángulos de incidencia han sido especificados, el algoritmo *ray\_casting* proporcionará un mapa por cada estructura y por cada incidencia con una dimensión  $M \times N$ ,

siendo  $M$  el número de láminas del colimador y  $N$  la resolución en el movimiento de las láminas.

Sean  $A_k^l, B_k^m, C_k^r, E_k^{l,r} \in M_{M \times N} \quad \forall k = 1, 2, \dots, \text{Número de incidencias}$

$\forall l = 0, 1, 2, \dots, \text{Número de blancos o targets}$

$\forall m = 1, 2, \dots, \text{Número de OARs}$

$\forall r = 0, 1, 2, \dots, \text{Número de valores PET}$

Dada una incidencia  $k$  (diferentes valores de incidencia pueden presentar el mismo valor angular),  $A_k^l, B_k^m$  y  $C_k^r$  son los mapas proyectados para el blanco  $l$ , para los  $m$  órganos de riesgo, y el valor de PET asignado a  $r$ , respectivamente. Aclaremos que un valor específico de PET representa un valor de SUV y  $r$  es un índice asociado a uno de los diferentes valores de SUV considerados en cada caso.  $E_k^{l,r}$  representa el mapa de espesor másico para cada *target*  $l$  y/o cada  $r$ , asignado a un valor específico de PET. Si no existen valores de PET disponibles, sus parámetros y matrices relativos son nulos o no se considerarán durante el desarrollo del algoritmo. Si los espesores másicos no son considerados, la matriz  $E_k^{l,r}$  no introduce información al mapa, coincidiendo completamente con la matriz  $A_k^l$ .

Un ejemplo para explicar algunos de los parámetros implicados en BIOMAP se muestra en la figura 2.16, donde se exponen los mapas de proyecciones cuyos valores son 0 ó 1, mientras que los elementos de  $E$  son números reales y positivos, y representan el espesor másico “visto” por cada elemento *beamlet* del *grid*. Para considerar la diferente atenuación a través del tejido definimos la matriz  $H_k^{l,r}$ .

$$\text{Sea para cada } l, r \text{ y } k, \quad (H_k^{l,r})_{ij} \equiv 1 - e^{-\mu(E_k^{l,r})_{ij}}, \quad H_k^{l,r} \in M_{M \times N} \quad (2.3)$$

Aquí  $\mu$  es el coeficiente de atenuación del tejido, los índices  $i$  y  $j$  son los elementos de la matriz  $\mathbf{H}$ , correspondientes a sus posiciones en el *grid* de proyección. Como aproximación consideraremos  $\mu$  constante para todos los tejidos. Aunque las distintas densidades ya han sido consideradas anteriormente, ya que trabajamos con el mismo algoritmo de ray\_tracing para los haces de electrones y fotones, el coeficiente de atenuación es considerado en esta etapa como un valor promedio representativo para tejido en el caso de haces de fotones. No obstante, cuando tratamos electrones esta información es utilizada para escoger la energía del haz y la matriz  $H_k^{l,r}$  se corresponderá con la matriz  $E_k^{l,r}$  original. Por otro lado, si no se consideran espesores,  $H_k^{l,r}$  se convierte en la matriz identidad. Esto en muchos casos, puede ser la opción a seguir, con objeto de no incorporar demasiada heterogeneidad al problema de aberturas. En cualquier caso, se ha desarrollado BIOMAP con idea de ofrecer una opción general, y los espesores pueden jugar un papel relevante en la planificación de ciertos casos clínicos.

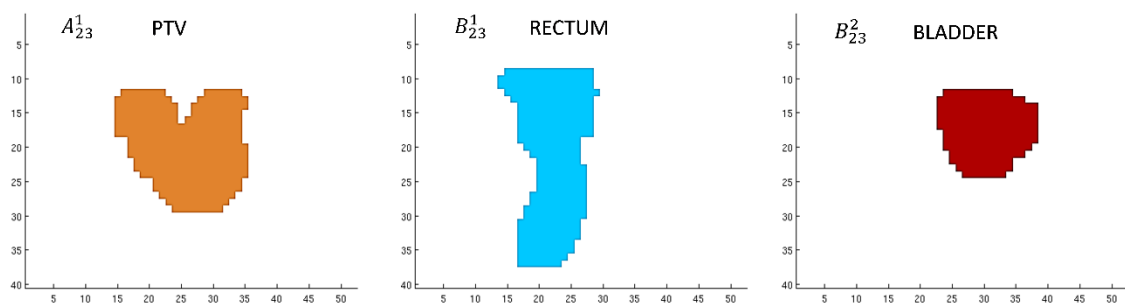


Figura 2.16 Proyección de los mapas para cada una de las estructuras de interés. Para la incidencia correspondiente a  $220^\circ$ . Para este ejemplo, el algoritmo ray\_casting proporciona un target ( $l=1$ ), dos OARs ( $m=1, 2$ ), en una imagen médica sin valores de PET ( $r=0$ ). En la figura se muestran las distintas estructuras con sus matrices correspondientes que serán combinadas.

A continuación, la matriz  $T_k^{l,r}$ , que actúa como lo hace una máscara en procesamiento de imagen, se calcula a partir de un conjunto de parámetros llamados  $\alpha_k^l$ ,  $\beta_k^m$ ,  $\gamma_k^r$  relacionados con el blanco  $l$ , los  $m$  órganos de riesgo (un

valor de  $\beta$  para cada órgano) y el valor de PET  $r$ , respectivamente (figura 2.17). Esta matriz es generada a partir de la matriz  $X_k^{l,r}$ , para tener en cuenta un posible solapamiento en las proyecciones de las estructuras y la relevancia de éstas para la planificación de una incidencia específica  $k$ .

$$\text{Sea para cada } l, r \text{ y } k, \quad X_k^{l,r} \equiv (A_k^l, B_k^1, \dots, B_k^m, C_k^r) \cdot \begin{pmatrix} \alpha_k^l I \\ \beta_k^1 I \\ \vdots \\ \beta_k^m I \\ \gamma_k^r I \end{pmatrix}, \quad (2.4)$$

$$I \in M_{N \times N}, \quad X_k^{l,r} \in M_{M \times N}$$

$$\alpha_k^l + \gamma_k^r = 1, \quad \alpha_k^l, \gamma_k^r \in \{0,1\}$$

$$\beta_k^m \in [-1,0]$$

$$(T_k^{l,r})_{ij} \equiv \begin{cases} (X_k^{l,r})_{ij}, & (X_k^{l,r})_{ij} \geq 0 \\ 0, & (X_k^{l,r})_{ij} < 0 \end{cases} \quad T_k^{l,r} \in M_{M \times N} \quad (2.5)$$

$$D_k^{l,r} \equiv T_k^{l,r} \cdot H_k^{l,r}, \quad D_k^{l,r} \in M_{M \times N}$$

Aquí  $I$  es la matriz identidad,  $D_k^{l,r}$  es la matriz con la información obtenida a partir del BEV siguiendo los criterios de importancia y considerando el espesor másico (figura 2.17). Los parámetros  $\beta_k^m$  nos permiten considerar el nivel de toxicidad de cada uno de los órganos de riesgo  $m$  para la incidencia  $k$ . La matriz final (**BM**) previa al proceso de secuenciación para la incidencia  $k$ , es la información ponderada entre las matrices que aseguran la cobertura ( $A_k^{l,r}$  y  $C_k^{l,r}$ ) y las matrices que consideran el nivel de modulación ( $D_k^{l,r}$ ).

Definimos  $BM_k^{l,r}$  como:

$$BM_k^{l,r} \equiv (A_k^l, C_k^r, D_k^{l,r}) \cdot \begin{pmatrix} \lambda_k^l I \\ \omega_k^r I \\ \tau_k^{l,r} I \end{pmatrix}, \quad BM_k^{l,r} \in M_{M \times N} \quad (2.6)$$

$$\lambda_k^l + \omega_k^r + \tau_k^{l,r} = 1 \quad \lambda_k^l, \omega_k^r, \tau_k^{l,r} \in \{0,1\}$$

Aquí,  $\lambda, \omega, \tau$  es un conjunto de parámetros que permiten la selección comentada. De esta manera, cada **BM** puede designarse para obtener aberturas destinadas a la cobertura del blanco y para proteger los órganos de riesgo (figura 2.17).

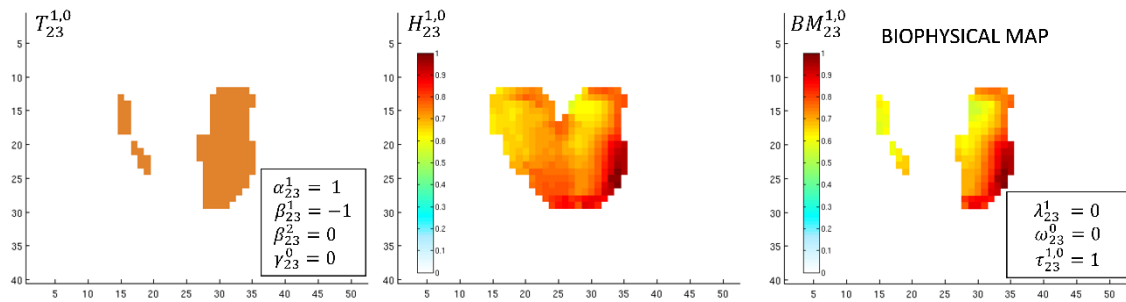


Figura 2.17 Matrices necesarias para generar el mapa biofísico correspondiente y la matriz **BM** final lista para su secuenciación (figura derecha).

Este algoritmo fue diseñado para controlar a través de un conjunto de parámetros  $(\alpha_k^l, \beta_k^m, \gamma_k^r)$  y  $(\lambda_k^l, \omega_k^r, \tau_k^{l,r})$ , relacionados con la localización de la enfermedad y un esquema específico de criterios según niveles de tolerancia en órganos de riesgo, frente a conformación en PTV. Estos parámetros permiten tener en cuenta la importancia relativa de los distintos objetivos de la planificación como la cobertura o la modulación. De esta manera esperamos encontrar un conjunto de soluciones de clase o plantillas para la generación de las aberturas de manera directa sin tener que recurrir al cálculo de la dosis.

### 2.2.2 Segmentación y secuenciación

Se introduce aquí una nueva variable en la complejidad del tratamiento: el nivel de discretización de la solución. Para obtener la fluencia deseada con un detalle alto, el número de aberturas finales tendrá que ser elevado y tenderá a cubrir en promedio áreas más pequeñas, sin embargo, con un detalle menor se reducirá el número de aberturas finales y las aberturas cubrirán, por lo general, con relación a las anteriores, un área mayor del mapa. Este proceso se denomina segmentación. Cada uno de los segmentos obtenidos presenta una fluencia homogénea que se suma a la fluencia final de cada incidencia. Todos ellos conformarán un nuevo mapa de fluencias, parecido al optimizado, para cada haz incidente, de manera que la contribución de cada uno logre la distribución de dosis prescrita.

En el caso de la planificación inversa basada en *beamlets* con cálculo de dosis previa, una vez que se encuentra el número de unidades monitor (UM) asignado a cada segmento resultante, para considerar la influencia de los elementos modificadores del haz, se realizará el cálculo fMC, a partir del PSD común, previamente obtenido, transportando el haz a través de las posiciones de *jaws* y MLC obtenidas de la secuenciación. No obstante, será necesaria una segunda optimización computacionalmente menos exigente, para encontrar los pesos finales correspondientes a las UMs.

El secuenciador desarrollado en nuestro grupo de investigación (Salguero Castaño, 2008) tiene en cuenta una serie de parámetros abiertos a la elección del usuario, en el caso de IMRT estática, como son el número máximo de segmentos deseados y los niveles de intensidad para la discretización de los mapas. Además, mediante el factor de forma, se controla la razón área-

perímetro favoreciendo que la forma de los segmentos sea lo más regular posible, cosa que en MERT resulta esencial. Este secuenciador trabaja internamente la minimización de una función multiobjetivo mediante un algoritmo de *simulated annealing* (Kirkpatrick *et al.*, 1983) y ya ha sido probado en varios trabajos (Salguero Castaño, 2008; Salguero *et al.*, 2009; Palma *et al.*, 2012). Inicialmente fue diseñado para encontrar aberturas para electrones y tiene en cuenta la diferente interacción de las partículas con las láminas.

En su aplicación sobre el mapa biofísico generado por BIOMAP, cada nivel de intensidad corresponde a un rango de valores en la matriz **BM**, conforme a la diferenciación de distintos aspectos en la imagen. Estos valores de intensidad pueden corresponder a una combinación de espesores máscicos o a la distancia desde el cuerpo al PTV, a la proyección pesada de un OAR o al valor de SUV proveniente de un estudio de PET. Cada matriz definida en el algoritmo BIOMAP está relacionada con estos aspectos de la imagen de manera que es necesario establecer la importancia relativa entre ellos. Una vez que las prioridades son establecidas a través de la selección de los valores del conjunto de parámetros descritos en el apartado anterior, el algoritmo BIOMAP genera el **BM** listo para ser secuenciado. Este secuenciador proporciona un conjunto de aberturas o segmentos que serán simulados explícitamente (figura 2.18), y ha mostrado trabajar adecuadamente en diversas aplicaciones de IMRT y MERT.

Sin embargo, los casos de VMAT exigen además interconectividad entre las formas de las aberturas. Para resolver esto, para este trabajo el secuenciador ha sido modificado de forma que opere sobre el sinograma de cada lámina en la rotación del *gantry*. Estos pseudo-sinogramas han sido generados a partir de las matrices **BM** y son susceptibles de ser distribuibles durante la secuenciación. El movimiento de cada lámina es independiente de las demás, ya que está permitida la interdigitación en el modelo de MLC utilizado. Además de esta



adaptación del secuenciador al sinograma, ha sido necesario también incorporar otra funcionalidad, como es el de barrido de ventana (*sweeping window*). Con esto se ayuda a la conectividad (Cameron, 2005), que establece, en un paso previo a la secuenciación, la ventana que debe ser resuelta en cada región de arco.

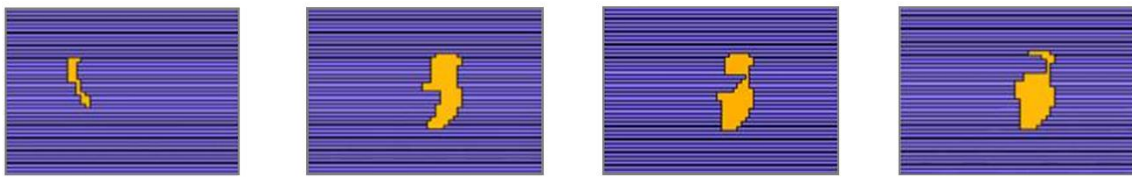


Figura 2.18 Aberturas obtenidas a partir de BM con nuestro secuenciador para IMRT y MERT (Salguero Castaño, 2008). El factor de forma ha sido considerado fuertemente, el número de niveles y el número de segmentos por nivel fueron establecidos con valores de 3 y 2, respectivamente.

Las soluciones de la técnica de intensidad modulada mediante la planificación inversa lleva asociada la necesidad de una etapa de segmentación, en la que, a partir de un mapa de fluencias se calcula el número de segmentos y sus formas. En principio, los planificadores comerciales habituales no tienen la capacidad de preparar planificaciones para electrones con intensidad modulada en conjunto con fotones, y fue por esta necesidad que nuestro grupo comenzó a desarrollar técnicas específicas para la radioterapia con electrones modulados (MERT) en combinación o no con haces de fotones (Salguero *et al.*, 2009; Palma *et al.*, 2012). La implementación de esta técnica obligó al desarrollo de un secuenciador propio para electrones que fuese capaz de proporcionar el conjunto de aberturas capaces de representar un mapa de fluencias dado, considerando el transporte con un alto nivel de detalle. Debido a que se trataba de electrones, era una característica necesaria del mismo que estas aberturas no rehuyesen el solapamiento, para evitar regiones frías propias de campos

creados por aberturas adyacentes, consecuencia característica del comportamiento lateral de los haces de electrones. Por esta razón, el secuenciador considera durante la búsqueda de la configuración óptima de aberturas, y sólo en el caso de tratar fluencia de electrones, que en las regiones que se encuentran en los bordes del campo delimitado por las láminas, la contribución a la fluencia total de estas regiones sea menor. Esta búsqueda se hace utilizando un algoritmo de *simulated annealing* (Kirkpatrick *et al.*, 1983), que se asemeja a la descripción del enfriamiento de un metal. Cuando la temperatura, que está gobernada por el cambio de una función objetivo, se hace cero, se habrá alcanzado una solución final y se devuelven las aberturas que representan el mapa de fluencia inicial con el grado de discretización deseado. Una primera parte de la secuenciación es la búsqueda de un conjunto de aberturas aproximado al conjunto de soluciones y a partir de éste es cuando se desarrolla íntegramente el *simulated annealing*. La adaptación a fotones es directa, en este caso, no se aplicará ningún efecto debido a los bordes del MLC. Con la obtención de los segmentos representativos del mapa de fluencias, y el motor de cálculo MC y un optimizador de pesos basado en el método del gradiente como piezas fundamentales de la planificación, se desarrollaron distintos *scripts* para ir encadenando cada paso, lo que hacía el proceso efectivo aunque algo críptico. Todos los programas involucrados en este esquema de planificación comprendían lenguajes en C++, fortran y *scripts* de shell, según el entorno en el que se estuviese desarrollando la etapa en curso. Este tipo de planificación requería seguir, sin cometer ningún error, una cadena de entradas y salidas hasta conseguir una planificación final aceptable.

Con objeto de agrupar coherentemente herramientas para un uso cómodo y más libre de errores de interacción de usuario, anteriormente a las tareas relacionadas con la planificación, se desarrollaron interfaces gráficas para

realizar tareas recurrentes, como por ejemplo, importar planificaciones de la red hospitalaria (LANTIS) y verificarlos automáticamente (RADIOPLAN, figura 2.19 izq.). Otras tareas como importar la información CT de los pacientes y convertirlas en ficheros con el formato adecuado para la simulación MC, así como otras opciones para simular y evaluar las planificaciones han ido desarrollándose dentro de nuestro grupo de investigación (dicom\_MC, desarrollado por Juan Ignacio Lagares, figura 2.19 dcha (Paiusco *et al.*, 2006)).

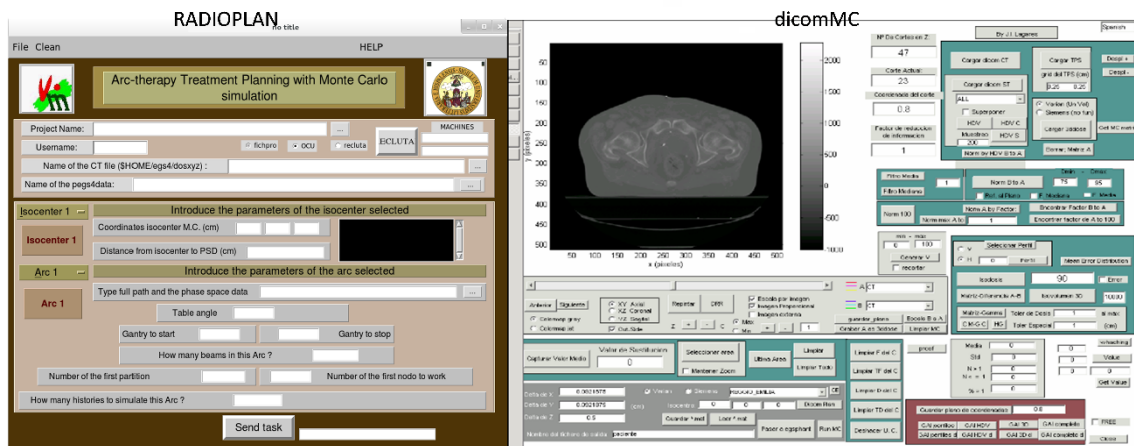


Figura 2.19 Captura de las guis correspondientes a los antiguos sistemas para la verificación MC, RADIOPLAN (izquierda) y dicomMC (derecha). Captura de las guis correspondientes a los antiguos sistemas para la verificación MC, RADIOPLAN izquierda y dicomMC derecha (Paiusco *et al.*, 2006).

Actualmente, se trabaja sobre una interfaz global mejorada desarrollada como plataforma en Matlab™, denominada CARMEN, que permite también la importación de ficheros DICOM, verificación y comparación de planes, y como parte de este trabajo, añade además el modo de planificación sin necesidad de salir de la plataforma. Esta intuitiva *gui* (del inglés, *graphic user interface*), diseñada por el doctorando del grupo de Física Médica Jose Antonio Baeza, sigue siendo desarrollada por varios miembros más del grupo de Física Médica (figura 2.20). CARMEN facilita las labores de visualización, planificación y

verificación para nuestros propósitos de MCTP y sería adaptable a cualquier otro motor de cálculo, aunque en este trabajo haremos alusión a CARMEN, refiriéndonos a la plataforma que, para propósitos de planificación, lleva consigo los algoritmos que aquí se discuten.



Figura 2.20 Captura de CARMEN en modo evaluación.

Como ya hemos comentado unas líneas más arriba, la planificación inversa se ha venido aplicando durante varios años de manera precisa, sin embargo, no de una forma eficiente, en el sentido de tiempo y recursos, debido al cálculo por MC y al proceso poco automatizado durante la planificación.

Como parte de este trabajo, el algoritmo BIOMAP ha sido implementado en el modo de planificación integrado en CARMEN, de manera que, a partir de la generación de los MB, se secuencian los segmentos, sin ningún tipo de restricción y el proceso de búsqueda de segmentos descritos anteriormente seguirá, a partir de aquí, las mismas etapas, como si de una planificación

inversa típica se tratase. Más allá de esto, la aplicación de nuevas técnicas como la radioterapia de arco dinámico (VMAT), requiere de nuevos enfoques y confiere, por su naturaleza (comentada con anterioridad), ciertas ventajas al planteamiento de MCTP frente a planificaciones menos precisas. La necesidad de la interconexión entre las aberturas consecutivas no era necesaria para la planificación inversa ya implementada, así como la velocidad de giro del *gantry* o la tasa de UM, que en VMAT es variable, no eran tenidas en cuenta en ningún punto de la planificación.

Específicamente, para la aplicación en arco de manera continua es necesario, tener en cuenta las limitaciones mecánicas de cada acelerador, tanto en la velocidad de movimiento de las láminas como en la tasa de dosis, así como la velocidad del *gantry*. Todos estos parámetros afectarán a la búsqueda de una solución aceptable, y serán considerados durante el proceso global de la secuenciación.

Llegados a este punto, resulta esencial considerar la diferencia trascendental que existe entre la IMRT clásica y la VMAT, en cuanto a la etapa de secuenciación. Siendo estrictos, esta etapa se compone de un proceso de segmentación, por el cual se encuentran las aberturas necesarias, y otro de secuenciación, propiamente dicho, donde estas aberturas se ordenan de manera eficiente. Mientras que la etapa de segmentación, de la que ya hemos hablado anteriormente, juega un papel en IMRT estática similar al que tiene en VMAT, para esta última técnica, la secuenciación es mucho más importante, ya que un mal ordenamiento pondrá en peligro las posibilidades reales de una configuración de aberturas, mientras que en IMRT estática simplemente hará que el MLC no se mueva eficientemente entre aberturas. Esto último, en una situación estática de irradiación, sólo supone mayor tiempo de sesión; pero si el *gantry* está en movimiento, como sucede en VMAT, provocará que la

segmentación que se realizó de manera discreta, se desmorone a lo largo del arco.

A continuación, profundizaremos más en la etapa de secuenciación específica, u ordenamiento de las aberturas obtenidas en la segmentación, considerando esta etapa una parte esencial de este trabajo a la hora de resolver planificaciones bajo técnica de VMAT.

Para establecer las distintas configuraciones que los componentes móviles del *linac* han de presentar durante la irradiación dinámica, estableceremos un determinado número de puntos de control (*CP*, del inglés *Control Point*), en los que se presentará información de las UM acumuladas, el ángulo del *gantry*, las posiciones del MLC y de las *jaws*, etc. Todas estas variables están relacionadas entre sí.

El tiempo que debe emplear el *gantry* en desplazarse de un *CP* con una angulación dada al siguiente con otra angulación ( $t_{CP}$ ), debe ser mayor o igual al tiempo que necesitan las láminas para desplazarse de la posición en el *CP* inicial al siguiente *CP* ( $t_{lám}$ ) y del tiempo necesario para entregar las UM prescritas en ese intervalo ( $t_{UM}$ ).

$$t_{CP} = \frac{\Delta^\circ}{\Omega_G}, t_{lám} = \max\left(\frac{\Delta L_{máx}}{v_{lám}}, \frac{\Delta J_{máx}}{v_{jaw}}\right), t_{UM} = \frac{\Delta UM}{TD} \quad (2.7)$$

$$t_{lám} \leq t_{CP}, t_{UM} \leq t_{CP}$$

donde  $\Delta^\circ$  es el incremento angular entre *CPs* consecutivos,  $\Omega_G$  es la velocidad del *gantry*,  $v_{lám}$  y  $v_{jaw}$ , las velocidades nominales (máximas) de láminas y de *jaws*, respectivamente. Aquí,  $\Delta L_{máx}$  y  $\Delta J_{máx}$  es el máximo recorrido que han de realizar las láminas y las *jaws*, respectivamente. El incremento en UM de dos *CPs* consecutivos está representado en la expresión anterior por  $\Delta UM$  junto con la tasa de dosis correspondiente TD. En un sistema ideal en el que  $\Omega_G, v_{lám}, v_{jaw}$

y TD, fuesen variables continuas, sería posible hacer que estos tres valores temporales fuesen iguales. En ese caso, para realizar una irradiación a velocidad máxima, los valores para  $\Delta L_{\text{máx}}$  y  $\Delta UM$  estarían limitados a un rango de valores, cuyo efecto podemos observar por la meseta que aparece en figura 2.21 izquierda (para generar esta figura se ha considerado  $\Delta^\circ = 2^\circ$ ). Queda claro mediante esta figura que existe un compromiso entre el tiempo total de irradiación y la capacidad de modulación del tratamiento. Debido a los límites mecánicos  $v_{\text{lám.}}$  y TD, y por extensión  $v_{\text{jaw}}$ , para aumentar el nivel de modulación es necesario permitir  $\Omega_G$  menores de  $6^\circ/\text{s}$ . Por ejemplo, si queremos una modulación mayor podemos permitir que la velocidad del *gantry* disminuya hasta  $2^\circ/\text{s}$  si es necesario, permitiendo que  $\Delta UM$  pueda tomar valores hasta  $5 \text{ UM}/^\circ$  y que sea posible un mayor  $\Delta L_{\text{máx}}$ , a expensas de un aumento de tiempo de la irradiación del tratamiento. Por tanto, estableciendo el valor de la  $\Omega_G$  mínima aceptable durante la irradiación, estamos comprometiendo el grado de modulación que nos puede dar como solución la planificación, limitando los valores permitidos para  $\Delta L$  y  $\Delta UM$ .

Aceptar velocidades muy bajas, dando una mayor libertad a la elección de los parámetros  $\Delta L_{\text{máx}}$  y  $\Delta UM_{\text{máx}}$  es análogo a aproximarse a una solución quasi-estática en algunos sectores de arco, y por tanto, parecerse a la técnica convencional de IMRT, lo que comprometería la ventaja de tiempo de irradiación asociado a la VMAT. Es más, en estas condiciones, la VMAT tendería a soluciones iguales o inferiores a las que puede aportar la técnica IMRT.

El sistema de *linac* Elekta VMAT Axesse utilizado para este trabajo, sólo permite tasas de dosis discretas, decrecientes en un factor de 2 (600, 300, 150, 75 y  $37.5 \text{ UM}/\text{min}$ , tasas de dosis nominales), aunque las últimas versiones de Elekta para VMAT permiten tasas de dosis variable de forma continua, tal como

sucede en los equipos Varian. Este hecho cambia el comportamiento de la  $\Omega_G$  en función de  $\Delta L_{\text{máx}}$  y  $\Delta UM$  (figura 2.21 derecha).

Si consideramos que el tiempo de rotación de *gantry* entre *CPs* consecutivos debe ser igual al tiempo de entrega de  $\Delta UM$ , conocido el incremento angular entre los *CPs*, y siempre que la velocidad de *gantry* no exceda de una velocidad máxima ( $\Omega_G^{\text{máx}} = 6^\circ/\text{s}$ ) (Boylan *et al.*, 2011), la velocidad de la cabeza del acelerador, queda como:

$$\Omega_G = \frac{\Delta^\circ}{\Delta UM / TD_{\text{bin}}} \leq \Omega_G^{\text{máx}} \quad (2.8)$$

Si  $\Omega_G$  superase  $\Omega_G^{\text{máx}}$ , la tasa de dosis discretizada en bins  $TD_{\text{bin}}$ , debería disminuir, y  $t_{\text{lám}}$  es mayor que el  $t_{\text{CP}}$  dado, por lo que la lámina no llegaría a su destino. Será posible entregar las UM y conformar las aberturas deseadas sólo cuando se cumpla que  $t_{\text{lám}} \leq t_{\text{CP}}$  (figura 2.21 derecha). Además, por esta discretización en la tasa existe una limitación para el sistema de Elekta utilizado de  $\Delta UM$  mínimo irradiable entre *CPs* consecutivos de  $0.1 \text{ UM}/^\circ$  (Kaurin *et al.*, 2012) para la irradiación dinámica. La tasa de dosis discreta presente en estos sistemas también provoca una oscilación de los valores de  $\Omega_G$ , que es totalmente dependiente de los valores que tome  $\Delta UM$  (figura 2.21), aunque en el intervalo de cambios de tasa la velocidad mínima que adquiere el *gantry* no será menor de  $3^\circ/\text{s}$ .

En tratamientos de VMAT aceptados tras su verificación experimental, la irradiación de un arco completo suele requerir menos de 3 minutos. De hecho, durante un tratamiento de VMAT no es frecuente encontrar valores de  $\Delta UM$  mayores de  $5 \text{ UM}/^\circ$ . Análogamente, en cuanto a  $\Delta L_{\text{máx}}$ , no es frecuente encontrar desplazamientos mayores de  $1 \text{ cm}/^\circ$ .



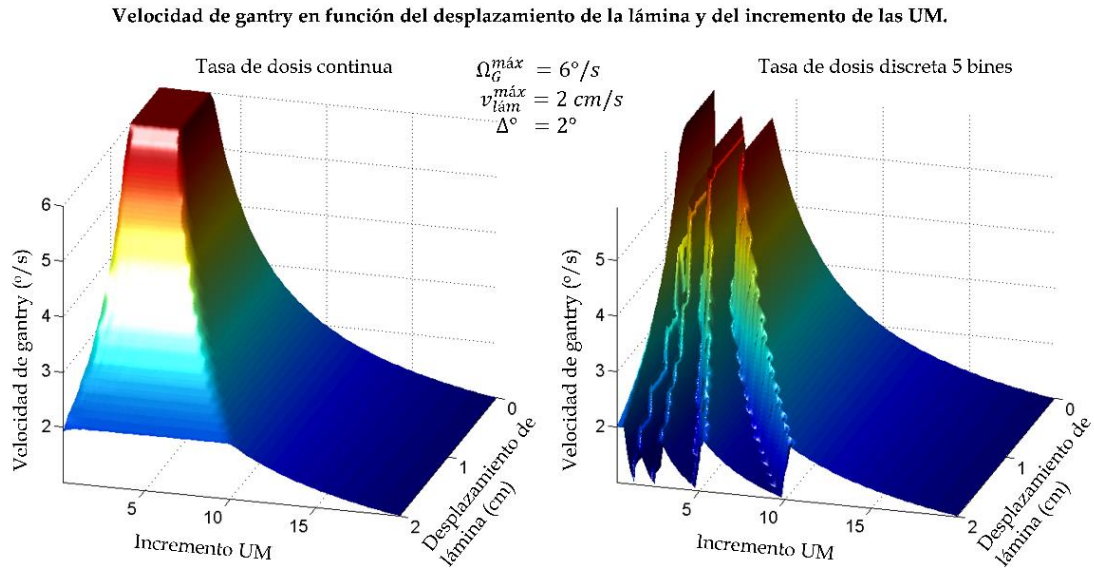


Figura 2.21 Relación entre la velocidad del *gantry* y los valores del desplazamiento máximo entre *CPs* de las láminas y el incremento de UM, separación angular entre *CPs* de  $2^\circ$  y velocidad de lámina  $2\text{cm/s}$ .

En nuestro planteamiento, durante la primera etapa, las aberturas de cada *CP* son establecidas y tras el cálculo de la dosis, en una segunda etapa, se optimizará las UM de cada uno de ellos. Debido a este flujo de trabajo, en primera instancia, consideramos una separación constante entre *CPs*,  $\Delta^\circ = \text{cte}$  (típicamente  $2^\circ$ ), lo que es equivalente a establecer en el secuenciador el número de niveles por sector, que está representado por una matriz **BM**. En la primera etapa, en el secuenciador del sinograma, establecemos un límite máximo para  $\Delta L_{m\acute{a}x}$ , y en la segunda, al optimizar, un límite máximo para  $\Delta UM$ . En cada planificación estos valores son seleccionables y dependiendo de su elección será posible obtener una mayor modulación a expensas de una irradiación más lenta. Cabe puntualizar que la elección del valor de  $\Delta^\circ$  no afectará a la planificación, pero sí facilitará las labores de verificación por MC, ya que

consideramos que este grano es lo suficientemente fino para representar el movimiento del sistema durante la irradiación y podrá tenerse en cuenta con suficiente detalle los efectos de la configuración del *linac* sobre la dosis. Además, en nuestro caso, es muy importante que el valor máximo de  $\Delta UM$  no sea muy elevado pues al establecer las geometrías en un proceso por separado, y no permitir modificación de las mismas, podría ocurrir que se anulasen demasiados segmentos y que se pasase de una VMAT a una irradiación de segmentos aislados en distintas angulaciones. Lo anterior es debido a que el establecimiento de una dosis de prescripción dada hace que el valor UM totales de un tratamiento, tras establecer los segmentos, quede determinado por el grado de modulación de la planificación. Inicialmente, si se desea que la  $\Omega_G = \Omega_G^{\text{máx}}$ , el movimiento de la lámina para  $\Delta^\circ = 2^\circ$ , deberá ser  $\Delta L_{\text{máx}} \leq 0.67$  cm. De esta manera, la  $\Omega_G$  entre CPs quedará establecida una vez que los  $\Delta UM$  hayan sido optimizados (figura 2.22), para una situación ideal continua. De esta forma, en nuestro caso discreto, nos aseguramos que durante la planificación  $3^\circ/\text{s} \leq \Omega_G \leq 6^\circ/\text{s}$ . Procurando un compromiso entre los segmentos propuestos y una modulación mínima aceptable, el esquema de restricciones mecánicas que se utilizaron durante este trabajo está presentado en la siguiente tabla (tabla 2.4).

Tabla 2.4 Restricciones mecánicas establecidas durante la planificación. Los sombreados naranja y verde corresponden a las restricciones seleccionadas durante las etapas de secuenciación y de optimización, respectivamente. Los valores en cm son sobre el isocentro.

$\Omega_G^{\text{máx}}$ ( $^\circ/\text{s}$ )	$v_{\text{lám}}^{\text{máx}}$ (cm/s)	$\Delta L_{\text{máx}}^{\text{máx}}$ (cm)	$TD_{\text{bin}}^{\text{máx}}$ (UM/min)	$\Delta UM_{\text{máx}}$ (UM)	$\Omega_G^{\text{mín}}$ ( $^\circ/\text{s}$ )
6	2	0.67	600	5	4

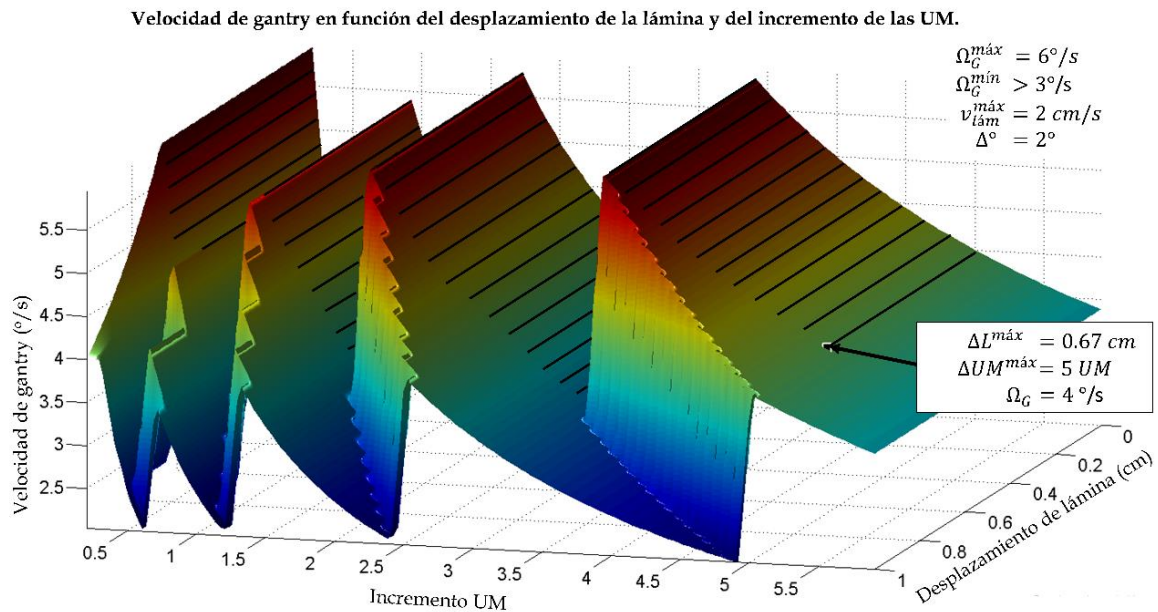


Figura 2.22 Relación entre la velocidad del *gantry* y los valores del desplazamiento máximo entre CPs de las láminas y el incremento de UM, separación angular entre CPs de  $2^\circ$  y velocidad de lámina 2cm/s. La región rayada representa los valores permitidos para  $\Delta L_{\text{max}}$  y  $\Delta UM$ .

Como acabamos de comentar, la velocidad del *gantry*,  $\Omega_G$ , está principalmente condicionada por el  $\Delta UM$  entre CPs de la solución. Una vez establecidos los  $\Delta UM$ , la  $\Omega_G$  se encontrará en el rango de 3-6  $^\circ/\text{s}$  para cualquier valor del desplazamiento de las láminas,  $\Delta L_{\text{máx}}$ , dentro del intervalo en el que estamos trabajando. Este esquema de planificación presenta la limitación de no poder calcular el tiempo de irradiación exacto hasta no haber finalizado todo el proceso de planificación, aunque al establecer un límite de UM mínimas en el optimizado de los pesos, podemos estimar que la  $\Omega_G$  se encuentra siempre dentro de un intervalo y, por tanto, calcular un tiempo de irradiación máximo.

Para este fin se modificó el secuenciador original, de manera que admitiese los mapas de sinogramas, de los que hablaremos a continuación, y se condicionó la elección de la posición de la lámina para satisfacer la conectividad dada por los parámetros anteriores entre aberturas consecutivas. La entrada en

el secuenciador, como ya se ha comentado es una matriz formada por las vistas de cada lámina en cada posición, como si de un 'mapa de fluencias' se tratase. Cada mapa es representativo de un sector que se subdividirá en un número predeterminado de aberturas hasta llegar a las 180 aberturas distribuidas cada 2°. La función objetivo del secuenciador original no ha sido modificada, así como el algoritmo de búsqueda de mínimo (*simulated annealing*) también se ha conservado.

### 2.2.2.1 Sinograma

Existe una cierta analogía entre la reconstrucción de las densidades de los tejidos en el paciente a partir de un número de proyecciones de rayos X que han atravesado el tejido y encontrar las intensidades de un número de haces desde distintos ángulos alrededor del paciente a partir de la distribución de dosis deseada en el paciente. Esto último parece el problema inverso del anterior. Este tipo de analogía no es algo nuevo en la terapia de arco, ya que se han realizado aplicaciones de métodos utilizados para reconstrucción de imágenes CT en planificación inversa de IMRT (Bortfeld *et al.*, 1990). Parece pues tener sentido que pensemos en sinogramas cuando tratamos con un movimiento dinámico del giro del *gantry*.

En las técnicas actuales de intensidad modulada, en dinámica, la visión de los vóxeles desde el MLC describe una línea continua y sinusoidal debido al carácter rotacional de la técnica (figura 2.23 izquierda y central). Si las láminas han de acompañar de alguna manera a los vóxeles del CT, el movimiento de éstas puede ser descrito también mediante un sinograma que estará englobado en el anterior. La suavidad en el movimiento descrito por las mismas mientras

satisfacen las limitaciones mecánicas del acelerador con una variación suave en UM serán características representativas de una buena planificación, en la que lo planificado debería coincidir de manera fehaciente con lo irradiado (Bedford, 2013). Un ejemplo de esta aproximación son las soluciones dadas por Mónaco™ (figura 2.23 derecha) donde se observa, sobre la proyección de los vóxeles del fantoma, el barrido de una lámina siguiendo el sinograma.

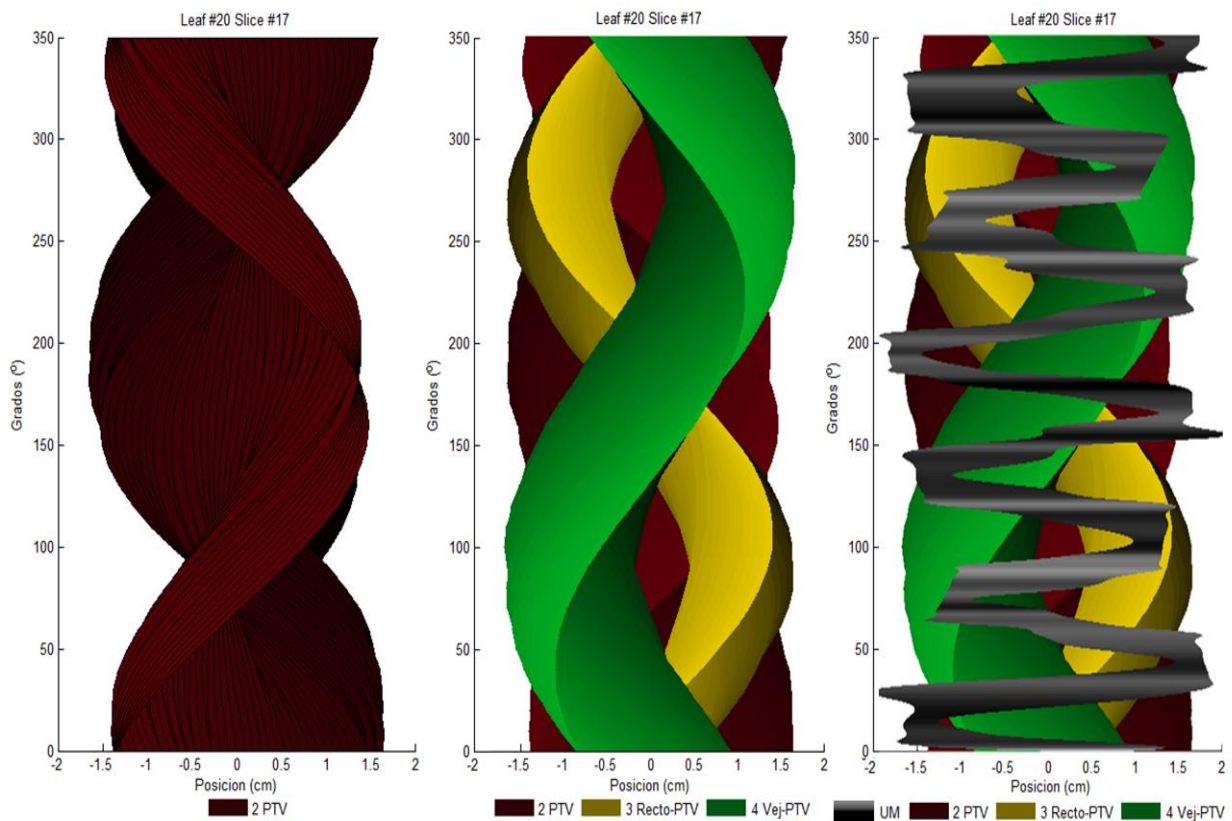


Figura 2.23 Trayectorias del centro de los vóxeles situados en el contorno de un volumen de interés de un corte axial que coincide con una lámina central escalados a la altura del centro del MLC. Las líneas corresponden a la proyección de la trayectoria de un vóxel. En la tercera figura se representa junto con el sinograma de los vóxeles, el sinograma de las láminas y UM de una planificación para este CT realizada con el planificador comercial Monaco™.

De manera general, podemos partir de que, el error en dosis resultante de aberturas que son realizadas separadas varios grados de la incidencia en la que fueron planificadas, es muy pequeño (Crooks *et al.*, 2003; Tang *et al.*, 2007). En el caso de la planificación dinámica, hemos optado por utilizar las matrices **BM** obtenidas anteriormente, y crear mapas de sinogramas por cada par de láminas (pseudo-sinogramas), representando en una dimensión el número del sector,  $N_{sec}$ , y en la otra, la posición de la lámina en la bancada (figura 2.24). Estos pseudo-sinogramas serán secuenciados cumpliendo las restricciones mecánicas establecidas durante la planificación (tabla 2.4), ya que consideraremos realizar el tratamiento dentro de un tiempo clínico aceptable.

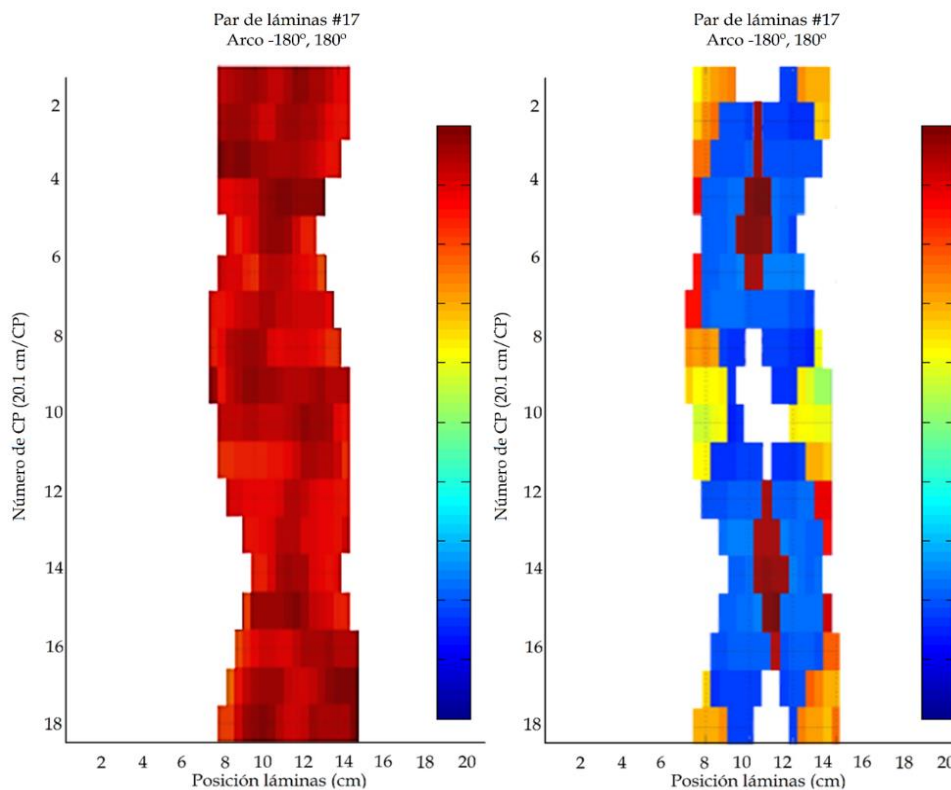


Figura 2.24 Sinogramas formados a partir de las matrices BM para un caso de próstata con diferentes parámetros en BIOMAP. En la izquierda no se consideran los órganos de riesgo; en la derecha, los órganos de riesgo son considerados con una tolerancia media y no se diferencia si el órgano está delante o detrás. La barra de color representa el valor de la fluencia como suma de CPs (rojo intenso, fluencia máxima y azul intenso, fluencia nula).



La etapa de la secuenciación consistirá en convertir estos mapas, MB idealizados, en una secuencia de aberturas del MLC a lo largo de un único arco de  $N_{\text{sec}} \cdot \Delta_{\text{sec}}$ . Dividimos el arco en  $N_{\text{sec}}$  segmentos de arco de igual tamaño, de manera que los ángulos de los sectores están en el centro de cada sector. Para cada segmento de arco de longitud angular  $\Delta_{\text{sec}}$  determinamos, mediante el secuenciador, qué ángulo es el mejor para que la lámina se posicione en un lugar u otro. Haciendo esto, el patrón de importancia de un ángulo dado se reparte en campos de diferentes formas originados en distintas posiciones angulares dentro del intervalo correspondiente a ese sector. Es al considerar el orden de las formas cuándo tendremos en cuenta la interconectividad de las posiciones de las láminas. La interconectividad debe realizar una transición suave de la posición de las láminas a medida que el *gantry* gira a lo largo del arco. Supondremos que no existen limitaciones con respecto a la posición de un par de láminas con otro par, interdigitación y *overtravelling*. En el caso del acelerador Axesse estudiado para la técnica VMAT, esta circunstancia se cumple.

Para mantener la cobertura de las posiciones resultantes, las aberturas pueden ser ajustadas corrigiendo su posición en función de la desviación angular con respecto al ángulo en la que fueron obtenidas. Las láminas de la bancada que se mueve en sentido del *gantry* deberá ser corregida alejándose del eje *in-plane* del MLC (bancada A derecha considerando el colimador a  $0^\circ$ ) y las láminas de la otra bancada se corrigen acercando su posición al eje central en *in-plane* del MLC (figura 2.25). Aplicando las relaciones trigonométricas necesarias a partir de la figura podemos llegar a las siguientes expresiones:

$$\text{Bancada derecha del MLC (bancada A): } x + \Delta x = \text{SAD} \frac{x \cos \theta}{\text{SAD} - x \sin \theta} \quad (2.9)$$

$$\text{Bancada izquierda del MLC (bancada B): } x - \Delta x = \text{SAD} \frac{x \cos \theta}{\text{SAD} + x \sin \theta} \quad (2.10)$$

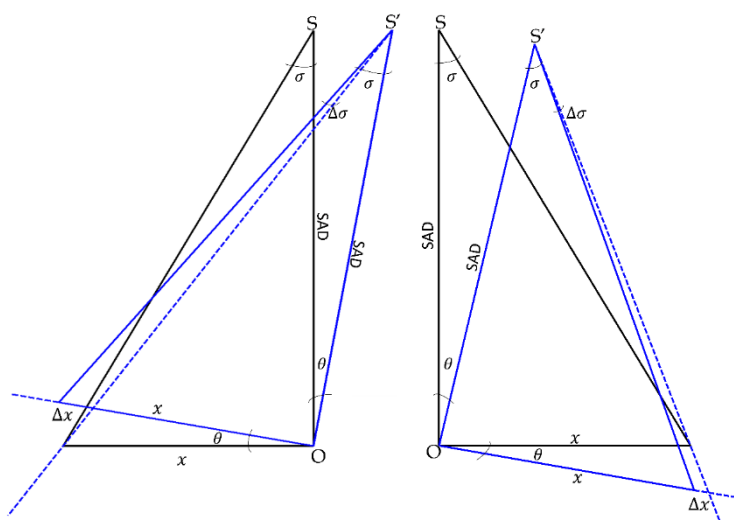


Figura 2.25 Descripción geométrica para el ajuste de la posición de las láminas debido a la rotación del *gantry* en sentido contrario a las agujas del reloj. Se presentan las situaciones de las bancadas izquierda y derecha, a la izquierda y derecha de la figura, respectivamente.

No obstante, este ajuste no aportará una mejora significativa a la planificación (Wang *et al.*, 2008) y no fue tomado en cuenta, aunque es una implementación sencilla relacionada con la salida final proporcionada por el secuenciador.

Aquí, consideraremos, como debe moverse cada par de láminas por separado. Para cada una de las incidencias seleccionadas (típicamente,  $N_{\text{sec}} = 18 - 36$  sectores, separados  $\Delta_{\text{sec}}^\circ = 20$  o  $10^\circ$ ) se obtendrán un número preestablecido de CPs finales (según los parámetros del secuenciador), que serán repartidos de manera equidistante cada  $2^\circ$  (con un total de 180 CPs o aberturas propuestas).

De esta manera partiremos inicialmente de un número de **BM** menor que el número de aberturas propuestas tras la secuenciación. Estos sinogramas



resultantes representan las regiones de importancia, o las que mayor fluencia deben presentar en relación a las otras (áreas rojizas, figura 2.24). Es durante la secuenciación que las distintas importancias de estos sectores deben quedar representadas al repartir cada sector en diversas aberturas ordenadas en las angulaciones vecinas. Si consideramos un solo arco para solucionar cualquier sinograma que nos planteemos, aparece una limitación clara tan sólo por el hecho del movimiento continuo.

Suponiendo un sistema ideal y obviando las restricciones mecánicas, según el trabajo de Bortfeld y Webb (Bortfeld and Webb, 2009), en el que se considera una disposición de un OAR circular rodeado de forma excéntrica por un *target* también circular (asemejando la relación espacial entre el recto y el PTV en una localización de próstata), y presentando una concavidad en el *target* debida al OAR, se pone de manifiesto que al proteger totalmente el OAR, la única posibilidad es que mientras una bancada se encarga de la modulación la otra protege. La consecuencia es que el patrón de fluencia se aleja de la solución ideal (teórica), corriendo el riesgo de quedar atrapadas en mínimos locales lejos de un verdadero mínimo global. Para solucionar el problema sin atravesar el OAR serían necesarios dos arcos y aun así la fluencia estaría alejada de la ideal. Así el sinograma izquierdo de la figura 2.24, tendría una solución directa, mientras que en la figura derecha serían necesarios al menos dos arcos si nuestro objetivo fuese proteger al máximo las regiones centrales en color blanco.

Llegados a este punto, cabe decir que el comportamiento del secuenciador sobre estos mapas es crucial, especialmente si se pretende hacer la planificación en un solo arco. Y debido a la imposibilidad de satisfacer el mapa inicial completamente, el secuenciador que hemos diseñado será incapaz de dar

una solución aceptable cuando existan regiones de baja importancia rodeadas de regiones de importancia relativamente más altas, ya que se generarán “islas” de abertura, imposible de acometer de manera dinámica. El resultado es que se optará por una de estas “islas”, creando heterogeneidades en el *target* insalvables en nuestro proceso de optimización (figura 2.26), ya que la modificación de la forma de las aberturas en la etapa de optimización de los pesos no es posible.

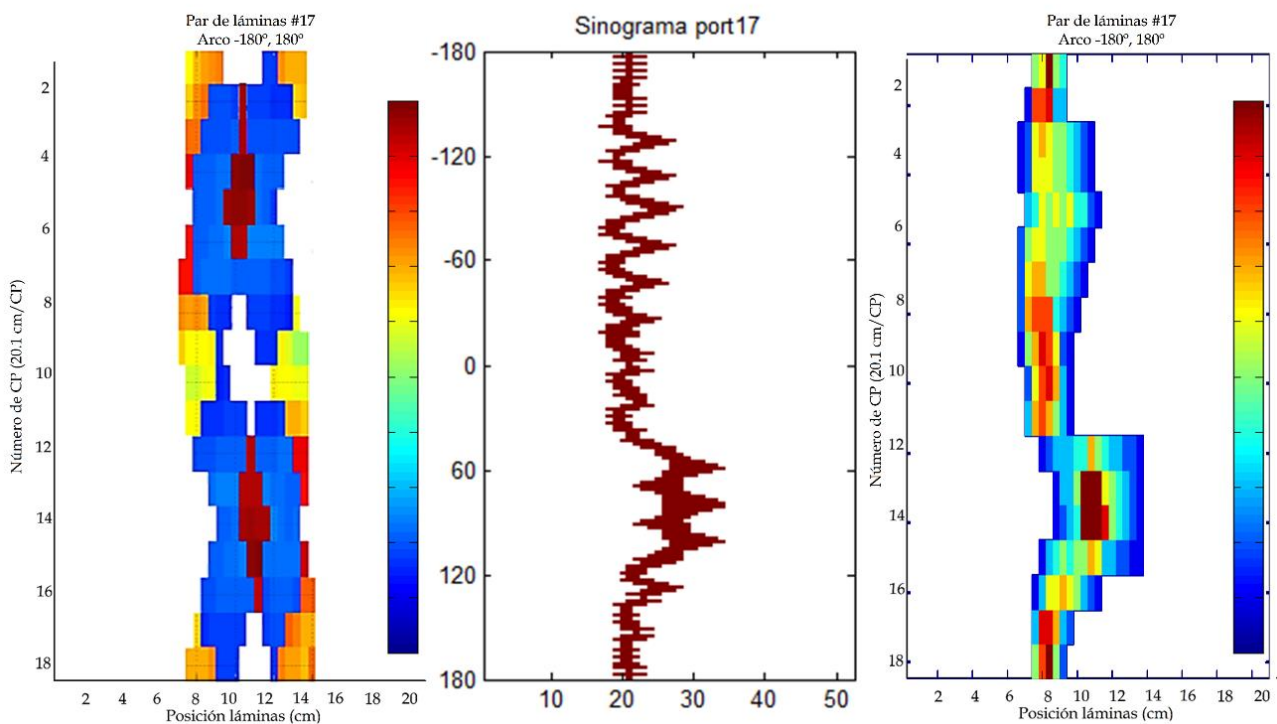


Figura 2.26 De izquierda a derecha se presentan los sinogramas inicial, secuenciado y suma por sector inicial, correspondientes a una lámina del MLC. Los valores en el eje de abscisas son las posiciones de las láminas escaladas a 100 cm de la fuente. Se observa que, una secuenciación simple conduce a la cobertura selectiva de una sola de las ramas del problema.

Una primera aproximación fue forzar a que en un sector no hubiese modulación (introducción de abiertos desde el algoritmo BIOMAP), para que no faltaran aberturas globales del BEV que cubrieran en su conjunto todas las

posibles “islas”. Sin embargo, a pesar de cambiar el comportamiento y mejorar la cobertura, el efecto colateral era limitar la posible modulación mediante las geometrías.

Para evitar la poca movilidad de las láminas cuando se entrega al secuenciador el pseudo-sinograma simplemente a partir de la matriz **BM**, se introduce un barrido forzado del mismo (*sweeping-window*), es decir, se obliga a que ambas bancadas se muevan durante un intervalo angular abriéndose y otras cerrándose favoreciendo en cada secuencia de apertura-cierre el movimiento de una de las bancadas (Cameron, 2005). Este método es utilizado, entre otras soluciones, por Monaco™ y podemos observar esta tendencia en la solución final de sus planificaciones, por ejemplo en la parte derecha de la figura 2.23. A pesar de existir restricciones a los OARs estos son irradiados por el barrido de las aberturas planificadas que recorren el *target* de lado a lado. Esta parece ser una buena aproximación para resolver el problema de modulación en un solo arco, conviniendo que la modulación en más de un arco sigue una filosofía parecida a la de la IMRT, esto es, utilizar el mismo lugar en múltiples ocasiones para modular la fluencia.

Una vez aplicado este movimiento de barrido a las aberturas iniciales el secuenciador devolverá las distintas posiciones posibles de las nuevas aberturas generadas, ordenadas de manera que se conserve la conectividad geométrica de las láminas, considerando una velocidad de giro de *gantry* máxima.

### 2.2.2.2 *Sweeping-window*

Como ya hemos visto en el apartado anterior, es posible secuenciar las matrices **BM** que proporciona el algoritmo BIOMAP directamente, pero como ya se ha discutido, las soluciones obtenidas no asegurarán en todos los casos la cobertura al *target*, a la vez que se considere el blindaje de los OARs. Estas soluciones serán dependientes de la tolerancia y proyección de los OARs con respecto al *target*, e incluso de la morfología del propio PTV, a pesar de que la orientación del colimador sea la más ventajosa para resolver el problema. Un método como solución de partida es utilizar el *sweeping-window* (ventana de barrido) para ayudar a la etapa de secuenciación a encontrar aberturas que finalmente ofrezcan una solución adecuada a cada plan. Este tipo de barrido guarda similitudes a un *sliding-windows*, pero aplicado durante el giro del *gantry*, lo que lo hace más complejo.

Para este trabajo, nos hemos basado en el algoritmo descrito por Cameron (Cameron, 2005) para establecer el pseudo-sinograma de partida, que será una de las entradas del secuenciador. Las siguientes expresiones aparecen en el artículo citado anteriormente (Cameron, 2005); nos tomamos la libertad de presentarlas aquí, ya que las hemos implementado en Matlab™ para el propósito de resolver VMAT con CARMEN.

Las posiciones más extremas en la matriz **BM** se escogen como las posiciones de las láminas en cada CP; las aberturas se abrirán y cerrarán, desplazándose de un lado al otro de la proyección del *target* durante la rotación del *gantry* (figura 2.27 izquierda).

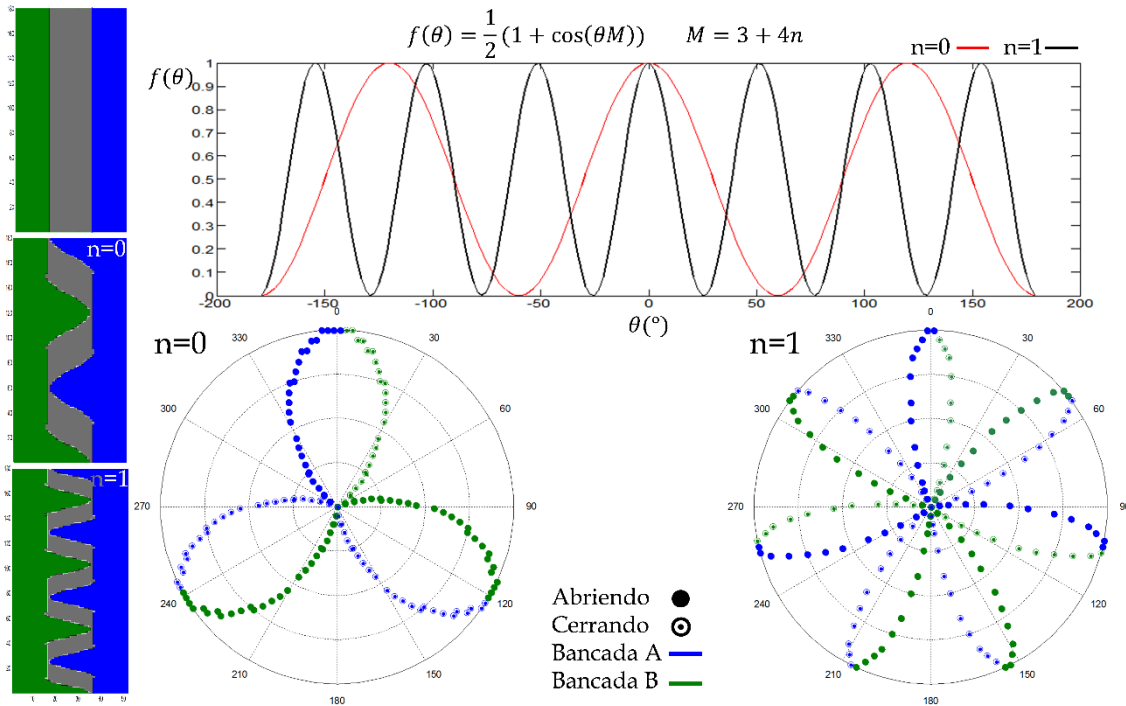


Figura 2.27 Representación del movimiento de abertura y cierre aplicado a cada bancada sobre el sinograma de un par de láminas. En la columna derecha se muestra el efecto del parámetro  $n$  sobre el sinograma correspondiente a una esfera centrada en el isocentro.

Llamaremos  $M$  al número de veces que las aberturas se abrirán y cerrarán durante una rotación del *gantry* de  $2\pi$ . Cada evento de cierre/abertura será de uno de los dos tipos siguientes:

- i) Las posiciones de las láminas de la bancada derecha (A), decrece en busca de las láminas de la bancada izquierda (B), y posteriormente tras una rotación  $\Delta\theta/2$ , cambian el sentido para volver a coincidir con la posición de abertura máxima, con una rotación final de  $\Delta\theta$ . Observando la figura 2.27 queda claro que el valor de  $\Delta\theta$  depende del valor de  $M$ , siendo por ejemplo para  $M = 7$ ,  $\Delta\theta \cong 33^\circ$ .
- ii) Las posiciones de las láminas de la bancada B se modifican hasta encontrar las láminas de la bancada A, cerrando la abertura tras  $\Delta\theta/2$ ,

y posteriormente regresa su posición hasta volver a estar totalmente abierta.

De esta forma se alterna el movimiento de cada bancada, con un movimiento de cierre A - apertura A, cierre B - apertura B,... (figura 2.27, izquierda). Pero este vaivén generará una distribución parcial del PTV. Así, para disminuir este efecto, hemos de asegurar, para casi todas las angulaciones, la complementariedad de aberturas, es decir, que en la posición opuesta ( $\theta + \pi$ ) se irradie el resto de PTV que se ha dejado de irradiar debido al barrido en la posición  $\theta$ . Por ejemplo, supongamos que la bancada A se acerca hacia la bancada B en el giro hasta  $\theta + \Delta\theta$ , nos gustaría que las aberturas opuestas fuesen complementarias, por tanto, la bancada B debería estar parada en  $\theta + \pi$  y la bancada A ir alejándose de la B a medida que el *gantry* rotase hasta  $\theta + \pi + \Delta\theta$ , tal como podemos ver en la parte izquierda e inferior de la figura 2.27. Para ello, el número de barridos (M) deberá ser impar, es decir, si las láminas están cerrándose y abriéndose conforme a la secuencia de fases anterior, en la mitad del arco debe terminarse con las fases 3, 7, 11... (cerrando la bancada B), y en un arco habrá  $M = 3 + 4n$  eventos, cierre-abertura, para satisfacer la condición de complementariedad. Cuanto mayor sea el valor de M mayor será el número de barridos, y más rápido deberán moverse las láminas para conseguir realizarlos, lo que implica el riesgo de violar las restricciones mecánicas de la máquina, o más bien de frenar el *gantry*.

Una vez establecido el número de barridos, se busca la anchura de la ventana en cada angulación. Para ello, utilizamos una función simétrica y periódica que es función del ángulo del *gantry*, que multiplicará a cada valor de la anchura del *gap* entre el par de láminas opuestas  $m$  en el ángulo  $\theta_1$ ,  $G_{1m} =$

$a_{lm} - b_{lm}$  ( $a_{lm}$  y  $b_{lm}$  son las posiciones de la lámina  $m$  en el ángulo  $l$  de la bancada derecha (A) e izquierda (B), respectivamente).

La función periódica de la figura 2.27 superior central, que oscila entre los valores 0 y 1,  $M$  veces en el intervalo  $[0, 2\pi]$  es:  $f(\theta_l) = \frac{1}{2}(1 + \cos(M\theta_l))$ ,

Reemplazaremos los valores del *gap* por:

$$G_{lm}^{SW} = f(\theta_l)G_{lm}, \quad m = 1, \dots, N_L, \quad l = 1, \dots, N_L \quad (2.11)$$

para alterar las posiciones en las bancadas A y B de una manera apropiada.

Si  $\theta_l$  corresponde a una fase en la que debe alterarse la bancada A, sustituiremos los valores de las posiciones de las láminas por:

$$a_{lm}^{SW} = b_{lm} + G_{lm}^{SW}, \quad m = 1, \dots, N_L, \quad l = 1, \dots, N_L \quad (2.12)$$

mientras que las posiciones de la bancada B permanecerán igual.

Si  $\theta_l$  corresponde a una fase en la que debe alterarse la bancada B, sustituiremos los valores de las posiciones de las láminas en B por:

$$b_{lm}^{SW} = a_{lm} - G_{lm}^{SW}, \quad m = 1, \dots, N_L, \quad l = 1, \dots, N_L \quad (2.13)$$

Este barrido presenta un problema para el cierre completo de la ventana. Esto lo evitaremos artificialmente estableciendo un valor de *gap* mínimo, para no producir aberturas muy estrechas que carezcan de sentido. El movimiento propuesto de las láminas deberá cumplir las restricciones mecánicas, a la vez que realice un barrido de la proyección del *target*.

Para aclarar la necesidad de la aplicación de la aproximación de *sweeping-window*, presentamos un ejemplo ilustrativo de un caso de lecho prostático. Para la planificación de este caso, inicialmente se escogieron 18 sectores repartidos en un arco desde  $-180^\circ$  a  $180^\circ$ , para resolver el caso mediante VMAT. En la figura 2.28 se muestra la proyección de las distintas estructuras implicadas en la planificación: PTV en los colores rojizos, recto en color amarillo y vejiga en color

celeste. Las distintas gradaciones en cada color están relacionadas con el espesor atravesado hasta la salida de las estructuras. Se han obviado las estructuras correspondientes a las cabezas femorales debido al carácter volumétrico de la técnica, ya que será posible sortearlas y no sobrepasar el criterio de dosis establecido para las mismas.

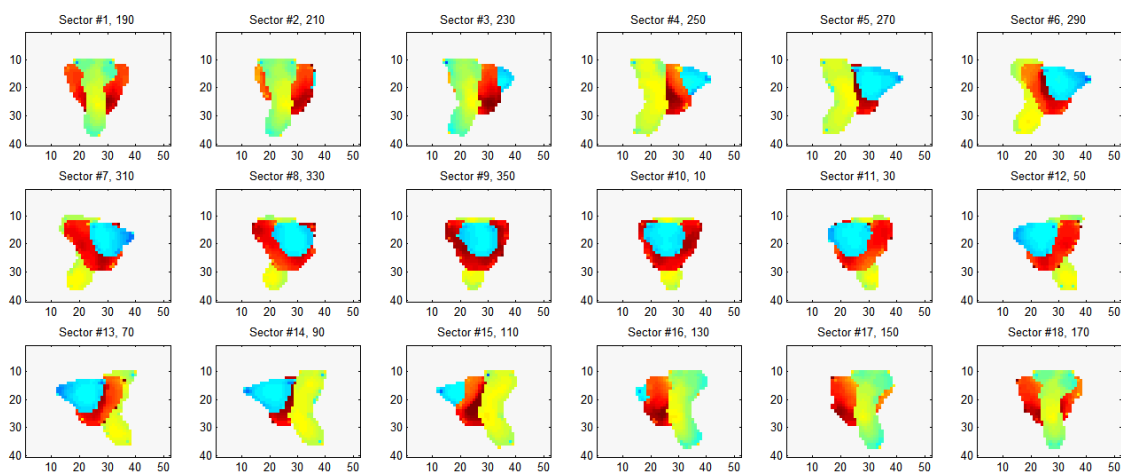


Figura 2.28. Visión del problema según el haz desde la fuente para cada uno de los sectores establecidos al inicio de la planificación.

A partir de la propia geometría del target (figura 2.29), obviando los órganos de riesgo, el uso de *sweeping-window* parece favorable para encontrar unas aberturas que proporcionen los grados de libertad necesarios para poder asegurar la cobertura. Su BEV presenta una clara concavidad, ya que divide el volumen en dos ramas en la parte superior de cada uno de los mapas. Esta discontinuidad anatómica no hace posible abarcar todo el *target* con una única abertura, a no ser que giremos el colimador  $90^\circ$ . Aprovechamos esta situación para estudiar el efecto de la aplicación de *sweeping* sobre la propuesta de aberturas.



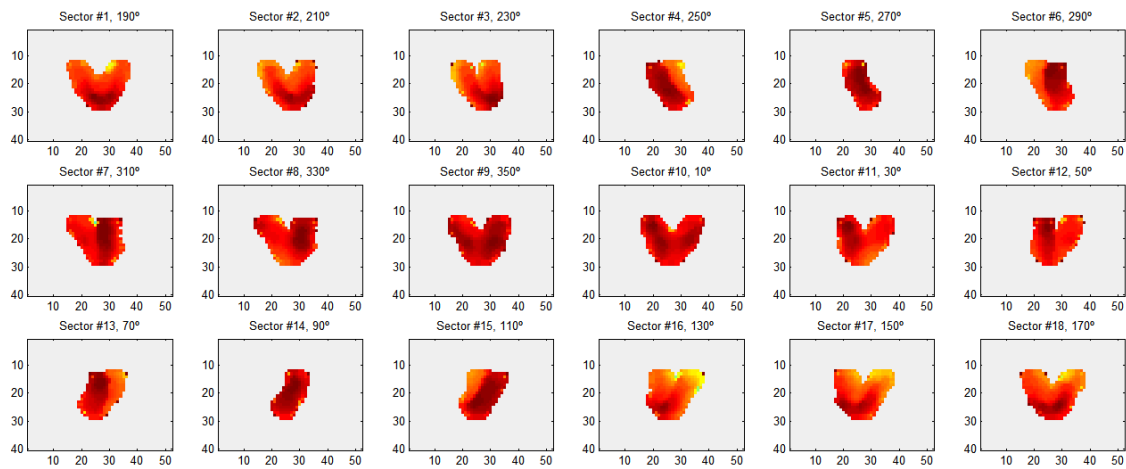


Figura 2.29. BEV de la estructura PTV para el caso de lecho prostático.

Imaginemos tres aproximaciones ideales capaces de dar cobertura al PTV, con el colimador a  $0^\circ$ , esto es, con el movimiento de las láminas en la dirección en que el *target* presenta dos regiones.

- Primera aproximación. Las proyecciones de los BEVs se han dividido de forma automática en dos trozos, en aquellas incidencias donde es necesario, para conformar la abertura completa (figura 2.30). Se ha utilizado un código de color para distinguir una abertura de la otra, con el fin de facilitar la visualización de cada abertura. Obviamente, en esta primera aproximación, para lograr la cobertura, el *gantry* debería detenerse en aquellas incidencias con dos segmentos. Esto no sería directamente aplicable a una VMAT en un único arco.

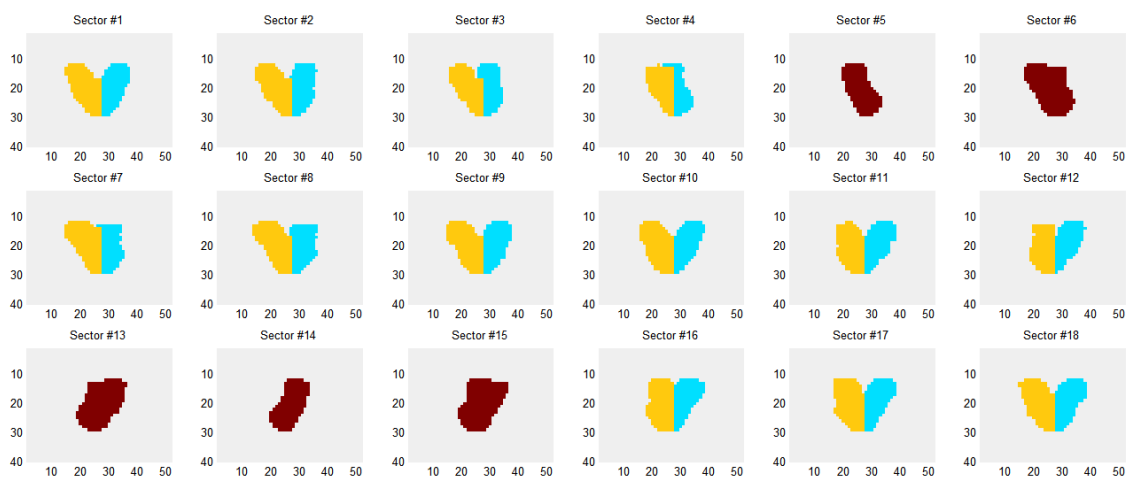


Figura 2.30. Aberturas resultantes de dividir automáticamente los BEVs según la primera aproximación, para obtener una cobertura ideal con las láminas moviéndose en dirección transversal. Los colores se han utilizado para representar los diferentes segmentos generados.

- Segunda aproximación. Con el fin de generar unos segmentos aplicables a la dinámica de VMAT, optamos ahora por utilizar el secuenciador directamente sobre los mapas de proyección correspondientes al BEV para cada sector. Cumpliendo los criterios establecidos de restricción mecánica de movimiento de las láminas, el secuenciador no podrá dar solución a dos regiones separadas en una misma angulación. No obstante, dentro de un mismo sector (en este ejemplo,  $20^\circ$ ) podría dar tiempo a realizar las dos aberturas necesarias en diferentes ángulos. Como nuestro objetivo es ilustrativo, establecemos la restricción mecánica correspondiente a velocidad máxima de lámina (0.4 cm sobre isocentro por grado). Los mapas obtenidos tras la secuenciación se muestran en (figura 2.31). Podemos observar que la fluencia total de los mismos resulta bastante homogénea en la mayoría de los sectores.

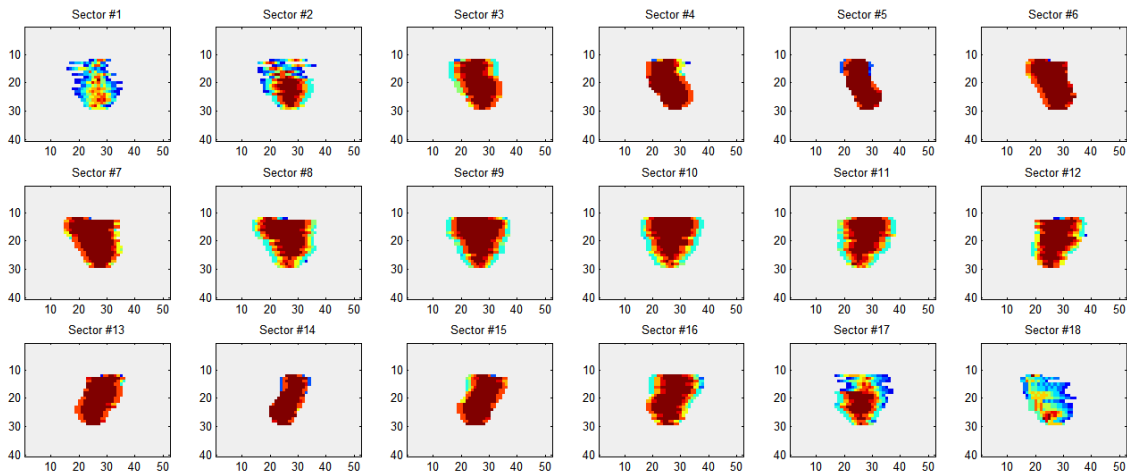


Figura 2.31. Mapas de “fluencia” tras la secuenciación realizada según la segunda aproximación, para obtener una cobertura ideal con las láminas moviéndose en dirección transversal.

A diferencia de lo visto en la primera aproximación, ya no es posible abarcar la visión completa del *target* en un único sector. El secuenciador no logra diferenciar satisfactoriamente las dos ramas del PTV. Como podemos observar, en la figura 2.32, los segmentos tienden a solaparse (recordemos que la entrega es dinámica) y se reparten de manera desordenada para lograr una “fluencia” casi homogénea, en la mayoría de los sectores. Aunque la cobertura del PTV podría lograrse, difícilmente cabrían posiciones de láminas capaces de considerar la protección a los OARs. Al incorporar aberturas relativas al blindaje se perdería la homogeneidad en los mapas de fluencia de la figura 2.31.

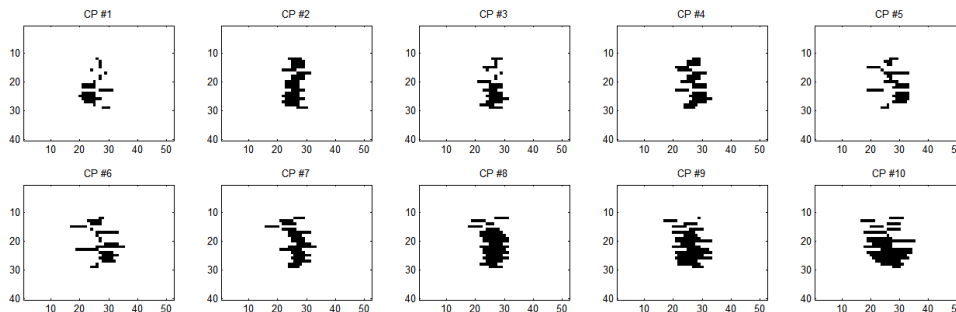


Figura 2.32 Segmentos obtenidos tras la secuenciación para el primer sector.

- Tercera aproximación. Aplicamos la técnica *sweeping-windows* formulada para este trabajo a los mapas de proyección del BEV en cada sector. Con esto, se trata de hacer posible un reparto espacial de la cobertura del PTV. El resultado son los mapas objetivo, *inputs* para la secuenciación. La abertura mínima, en este caso, se estableció en 0.4 cm sobre el isocentro. El resultado es, en la mayoría de las visiones, un mapa de fluencia no uniforme, pero repartido en la dirección de movimiento de la lámina, lo que permitirá incorporar consideraciones acerca de los OARs (figura 2.33). Con esta aproximación, las aberturas aparecen menos desordenadas y describen un movimiento de lado a lado de la proyección del PTV (figura 2.34), en armonía con el movimiento del *gantry*.

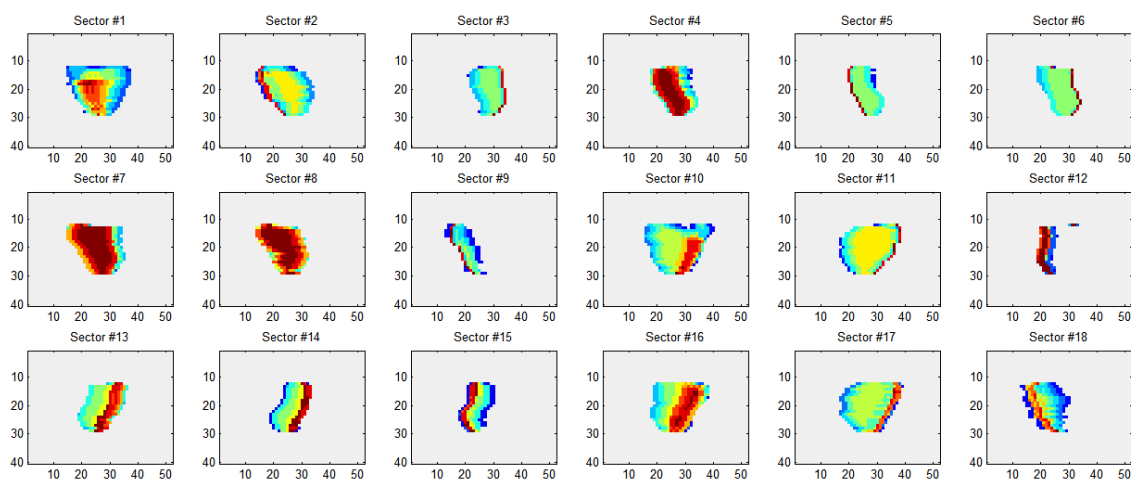


Figura 2.33. Mapas de importancia tras aplicar *sweeping-windows*, para obtener una cobertura ideal con las láminas moviéndose en dirección transversal.

A pesar de esta división ordenada del problema que nos permite repartir la visión del *target* a lo largo del arco, la heterogeneidad que implicará añadir la consideración de protección a los OARs introduce una limitación en nuestra aproximación basada en la imagen. A diferencia de lo que sucede cuando se

trata de planificación inversa basada en *beamlets* con cálculo de dosis, en nuestra aproximación BIOMAP no hemos considerado, hasta el momento, la influencia de cada una de las aberturas sobre el conjunto global. No obstante, la aproximación basada en la imagen puede seguir siendo válida siempre que podamos realizar una consideración global del problema.

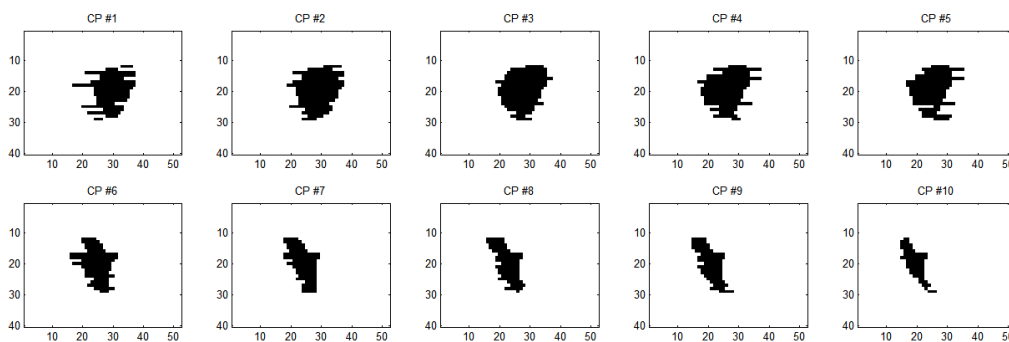


Figura 2.34 Segmentos correspondientes al primer sector con aplicación de *sweeping-windows*.

### 2.2.2.3 Algoritmo BIOMAP-3D

El esquema descrito en las secciones anteriores ha presentado la posibilidad de realizar planificaciones, a partir del uso exclusivo de la imagen, que cumplieran los criterios físicos de aceptabilidad (Ureba *et al.*, 2014). Sin embargo, estas planificaciones en situaciones complejas pueden estar limitadas por la ausencia de información sobre la influencia de los haces sobre la región de tratamiento, ya que la generación de aberturas se ha realizado, hasta el momento, de manera independiente entre las distintas incidencias. Esta consideración sí es implementada en la aproximación de planificación inversa basada en *beamlets* de dosis previos y, sin duda, supone una ventaja clara en la gestión de regiones frías y calientes durante el proceso de optimización. Para superar esta limitación en nuestro modelo directo basado en la imagen, sería

deseable modificar las aberturas existentes o añadir nuevas aberturas a partir de la puesta en común de aquellas generadas a partir de BIOMAP.

Para este fin, utilizamos una herramienta que fue diseñada con la finalidad de evaluar si las aberturas propuestas tras la secuenciación de BIOMAP eran suficientes para conformar el PTV antes de simular los segmentos para el cálculo de la dosis. Manteniendo nuestra hipótesis de que la imagen puede darnos la información necesaria, creamos un histograma de visualización, LVH (del inglés, *Light-Volume Histogram*), en analogía con el tradicional DVH (figura 2.35). Así, fue necesario calcular el número de visualizaciones o intersecciones de cada una de las vistas o BEVs que se dan sobre las estructuras implicadas en la planificación. Esta herramienta además permite evaluar los posibles grados de libertad previos para realizar concavidades en las distribuciones de isóneas de valores de intersección, y observar qué posibilidad de separación habrá previa al pesado entre las curvas correspondientes a PTV y los OARs (figura 2.35).

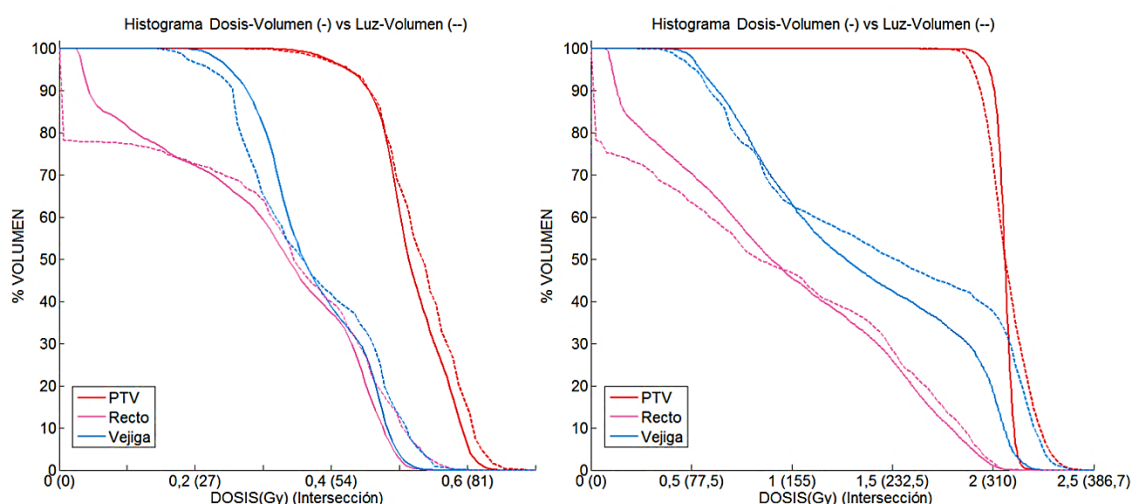


Figura 2.35. Comparativa de histogramas de dosis frente a intersecciones de visualización para un mismo conjunto de aberturas con pesos unidad (izquierda) y pesos optimizados en dosis (derecha).

Como era de esperar, las heterogeneidades disminuyen gracias a que la contribución de las aberturas depende del tejido atravesado en el caso de la dosis. Las aberturas no se solapan con la misma intensidad cuando consideramos dosis que cuando se trata de intersecciones. Sin embargo, para estimar la falta de complementariedad a las aberturas que evitan los OARs, este método aporta una información suficiente para evaluar dichas aberturas propuestas inicialmente. Hemos observado que los LVHs iniciales antes de optimizar deben presentar una cobertura mínima para conseguir una posterior solución aceptable. Por ello, es posible a partir del LVH inicial estimar si el conjunto de aberturas propuesto será suficiente. Si no se cumple una cobertura mínima, ésta no se conseguirá tras la optimización ya que este hecho es consecuencia de que no existen suficientes aberturas capaces de recubrir el *target*, consecuencia de que el problema no se ha considerado correctamente.

Con esta herramienta podemos crear nuevas aberturas que complementen las aberturas generadas a partir del algoritmo BIOMAP original (figura 2.36). A esta extensión la llamamos BIOMAP-3D, porque tras proponer el conjunto de aberturas inicial al modo descrito en el apartado 2.2.1.1, se distribuyen espacialmente y se estima el valor de las intersecciones de los haces dentro del volumen de interés, para así generar las nuevas aberturas complementarias para conseguir una mayor homogeneidad y recubrimiento. Como podemos observar en la figura 2.36, para un conjunto inicial de aberturas dadas, existen regiones de bajos valores de intersección dentro del PTV que pueden ser debidas a una sobre consideración de las otras regiones o una falta de cobertura debida al blindaje de los OARs.

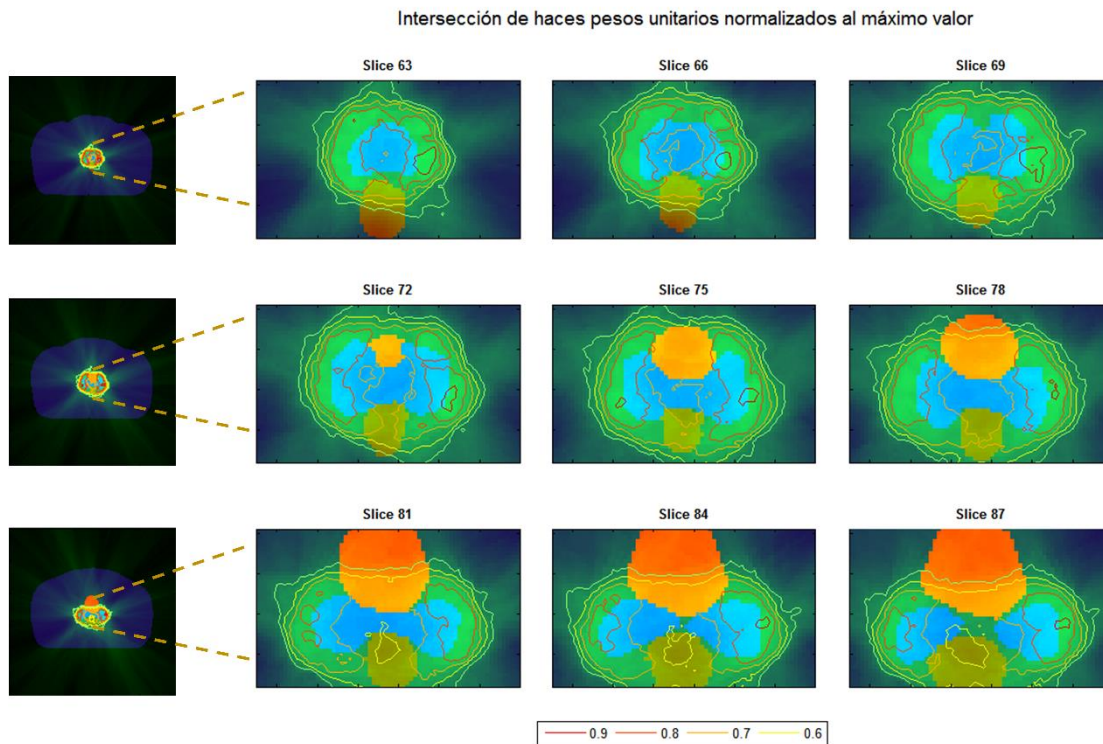


Figura 2.36. Distribución de isolíneas de valores de intersección en distintos cortes de un caso de lecho prostático. El canal verde corresponde a la contribución del conjunto de aberturas. El PTV está marcado en color azul, y los OARs en color naranja y ocre. Los valores de isolíneas están normalizados al máximo valor de intersección encontrado en la matriz, en tanto por uno.

Para aplicar esta extensión de BIOMAP y dar sencillez para controlar el conjunto de valores de sus parámetros, se anuló la consideración de espesor másico (por considerar su influencia un factor secundario en la generación de aberturas) y se fijaron los valores de los conjuntos de parámetros  $(\alpha_k^l, \beta_k^m, \gamma_k^r)$  y  $(\lambda_k^l, \omega_k^r, \tau_k^{l,r})$  (tabla 2.5). De esta forma, se hará una llamada por cada *target* para asegurar la cobertura, por cada estructura de riesgo a considerar para cada *target*, y para la combinación de todas ellas, según el esquema presentado a continuación (tabla 2.5). La salida de cada llamada generará una matriz, que es almacenada en una matriz de matrices, a partir de la cual se generarán los primeros conjuntos de aberturas, a los que se añadirán las aberturas obtenidas



tras proyectar los volúmenes fríos (valores bajos de intersección dentro de los volúmenes *target*) y calientes (valores altos de intersección dentro de los volúmenes *target*) que se generan por cada una de estas consideraciones.

Tabla 2.5. Parámetros utilizados en BIOMAP-3D para generar aberturas de consideración global. K representa el número de incidencias, L el número de estructuras *target* delineadas por contorno, R el número de *targets* correspondientes a los valores PET considerados, M número de órganos de riesgo para la planificación.

Consideración	$\forall k = 1, \dots, K$	$(\alpha_k^l$	$\vec{\beta}_k$	$\gamma_k^r)$	$(\lambda_k^l$	$\omega_k^l$	$\tau_k^{lr})$
<i>Target</i>	Contorno $l=1, \dots, L$	1	$\vec{0}$	0	1	0	0
	Valores PET $r=1, \dots, R$	0	$\vec{0}$	1	0	1	0
OAR $m = 1, \dots, M$	Contorno $l=1, \dots, L$	1	$(0, \dots, 1^{(m)}, \dots, 0)$	0	0	0	1
	Valores PET $r=1, \dots, R$	0	$(0, \dots, 1^{(m)}, \dots, 0)$	1	0	0	1
$\sum_{m=1}^M \text{OAR}_m$	Contorno $l=1, \dots, L$	1	$\vec{1}$	0	0	0	1
	Valores PET $r=1, \dots, R$	0	$\vec{1}$	1	0	0	1

En definitiva, las aberturas propias de BIOMAP generan regiones de intersección que provocan heterogeneidad en el PTV. Con BIOMAP-3D se generarán aberturas que traten de compensar estas heterogeneidades, para sumarlas al resto de aberturas antes de iniciar el proceso de optimización de pesos.

Descriptivamente, el procedimiento añade un nuevo volumen *target* (en el caso de tratarse de volumen ‘frío’) y un nuevo volumen tipo OAR (en el caso de tratarse de un volumen ‘caliente’) al conjunto de estructuras, y sus proyecciones se añaden al conjunto inicial de matrices de BIOMAP, que se tratan según la tabla 2.5. Así compondremos el conjunto final de aberturas para el cálculo de dosis.

Esta valoración de volúmenes fríos y calientes se realiza mediante la puesta en común de todas las aberturas implicadas en una consideración y se calcula el número de intersecciones de las mismas, estimando que en los lugares en los que hay un mayor número de coincidencias será más probable que exista un volumen ‘caliente’ difícil de evitar al optimizar los pesos, y si el número de intersecciones es más bajo de lo esperado, análogamente, nos esperaremos encontrar con un volumen ‘frío’.

Proyección de los volúmenes seleccionados según valores de intersección.

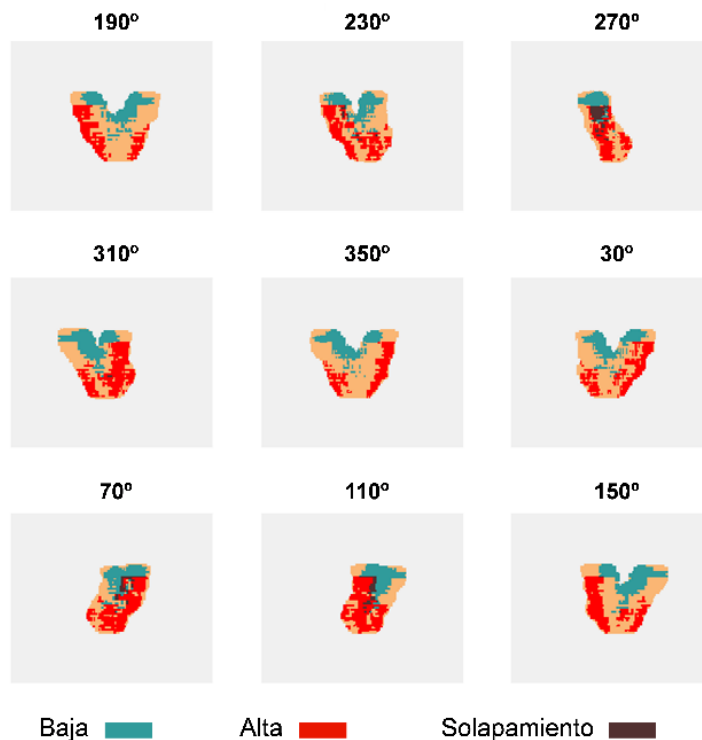


Figura 2.37. Mapas de las proyecciones de los volúmenes de baja intersección y alta intersección. En color naranja se representa el área correspondiente a la proyección del PTV.

Esta estimación se realiza a partir de marcar, en la matriz de imagen, la trayectoria recta de los rayos que saldrían de una fuente puntual ideal y confinada a la forma establecida por las aberturas. Para cada consideración se

evalúa la suma de cada uno de los haces de cada una de la aberturas correspondientes, se crean volúmenes de baja y alta intersección y a partir de su proyección se añaden las nuevas aberturas. En la figura 2.37 podemos observar el resultado de proyectar los volúmenes fríos y calientes dados por los valores de intersección y las regiones de solapamiento. Y en la siguiente figura 2.38 mostramos el cambio de la distribución de isolíneas al añadir las nuevas aberturas, en la que podemos observar claramente un menor volumen de valores de intersección alto.

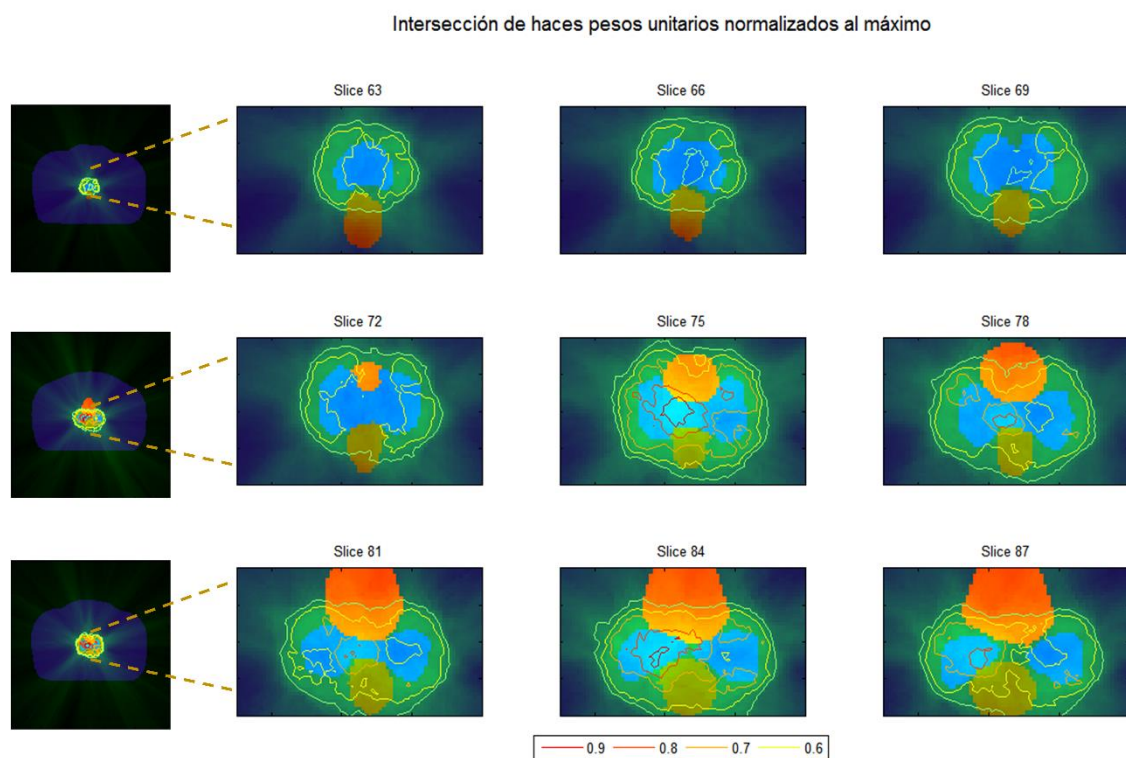


Figura 2.38 Distribución de isolíneas de valores de intersección en distintos cortes de un caso de lecho prostático. El canal verde corresponde a la contribución del conjunto de aberturas finales. El PTV está marcado en color azul, y los OARs en color naranja y ocre. Los valores de isolíneas están normalizados al máximo valor de intersección encontrado en la matriz, en tanto por uno.

### 2.2.3 Optimización de pesos

Entre todos los algoritmos existentes hemos escogido la programación lineal debido a su fácil implementación y flexibilidad a la hora de asociar cada elemento de cálculo a las variables del problema. Esto nos ha permitido introducir ciertas reducciones y simplificaciones al mismo. Otro método de búsqueda de pesos aplicado anteriormente por este grupo de investigación ha sido el método del gradiente basado en la penalización de Zangwill. Este método ha sido de mucha utilidad cuando se aceptaba que MC no podría competir en tiempos con las aplicaciones clínicas. Sin embargo, esto ha ido cambiando en los últimos años y, ante la posibilidad de adaptar una planificación basada en fMC 'sin complejos' a los tiempos requeridos en la práctica clínica, los planteamientos acerca de los métodos de optimización involucrados han tenido que adaptarse también. Detrás del esfuerzo para integrar una formulación bajo LP está, como argumento fundamental, el de basar las restricciones para el pesado de haces, en condiciones al nivel del vóxel. Esta circunstancia, esperamos tenga trascendencia más allá del trabajo presentado aquí. En cualquier caso, la reducción del problema impuesta por el uso de fMC, es la que ha generado el escenario donde LP se hace posible.

#### 2.2.3.1 Programación lineal

La tarea de implementar una nueva formulación mejor adaptada a nuestro modelo MCTP se justifica siempre que las soluciones no resulten peores que las que pueden alcanzarse con un método de optimización de pesos convencional. Para evaluar correctamente esta circunstancia, se realizó un

estudio comparativo con un modelo de referencia basado en el procedimiento convencional de optimización. Se trata de un programa desarrollado en Fortran 77 llamado *Cooker*, que fué realizado en la Standford University School of Medicine (Jiang and Ma, 2000; Pawlicki and Ma, 2001), y que se utiliza normalmente para calcular los pesos de cada *beamlet* dentro de cada incidencia.

Según nuestro planteamiento de trabajo, podemos reconocer ciertos puntos débiles de un algoritmo con función objetivo convencional como la que se tomará de referencia (*Cooker*):

1. La existencia de posibles mínimos locales. Aunque los mínimos locales suelen ser soluciones aceptables, en numerosas ocasiones no cumplen las restricciones sobre los OARs ni alcanzan la dosis de prescripción establecida.
2. El hecho de que tanto los puntos calientes como los puntos fríos (puntos por encima y debajo de la dosis de prescripción) contribuyan por igual, impide introducir consideraciones más sutiles sobre la solución deseada.
3. No diferenciar unos volúmenes de otros, con respecto a las condiciones dosis-volumen comúnmente utilizadas junto con la función objetivo, se convierte en una limitación. Las condiciones son del tipo “*No más de un porcentaje de volumen debe ser mayor que una dosis dada*”, de manera que se exige en el conjunto de los puntos de dosis correspondientes a un determinado órgano, que un porcentaje de éstos sea mayor que la dosis dada, sin tener en cuenta la localización de éstos dentro del propio órgano y con respecto a todo el conjunto (PTV y OARs).
4. Este tipo de algoritmos no están abiertos a posibles reducciones en el tiempo de cálculo. El problema de la búsqueda de mínimos es secuencial, por lo que difícilmente puede formularse bajo programación paralela, tan habitual en la simulación MC. Por tanto, la optimización de tiempos ha de

centrarse en la reducción del problema a resolver. Este tipo de reducciones han sido realizadas sin éxito puesto que da pie a la aparición más frecuente de mínimos locales.

5. La formulación multiobjetivo para satisfacer más de un volumen blanco, como por ejemplo en el caso de planificaciones de tratamientos concomitantes, no ha dado resultados con éxito.

En general, para distinguir entre PTV y OAR se introducen factores de importancia o prioridad en la función objetivo, lo que permite mayor flexibilidad a la hora de encontrar un conjunto de pesos óptimo. Supondremos de ahora en adelante que la contribución de un *beamlet* a la dosis es lineal con respecto a la intensidad del *beamlet*. Para un número de *beamlets* dado  $M$ , cada uno con un peso  $\omega_j$  para  $j = 1, \dots, M$ , la dosis en un punto dado  $i$  (vóxel) sería:

$$D_i = \sum_{j=1}^M \omega_j d_{ij}$$

donde  $d_{ij}$  es la contribución a la dosis del *beamlet*  $j$  al vóxel  $i$ .

Una función objetivo utilizada en la optimización de la planificación basada en el método convencional, es:

$$F = \sum_{i=1}^N P_i (D_i^p - D_i)^2$$

$N$  es el número de puntos de dosis y  $D_i^p$  la dosis prescrita en  $i$ .  $P_i$  es un factor de importancia que se asigna a diferentes regiones del tratamiento.

En general, para cualquier método de optimización, es necesario incorporar al algoritmo los siguientes datos de entrada:

- La importancia o prioridad para que se cumplan nuestros

requerimientos en cada órgano, el número de estructuras de interés, la dosis de prescripción, las restricciones dosis-volumen para cada órgano y los parámetros de iteración.

- El número de puntos de dosis de cada estructura, el número de incidencias, los *beamlets* que presentan y los límites de cada una de las aberturas rectangulares que puedan contener los posibles segmentos.

- Los coeficientes de deposición de dosis que equivalen a  $d_{ij}$ , según la expresión de arriba. A través de estos coeficientes podemos conocer la contribución a la dosis de cada *beamlet*  $j$  sobre los vóxeles  $i$ . En nuestro caso, estas dosis serán calculadas con MC en busca de una prescripción más ambiciosa a la lesión que implicará exigencias en la resolución de cálculo trascendentes respecto a los tiempos de computación empleados. Estas consideraciones serán discutidas al final del trabajo.

En el modelo convencional concreto que utilizamos de referencia, se utilizan dos funciones de penalización, una interna, el método de máximo gradiente (Bortfeld, 1999; Hristov *et al.*, 2002; Zhang *et al.*, 2004), que proporciona la dirección de optimización, y otra externa, para representar matemáticamente las restricciones dosis-volumen (o método de penalización de Zangwill (Zangwill, 1967). Se parte de un conjunto inicial de pesos, que se van modificando a través de iteraciones, por medio de subrutinas (*cenmass*, que calcula los nuevos pesos, y *funcobj*, que devuelve el valor de la función objetivo). La salida final del programa son los nuevos pesos correspondientes a los *beamlets* del problema inicial.

La ejecución de este modelo basado en mínimos cuadrados puede llevar desde unos minutos, en el caso de resolver problemas sencillos, a horas, cuando

resuelve problemas más reales (con varias incidencias y miles de *beamlets*).

Una de nuestras motivaciones al plantear mejoras en el proceso de optimización es la reducción en los tiempos implicados en el uso de MCTP. Esta inquietud se hace más sensible ante la posibilidad de alcanzar mínimos locales no del todo óptimos tras un largo proceso de computación. Como veremos, una forma eficiente de evitar la existencia de mínimos locales es formular el problema bajo parámetros propios de LP.

No obstante, además de la reducción de tiempos, el uso de LP trae consigo otras ventajas no menos importantes para tomar la decisión de incorporar esta formulación a nuestro sistema de optimización:

- Optimizar el número de vóxeles necesarios para la resolución del problema, es decir, la necesidad y posibilidad de identificar y eliminar vóxeles que resultan redundantes o no son significativos a la hora de calcular los pesos. La LP permite considerar aisladamente aquellos vóxeles del PTV o de los OARs más críticos y que determinan el resultado final.
- Introducir nuevas penalizaciones para controlar zonas susceptibles de ser puntos calientes o fríos.
- Permitir una búsqueda de soluciones específica a zonas especiales o zonas problemáticas, tales como concavidades del PTV cercanas a algún órgano de riesgo.

En relación a este último punto, cabe destacar el hecho de que podamos introducir restricciones dosis-volumen (Dai and Zhu, 2003) presentando el problema bajo programación lineal entera mixta (MILP), o utilizando procesos iterativos con LP. Por ejemplo, una condición similar a “*no más del 10% del volumen del OAR debe recibir una dosis mayor que un valor  $d$* ”, se expresaría de la siguiente forma en MILP:



$$\sum_{j=1}^M \omega_j d_{ij} \leq d + M(1 - z_i), \quad \forall i \in \text{OAR}$$
$$\sum_i z_i \geq 0.9N_{\text{OAR}}$$

con  $z_i = \{0,1\} \quad \forall i \in \text{OAR}$

siendo  $M$  el número de *beamlets* en que se ha descompuesto el problema, y  $N_{\text{OAR}}$  es el número de vóxeles del volumen sobre el que se pretende la restricción.

Se abre por tanto, la posibilidad de controlar los volúmenes de dosis involucrados en el tratamiento. La generalización a varias condiciones dosis-volumen es inmediata.

La LP es un procedimiento matemático para estimar la asignación óptima de recursos escasos. En este caso programación se acuña para expresar el sentido de planificación y organización, y no en el sentido de escribir instrucciones para realizar cálculos.

El modelo de un problema real se representa por medio de una función objetivo lineal y una serie de restricciones en forma de sistema de ecuaciones o inecuaciones lineales, cuyas variables están acotadas.

De esta forma, las restricciones conforman la región factible del problema, mientras que la función objetivo establece cual es el criterio de elección de la solución óptima en cada caso.

El método más utilizado en LP, es el método *Simplex*. Otros dos métodos son también muy comunes, el método *Simplex Revisado*, y el método del *Punto Interior*. Incluir aquí la descripción de estos métodos aumentaría el volumen de este texto, aunque pueden consultarse en el trabajo de tesina previo (Ureba, 2010).

Los pesos calculados para el modelo MCTP que aquí se propone, son obtenidos mediante la formulación del problema en LP a partir de las dosis de prescripción y las dosis máximas a los órganos de riesgo, junto con la matriz de contribución de dosis (*ddc*), obtenida gracias al código BEAMDOSE (Salguero Castaño, 2008).

La optimización basada en LP para planificación (Zhang *et al.*, 2010a), nos permite diseñar una función de penalización multiobjetivo que evita mínimos locales y, a diferencia de otros algoritmos, es capaz de distinguir cada vóxel individualmente en las regiones implicadas en el tratamiento. LP es capaz de considerar más de un blanco a la vez, como en los casos de tratamientos de SIB (*Simultaneous Irradiated Boost*), o de escalamiento de la dosis basados en estructuras biológicas a partir de estudios de PET. Es más, la posibilidad de emplearla como una optimización para '*dose painting by numbers*' parece directa, como se discutirá más adelante. Poder considerar cada vóxel permite simplificar el problema inicial por medio de reducción de los mismos atendiendo a una selección en una región específica, o considerando sólo una muestra aleatoria representativa. De este modo, los tiempos de cálculo se reducen significativamente. Los casos reales conllevan la resolución de matrices muy grandes, así que, dependiendo del tamaño del problema utilizaremos, o bien el método de *Punto Interior*, o el método *Simplex*, resultando la aplicación del primero en un cálculo más rápido cuando el problema es lo suficientemente pequeño.

En orden a resolver el sistema de ecuaciones establecido se utilizaron los paquetes de distribución libre '*GNU Linear Programming Kit*' (GLPK) cuando fue necesario el método *Simplex*, y el paquete PCx (Czyzyk *et al.*, 1999) al utilizar el algoritmo de *Punto Interior*. Aunque GLPK también ofrece la posibilidad de

resolver los problemas mediante el *Punto Interior*, PCx admite problemas de mayor tamaño que GLPK.

Nuestro objetivo es proporcionar a una zona limitada (PTV) una dosis de prescripción  $D^P$ , evitando ciertos valores de dosis en otras regiones correspondientes a los órganos de riesgo (OAR), limitados por una dosis máxima  $D_{OAR}^{\max}$ .

Cada incidencia se descompone en un número de *beamlets*  $M_k$  ( $k$  es un índice correspondiente a cada incidencia), siendo  $M$  el número total de *beamlets*, ordenados consecutivamente.

Cada una de estas regiones está compuesta por un número de vóxeles determinado. Sean  $N$  el número total de vóxeles, integrando las estructuras de interés  $N_{PTV}$  número de vóxeles del PTV y  $N_{OAR}$  el de los órganos de riesgo.

El modelo propuesto es el siguiente:

$$\text{Minimizar f. o.} \equiv P_{PTV}^{\max} \sum_{i=1}^{N_{PTV}} x_i + P_{PTV}^{\min} \sum_{i=1}^{N_{PTV}} y_i + P_{OAR}^{\max} \sum_{i=N_{PTV}+1}^N x_i$$

$$\text{sujeto a } \begin{cases} \sum_{j=1}^M \omega_j d_{ij} - x_i \leq D_{PTV}^{\max} & i = 1, \dots, N_{PTV} \\ \sum_{j=1}^M \omega_j d_{ij} + y_i \geq D_{PTV}^{\min} & i = 1, \dots, N_{PTV} \\ \sum_{j=1}^M \omega_j d_{ij} - x_i \leq D_{OAR}^{\max} & i = N_{PTV} + 1, \dots, N \end{cases}$$

$$\text{con } x_i, y_i, \omega_j \geq 0 \quad \forall i, j$$

$P_{PTV}^{\max}$ ,  $P_{PTV}^{\min}$ ,  $P_{OAR}^{\max}$  son factores de penalización que se introducen en la función objetivo para exigir unas condiciones con mayor prioridad sobre otras. La generalización a más de un órgano de riesgo es inmediata.

El valor de estas restricciones está condicionado por el volumen que representan, o más concretamente, por el número de vóxeles al que se refieren. Estos tres factores son clave para conseguir nuestros objetivos y la elección de sus valores relativos requiere un estudio cuidadoso, pues dan forma al DVH final, que es el instrumento que utilizaremos para evaluar las soluciones obtenidas a partir de este modelo.

Los factores de penalización  $P_{PTV}^{min}$  y  $P_{OAR}^{max}$  son antagonistas, y representan claramente el objetivo dual que complica la planificación en Radioterapia. Las variables  $x_i$  e  $y_i$  representan las desviaciones a las dosis en cada caso, las  $x_i$  son debidas a sobredosificación en todos los vóxeles implicados en el tratamiento e  $y_i$  a subdosificación en los vóxeles del PTV.

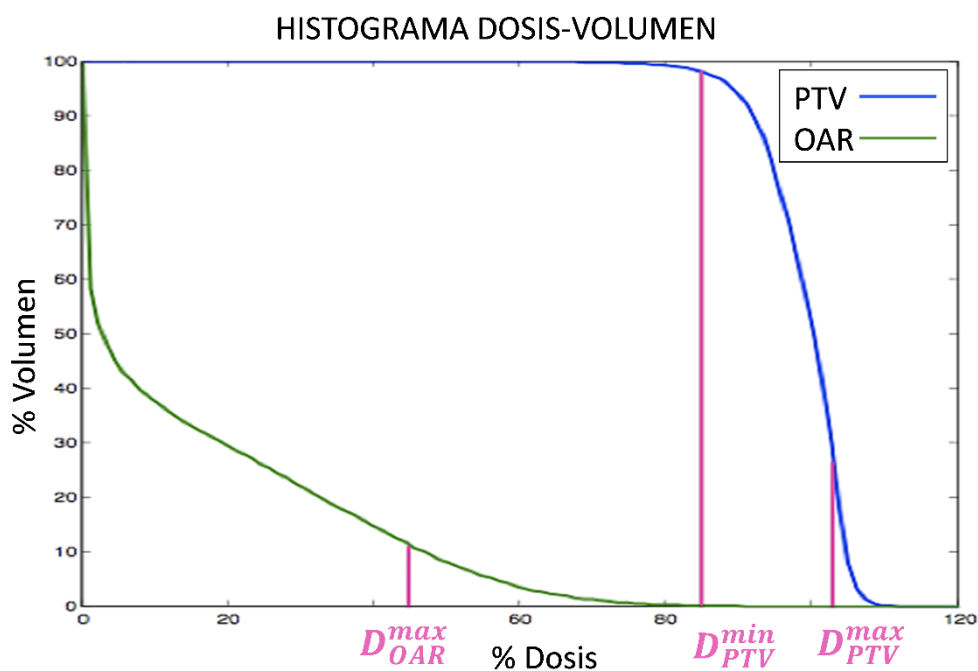


Figura 2.39 Elección de cotas en un caso con una estructura blanco y un órgano de riesgo.

Para garantizar una dosis dada dentro del PTV se establecen unos límites superior e inferior ( $D_{PTV}^{\min} \leq D^P \leq D_{PTV}^{\max}$ ) (figura 2.39), ya que la distribución espacial del PTV no hace posible que todo el volumen reciba exactamente la dosis de prescripción. Es interesante destacar que al establecer un límite máximo de dosis se controla también la dosis máxima entregada a los órganos de riesgo, haciendo más plausible la idea de prescindir de las condiciones dosis-volumen generalmente utilizadas.

Hemos establecido un sistema con  $N + N_{PTV}$  condiciones lineales y  $N + N_{PTV} + M$  variables de las cuales los valores que nos interesan son los correspondientes a las variables representativas del peso de cada *beamlet*  $\omega_j$ .

Se ha realizado un estudio para evaluar el efecto sobre el DVH de cada uno de los factores de penalización  $P_{PTV}^{\max}$ ,  $P_{PTV}^{\min}$ ,  $P_{OAR}^{\max}$  que controlan la función objetivo. Se consideró sobre un caso con un único PTV y un único OAR. En la gráfica superior izquierda de la siguiente figura (figura 2.40) se muestra la variación del DVH, según cambia exclusivamente el factor  $P_{PTV}^{\max}$ , manteniendo fijo los valores de los otros dos factores. Se observa el rango de variación en  $P_{PTV}^{\max}$ , dentro del cual, se modifica ligeramente el PTV, sin afectar al OAR. En la figura 2.40 superior izquierda y derecha se representa una comparación con la solución propuesta por un método convencional (método de gradiente) a partir de las mismas condiciones iniciales, y la misma matriz de coeficiente de deposición de dosis ( $d_{ij}$ ). Los límites de dosis utilizados en estas gráficas han sido  $D_{PTV}^{\max} = D_{PTV}^{\min} = 98.33\% D^P$  y  $D_{OAR}^{\max} = 8.33\% D^P$ . El parámetro  $P_{PTV}^{\max}$ , controla la cola, a dosis altas, de la entrega de dosis retrayendo la entrega de dosis mínimas.

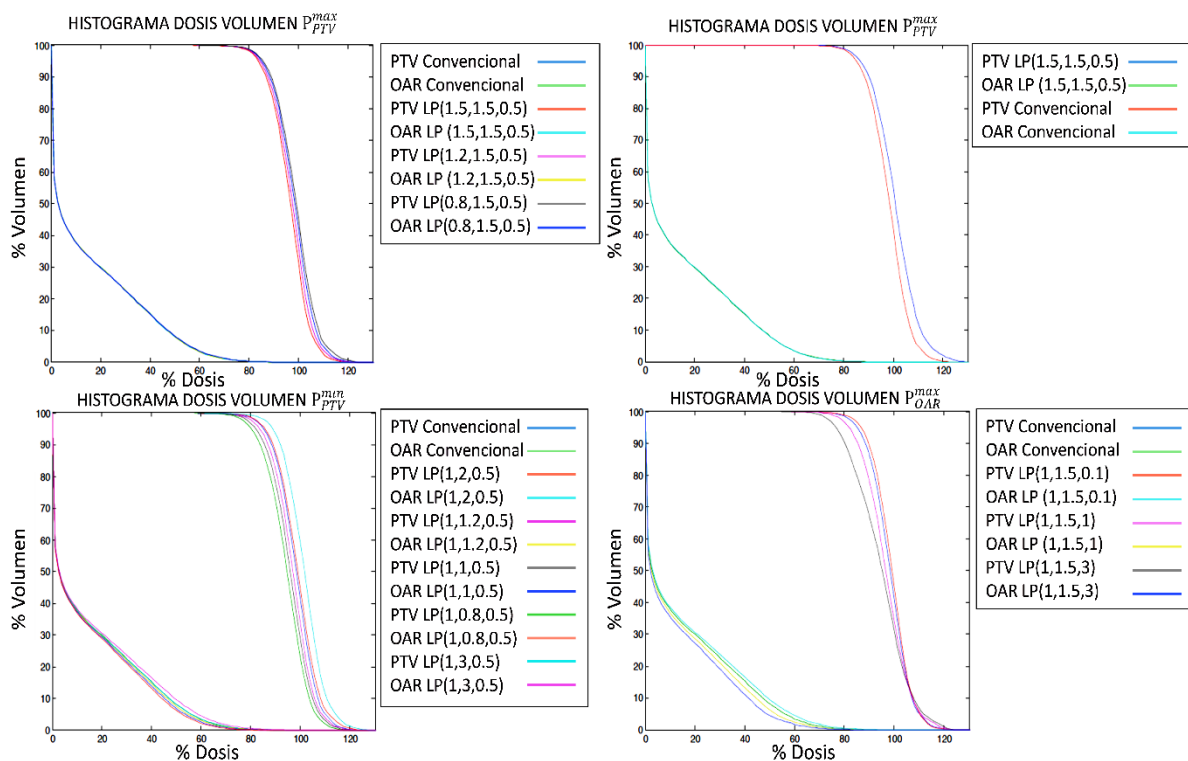


Figura 2.40 Comparación de histogramas variando en cada caso uno de los parámetros de la función objetivo. En la figura superior derecha e izquierda se comparan los DVHs de la solución convencional, con los resultados de optimización de LP, cambiando el valor de penalización  $P_{PTV}^{max}$ . En la figura inferior izquierda se presenta el cambio del DVH al cambiar el factor de penalización  $P_{PTV}^{min}$ . En la figura inferior derecha se presenta el cambio del DVH al cambiar el factor de penalización que considera el OAR,  $P_{OAR}^{max}$ .

El factor  $P_{PTV}^{min}$  corresponde a las condiciones de dosis mínima que han de satisfacer los vóxeles que conforman el PTV. En la gráfica inferior izquierda de la figura 2.40, se pone de manifiesto que existe un conflicto de intereses entre la entrega de bajas dosis al órgano de riesgo y una dosis mínima al PTV, como cabía esperar. Disminuir la exigencia de dosis mínimas a PTV, equivale a mejorar la cola de las dosis más altas en el OAR, mientras que retrae todo el PTV a dosis más bajas. Un aumento de este parámetro supone mayor dosis a ambos. Las curvas tienen prácticamente la misma forma para el PTV, aunque

desplazadas. Con respecto a la penalización que se asigna a los vóxeles que representan a los órganos de riesgo con sobredosificación,  $P_{OAR}^{max}$ , se observa en la figura inferior derecha (figura 2.40), que éste es el factor de penalización que determina con más fuerza la homogeneidad en el PTV. Como cabía esperar, intentar satisfacer mayores pretensiones de bajas dosis, conlleva sacrificar homogeneidad en el PTV. El comportamiento observado en los histogramas de la figura 2.40 demuestra que la implementación LP está correctamente formulada y sus resultados obedecen a lo esperado.

Por otra parte, debido a las grandes dimensiones que presentan la mayoría de casos de planificación inversa, en primera optimización se consideró la posibilidad de reducir el tamaño de los mismos, con el objeto de reducir el tiempo de resolución sin perder información, poniendo así en valor una de las ventajas atribuidas inicialmente al uso de LP. Podríamos pensar en dos formas de simplificar el problema:

- Agrupación de *beamlets* en segmentos, antes de optimizar por primera vez. Esto implica obtener soluciones en decenas de segundos para unos 10 segmentos, aunque esta agrupación, a priori, dista de ser automática y depende fuertemente de la experiencia del especialista. Este tipo de reducciones ponen el problema general en una perspectiva de planificación más directa. Podría decirse que la agrupación de *beamlets* ideal conduciría a la eliminación de primera optimización y de secuenciación, en todo el proceso de optimización.
- Reducir el número de vóxeles de los OARs necesarios para resolver el problema sin perder información sobre las estructuras de riesgo. En este sentido, se han estudiado diversos tipos de reducción.

- i. Reducción tipo I: Una reducción a partir de la solución del blanco, escogiendo así los vóxeles del órgano de riesgo en los que se ha depositado una alta dosis. Esta reducción ha demostrado ser efectiva y dio lugar a practicar la siguiente reducción (reducción tipo II) con menor procesamiento a partir de considerar las incidencias como campos uniformes de fluencia y escoger así los vóxeles más comprometidos en función de la dirección de los haces.
- ii. Reducción tipo II: Reducir el número de vóxeles a partir de considerar todos los *beamlets* contribuyendo con el mismo peso y, a partir del DVH obtenido, seleccionar el volumen del órgano de riesgo más comprometido en el histograma. Este método sólo es factible cuando se conoce con seguridad que el volumen comprometido está en relación con las altas dosis que recibe.
- iii. Reducción tipo III: A veces, por las características del tratamiento, no parece posible, a priori, por medio de la inspección del DVH calculado a partir de los mapas de fluencia uniformes, seleccionar las regiones comprometidas. Se desarrolló un método para escoger de manera uniforme y aleatoria un porcentaje representativo de los blancos, y se siguió una reducción de tipo II para los órganos de riesgo.
- iv. Reducción tipo IV: se disminuye el número de vóxeles seleccionando de manera aleatoria y uniforme, un porcentaje de cada región de interés. Esta elección se presenta como la más simple a nivel de usuario además de eficiente si se reduce el tamaño del problema lo suficiente.



La gran ventaja que se obtendría agrupando *beamlets*, en esta etapa de optimización, no es comparable con la que se puede alcanzar por reducción del número de vóxeles. Sin embargo, es una herramienta muy útil al plantear mediante LP la resolución de problemas de estas dimensiones. Problemas tan complejos como los de SIB o de volúmenes extensos, no serían ventajosos, si al resolver con LP no se hiciera ningún tipo de simplificación en el problema.

A lo largo de este trabajo se han utilizado las distintas reducciones para la etapa de optimización de pesos, o fluencias en el caso de tratarse de inversa. LP ha resuelto la optimización de los pesos de todas las soluciones de CARMEN que aquí se presentan.

### 2.3 Casos bajo estudio

Con el objetivo de probar la versatilidad del sistema de planificación CARMEN, presentamos tres casos escogidos para mostrar las posibilidades de nuestra propuesta en aquellas situaciones donde la simulación MC puede ofrecer un valor añadido, es decir, en condiciones no estándar desde el punto de vista dosimétrico, y/o bajo la necesidad de técnicas especiales tan solo disponibles en el ámbito de la planificación de tratamientos de MC. Estos casos fueron comparados experimentalmente bajo su correspondiente protocolo de calidad en orden a validar las soluciones MC, protocolo desarrollado por el grupo de Física Médica. Este control de calidad consistió en un análisis gamma basado en un criterio de una distancia al acuerdo experimental de 3mm/diferencia en dosis del 3% con porcentaje de paso del 95% de los píxeles, aplicando una verificación multiplano utilizando el maniquí para dosimetría  $I^mRT$  de IBA con película Gafchromic EBT3. Uno de los casos fue

experimentalmente verificado utilizando un fantoma de mama con una geometría semiesférica. Este fantoma, llamado NAOMI, fue diseñado especialmente para la verificación experimental de MERT aplicado a casos de mama y consiste en láminas de poliestireno de alto impacto de 5mm de espesor colocadas unas sobre otras emulando una mama de diferentes tamaños. NAOMI presenta alojamientos que permiten el uso de diferentes tipos de cámaras de ionización y la colocación de películas radiocrómicas a distintas profundidades.

La dosimetría absoluta fue medida en el punto del isocentro o en un punto representativo del mismo, en el caso de tratarse de múltiples isocentros, con una cámara plano paralela 'Ross chamber' PTW 34001 para haces de electrones y una cámara Wellhoffer CC04 para haces de fotones. Nuestro criterio de aceptación es que la dosis absoluta teórica no debe presentar más de un 3% de error relativo considerando como valor de referencia el valor obtenido a través de la medida experimental.

### 2.3.1.1 *Caso de IMRT*

El primer caso (Caso I) fue un cáncer de cabeza y cuello, escogido para este trabajo por presentar tres *targets*, debido a la dosis de prescripción no uniforme de un tumor biológicamente heterogéneo. Las imágenes FMISO-PET se utilizaron para determinar los subvolúmenes hipóxicos para la planificación. Este caso modelo fue cedido por la profesora Iuliana Dasu del *Karolinska Institutet* de Estocolmo en Suecia.

Este caso fue seleccionado para chequear las capacidades de la planificación CARMEN a la hora de resolver casos exigentes de escalado de dosis con varios *targets* delineados sobre imágenes PET/CT.

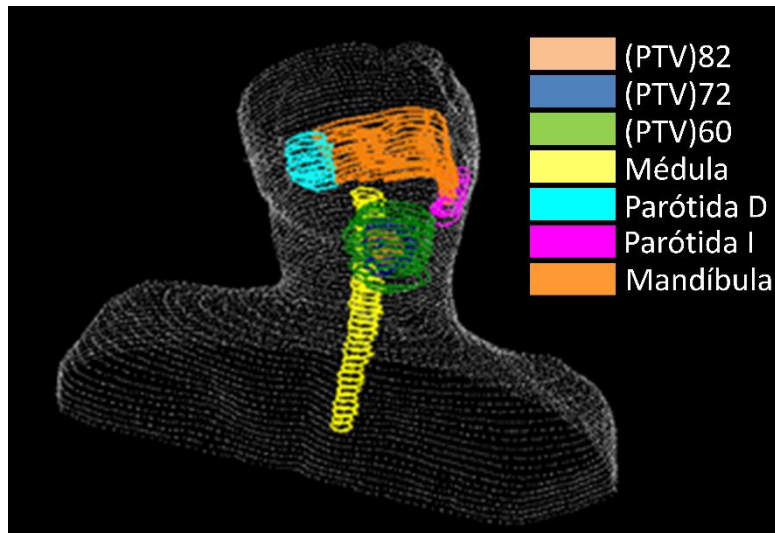


Figura 2.41. Vista global de las estructuras involucradas en la planificación del caso I. Captura de la plataforma CARMEN.

El volumen del tumor fue prescrito con tres dosis distintas figura 2.41. Dividiendo el tumor en tres regiones, los volúmenes resultantes fueron pequeños, por esta razón se escogió el acelerador Elekta Axesse para obtener una alta resolución con una anchura de lámina de 0.4 cm proyectada al isocentro. Las prescripciones fueron 60, 72, y 82 Gy, respectivamente, en 30 fracciones. Las prescripciones de dosis y los límites de dosis se muestran en la (tabla 2.6). Los objetivos de la planificación fueron: (1) al menos el 95% de cada estructura *target* debe recibir su dosis de prescripción; (2) la médula espinal no debe recibir más de 38 Gy (menos del límite usual para la médula 45 Gy); (3) los puntos fríos y calientes deben ser minimizados. La mesa de tratamiento fue 0° durante el tratamiento del plan y tuvo nueve haces coplanares de 6 MV equiespaciados (200°, 240°, 280°, 320°, 0°, 40°, 80°, 160°) con una rotación de colimador de 0° (esto significa que el movimiento de las láminas se realiza en la dirección *cross-plane* cuando el ángulo de *gantry* es de 0°).

Tabla 2.6 Prescripción de dosis múltiple para el caso I: HR (Región Hipóxica - PTV82), PTV72, PTV60 y restricciones de dosis para los órganos de riesgo.

Dosis de prescripción y límites, caso I	
HR (PTV82); $D_{95}$	$\geq 136.7\% D_p$ (82 Gy)
PTV72; $D_{95}$	$\geq 120\% D_p$ (72 Gy)
PTV60; $D_{95}$	$\geq D_p$ (60 Gy)
Médula; $V_{38Gy}$ (63.3% $D_p$ )	0%
Glándula parótida izq.; $V_{38Gy}$ (63.3% $D_p$ )	$\leq 5\%$
Glándula parótida dcha.; $V_{38Gy}$ (63.3% $D_p$ )	$\leq 5\%$
Mandíbula; $V_{30Gy}$ (50% $D_p$ )	$\leq 1\%$

$D_y$  es la dosis entregada al y% del volumen,  $V_{xGy}$  es el volumen que recibe más de x Gy.  
 $D_p$  es la dosis de prescripción (60 Gy).

### 2.3.1.2 Caso de MERT + IMRT

El segundo caso (Caso II) es un caso de mama parcial planificado con haces de fotones y electrones (IMRT+MERT) conformados con el MLC de fotones. La técnica MERT ya ha sido evaluada en trabajos previos (Salguero *et al.*, 2009; Palma *et al.*, 2012), demostrando ser una alternativa eficiente para la irradiación parcial de mama, consiguiendo una buena protección de los órganos de riesgo, como el pulmón y el corazón. Los haces modulados de electrones combinados con haces de fotones empleando el mismo sistema de colimación como el MLC solamente puede ser calculado con precisión mediante las planificaciones de tratamiento basados en MC, ya que la interacción del haz de electrones con las láminas juega un papel importante con propósitos de modulación. Se diseñaron dos aberturas de electrones de 9 MeV con una SSD de 60 cm, junto con dos haces de fotones tangenciales con un SID (del inglés, *Source Isocenter Distance*) de 100 cm, que fueron necesarios para cubrir las partes más profundas del PTV. Este caso fue planificado para ser entregado con el

acelerador Primus de SIEMENS. La cavidad de la lumpectomía, el PTV y el PTV\_EVAL (PTV utilizado para la evaluación del plan), así como las estructuras normales fueron contorneadas siguiendo el protocolo NSABP-B39/RTOG-0413 (Vicini *et al.*, 2011) (figura 2.42).

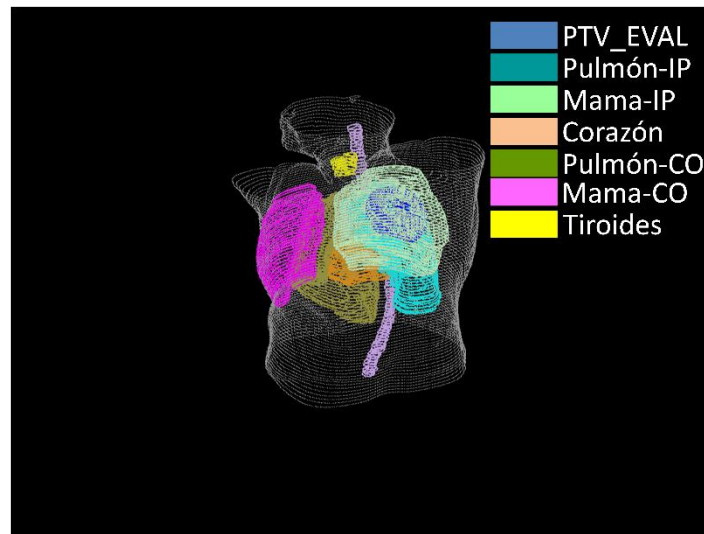


Figura 2.42. Vista global de las estructuras involucradas en la planificación del caso II. Captura de la plataforma CARMEN.

La dosis de prescripción fue 38.5 Gy en 10 fracciones y los límites de dosis para los tejidos normales fueron establecidos siguiendo límites más exigentes incluso que el protocolo (tabla 2.7). Los objetivos de planificación fueron: (1) al menos el 90 % del PTV\_EVAL debe recibir el 90% de la dosis de prescripción; (2) menos del 60% de la mama ipsilateral debe recibir más que 19.3 Gy; (3) menos de un 35% de la mama ipsilateral debe recibir 38.5 Gy; (4) menos del 15% del pulmón ipsilateral puede recibir 11.6 Gy; (5) menos del 40% del Corazón debe recibir 1.9 Gy; (6) los puntos fríos y calientes deben ser minimizados. Durante el plan de tratamiento la mesa estaba a 0° y presentó cuatro haces coplares; dos haces de electrones de 9 MeV (25°, 40°) y dos haces de fotones de 6 MV (139°, 317°) con una rotación de colimador de 0°.

Tabla 2.7 Dosis de prescripción para el caso II y límites de dosis con un 5% de tolerancia de acuerdo al protocolo NSABP-B39/RTOG-0413 (Vicini *et al.*, 2011).

Dosis de prescripción y límites, caso II	
PTV_EVAL;	
D <sub>90</sub>	≥ 90% D <sub>p</sub> (34.7 Gy)
D <sub>max</sub>	≤ 120% D <sub>p</sub> (46.2 Gy)
Mama Ipsilateral;	
V <sub>19.3Gy</sub> (50% D <sub>p</sub> )	< 60%
V <sub>38.5Gy</sub> (100% D <sub>p</sub> )	< 35%
Mama Contralateral; V <sub>1.2Gy</sub> (3% D <sub>p</sub> )	0%
Pulmón ipsilateral; V <sub>11.6Gy</sub> (30% D <sub>p</sub> )	< 15%
Pulmón Contralateral; V <sub>1.9Gy</sub> (5% D <sub>p</sub> )	< 15%
Corazón; V <sub>1.9Gy</sub> (5% D <sub>p</sub> )	< 40%
Tiroides; V <sub>1.2Gy</sub> (3% D <sub>p</sub> )	0%

PTV\_EVAL es el volumen de planificación utilizado para evaluación, D<sub>y</sub> es la dosis entregada al y% del volumen, V<sub>xGy</sub> es el volumen que recibe más de x Gy. D<sub>p</sub> es la dosis de prescripción (38.5 Gy). Tolerancia ±5%

### 2.3.1.3 Caso de IMRT dinámica, VMAT

El tercer caso (Caso III) es un lecho prostático con dos OARs: vejiga y recto (figura 2.43). La dosis de prescripción fue de 66 Gy en 33 fracciones de 2 Gy por fracción. La dosis de prescripción y los límites de dosis se muestran en la tabla 2.8. Los objetivos de la planificación fueron: (1) al menos el 95% de cada estructura *target* debe recibir el 95% de la dosis de prescripción; (2) el 50% de la vejiga no debe recibir más de 46.2 Gy; (3) el 60% del recto no debe recibir más de 39.6 Gy; (4) y el 20 % del recto no debe recibir más de 59.4 Gy; (5) los puntos fríos y calientes deben ser minimizados. La mesa de tratamiento fue 0° para un arco de un haz de 6 MV con una rotación de colimador constante de 90°, esto significa que el movimiento de las láminas era en la dirección *in-plane* cuando el *gantry* estaba a 0°.

Este caso fue resuelto con la técnica VMAT para ser entregado con el acelerador Axesse de Elekta. Fue seleccionado para chequear la capacidad de nivel de discretización de nuestra aplicación cuando se procura resolver tratamientos dinámicos caracterizados por una rotación continua del *gantry* y el movimiento del MLC mientras el haz está activo. Aunque hay nuevas fuentes MC capaces de simular el movimiento continuo del *gantry* para propósitos de verificación (Lobo and Popescu, 2010), no existen para propósitos de planificación. Por tanto, hemos de discretizar la simulación en orden a conectar el proceso de optimización, es decir, 180 aberturas igualmente espaciadas de haces de fotones de 6 MV fueron simulados para conocer la participación de cada segmento o *control point* sobre cada uno de los vóxeles.

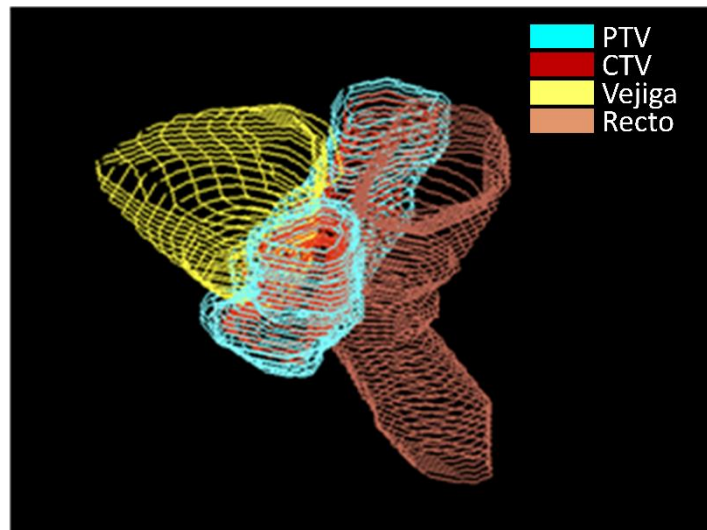


Figura 2.43. Vista global de las estructuras involucradas en la planificación del caso III. Captura de la plataforma CARMEN.

Tabla 2.8 Dosis de prescripción y límites de dosis para el caso III.

Dosis de prescripción y límites, caso III	
PTV; D <sub>95</sub>	≥ 95% D <sub>p</sub> (62.7 Gy)
Vejiga; V <sub>46.2Gy</sub> (70% D <sub>p</sub> )	< 50%
Recto;	
V <sub>59.4Gy</sub> (90% D <sub>p</sub> )	< 20%
V <sub>39.6Gy</sub> (60% D <sub>p</sub> )	< 60%
Cabezas Femorales (RHF, LHF); V <sub>45Gy</sub> (68.2%D <sub>p</sub> )	0%

D<sub>y</sub> es la dosis entregada al y% del volumen, V<sub>xGy</sub> es el volume que recibe más x Gy.  
 D<sub>p</sub> dosis de prescripción (66 Gy).

Este caso fue seleccionado entre otros para representar la solución VMAT debido a las complicaciones geométricas que presenta ya que, además de que algunos órganos de riesgo aparecen enfrentados para ciertas direcciones en el arco, el PTV está además dividido en algunas direcciones, lo que pone en juego la bondad del procedimiento *sweeping windows* desarrollado, tal como se ha detallado en la sección 2.2.2.2. Precisamente por este mismo motivo, en este trabajo se ha forzado también la solución del problema sin aplicar ningún giro al MLC, cosa que complica la optimización, pero que nos vale como campo de pruebas.



## 3 Resultados y discusión

### 3.1 Aplicación del modelo *Sweeping-window*

Se presenta a continuación la aplicación de la *sweeping-window* para las planificaciones de la técnica volumétrica. El objetivo era mostrar que es posible conformar el *target* utilizando esta aproximación descrita en el apartado 2.2.2.2. Para este fin se eligió el caso III, donde se pone a prueba la capacidad de recubrir un PTV a partir de fragmentos de aberturas distribuidas con un orden específico a lo largo de un arco de VMAT. Como estándar de referencia al que se aspira llegar tras aplicar la técnica de *sweeping*, se generaron las aberturas dadas por la proyección del BEV (figura 2.30) para 18 incidencias equiespaciadas, que corresponde a la primera aproximación descrita en el apartado 2.2.2.2. Es importante insistir en que este juego de segmentos corresponde a una situación estática, y por tanto no realizable en VMAT, en la que la intención fue presentar el mayor recubrimiento posible pero con el menor derrame de dosis. Por esto último, se eligió cortar en vez de cubrir también regiones en las que no hay PTV. Por otra parte, se calculó la dosis a partir del BEV de 90 incidencias equiespaciadas  $4^\circ$  en las que se aplicó el *sweeping*. En la figura 3.1 presentamos el resultado del DVH comparativo para ambas situaciones, sin optimizar, con objeto de observar el efecto del *sweeping* sobre la geometría del problema, sin compensaciones de pesos. Notar que la dosis para representar el DVH resultante fue normalizada a la dosis

correspondiente al 90% de volumen y se aplicó un filtro de dosis basado en difusión anisotrópica adaptativa para reducir ruido estadístico (Miao *et al.*, 2003).

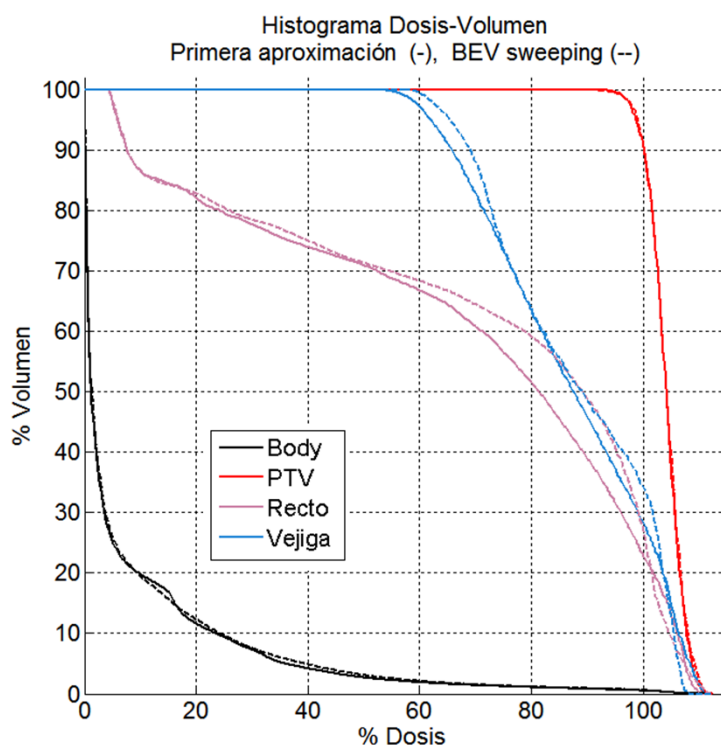


Figura 3.1. Histograma Dosis-Volumen comparativo entre la primera aproximación y la aproximación dinámica aplicando *sweeping* al BEV de 90 incidencias distintas.

Podemos observar que el nivel de cobertura y homogeneidad del PTV es equivalente en cada una de las dos aproximaciones utilizadas. Con esto consideramos que el reparto de la visión del haz según la ventana de *sweeping* es una aplicación adecuada para afrontar una planificación dinámica VMAT. La técnica de *sweeping* desarrollada logra generar un conjunto de aberturas que pueden ser entregadas dinámicamente en un arco de VMAT, sin perder la misma capacidad de recubrimiento del PTV que se lograría con aberturas

estáticas a lo largo de todo el arco. Esto es especialmente meritorio en el caso presentado, ya que el colimador se mantuvo a cero grados, por lo que el PTV mostraba discontinuidad en el movimiento de las láminas, es decir, en algunas incidencias han de utilizarse más de un segmento para el recubrimiento no dinámico de la primera aproximación, no realizable en VMAT.

Una vez asegurado este recubrimiento, el reto es mantenerlo sin perder homogeneidad del PTV, cuando tratamos de evitar los OARs lo máximo posible a partir de la ventana establecida por la aplicación del *sweeping* sobre el BEV.

### 3.2 Aplicación de optimización con Programación Lineal

La utilización de la optimización por LP para el pesado de las aberturas ha sido descrita en el apartado 2.2.3 y con más detalle en mi trabajo de tesina del Máster de Física Médica (Ureba, 2010). En la siguiente figura 3.2 se muestra la comparativa del modelo de optimización lineal presentado frente a un modelo cuadrático convencional de optimización basado en la función de penalización de Zangwill, para distintos casos de mama, planificados para la técnica MERT. Las soluciones de optimización mediante el método del gradiente fueron realizadas por Bianey-Atriana Palma Fernández.

Podemos observar que las soluciones son comparables y aunque existen pequeñas diferencias ambas soluciones satisficieron los límites prescritos en cada caso.

Además, con objeto de probar las posibilidades de LP descritas en la sección 2.2.3, utilizamos distintas aproximaciones para acelerar el proceso de optimización mediante la reducción del número de vóxeles implicados. Se presenta aquí una comparativa que ilustra las posibles vías de reducción

utilizadas durante la planificación, manteniendo los valores de los parámetros de optimización fijos. La reducción del tamaño del problema y la manera en que esta se lleva a cabo es una cuestión importante a la hora de tener confianza sobre la solución obtenida, así como en la eficacia misma del procedimiento.

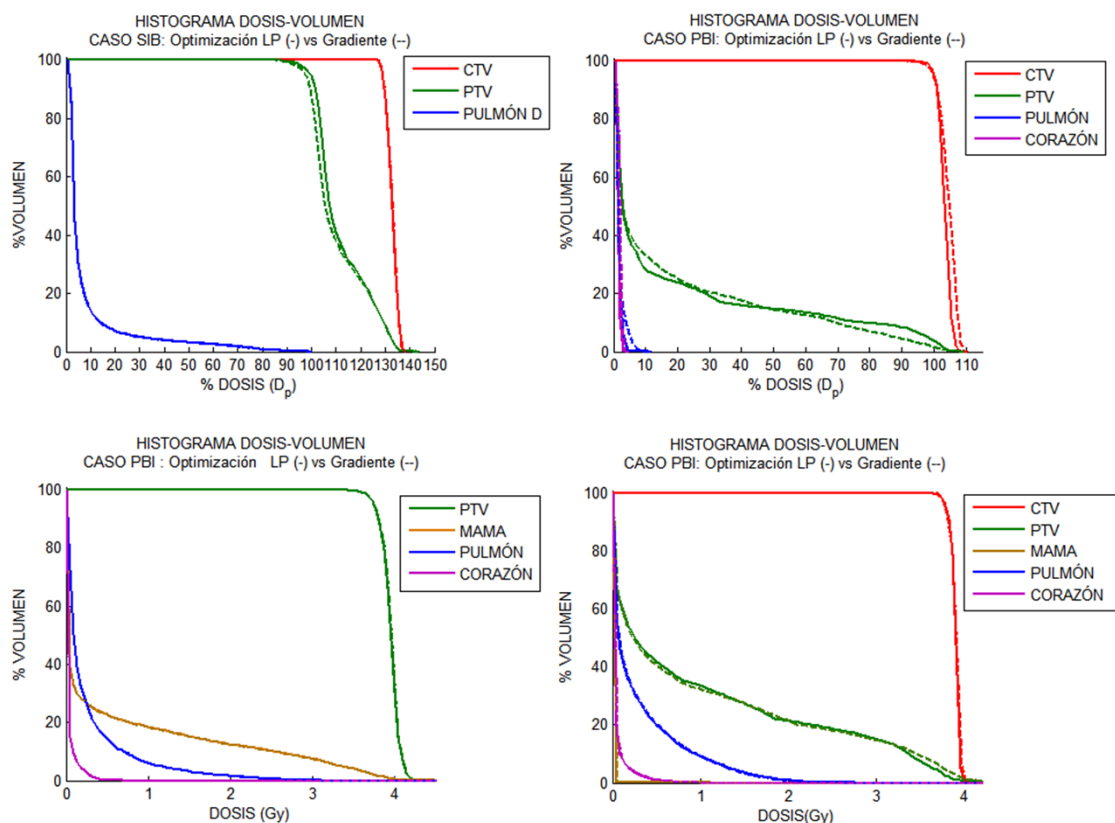


Figura 3.2 Histogramas Dosis-Volumen de diversos casos de mama parcial (PBI) y *simultaneous boost* (SIB), aplicando optimización con el modelo LP y del gradiente.

Las reducciones presentadas aquí son sólo las de tipo III y IV, ya que la reducción tipo I requería una optimización de pesos previa, y la reducción tipo II es un caso particular de la reducción tipo III.

Para este ejemplo hemos utilizado la planificación del caso III presentado en la sección 2.3.1.2. Para la reducción tipo III se escogió el 40 % del volumen de

PTV de forma aleatoria, y para el resto de estructuras se escogieron aquellos vóxeles que presentaban dosis mayores que la dosis correspondiente al 40% del volumen, tomada del DVH obtenido a partir de la contribución de todas las aberturas con UM constante igual a 1. Para la reducción tipo IV, simplemente se escogió el 40% de los vóxeles de todas las estructuras de manera aleatoria. En la figura 3.3 podemos observar que los resultados con una y otra reducción son equivalentes. La leve diferencia que podemos observar en el recto se debe a que el número de vóxeles implicados en la optimización no es exactamente el mismo, debido al carácter aleatorio de la reducción tipo IV.

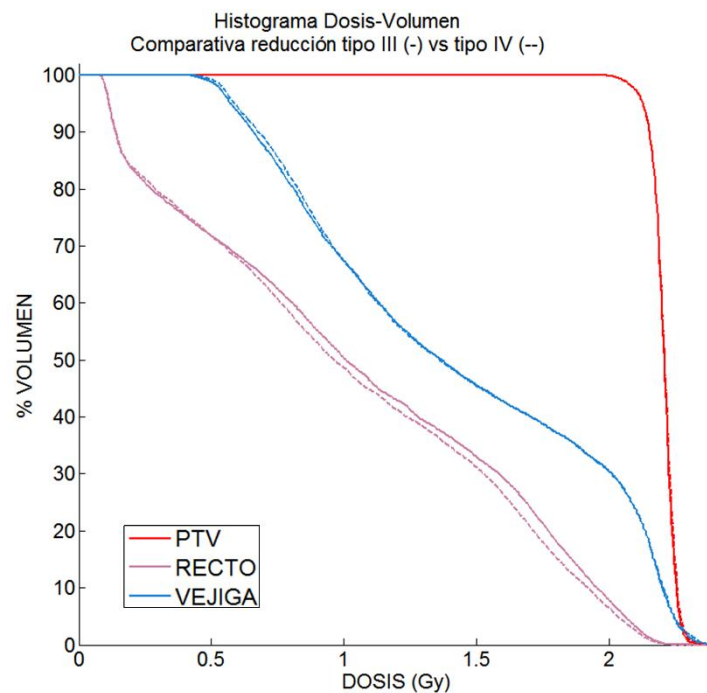


Figura 3.3 Comparativa entre los tipos de reducción II y IV implementados actualmente en CARMEN.

Los parámetros de optimización serán algo más restrictivos para un mismo valor en el caso de escoger una reducción tipo III frente a la reducción tipo IV. Cabe pensar que, en aquellos casos en los que la representación del

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

volumen de OAR implicado en la optimización con respecto al volumen de PTV sea baja, la reducción tipo III puede resultar una elección más adecuada, por ejemplo el caso del recto en el caso presentado. Sin embargo, si la localización espacial relativa entre el OAR y el PTV es tal que cada sección por corte del OAR está prácticamente implicada por igual con el PTV entonces la reducción tipo IV será una reducción representativa del problema, por ejemplo la vejiga en el caso utilizado como ejemplo.

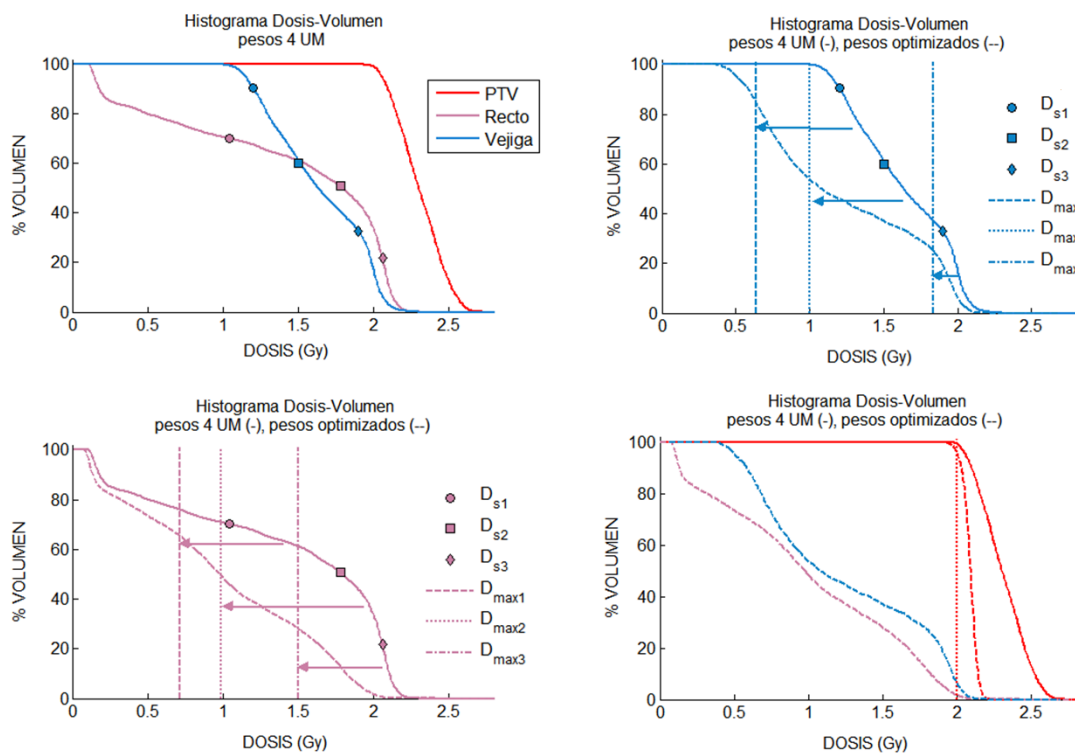


Figura 3.4 Selección de cotas e intervalos de dosis para establecer los valores del input de la optimización de pesos.  $D_{\max 1}$ ,  $D_{\max 2}$  y  $D_{\max 3}$  representan las cotas de dosis máxima para cada estructura.  $D_{s1}$ ,  $D_{s2}$  y  $D_{s3}$  son los valores de dosis iniciales que permiten seleccionar los vóxeles para cada una de las dosis máximas  $D_{\max 1}$ ,  $D_{\max 2}$  y  $D_{\max 3}$ .

A continuación se ofrece un breve ejemplo de input para la optimización de pesos, para hacer uso de alguna de las reducciones anteriores figura 3.4. Se permite establecer distintos intervalos de selección a partir del histograma

dosis-volumen proporcionado por la contribución de todos los segmentos con el mismo valor de UM, estableciendo los límites de los mismos ( $D_{\max 1}$ ,  $D_{\max 2}$ ,  $D_{\max 3}$ ). De manera que se permite escoger los vóxeles que pertenecen a un intervalo determinado de valores de dosis. En el ejemplo de la figura 3.4, se escogieron los intervalos  $[D_{s1}, D_{s2})$ ,  $[D_{s2}, D_{s3})$ ,  $[D_{s3}, \infty)$ . A cada uno de estos conjuntos de vóxeles se les asignará un mismo valor de dosis máxima permitida.

Metodológicamente, se ha decidido presentar los resultados de la sección 3.1 y 3.2, ya que con ellos se muestra aisladamente el correcto funcionamiento de algoritmos implementados en la optimización, trascendentes en todo el modelo, como son el *sweeping window* y la formulación LP. No se ha abundado más en estos resultados, ya que estos se ponen también a prueba y de manera decisiva, en la resolución de los casos bajo estudio.

### 3.3 Casos bajo estudio resueltos con BIOMAP

Presentamos aquí las tres soluciones de la planificación con el sistema CARMEN, para los tres casos descritos en la sección 2.3. En los tres casos se ha alcanzado la prescripción requerida con la homogeneidad suficiente para los volúmenes *target*, y se han satisfecho los criterios de cobertura y de límite de dosis allí expuestos. Con el objetivo de mejorar la calidad de la visualización de los resultados MC, se ha aplicado un filtro anisotrópico para suavizar las distribuciones de dosis calculadas con MC (Miao *et al.*, 2003). Durante la optimización, en los tres casos se escogió una reducción de vóxeles de tipo IV, es decir, a través de una selección aleatoria (ver aptdo. 2.2.3.1).

El caso I, un caso de H&N contorneado a partir de un estudio PET, con la prescripción de dosis más alta para la región hipóxica, fue resuelto a pesar de su complejidad desde el punto de vista de la heterogeneidad en las dosis de prescripción a los *targets*. El subvolumen hipóxico y el resto de los subvolúmenes blanco recibieron la dosis de prescripción especificada y los tejidos normales se mantuvieron bajo los límites predefinidos.

En la figura 3.5, presentamos el DVH correspondiente. Podemos observar que existe un gradiente de dosis dentro de los volúmenes blanco, en especial en el (PTV)60 debido al incremento de la dosis en los blancos internos. Sin embargo, para los tres *targets* el 95% de la  $D_p$  cubrió al menos el 95% del volumen de cada uno y la dosis máxima a la HR, fue menor del 110%  $D_p$ , siendo aceptable en casos de IMRT hasta un 115% de la  $D_p$ .

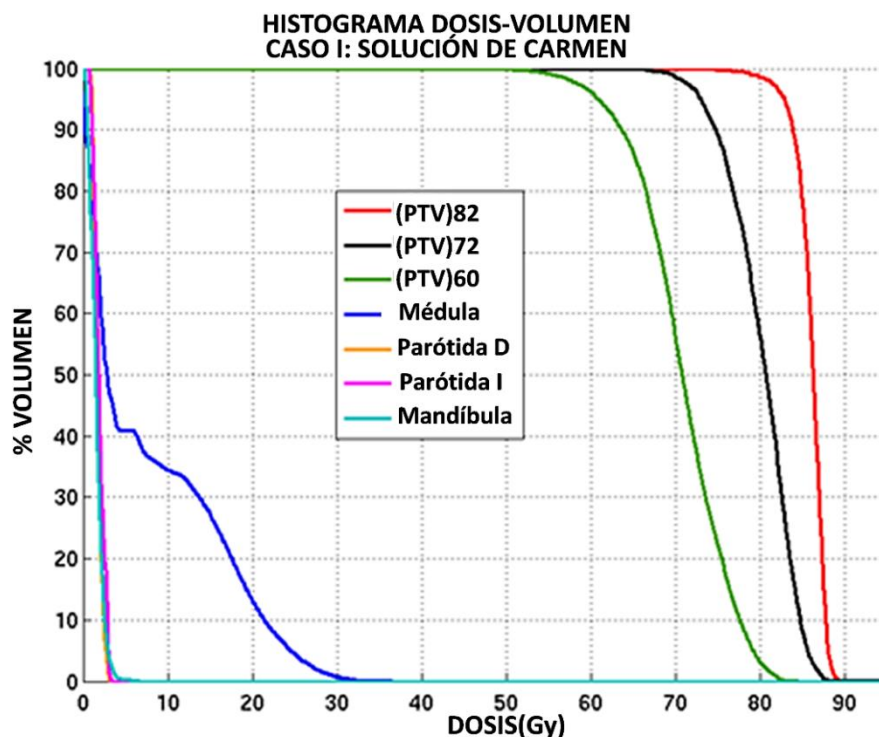


Figura 3.5. Histograma dosis-volumen obtenido mediante CARMEN BIOMAP para el caso I.



En la figura 3.6 se presenta la distribución de dosis relativa obtenida con CARMEN para este caso en los cortes del isocentro, en axial, sagital y coronal. Esta solución ha demostrado ser óptima y comparable a las encontradas en otras referencias relativas a casos de cabeza y cuello contorneados a partir de imagen PET/CT, con región hipóxica diferenciada (Thorwarth *et al.*, 2007).

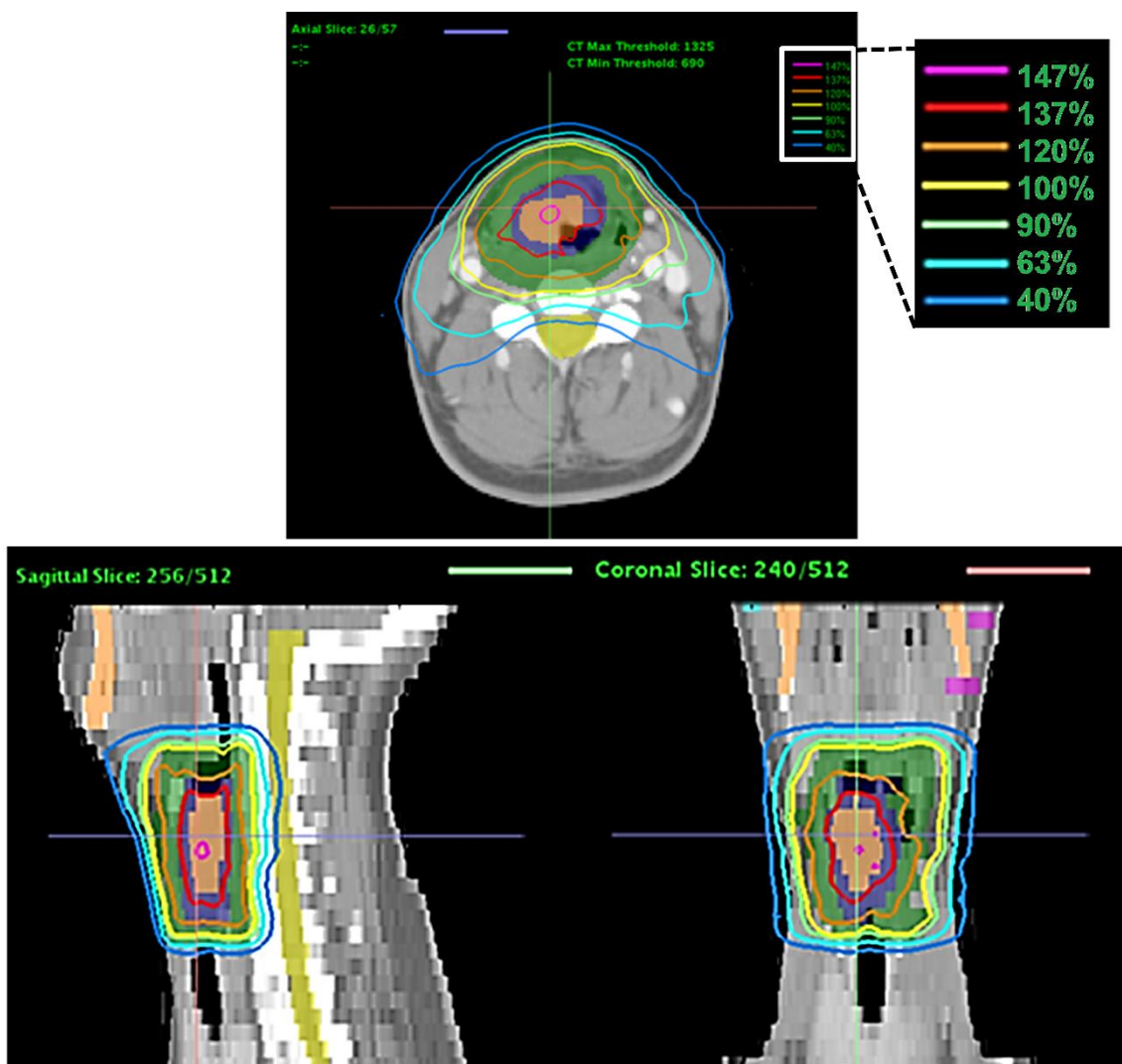


Figura 3.6. Distribución de dosis para el caso I dada por CARMEN BIOMAP. En el corte del isocentro se muestran las isóneas de 40%, 63%, 90%, 100%, 120%, 137% y 147% (24, 37.8, 54, 60, 72, 82.2, 88.2 Gy).

El caso II, un caso de mama parcial, fue resuelto con CARMEN para entregar una combinación de haces de fotones y electrones modulados mediante el mismo colimador multiláminas controlado por computadora. La figura 3.7 muestra el DVH correspondiente a la solución dada por CARMEN. Esta planificación forma parte de un ensayo clínico desarrollado por el grupo de Física Médica. Cabe destacar que la dosis entregada a los OARs, como el pulmón ipsilateral, está minimizada frente a otras técnicas de tratamiento de mama parcial, demostrando el beneficio del uso de electrones.

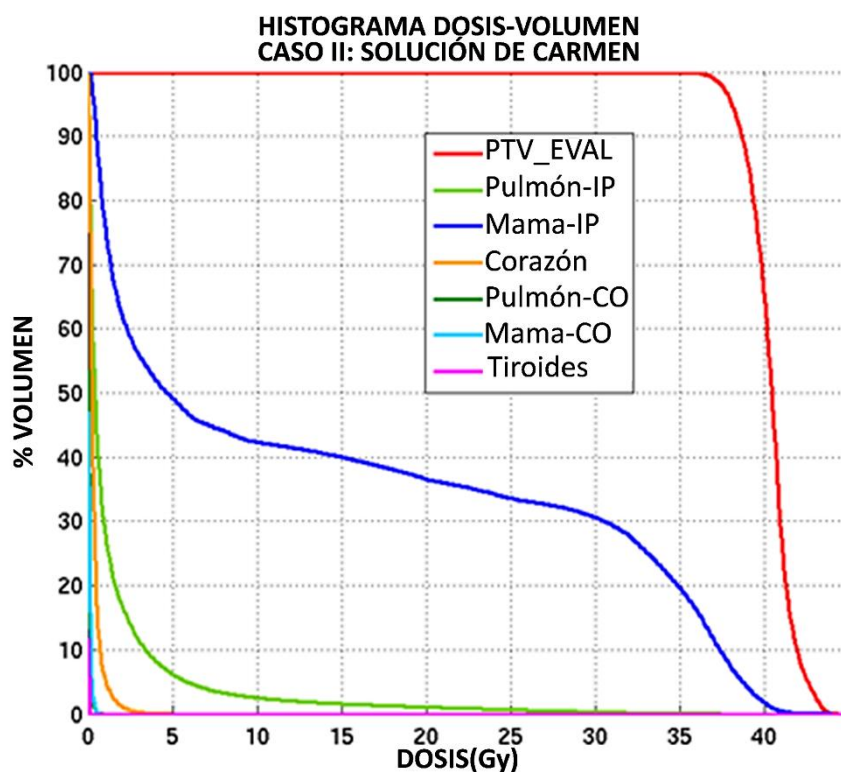


Figura 3.7. Histograma dosis-volumen obtenido mediante CARMEN BIOMAP para el caso II.

En la figura 3.8 se muestran las curvas de isodosis para un plano representativo para este caso. Los haces de intensidad de fotones, y la

intensidad y energía de los haces de electrones fueron modulados para conseguir una mayor homogeneidad de la dosis en el PTV, protegiendo, a su vez, el tejido normal significativamente mejor que lo habitual para estos casos (Palma *et al.*, 2012). Este caso fue aceptado clínicamente, y la paciente fue irradiada con el esquema de tratamiento descrito en la sección 2.3.1.1.

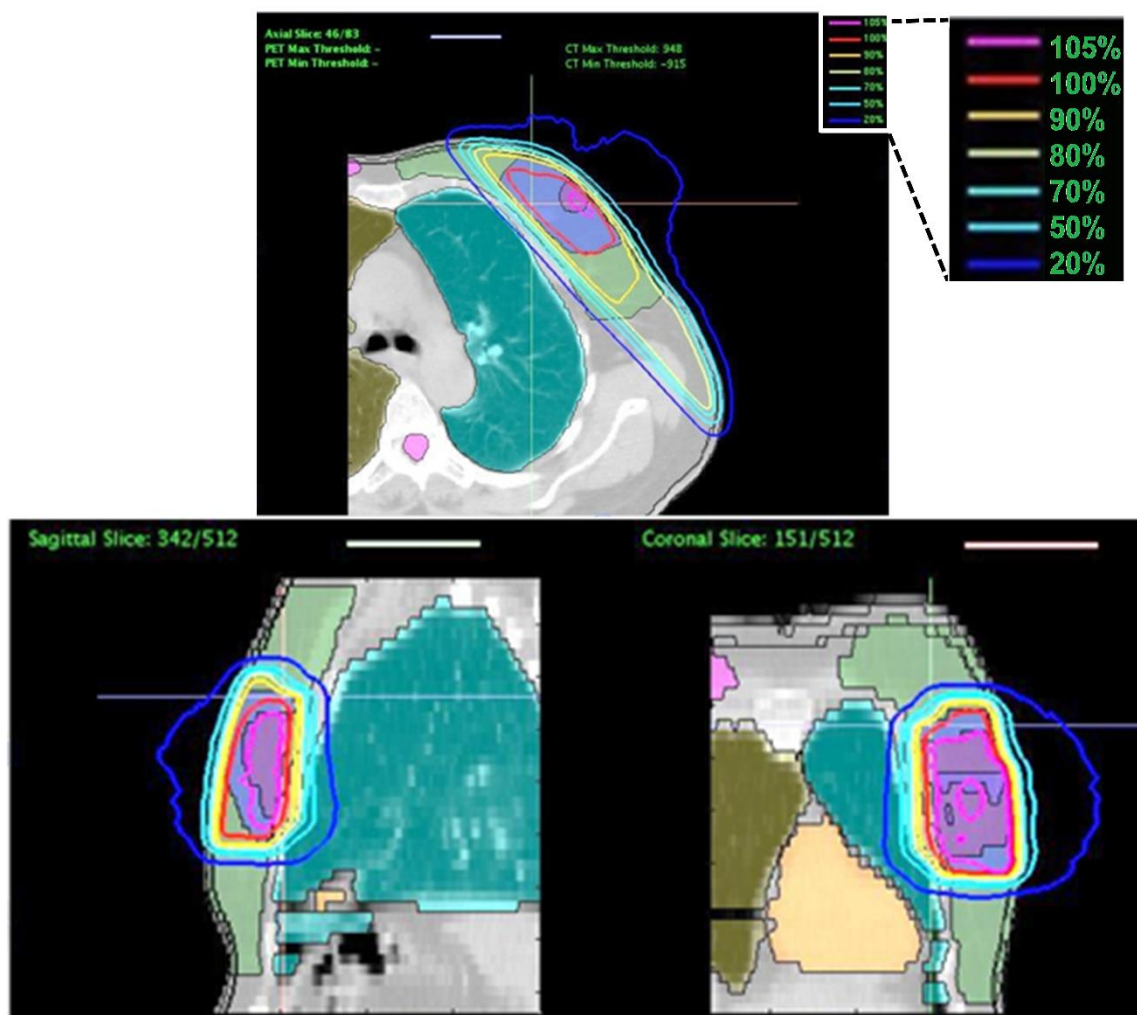


Figura 3.8. Distribución de dosis dada por CARMEN BIOMAP. En el corte del isocentro se muestran las isolíneas del 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100% y 105% (7.7, 19.25, 26.95, 30.8, 38.5, 40.43 Gy).

El caso III, corresponde a un caso complejo de lecho prostático, para su tratamiento con la técnica VMAT con un único arco, significando un corto tiempo de irradiación y un número bajo de UM totales. Consideramos que este caso presenta una complejidad mayor con respecto a otros casos de próstata, por la forma del PTV, que presenta una concavidad muy acentuada en la parte superior del mismo, como puede observarse en la figura 2.43. La solución CARMEN alcanzó dosis más bajas que los límites de dosis prescritos para la vejiga y el recto, y una cobertura adecuada para el PTV. La figura 3.9 muestra el DVH para esta solución y en la figura 3.10 se presenta las curvas de isodosis en el plano del isocentro para los tres cortes anatómicos (axial, coronal y sagital) correspondientes a la solución del caso III obtenida mediante la planificación con CARMEN, basada en BIOMAP.

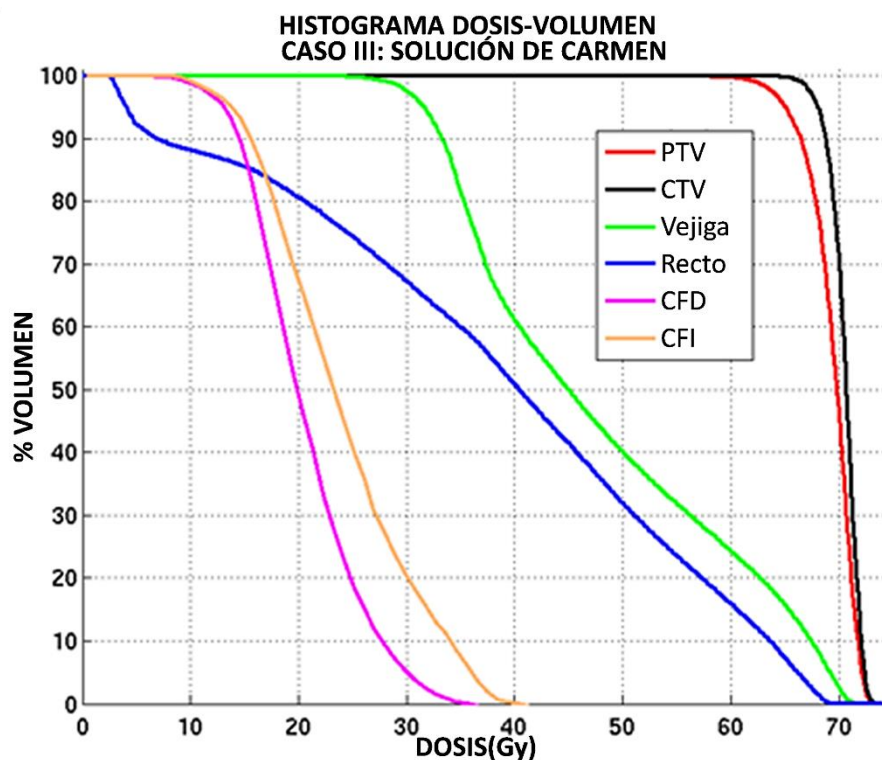


Figura 3.9. Histograma dosis-volumen obtenido mediante CARMEN BIOMAP para el caso III.

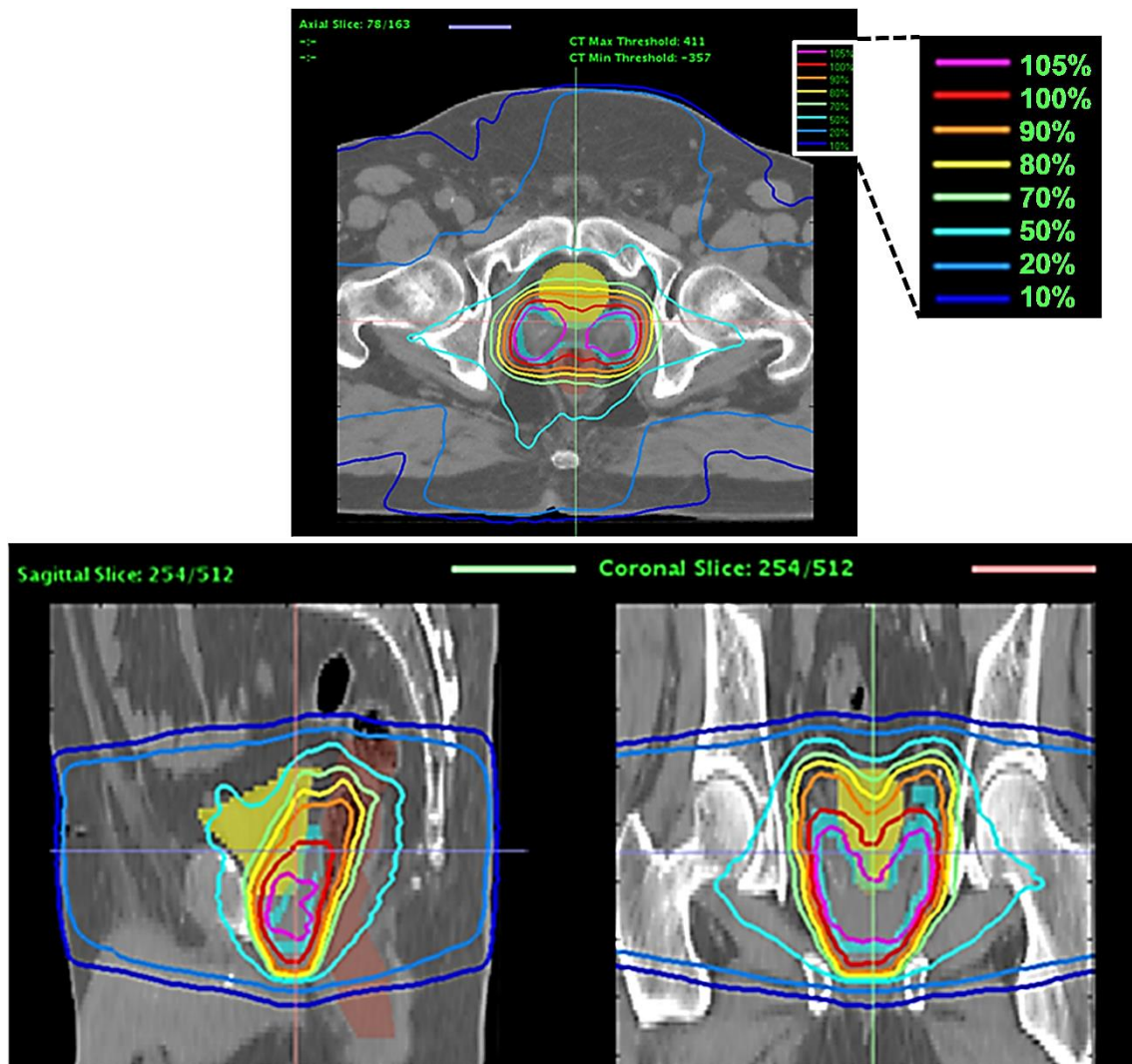


Figura 3.10. Distribución de dosis dada por CARMEN BIOMAP. En el corte del isocentro, se muestran las isolíneas del 10%, 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100% y 105% (6.6, 13.2, 33, 46.2, 52.8, 59.4, 66, 69.3 Gy).

Con el objeto de detallar las soluciones dadas por CARMEN en los casos mostrados, ya que en los DVHs se pierde la información espacial, y la visualización de distribuciones de dosis del plan corte a corte, como las mostradas anteriormente, puede aún resultar poco cuantitativa, presentamos en la tabla 3.1 los valores estadísticos de dosis como  $D_2$  (dosis máxima recibida por al menos 2% del *target*),  $D_{98}$  (dosis máxima recibida por al menos 98% del



*target*),  $D_{\text{med}}$  (dosis media), y el índice de conformación CI (del inglés, *Conformity Index*) para los *targets*, así como  $D_2$  y  $D_{\text{med}}$  para los OARs en cada uno de los tres casos presentados. El índice de conformación fue calculado mediante la siguiente expresión:

$$CI = \frac{TV_{95}}{TV} \cdot \frac{TV_{95}}{V_{95}}$$

donde  $TV_{95}$  es el volumen del *target* cubierto por la dosis de prescripción, TV es el volumen del *target*, y  $V_{95}$  es el volumen de tejido cubierto por una dosis del 95% de la dosis de prescripción.

Durante la planificación y durante el estudio de las soluciones ha sido evidente el compromiso entre homogeneidad y conformidad. Cuando la prioridad es la conformidad, es necesario aceptar un aumento en la inhomogeneidad del *target* (caso I). Por el contrario, si la prioridad es la homogeneidad, es necesario aceptar una disminución en la conformidad, (caso III).

Tabla 3.1 Valores dosimétricos planificados mediante CARMEN BIOMAP, para el caso I: HR (Región hipóxica-PTV82), PTV72, PTV60 y las restricciones de dosis para los órganos de riesgo; para el caso II y las restricciones de dosis con una tolerancia del 5% de acuerdo al protocolo NSABP-B39/RTOG-0413 (Vicini *et al.*, 2011) y para el caso III y las restricciones de dosis.

CASO I		CASO II		CASO III	
HR (PTV82) 8.0 cm <sup>3</sup>	D <sub>95</sub> = 83.2 Gy D <sub>2</sub> = 88.5 Gy D <sub>98</sub> = 86.4 Gy D <sub>med</sub> = 86.0 Gy CI = 0.996	PTV_EVAL 166.0 cm <sup>3</sup>	D <sub>95</sub> = 38.1 Gy D <sub>max</sub> = 44.3 Gy D <sub>2</sub> = 43.2 Gy D <sub>98</sub> = 37.3 Gy D <sub>med</sub> = 40.4 Gy CI = 0.994	PTV 98.0 cm <sup>3</sup>	D <sub>95</sub> = 65.0 Gy D <sub>2</sub> = 70.2 Gy D <sub>98</sub> = 63.4 Gy D <sub>med</sub> = 69.4 Gy CI = 0.988
PTV72 21.3 cm <sup>3</sup>	D <sub>95</sub> = 73.4 Gy D <sub>2</sub> = 86.4 Gy D <sub>98</sub> = 71.8 Gy D <sub>med</sub> = 80.2 Gy CI = 0.998	Mama Ipsi.	V <sub>19.3Gy</sub> = 37.2% V <sub>38.5Gy</sub> = 5.5% D <sub>2</sub> = 39.8 Gy D <sub>med</sub> = 14.6 Gy	Vejiga	V <sub>46.2Gy</sub> = 46.4 % D <sub>2</sub> = 70.2 Gy D <sub>med</sub> = 47.5 Gy
PTV60 108.8 cm <sup>3</sup>	D <sub>95</sub> = 61.0 Gy D <sub>2</sub> = 80.6 Gy D <sub>98</sub> = 57.9 Gy D <sub>med</sub> = 70.6 Gy CI = 0.984	Mama Contralateral	V <sub>1.2Gy</sub> = 0% D <sub>2</sub> = 0.5 Gy D <sub>med</sub> = 0.1 Gy	Recto	V <sub>59.4Gy</sub> = 17.8% V <sub>38.6Gy</sub> = 52.9% D <sub>2</sub> = 67.9 Gy D <sub>med</sub> = 39.1 Gy
Médula	V <sub>38Gy</sub> = 0% D <sub>2</sub> = 28.8 Gy D <sub>med</sub> = 8.4Gy	Pulmón Ipsilateral	V <sub>11.6Gy</sub> = 2.2% D <sub>2</sub> = 12.6 Gy D <sub>med</sub> = 1.6 Gy	Cabeza Femoral Dcha.	V <sub>45Gy</sub> = 0% D <sub>2</sub> = 31.5 Gy D <sub>med</sub> = 20.1 Gy
		Pulmón Contralateral	V <sub>1.9Gy</sub> = 0% D <sub>2</sub> = 0.4 Gy D <sub>med</sub> = 0.1 Gy	Cabeza Femoral Izq.	V <sub>45Gy</sub> = 0% D <sub>2</sub> = 36.5 Gy D <sub>med</sub> = 23.4 Gy
Glándula Parótida I.	V <sub>38Gy</sub> = 0% D <sub>2</sub> = 3.3 Gy D <sub>med</sub> = 2.1 Gy	Corazón	V <sub>1.9Gy</sub> = 1.5% D <sub>2</sub> = 1.7 Gy D <sub>med</sub> = 0.5 Gy		
Glándula Parótida D.	V <sub>38Gy</sub> = 0% D <sub>2</sub> = 3.1 Gy D <sub>med</sub> = 2.0 Gy	Tiroides	V <sub>1.2Gy</sub> = 0% D <sub>2</sub> = 0.1 Gy D <sub>med</sub> = 0.1 Gy		
Mandíbula	V <sub>30Gy</sub> = 0% D <sub>2</sub> = 3.7 Gy D <sub>med</sub> = 1.8 Gy				

En la tabla 3.2 se muestran los parámetros iniciales de planificación utilizados para todos los casos evaluados, tipo de haz, energía, angulaciones/sectores angulares, aberturas iniciales y segmentos finales y tiempo de irradiación para el caso planificado para VMAT. Es necesario destacar que el número total de segmentos utilizados dados por la solución de CARMEN fue menor que el número total de aberturas simuladas explícitamente. Aunque tras el proceso de secuenciación obtenemos 140 y 180 aberturas para los casos I y III, respectivamente, solo 69 y 117 de ellos presentaron un peso no nulo tras el proceso de optimización. Estos segmentos extra consumen tiempo de simulación MC, que podría considerarse innecesario. Sin embargo, el objetivo esencial está relacionado con la primera etapa del proceso de planificación, que es conseguir suficientes grados de libertad para un posterior pesado eficiente, y no es posible saber a priori que aberturas no se utilizarán finalmente debidas a la asignación de un peso igual a cero.

Tabla 3.2 Parámetros de planificación de CARMEN BIOMAP para los tres casos evaluados.

	Sistema de planificación	Energía	Ángulos de gantry	Segmentos (peso $\neq$ 0)	UM totales
Caso I	CARMEN (fot)	6 MV	0°, 40°, 80°, 120°, 160°, 200°, 240°, 280°, 320°	140 (69)	579.0
Caso II	CARMEN (elec + fot)	9 MeV/ 6 MV	25°, 40°/139°, 317°	5	520.0
Caso III	CARMEN (fot)	6 MV	1 arco de 356° (3min 5 s)	180 (117)	375.0



### 3.3.1 Verificación experimental

Estos tres casos han sido verificados experimentalmente con objeto de demostrar la viabilidad y precisión de las planificaciones obtenidas, alejando la sospecha de haber encontrado soluciones teóricas no aplicables a la práctica clínica. Las figuras 3.11, 3.12 y 3.13 (cortesía de Ana Rita Barbeiro) representan los informes tras el protocolo de QA establecido por el grupo de Física Médica para chequear los resultados teóricos dados por el sistema CARMEN en modo verificación. Estos informes muestran las distribuciones de dosis de los cortes correspondientes a la misma localización donde las películas radiocrómicas fueron irradiadas dentro de cada fantoma, como se describió en la sección 2.3. Los perfiles horizontal y vertical y el análisis gamma también fueron incluidos en dichas figuras.

Se generó un análisis gamma 2D para cada uno de los planos evaluados, siguiendo el criterio gamma 3%/3 mm, donde el porcentaje es la diferencia en dosis por vóxel, dada como un porcentaje de la dosis de normalización global, y la distancia es el criterio de la distancia al acuerdo.

Es claro que pueden existir diversas incertidumbres y se pueden esconder errores significativos como falsos negativos y positivos relacionados con este criterio convencional de dosis al 3%. Sin embargo, hemos considerado que éste es un QA estándar comúnmente utilizado en la práctica clínica y es suficiente para verificar cómo de lejos se encuentra la planificación mediante el sistema CARMEN, de la impartición real del plan.

Es importante destacar que se consideró solamente una escala de 0 a 1.5 para proporcionar una visualización gamma más intuitiva, pero el valor del índice gamma considerado se estableció en 1 para la evaluación del criterio

gamma (95% de los puntos que satisfacen el criterio 3 %/3 mm). No se utilizó umbral de dosis para el análisis gamma excepto para el caso de mama (caso II) (umbral del 30 %) ya que las películas en el fantoma NAOMI se cortaron a ras de la superficie del fantoma y la dosis en aire debido a los haces de electrones no es despreciable para la simulación MC, por lo que las diferencias ahí resultan muy grandes aunque sin sentido. Este umbral en el caso II, no obstante, solamente excluye aquellos puntos de la evaluación gamma lejos de la región de tratamiento, como puede observarse en la figura 3.12.

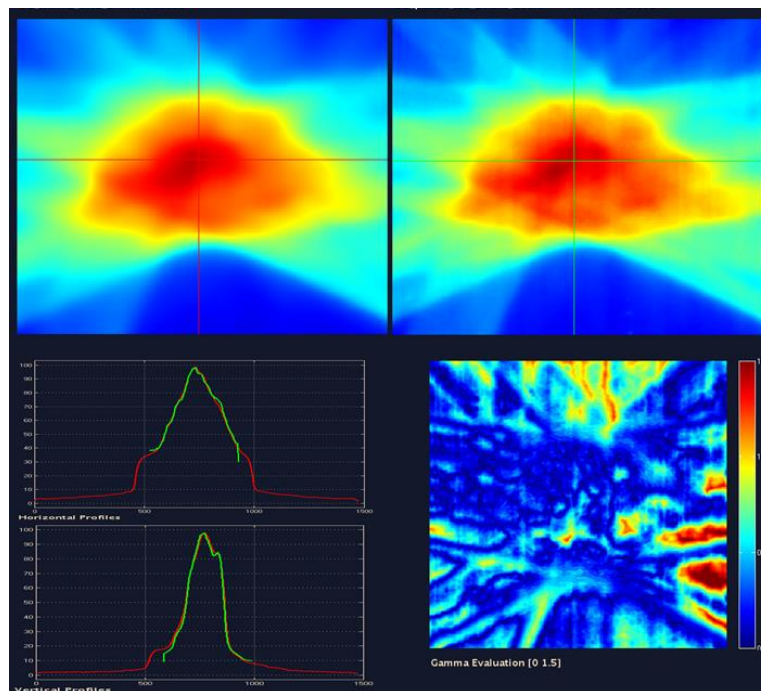


Figura 3.11. Composición del QA para el caso I. Las distribuciones de dosis correspondientes a la solución de MC (superior izq.) y a la película (superior dcha.) en el corte del isocentro; perfiles vertical y horizontal (inferior izq.) y el análisis gamma correspondiente (inferior dcha.).

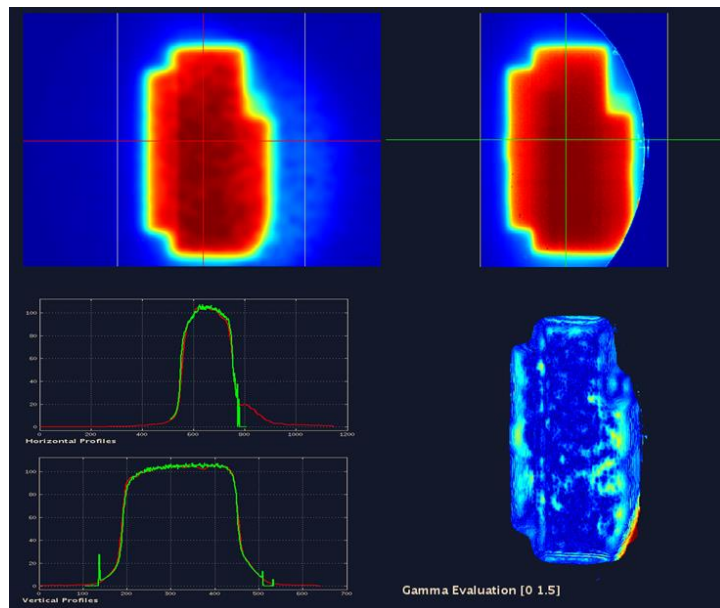


Figura 3.12. Composición del QA para el caso II. Las distribuciones de dosis correspondientes a la solución de MC (superior izq.) y a la película (superior dcha.) en el corte del isocentro; perfiles vertical y horizontal (inferior izq.) y el análisis gamma correspondiente (inferior dcha.).

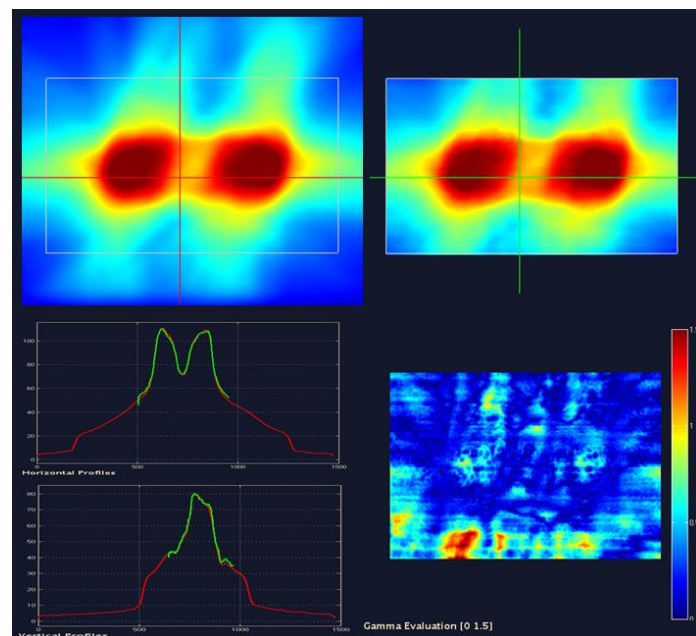


Figura 3.13. Composición del QA para el caso III. Las distribuciones de dosis correspondientes a la solución de MC (superior izq.) y a la película (superior dcha.) en el corte del isocentro; perfiles vertical y horizontal (inferior izq.) y el análisis gamma correspondiente (inferior dcha.).

Para el caso I, al presentar volúmenes tan pequeños, tan solo se irradiaron 2 películas, mientras que para los casos II y III, se colocaron 3 películas en cortes representativos para estos tratamientos. El porcentaje de puntos con valores gamma (distancia 3 mm al acuerdo y 3 % de diferencia en dosis) menores que 1 fue siempre mayores del 95 % entre las soluciones calculadas por CARMEN y los valores medidos para todas las películas para cada tratamiento.

Para la verificación de la dosimetría absoluta, se escogió como referencia un punto localizado en el isocentro (en el caso II, con un isocentro para electrones y otro para fotones, se escogió en un punto representativo). En este punto de referencia, las dosis se obtuvieron con una cámara plano paralela para haces de electrones y una cámara de ionización CC04 para haces de fotones. Nuestro criterio de aceptación fue que la dosis absoluta teórica no puede presentar un error relativo mayor del 3%, considerando como valor verdadero la medida experimental.

Tabla 3.3 Verificación de la dosis absoluta y análisis gamma global para los tres casos. presentados.

	Dosis exp. (cGy)	Dosis MC (cGy)	Error relativo (%)		Gamma global (%) (3% / 3mm)	
			$\frac{D_{MC} - D_{exp}}{D_{exp}}$			
Caso I	221.20	226.90	+2.60	96.04	99.53	
Caso II	366.61	366.18	- 0.12	97.45	99.18	97.38
Caso III	216.10	216.50	+0.16	96.64	96.15	98.56

$D_{MC}$  es la dosis MC estimada;  $D_{exp}$  es la dosis medida.

### 3.3.2 Tiempos empleados en la planificación

Finalmente, se realizó un registro de los tiempos de computación para todos los casos evaluados. El sistema CARMEN se ejecutó en un sistema de cuatro procesadores de 12 núcleos de 2.19 GHz AMD Opteron (48 CPUs independientes). El tiempo de planificación total se encontró dentro de un rango de 1 a 2 horas y media, dependiendo del nivel de complejidad de cada caso. El tiempo necesario para cada uno de ellos en todo el proceso de planificación se presenta en la tabla 3.4. Se observa que, excepto para los casos en los que el número de segmentos fue mayor que los nodos de CPU disponibles, el tiempo de planificación (tiempo CPU) fue menor de una hora. Con relación al tiempo real necesario para el proceso de planificación completo, es importante remarcar que la generación de *beamlets* es un proceso semiautomático dependiendo del caso. Para la planificación VMAT no es necesario seleccionar ningún ángulo, así que la etapa de selección de las aberturas no aumenta el tiempo de procesamiento.

Tabla 3.4 Tiempo empleado por el sistema CARMEN para la etapa de planificación de los casos.

BIOMAP	Generación de aberturas (min)	Simulación de aberturas (PSDs) (min)	Cálculo de dosis (min)	Optimización (min)	Tiempo total (min)
Caso I	14	55	18	30	117
Caso II	7	15	30	3	55
Caso III	28	60	56	25	169

Más aún, como se comentó previamente en el apartado de Monte Carlo, para conseguir la incertidumbre estadística deseada, el proceso total de planificación para VMAT no requirió un excesivo mayor tiempo de

computación que los otros casos con un menor número de aberturas, porque la contribución total a nivel del vóxel fue básicamente la misma.

El tiempo de optimización algo más elevado en el caso I de H&N pudo deberse a que el problema de *targets* múltiples, aun siendo volúmenes más pequeños en este caso, pudo ser más comprometido a la hora de la asignación de pesos que la resolución de compromiso entre PTV y OARs del caso III, a pesar de significar un número de vóxeles mucho mayor este último.

Sin duda el caso II de mama parcial resulta el más simple de optimizar por número de aberturas y el menor compromiso entre ellas, a pesar de que el escenario de cálculo simultáneo de haces de fotones y electrones para un algoritmo convencional analítico resultaría muy complejo.

### 3.4 Aplicación de la formulación LP en planificación inversa

Las ventajas discutidas previamente acerca de la implementación de la formulación LP para la optimización de pesos son vinculadas en este trabajo a la segmentación basada en BIOMAP. No obstante, por consideraciones respecto al tamaño relativo entre *beamlets* y vóxeles, parece oportuno analizar la capacidad de LP en planificación inversa, donde la segmentación es un proceso más frecuente y los resultados obtenidos por aplicación de LP pueden ser mejor diferenciados de los vinculados a la elección de aberturas por medio de BIOMAP.

Por otro lado, para evaluar las posibilidades de BIOMAP, nos parece oportuno comparar sus soluciones con las que pueden obtenerse con

planificación inversa, utilizando el mismo motor de cálculo, es decir, empleando CARMEN basado en fMC con ambas opciones de planificación. Una solución óptima obtenida con inversa se expone en la figura 3.14, frente a la solución anterior obtenida con BIOMAP.

Por tanto, para poner en valor la implementación LP en todas sus variantes y situaciones, presentamos aquí una planificación inversa con secuenciación basada en los clásicos mapas de fluencia, pesados con LP, para resolver el caso de IMRT evaluado en este trabajo, es decir, el caso I descrito en la sección 2.3.1.1.

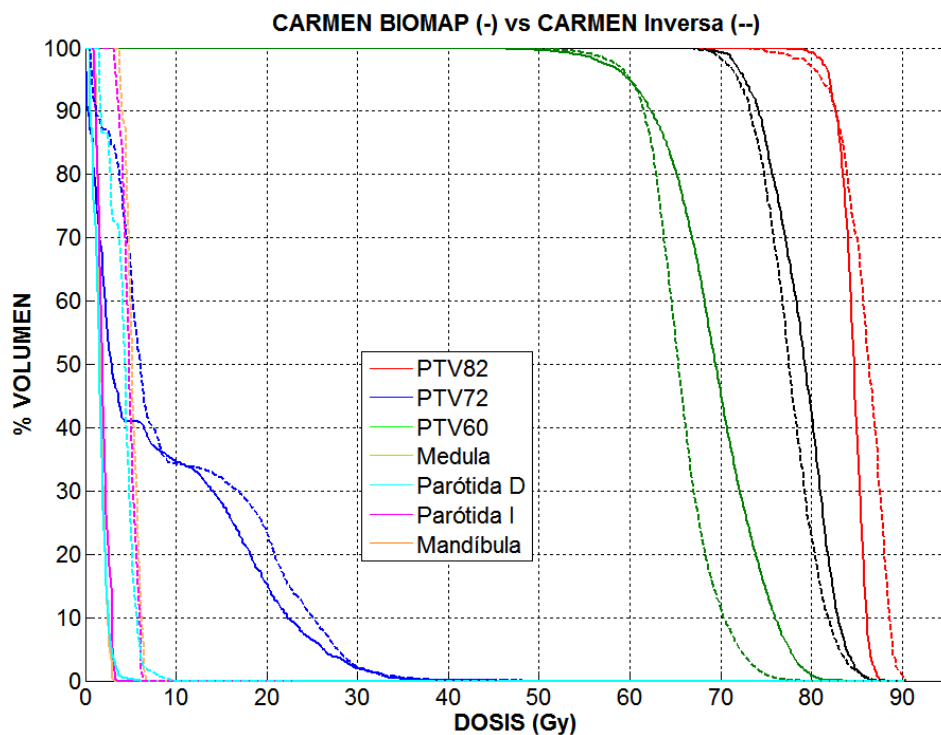


Figura 3.14 Histograma dosis-volumen obtenidos mediante CARMEN para el caso I. Comparativa de dos soluciones de CARMEN aplicando las aproximaciones BIOMAP (línea continua) frente a planificación inversa (línea discontinua). Ambas aproximaciones utilizaron la formulación LP para la asignación de pesos.



La planificación inversa que aquí se presenta fue realizada por Elisa Jiménez Ortega, doctoranda del grupo de Física Médica. Con esto se pretendió pasar una prueba adicional de manejabilidad y reproducibilidad del modelo ya que, si bien no se trata de una usuaria no avanzada ajena al procedimiento, no es la persona que desarrolla los algoritmos y, por tanto, la elección de parámetros de optimización no está sesgada.

Podemos observar que, si bien ambas soluciones son clínicamente aceptables ya que cumplen los requisitos expuestos en la tabla 2.6, la planificación inversa supera a la obtenida por medio de BIOMAP. Puede argumentarse aquí que la aproximación BIOMAP basada exclusivamente en la información obtenida por medio de la observación de la imagen tiene una importante limitación frente a la aproximación inversa. Como se discutió previamente, la inversa puede poner en relación las incidencias múltiples al partir en su cálculo de la dosis acumulada de todos los *beamlets* en cada vóxel. Aunque la segmentación se hace a partir del mapa de fluencia específico por cada angulación, este mapa óptimo objetivo se genera por consideración de la dosis en los vóxeles como combinación de todos los *beamlets* de todas las incidencias. Esta consideración global nunca se hace en la aproximación BIOMAP. Si bien pueden incorporarse consideraciones de aberturas de compensación previsibles, según el caso a planificar, esta práctica comienza a alejarse del carácter automático y reproducible que perseguimos en este trabajo, sin abandonar la idea de resolver el problema completo sólo a partir de la imagen. Nuestra propuesta para lograr esto fue el algoritmo BIOMAP-3D.

El conjunto de resultados presentados hasta aquí constituyó parte de trabajos publicados (Palma *et al.*, 2012; Ureba *et al.*, 2014) y pueden entenderse como una etapa inicial en el procedimiento emprendido para la consecución de



esta tesis. A continuación presentamos resultados asociados a soluciones desarrolladas a partir de esos trabajos y que mejoran los resultados presentados en aquellas publicaciones, lo que permite, finalmente, reforzar aún más la hipótesis de partida.

### 3.5 BIOMAP-3D

En este apartado presentamos los resultados obtenidos tras planificar los casos I y III con BIOMAP-3D (apartado 2.2.2.3). El caso II no ha sido evaluado con BIOMAP-3D ya que el método involucrado no es aplicable al caso de haces de electrones, por lo que no se esperó mejora alguna.

Esta nueva aproximación soportada principalmente en la consideración global de las aberturas propuestas, se utilizó para solucionar la planificación del caso multi-*target* con IMRT de fotones, caso I (figura 2.41) y para el caso III, un lecho prostático tratado con VMAT (figura 2.43).

#### 3.5.1 Aplicación BIOMAP-3D en IMRT

Como resultado presentamos la solución de la planificación del caso I presentado en la sección 2.3.1.1 con el sistema CARMEN, habiendo implementado en el proceso de optimización el algoritmo BIOMAP-3D. Esta planificación también fue realizada por Elisa Jiménez Ortega, donde también se expone la versatilidad de BIOMAP-3D para ser utilizado por alguien que no ha desarrollado los algoritmos. Además, la comparativa que estableceremos para

este caso entre las soluciones realizadas con inversa y BIOMAP-3D invita a que ambas planificaciones sean realizadas por la misma persona.

Se alcanzó la dosis de prescripción requerida con la homogeneidad suficiente para los volúmenes *target*, y se satisficieron los criterios de cobertura y de límite de dosis.

Con el objetivo de mejorar la calidad de la visualización de los resultados MC, se aplicó un filtro anisotrópico adaptativo para suavizar las distribuciones de dosis calculadas con MC (Miao *et al.*, 2003).

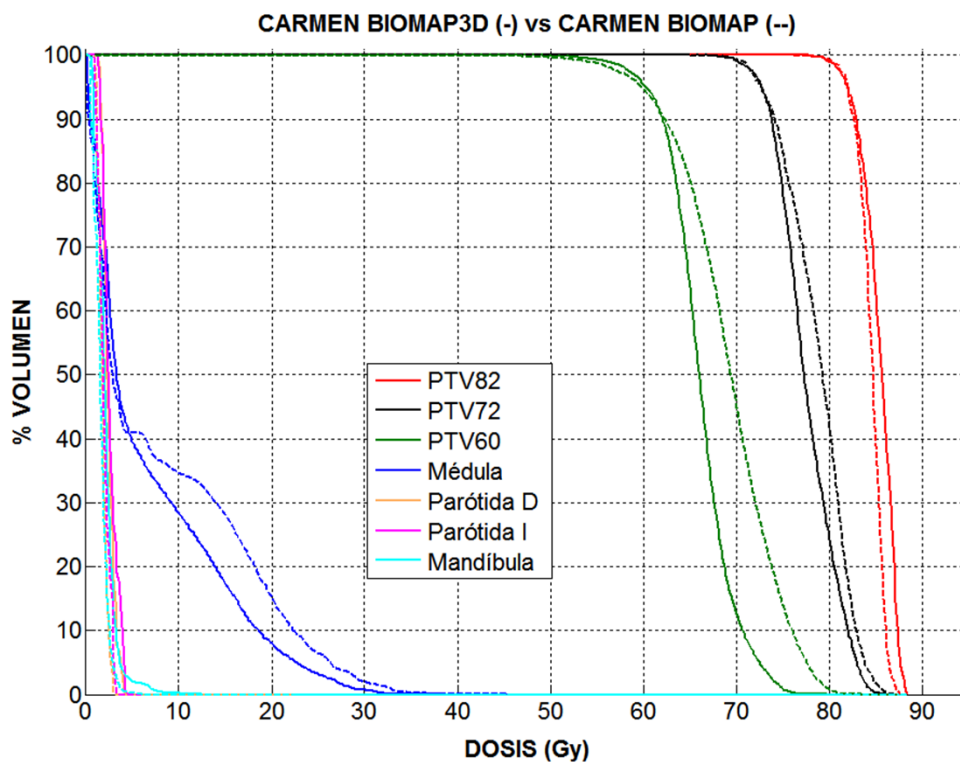


Figura 3.15. Histograma dosis-volumen obtenidos mediante CARMEN para el caso I. Comparativa de dos soluciones de CARMEN aplicando las aproximaciones BIOMAP-3D (línea continua) frente a BIOMAP (línea discontinua).

En la figura 3.15, presentamos el DVH comparado con el publicado obtenido con BIOMAP. Se puede observar que el gradiente de dosis dentro de los volúmenes blanco que forman anillos concéntricos, en especial en el (PTV)<sub>60</sub>, es menor que en la planificación anterior, mejorando así también el (PTV)<sub>72</sub> y la médula. No obstante, el (PTV)<sub>82</sub> es ligeramente más heterogéneo que su solución anterior con BIOMAP. Para los tres *targets*, el 95% de la  $D_p$  cubrió al menos el 95% del volumen de cada uno y la dosis máxima a la región hipóxica (*HR*), fue menor del 110 %  $D_p$ , siendo aceptable en casos de IMRT hasta un 115% de la  $D_p$ .

La consideración de los valores de intersección resultado de las aberturas añadidas al conjunto inicial dado por el esquema de la tabla 2.5 nos ha permitido superar la solución a la planificación dada por BIOMAP. Por otro lado, esta propuesta con un mayor número de aberturas da lugar a un mayor tiempo de cálculo de dosis. Esto es una consecuencia esperable cuando se obtiene una solución mejor. Es evidente que en algunas ocasiones existen aberturas que no serán utilizadas durante la optimización y éste es un punto de mejora del algoritmo. Sería muy interesante descartar previamente a la simulación de la dosis, las aberturas que son redundantes o que resultarán poco útiles para obtener la mejor solución posible.

En la figura 3.16 se presentan la distribución de dosis relativa obtenida con CARMEN para este caso en los cortes del isocentro, en axial, sagital y coronal. Esta solución ha demostrado ser óptima y comparable a las encontradas en otras referencias relativas a casos de cabeza y cuello contorneados a partir de imagen PET/CT (Thorwarth *et al.*, 2007). Podemos observar en esta misma figura, en comparación con la figura 3.6, que las distribuciones de dosis son más eficientes que las obtenidas con BIOMAP.

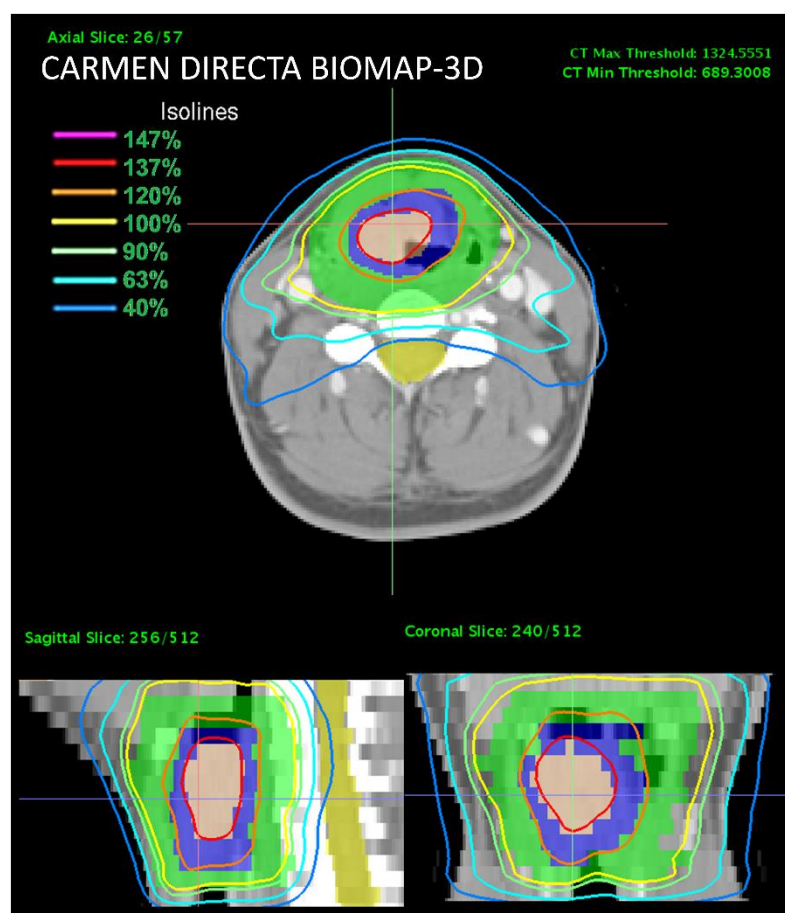


Figura 3.16. Distribución de dosis en un corte del isocentro. Se muestran las isolíneas de 40%, 63%, 90%, 100%, 120%, 137% y 147% (24, 37.8, 54, 60, 72, 82.2, 88.2 Gy).

El resultado de la planificación inversa para el mismo caso I, previamente presentado, se presenta también frente a la solución obtenida con BIOMAP-3D en la siguiente figura (figura 3.17), donde podemos observar que la solución dada por BIOMAP-3D es ahora comparable a la alcanzada mediante planificación inversa, e incluso mejorada para la médula. Obviamente, la solución BIOMAP-3D puede ser obtenida en tiempos de optimización y computación mucho más cortos que los necesarios para la planificación inversa

(tabla 3.5). Este hecho es uno de los objetivos perseguidos con el uso exclusivo de la imagen, obviando cualquier cálculo previo de dosis; pero como discutiremos más adelante, pensamos además que una planificación basada en la imagen abre puertas para la implementación precisa de técnicas en auge como el *dose painting* y la radioterapia adaptativa con MCTP que, con planificación inversa han podido entrar en una vía sin capacidad de mejora.

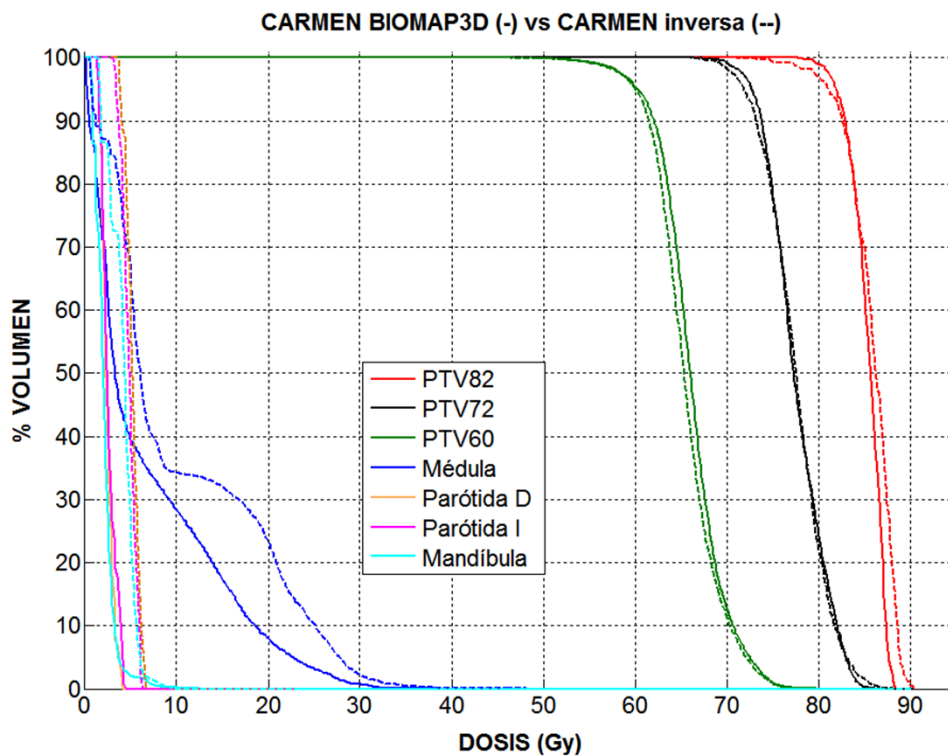


Figura 3.17. Comparativa de dos soluciones de CARMEN aplicando las aproximaciones BIOMAP-3D (línea continua) frente a planificación inversa (línea discontinua).

Finalmente, en cuanto a este caso I, también fue propuesto para su resolución al equipo de radiofísica del Hospital Infanta Luisa, formado por los especialistas en Radiofísica Rafael Linares y María Perucha, para su resolución con el planificador comercial Monaco™. Este planificador, si bien utiliza Monte

Carlo en alguna de sus etapas de cálculo, no incorpora *full MC*, ni por supuesto, un algoritmo basado en imagen como el aquí propuesto. Sin duda, esta comparativa permite reflejar las auténticas posibilidades de los algoritmos que aquí se exponen y que han sido implementados en nuestro sistema CARMEN.

Al equipo del Hospital Infanta Luisa, en donde está instalado el acelerador Axesse utilizado para el tratamiento de este caso I, se les entregaron las imágenes DICOM (proporcionadas por el *Karolinska Institutet*) junto con las dosis de prescripción de los volúmenes y el isocentro utilizado en las planificaciones anteriores para resolver este caso de cabeza y cuello, según las indicaciones de Iuliana Dasu.

En la figura 3.18 se muestra la comparativa de los histogramas de la solución dada por Monaco™ y por CARMEN con BIOMAP-3D. Como podemos observar ambos DVHs son equivalentes, a excepción de la cobertura al PTV, más comprometida en el caso de CARMEN a favor de una menor dosis al volumen de la médula. Estas pequeñas diferencias podrían ser eliminadas con un conjunto de parámetros para la optimización algo diferentes. Entendemos que la capacidad de parametrización de un problema como el que presenta todo un planificador de radioterapia en una versión comercial testeada por un equipo completo de desarrolladores de *software*, supone un difícil oponente. Tal vez los algoritmos presentados aquí podrían ser mejorados en una versión más fina para la manejabilidad de parámetros y dar incluso mejores soluciones que las aquí expuestas. No obstante, creemos que el nivel de bondad en las soluciones permite la valoración científica.

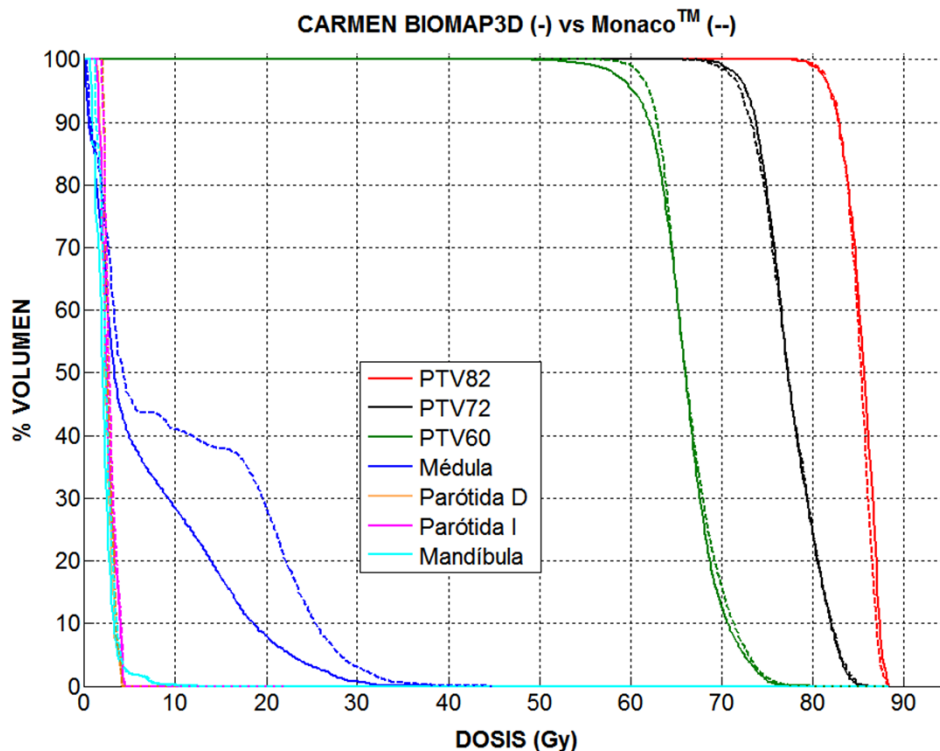


Figura 3.18. Comparativa de la solución de CARMEN aplicando BIOMAP-3D (línea continua) frente a la solución dada mediante el planificador Monaco™ (línea discontinua).

En la figura 3.19 mostramos las distribuciones de dosis en los cortes del isocentro, axial, coronal y sagital, de las dos soluciones anteriores, CARMEN-3D y Monaco™. Las distribuciones son muy similares y no se observan puntos calientes que podrían pasar más desapercibidos en el DVH.

En la solución dada por BIOMAP-3D se propusieron un total de 253 aberturas, de las cuales, tras la optimización, presentaron un peso no nulo el 43% de los segmentos propuestos. Sin embargo, para la solución dada por planificación inversa se simularon un total de 116 segmentos de los cuales presentaron un peso no nulo el 94% de ellos. Esto explica el mayor tiempo de cálculo de dosis para la aplicación de BIOMAP-3D, en el que se ha perdido



eficiencia al proponer un mayor número de aberturas de las necesarias para resolver el caso.

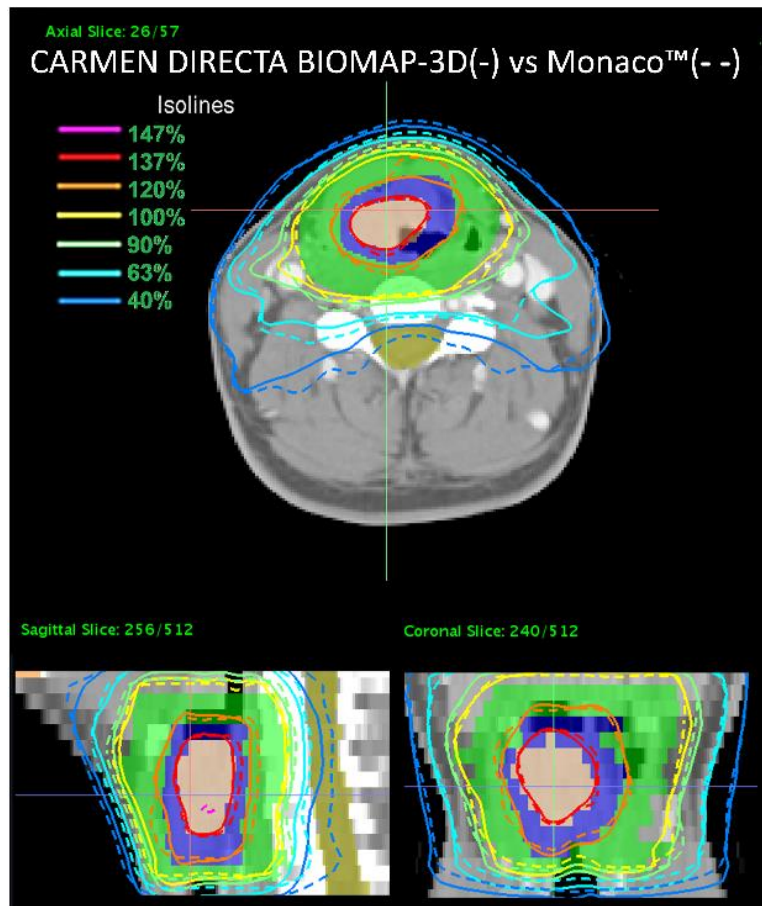


Figura 3.19. Distribuciones de dosis en un corte del isocentro se muestran las isolíneas de 40%, 63%, 90%, 100%, 120%, 137% y 147% (24, 37.8, 54, 60, 72, 82.2, 88.2 Gy). Se muestra la distribución correspondiente a la solución de CARMEN con BIOMAP-3D (línea discontinua) y la correspondiente a la solución de Monaco™ (línea continúa).

Esto también explica el aumento de tiempo de cálculo de dosis entre la aplicación de BIOMAP y BIOMAP-3D, ya que en esta segunda extensión existe un mayor número de aberturas propuestas para la simulación en dosis MC que en la aplicación de BIOMAP.



Tabla 3.5. Tiempo empleado por el sistema CARMEN utilizando la aproximación BIOMAP-3D y la planificación en inversa para la planificación del caso I.

	Generación de aberturas (min) (1 <sup>a</sup> /2 <sup>a</sup> opt)	Simulación de aberturas (PSDs) (min)	Cálculo de dosis (min)	Optim. (min)	Tiempo total (min)
BIOMAP-3D	10	100	90	10	210
Inversa	5/30	0/80	25/40	180/15	375

Con la planificación del caso I demostramos que con CARMEN BIOMAP-3D es posible controlar el gradiente de dosis espacial en situaciones de alta exigencia como es la prescripción de dosis de los *targets* implicados. Aunque para ser más eficientes sería deseable poder descartar previamente a la simulación de dosis aquellas aberturas redundantes o superfluas que no aportarán nada a la planificación y que, por consiguiente, consumirán un tiempo de cálculo de dosis desperdiciado. Este hecho supondrá un obstáculo importante para resolver los casos de VMAT, como veremos en la sección siguiente, que tratamos de resolver.

### 3.5.2 Aplicación BIOMAP-3D en VMAT

Como resultado presentamos la solución de la planificación con el sistema CARMEN con la aproximación BIOMAP-3D, para el caso III presentado en la sección anterior (2.3.1.2). Sin embargo, en contraste con la solución dada por BIOMAP, en esta ocasión se escogió el ángulo del colimador a  $0^\circ$ , que no presenta una orientación favorable a la geometría del problema, ya que las láminas se mueven de manera transversal al eje longitudinal del recto y además no permite conformar el PTV con una única abertura, sino que obliga o a

irradiar tejido normal, y en este caso parte de la vejiga, o a dividir el BEV para que sea una abertura realizable.

Para ordenar las aberturas se utilizó el secuenciador implementado en Matlab® basado en *simulated annealing* que realiza un reparto ordenado de cada una de las consideraciones según el movimiento del MLC, es decir escoge la abertura que mejor se adecúa al recorrido que hace máxima la velocidad del *gantry*, con la condición de que exista una presencia predeterminada de cada uno de los juegos de aberturas generados a partir de BIOMAP-3D.

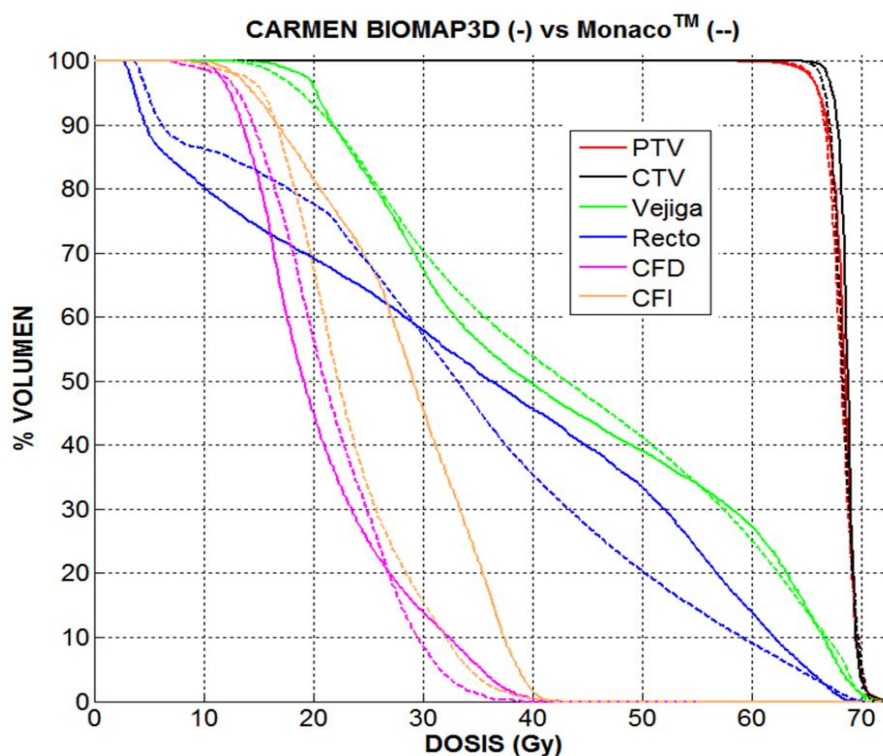


Figura 3.20 Comparativa de la solución de CARMEN aplicando BIOMAP-3D (línea continua) frente a la solución dada mediante el planificador Monaco™ (línea discontinua).

Se ha alcanzado la prescripción requerida con la homogeneidad suficiente para el PTV, y se han satisfecho los criterios de cobertura y de límite de dosis como podemos observar en la figura 3.20, en la que presentamos la solución junto con la solución dada por el planificador Monaco™ para dicho caso.

En la figura 3.21 se presentan la distribución de dosis relativa obtenida con CARMEN BIOMAP-3D y la distribución de dosis dada por Monaco™ para este caso en los cortes del isocentro, en axial, sagital y coronal.

Como podemos observar la distribución de dosis delata que a pesar que el DVH de ambos son comparables el caso resuelto con BIOMAP-3D parece más propio de un caso de IMRT. Como comentamos en las sección anterior generar “a ciegas” las aberturas, es decir, sin tener en cuenta unas aberturas con otras, hace que para obtener un conjunto suficiente de ellas para que sea posible llegar a una solución óptima no sea tan solo un problema de eficiencia de tiempos, sino puede obligar a no poder realizar una distribución correcta de aberturas a lo largo del arco de manera dinámica. Este hecho es más destacado en el caso de BIOMAP-3D que en el anterior BIOMAP, ya que por el modo de secuenciación de BIOMAP, a partir de un mapa de importancias, todas o casi todas las aberturas estaban relacionadas y tan sólo un porcentaje aceptable de aberturas fueron anuladas, sin embargo en este caso, tras la optimización de pesos, se ha conservado tan sólo un 39% de las 180 aberturas simuladas repartidas de 2 en 2º, el resto tras la optimización de pesos fueron anulados. Por otro lado, obligar a que todas las aberturas tengan un valor no nulo, por ejemplo 0.1 UM, hará que el DVH sea más heterogéneo y no se alcance la solución esperada, ya que existen aberturas que estropean las solución que deberían ser eliminadas o sustituidas por otras antes de la simulación de la dosis.

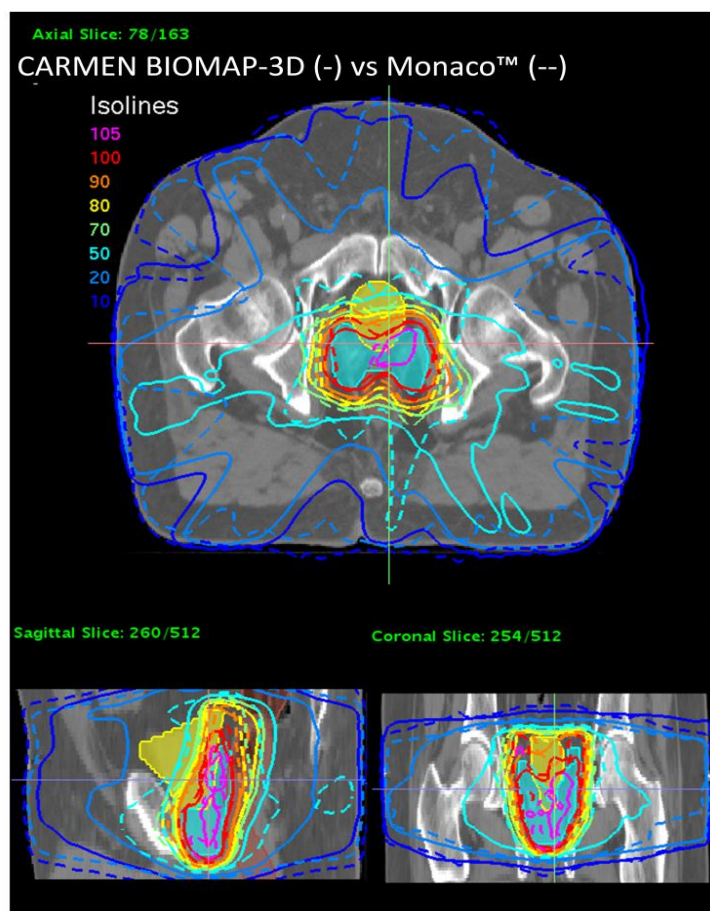


Figura 3.21. Distribución de dosis en el corte del isocentro, se muestran las isolíneas del 10%, 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100% y 105% (6.6, 13.2, 33, 46.2, 52.8, 59.4, 66, 69.3 Gy).

Con el objeto de detallar las soluciones dadas por CARMEN-3D en los casos mostrados, ya que en los DVHs se pierde la información espacial, y la visualización de distribuciones de dosis del plan corte a corte, como las mostradas anteriormente, puede aún resultar poco cuantitativas, presentamos en la tabla 3.6 los valores estadísticos de dosis como  $D_2$  (dosis máxima recibida por al menos 2% del *target*),  $D_{98}$  (dosis máxima recibida por al menos 98% del *target*),  $D_{med}$  (dosis media), y el índice de conformación CI (del inglés, *Conformity Index*) para los *targets*, así como  $D_2$  y  $D_{med}$  para los OARs en los dos casos resueltos con BIOMAP-3D.

Tabla 3.6 Valores dosimétricos planificados mediante CARMEN BIOMAP, para el caso I: HR (Región hipóxica-PTV82), PTV72, PTV60 y las restricciones de dosis para los órganos de riesgo; para el caso II y las restricciones de dosis con una tolerancia del 5% de acuerdo al protocolo NSABP-B39/RTOG-0413 (Vicini *et al.*, 2011) y para el caso III y las restricciones de dosis.

CASO I		CASO III	
HR (PTV82) 8.0 cm <sup>3</sup>	D <sub>95</sub> = 81.6 Gy	PTV 98.0 cm <sup>3</sup>	D <sub>95</sub> = 66.14 Gy
	D <sub>2</sub> = 87.8 Gy		D <sub>2</sub> = 70.35 Gy
	D <sub>98</sub> = 80.6 Gy		D <sub>98</sub> = 65.14 Gy
	D <sub>med</sub> = 85.1 Gy		D <sub>med</sub> = 68.32 Gy
	CI = 1		CI = 0.997
PTV72 21.3 cm <sup>3</sup>	D <sub>95</sub> = 72.7 Gy	Vejiga	V <sub>46.2Gy</sub> = 43.2 %
	D <sub>2</sub> = 83.4 Gy		D <sub>2</sub> = 69.7 Gy
	D <sub>98</sub> = 71.5 Gy		D <sub>med</sub> = 43.3 Gy
	D <sub>med</sub> = 77.3 Gy		
PTV60 108.8 cm <sup>3</sup>	D <sub>95</sub> = 60.4 Gy	Recto	V <sub>59.4Gy</sub> = 15.5%
	D <sub>2</sub> = 73.7 Gy		V <sub>39.6Gy</sub> = 46.3%
	D <sub>98</sub> = 58.3 Gy		D <sub>2</sub> = 67.4 Gy
	D <sub>med</sub> = 66 Gy		D <sub>med</sub> = 35.2 Gy
Médula	V <sub>38Gy</sub> = 0%	Cabeza Femoral Dcha.	V <sub>45Gy</sub> = 0%
	D <sub>2</sub> = 26.1 Gy		D <sub>2</sub> = 37.4 Gy
	D <sub>med</sub> = 6.8Gy	D <sub>med</sub> = 21.1 Gy	
Glándula Parótida I.	V <sub>38Gy</sub> = 0%	Cabeza Femoral Izq.	V <sub>45Gy</sub> = 0%
	D <sub>2</sub> = 3.3 Gy		D <sub>2</sub> = 39.3 Gy
	D <sub>med</sub> = 2.7 Gy		D <sub>med</sub> = 28.3 Gy
Glándula Parótida D.	V <sub>38Gy</sub> = 0%		
	D <sub>2</sub> = 3.3 Gy		
	D <sub>med</sub> = 2.1 Gy		
Mandíbula	V <sub>30Gy</sub> = 0%		
	D <sub>2</sub> = 5.3 Gy		
	D <sub>med</sub> = 2.3 Gy		

En la tabla 3.7 se muestran los parámetros iniciales de planificación utilizados para los casos I y III, tipo de haz, energía, angulaciones/sectores

angulares, aberturas iniciales y segmentos finales y tiempo de irradiación para el caso planificado para VMAT. Es necesario destacar que el número total de segmentos utilizados dados por la solución de CARMEN fue menor que el número total de aberturas simuladas explícitamente. Aunque se han simulado 253 y 180 aberturas para los casos I y III, respectivamente, solo 110 y 71 de ellos presentaron un peso no nulo tras el proceso de optimización. Estos segmentos extra consumen tiempo de simulación MC, que podría considerarse innecesario, como ya hemos comentado con anterioridad.

Tabla 3.7 Parámetros de planificación del sistema CARMEN en DIRECTA y Monaco™ para los dos casos evaluados con BIOMAP-3D. Para un haz de fotones de energía 6 MV.

Sistema de planificación		Ángulos de <i>gantry</i> / Tiempo de entrega	Segmentos (peso ≠ 0)	UM totales
Caso I	BIOMAP		140 (69)	579.0
	CARMEN BIOMAP-3D	0°, 40°, 80°, 120°, 160°, 200°, 240°, 280°, 320°	253(110)	972.8
	Monaco™		176	817.4
Caso III	BIOMAP	3 min 5 s	180 (117)	375.0
	CARMEN BIOMAP-3D	1 arco	180 (71)	536.7
	Monaco™	--	--	672.98

La tabla 3.7 muestra que, para el caso III de VMAT, las soluciones obtenidas con BIOMAP y BIOMAP-3D emplearon menos recursos que el planificador comercial Monaco™, si bien la solución BIOMAP-3D es menos económica que la de BIOMAP, ya que también logra menores resultados. Menos positivo resulta el inesperado número de UMs empleados para el caso I de IMRT resuelto con BIOMAP-3D. Cabe decir que este caso de *targets* multicéntricos puede no beneficiarse tanto de una aproximación de abertura directa, como aquellos en que PTV y OARs son las estructuras en compromiso. En cualquier caso, y aunque no era objeto de este trabajo poner en valor la planificación directa frente a la inversa, es necesario precisar que el algoritmo

de planificación de Monaco™ no es de planificación inversa puro, sino que incorpora aproximaciones DAO. Por otro lado, una comparativa entre las soluciones de CARMEN y otro TPS comercial requeriría la verificación experimental de ambos planificadores, para estar en disposición de justificar el uso de fMCTP acerca de la precisión empleada. Ese objetivo no era de esta tesis, sino que forma parte del trabajo de Ana Rita Pereira.

En resumen, es necesario abordar el problema de la VMAT teniendo en cuenta en cada incidencia la existencia del resto de aberturas, esto haría que las aberturas así generadas estuvieran interconectadas para dar una solución global para el problema de planificación, este hito aún no ha sido resuelto por el grupo, pero esperamos que en poco tiempo podamos dar soluciones completamente dinámicas, o bien soluciones más discretas cercanas a la IMRT, como la obtenida aquí para el caso III, pero que conlleven una sustancial mejora en la distribución relativa de la dosis, gracias a una mayor capacidad de modulación, sin necesidad de emplear más de un único arco.

### 3.5.3 Tiempos empleados en la planificación

Finalmente, se realizó un registro de los tiempos de computación para todos los dos casos evaluados con BIOMAP-3D. El tiempo de planificación total se encontró dentro de un rango de 2 horas y media a 3 horas y media, dependiendo en gran medida del número de aberturas simuladas de cada caso. El tiempo necesario para cada uno de ellos en todo el proceso de planificación se presenta en la tabla 3.8. Notar que, el tiempo de planificación total depende principalmente del número de aberturas simuladas y del tipo de reducción utilizada en el proceso de optimización de pesos.

Observemos que para los dos casos el número de segmentos fue mayor que los nodos de CPU disponibles, por lo que estos tiempos serían menores con un mayor número de CPUs. Con relación al tiempo real necesario para el proceso de planificación completo, es importante remarcar que la generación de aberturas es un proceso automático. Para la planificación VMAT no es necesario seleccionar ningún ángulo, así que la etapa de selección de las aberturas no aumentó el tiempo de procesamiento.

Tabla 3.8. Tiempo empleado por el sistema CARMEN para la etapa de planificación de los casos.

BIOMAP-3D	Generación de aberturas (min)	Simulación de aberturas (PSDs) (min)	Cálculo de dosis (min)	Optim. (min)	Tiempo total (min)
Caso I	10	100	90	10	210
Caso III	20	60	56	25	161



## 4 Conclusiones

1. Se ha desarrollado un algoritmo de generación de aberturas automático basado exclusivamente en la información almacenada en la imagen médica utilizada para la planificación radioterápica. Estas aberturas generan los grados de libertad necesarios para acometer una planificación basada en intensidad modulada, tanto en su versión estática como dinámica.
2. Se ha formulado un modelo de optimización de pesos basado en Programación Lineal, donde las restricciones y objetivos pueden ser descritos y gobernados al nivel del vóxel. Esta formulación ha sido implementada para una planificación inversa basada en la secuenciación de mapas de fluencia y también para una planificación directa basada en aberturas iniciales.
3. Se ha desarrollado un sistema de planificación basado en el cálculo del transporte explícito de partículas por medio de la simulación Monte Carlo (fMCTP), desde la generación del haz hasta la deposición de su energía en el paciente. Este sistema emplea tiempos de cálculo operativos, desde el punto de vista de su posible aplicación clínica, gracias a la reducción del problema de *beamlets* y vóxeles por

## CONCLUSIONES

---

implementación en su procedimiento de optimización de los algoritmos mencionados en 1 y 2.

4. El sistema fMCTP desarrollado muestra ser eficiente en la resolución de casos clínicos reales y complejos, al emplear para ello tiempos operativos sin perder la más alta precisión posible en el cálculo de la dosis proporcionado por el uso de Monte Carlo. Sus resultados fueron validados con éxito a través de la pertinente verificación experimental.

## 5 Bibliografía

- AAPM 2004 Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. In: *Radiation Therapy Committee Task Group 65*, (Madison, WI: Medical Physics Publishing: American Association of Physicists in Medicine)
- Agostinelli S, Allison J, Amako K a, Apostolakis J, Araujo H, Arce P, Asai M, Axen D, Banerjee S and Barrand G 2003 GEANT4—a simulation toolkit *Nuclear instruments and methods in physics research section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **506** 250-303
- Ahnesjo A 1989 Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media *Med Phys* **16** 577-92
- Ahnesjo A, Saxner M and Trepp A 1992 A pencil beam model for photon dose calculation *Med Phys* **19** 263-73
- Alber M and Nusslin F 2001 Optimization of intensity modulated radiotherapy under constraints for static and dynamic MLC delivery *Phys Med Biol* **46** 3229-39
- Almberg S S, Frengen J, Kylling A and Lindmo T 2012 Monte Carlo linear accelerator simulation of megavoltage photon beams: independent determination of initial beam parameters *Med Phys* **39** 40-7
- Andreo P 2015 Dose to 'water-like' media or dose to tissue in MV photons radiotherapy treatment planning: still a matter of debate *Phys Med Biol* **60** 309-37
- Andreou M, Karaiskos P, Kordolaimi S, Koutsouveli E, Sandilos P, Dimitriou P, Dardoufas C and Georgiou E 2014 Anatomy- vs. fluence-based planning for prostate cancer treatments using VMAT *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics* **30** 202-8
- Arrans R, Gallardo M I, Rosello J and Sanchez-Doblado F 2003 Computer optimization of class solutions designed on a beam segmentation basis *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **69** 315-21
- Asnaashari K, Chow J C and Heydarian M 2013 Dosimetric comparison between two MLC systems commonly used for stereotactic radiosurgery and radiotherapy: A Monte Carlo and experimental study *Physica Medica* **29** 350-6
- Bahr G K, Kereiakes J G, Horwitz H, Finney R, Galvin J and Goode K 1968 The Method of Linear Programming Applied to Radiation Treatment Planning *Radiology* **91** 686-93
- Bedford J L 2013 Sinogram analysis of aperture optimization by iterative least-squares in volumetric modulated arc therapy *Phys Med Biol* **58** 1235-50
- Berger M J 1963 Monte Carlo calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles *Methods in computational physics* **1** 135-215
- Bergman A M, Bush K, Milete M P, Popescu I A, Otto K and Duzenli C 2006 Direct aperture optimization for IMRT using Monte Carlo generated beamlets *Med Phys* **33** 3666-79

- Bertelsen A, Hansen C R, Johansen J and Brink C 2010 Single Arc Volumetric Modulated Arc Therapy of head and neck cancer *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **95** 142-8
- Bielajew A F and Rogers D W 1988 *Monte Carlo transport of electrons and photons*: Springer) pp 115-37
- Bortfeld T 1997 Inverse treatment planning. pp 1-10
- Bortfeld T 1999 Optimized planning using physical objectives and constraints *Seminars in radiation oncology* **9** 20-34
- Bortfeld T 2006 IMRT: a review and preview *Phys Med Biol* **51** R363-79
- Bortfeld T, Burkelbach J, Boesecke R and Schlegel W 1990 Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy *Phys Med Biol* **35** 1423-34
- Bortfeld T and Webb S 2009 Single-Arc IMRT? *Phys Med Biol* **54** N9-20
- Boylan C J, Rowbottom C G and Mackay R I 2011 The use of a realistic VMAT delivery emulator to optimize dynamic machine parameters for improved treatment efficiency *Phys Med Biol* **56** 4119-33
- Brahme A 1988 Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **12** 129-40
- Brahme A, Roos J E and Lax I 1982 Solution of an integral equation encountered in rotation therapy *Phys Med Biol* **27** 1221-9
- Bzdusek K, Friberger H, Eriksson K, Hardemark B, Robinson D and Kaus M 2009 Development and evaluation of an efficient approach to volumetric arc therapy planning *Med Phys* **36** 2328-39
- Cameron C 2005 Sweeping-window arc therapy: an implementation of rotational IMRT with automatic beam-weight calculation *Phys Med Biol* **50** 4317-36
- Censor Y 2003 Mathematical optimization for the inverse problem of intensity-modulated radiation therapy *Intensity-Modulated Radiation Therapy: The State of The Art. American Association of Physicists in Medicine, Medical Physics Monograph* 25-49
- Cotrutz C and Xing L 2003 Segment-based dose optimization using a genetic algorithm *Phys Med Biol* **48** 2987-98
- Craft D, Halabi T, Shih H A and Bortfeld T 2007 An approach for practical multiobjective IMRT treatment planning *International journal of radiation oncology, biology, physics* **69** 1600-7
- Crooks S M, Wu X, Takita C, Watzich M and Xing L 2003 Aperture modulated arc therapy *Phys Med Biol* **48** 1333-44
- Czyzyk J, Mehrotra S, Wagner M and Wright S J 1999 PCx: An interior-point code for linear programming *Optimization Methods and Software* **11** 397-430
- Chetty I J, Curran B, Cygler J E, DeMarco J J, Ezzell G, Faddegon B A, Kawrakow I, Keall P J, Liu H, Ma C M, Rogers D W, Seuntjens J, Sheikh-Bagheri D and Siebers J V 2007 Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning *Med Phys* **34** 4818-53

- Dai J and Zhu Y 2003 Conversion of dose-volume constraints to dose limits *Physics in medicine and biology* **48** 3927
- De Gersem W, Claus F, De Wagter C and De Neve W 2001 An anatomy-based beam segmentation tool for intensity-modulated radiation therapy and its application to head-and-neck cancer *International journal of radiation oncology, biology, physics* **51** 849-59
- De La Fuente Oconnor J 1997 Técnicas de cálculo para sistemas de Ecuaciones, Programación Lineal y Entera *Barcelona: Reverté, Spain*
- De Vlamynck K, Palmans H, Verhaegen F, De Wagter C, De Neve W and Thierens H 1999 Dose measurements compared with Monte Carlo simulations of narrow 6 MV multileaf collimator shaped photon beams *Med Phys* **26** 1874-82
- Deasy J O 1997 Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints *Med Phys* **24** 1157-61
- Dische S, Saunders M, Williams C, Hopkins A and Aird E 1993 Precision in reporting the dose given in a course of radiotherapy *Radiotherapy and Oncology* **29** 287-93
- Donovan E M, Johnson U, Shentall G, Evans P M, Neal A J and Yarnold J R 2000 Evaluation of compensation in breast radiotherapy: a planning study using multiple static fields *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* **46** 671-9
- Earl M A, Shepard D M, Naqvi S, Li X A and Yu C X 2003 Inverse planning for intensity-modulated arc therapy using direct aperture optimization *Phys Med Biol* **48** 1075-89
- Ehrgott M, Güler Ç, Hamacher H W and Shao L 2008a Mathematical optimization in intensity modulated radiation therapy *4OR* **6** 199-262
- Ehrgott M, Hamacher H W and Nußbaum M 2008b *Decomposition of matrices and static multileaf collimators: a survey*: Springer)
- Ehrgott M, Holder A and Reese J 2008c Beam selection in radiotherapy design *Linear Algebra and its Applications* **428** 1272-312
- Ezzell G A 1996 Genetic and geometric optimization of three-dimensional radiation therapy treatment planning *Med Phys* **23** 293-305
- Fippel M 1999 Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm *Med Phys* **26** 1466-75
- Fogliata A, Vanetti E, Albers D, Brink C, Clivio A, Knoos T, Nicolini G and Cozzi L 2007 On the dosimetric behaviour of photon dose calculation algorithms in the presence of simple geometric heterogeneities: comparison with Monte Carlo calculations *Phys Med Biol* **52** 1363-85
- Fraass B A, Smathers J and Deye J 2003 Summary and recommendations of a National Cancer Institute workshop on issues limiting the clinical use of Monte Carlo dose calculation algorithms for megavoltage external beam radiation therapy *Med Phys* **30** 3206-16
- Fragoso M, Kawrakow I, Faddegon B A, Solberg T D and Chetty I J 2009 Fast, accurate photon beam accelerator modeling using BEAMnrc: a systematic investigation of efficiency enhancing methods and cross-section data *Med Phys* **36** 5451-66

- Griessbach I, Lapp M, Bohsung J, Gademann G and Harder D 2005 Dosimetric characteristics of a new unshielded silicon diode and its application in clinical photon and electron beams *Medical physics* **32** 3750-4
- Halabi T, Craft D and Bortfeld T 2006 Dose-volume objectives in multi-criteria optimization *Physics in medicine and biology* **51** 3809
- Hamacher H W and Küfer K H 2002 Inverse radiation therapy planning—a multiple objective optimization approach *Discrete Applied Mathematics* **118** 145-61
- Heath E and Seuntjens J 2003 Development and validation of a BEAMnrc component module for accurate Monte Carlo modelling of the Varian dynamic Millennium multileaf collimator *Phys Med Biol* **48** 4045-63
- Heydariyan M, Asnaashari K, Allahverdi M and Jaffray D A 2008 Dosimetric evaluation of a dedicated stereotactic linear accelerator using measurement and Monte Carlo simulation *Medical Physics* **35** 3943-54
- Holder A 2003 Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods *Health care management science* **6** 5-16
- Holmes T, Mackie T R, Simpkin D and Reckwerdt P 1991 A unified approach to the optimization of brachytherapy and external beam dosimetry *International journal of radiation oncology, biology, physics* **20** 859-73
- Hou Q, Wang J, Chen Y and Galvin J M 2003 Beam orientation optimization for IMRT by a hybrid method of the genetic algorithm and the simulated dynamics *Med Phys* **30** 2360-7
- Hristov D, Stavrev P, Sham E and Fallone B G 2002 On the implementation of dose-volume objectives in gradient algorithms for inverse treatment planning *Med Phys* **29** 848-56
- IAEA 2001 Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water. (Vienna: IAEA) p Technical Report vol. 398
- ICRU 1991 Determination of Absorbed Dose in a Patient Irradiated by Beams of X Or Gamma Rays in Radiotherapy Procedures; Reprint. International Commission on Radiation Units and Measurements)
- ICRU 1993 Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. (Washington, DC.: International Commission on Radiation Units and Measurements)
- Jeraj R and Keall P 1999 Monte Carlo-based inverse treatment planning *Phys Med Biol* **44** 1885-96
- Jia X, Men C, Lou Y and Jiang S B 2011 Beam orientation optimization for intensity modulated radiation therapy using adaptive l(2,1)-minimization *Phys Med Biol* **56** 6205-22
- Jiang S B and Ma C M 2000 An inverse planning algorithm for intensity modulated radiation therapy. *Stanford University School of Medicine, Division of Radiation Physics, Stanford, CA. Internal Report: SU-RADONC-PHYS-R0009*
- Kaurin D G, Sweeney L E, Marshall E I and Mahendra S 2012 VMAT testing for an Elekta accelerator *Journal of applied clinical medical physics / American College of Medical Physics* **13** 3725



- Kawrakow I 2001 *Advanced Monte Carlo for Radiation Physics, Particle Transport Simulation and Applications*: Springer) pp 229-36
- Kawrakow I, Fippel M and Friedrich K 1996 3D electron dose calculation using a Voxel based Monte Carlo algorithm (VMC) *Med Phys* **23** 445-57
- Kawrakow I and Rogers D 2000 The EGSnrc code system *NRC Report PIRS-701, NRC, Ottawa*
- Kestin L L, Sharpe M B, Frazier R C, Vicini F A, Yan D, Matter R C, Martinez A A and Wong J W 2000 Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: initial clinical experience *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* **48** 1559-68
- Kirkpatrick S, Gelatt C D and Vecchi M P 1983 Optimization by simulated annealing *Science* **220** 671-80
- Knoos T, Ahnesjo A, Nilsson P and Weber L 1995 Limitations of a pencil beam approach to photon dose calculations in lung tissue *Phys Med Biol* **40** 1411-20
- Kolman B and Beck R E 1980 *Elementary linear programming with applications*: Academic Press Orlando)
- Langer M, Brown R, Morrill S, Lane R and Lee O 1996 A generic genetic algorithm for generating beam weights *Med Phys* **23** 965-71
- Leal A, Sanchez-Doblado E, Rincon M, Perucha M, Arrans R, Rosello J, Camacho I, Sierra M and Carrasco E 2001a Distributed processing for CPU time optimisation in Monte Carlo simulation *Physica Medica* **17** 81-3
- Leal A, Sanchez-Doblado F, Arrans R, Capote R, Lagares J I, Pavon E C and Rosello J 2004a MLC leaf width impact on the clinical dose distribution: a Monte Carlo approach *International journal of radiation oncology, biology, physics* **59** 1548-59
- Leal A, Sanchez-Doblado F, Arrans R, Rosello J, Pavon E C and Lagares J I 2003 Routine IMRT verification by means of an automated Monte Carlo simulation system *International journal of radiation oncology, biology, physics* **56** 58-68
- Leal A, Sanchez-Doblado F, Perucha M, Carrasco E, Rincon M, Arrans R and Bernal C 2004b Monte Carlo simulation of complex radiotherapy treatments *Computing in science & engineering* **6** 60-8
- Leal A, Sanchez-Doblado F, Rincon M, Perucha M, Arrans R, Rosello J, Camacho I, Sierra M and Carrasco E 2001b Distributed processing for CPU time optimisation in Monte Carlo simulation *Physica Medica* **17** 3
- Lee H-R, Pankuch M, Chu J C and Spokas J J 2002 Evaluation and characterization of parallel plate microchamber's functionalities in small beam dosimetry *Medical physics* **29** 2489-96
- Li Y, Yao J and Yao D 2003 Genetic algorithm based deliverable segments optimization for static intensity-modulated radiotherapy *Phys Med Biol* **48** 3353-74
- Lobo J and Popescu I A 2010 Two new DOSXYZnrc sources for 4D Monte Carlo simulations of continuously variable beam configurations, with applications to RapidArc, VMAT, TomoTherapy and CyberKnife *Phys Med Biol* **55** 4431-43
- Ma C M and Jiang S B 1999 Monte Carlo modelling of electron beams from medical accelerators *Phys Med Biol* **44** R157-89

- Ma C M, Mok E, Kapur A, Pawlicki T, Findley D, Brain S, Forster K and Boyer A L 1999 Clinical implementation of a Monte Carlo treatment planning system *Med Phys* **26** 2133-43
- Ma C M, Price R A, Jr., Li J S, Chen L, Wang L, Fourkal E, Qin L and Yang J 2004 Monitor unit calculation for Monte Carlo treatment planning *Phys Med Biol* **49** 1671-87
- Mackie T R, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy J O, Yang J, Paliwal B and Kinsella T 1993 Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy *Med Phys* **20** 1709-19
- Mackie T R, Scrimger J W and Battista J J 1985 A convolution method of calculating dose for 15-MV x rays *Med Phys* **12** 188-96
- Matuszak M M, Yan D, Grills I and Martinez A 2010 Clinical applications of volumetric modulated arc therapy *International journal of radiation oncology, biology, physics* **77** 608-16
- Metropolis N, Rosenbluth A, Rosenbluth M, Teller A and Teller E 1953 Simulated annealing *Journal of Chemical Physics* **21** 1087-92
- Miao B, Jeraj R, Bao S and Mackie T R 2003 Adaptive anisotropic diffusion filtering of Monte Carlo dose distributions *Phys Med Biol* **48** 2767-81
- Monz M, Kufer K H, Bortfeld T R and Thieke C 2008 Pareto navigation: algorithmic foundation of interactive multi-criteria IMRT planning *Phys Med Biol* **53** 985-98
- Morrill S M, Lane R G, Jacobson G and Rosen, II 1991 Treatment planning optimization using constrained simulated annealing *Physics in medicine and biology* **36** 1341
- Nelson W, Hirayama H and Rogers D W 1985 The EGS4 Code System. Stanford Linear Accelerator Center report SLAC-265)
- Neuenschwander H, Mackie T R and Reckwerdt P J 1995 MMC--a high-performance Monte Carlo code for electron beam treatment planning *Phys Med Biol* **40** 543-74
- Omar A 2010 Silicon diode dose response correction in small photon fields *Master's thesis, Stockholm University*
- Otto K 2008 Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc *Med Phys* **35** 310-7
- Otto K 2009 Letter to the Editor on 'Single-Arc IMRT?' *Phys Med Biol* **54** L37-41; author reply L3-4
- Paiusco M, Gonzales I J L, Cagni E, Erbacci G, Leal A, Sanchez-Doblado F and Borasi G 2006 Il metodo Monte Carlo nell'applicazione clinica *RAPPORTI ISTISAN* **54** 7
- Palma B A, Sanchez A U, Salguero F J, Arrans R, Sanchez C M, Zurita A W, Hermida M I and Leal A 2012 Combined modulated electron and photon beams planned by a Monte-Carlo-based optimization procedure for accelerated partial breast irradiation *Phys Med Biol* **57** 1191-202
- Palma D, Vollans E, James K, Nakano S, Moiseenko V, Shaffer R, McKenzie M, Morris J and Otto K 2008 Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy *International journal of radiation oncology, biology, physics* **72** 996-1001



- Palma D A, Verbakel W F, Otto K and Senan S 2010 New developments in arc radiation therapy: a review *Cancer treatment reviews* **36** 393-9
- Pardo-Montero J and Fenwick J D 2009 An approach to multiobjective optimization of rotational therapy *Med Phys* **36** 3292-303
- Patel I, Glendinning A G and Kirby M C 2005 Dosimetric characteristics of the Elekta Beam Modulator (TM) *Physics in Medicine and Biology* **50** 5479-92
- Pawlicki T and Ma C M 2001 Monte Carlo simulation for MLC-based intensity-modulated radiotherapy *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists* **26** 157-68
- Pena J, Gonzalez-Castano D M, Gomez F, Sanchez-Doblado F and Hartmann G H 2007 Automatic determination of primary electron beam parameters in Monte Carlo simulation *Med Phys* **34** 1076-84
- Pugachev A, Li J G, Boyer A L, Hancock S L, Le Q T, Donaldson S S and Xing L 2001 Role of beam orientation optimization in intensity-modulated radiation therapy *International journal of radiation oncology, biology, physics* **50** 551-60
- Purdy J A 2011 Advances in the planning and delivery of radiotherapy: new expectations, new standards of care *Frontiers of radiation therapy and oncology* **43** 1-28
- Rao M, Cao D, Chen F, Ye J, Mehta V, Wong T and Shepard D 2010a Comparison of anatomy-based, fluence-based and aperture-based treatment planning approaches for VMAT *Phys Med Biol* **55** 6475-90
- Rao M, Yang W, Chen F, Sheng K, Ye J, Mehta V, Shepard D and Cao D 2010b Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT: plan quality, delivery efficiency and accuracy *Med Phys* **37** 1350-9
- Remouchamps V M, Vicini F A, Sharpe M B, Kestin L L, Martinez A A and Wong J W 2003 Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation *International journal of radiation oncology, biology, physics* **55** 392-406
- Reynaert N, Van der Marck S, Schaart D, Van der Zee W, Van Vliet-Vroegindeweij C, Tomsej M, Jansen J, Heijmen B, Coghe M and De Wagter C 2007 Monte Carlo treatment planning for photon and electron beams *Radiation Physics and Chemistry* **76** 643-86
- Rogers D and Mohan R 2000 *The Use of Computers in Radiation Therapy*: Springer) pp 120-2
- Rogers D W 2006 Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics *Phys Med Biol* **51** R287-301
- Rogers D W, Faddegon B A, Ding G X, Ma C M, We J and Mackie T R 1995 BEAM: a Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units *Med Phys* **22** 503-24
- Rogers D W, Walters B and Kawrakow I 2011 BEAMnrc Users Manual. In: *PIRS 509*, (Ottawa NRC (National Research Council of Canada)
- Romeijn H E, Ahuja R K, Dempsey J F and Kumar A 2005 A column generation approach to radiation therapy treatment planning using aperture modulation *SIAM Journal on Optimization* **15** 838-62

- Romeijn H E, Ahuja R K, Dempsey J F, Kumar A and Li J G 2003 A novel linear programming approach to fluence map optimization for intensity modulated radiation therapy treatment planning *Phys Med Biol* **48** 3521-42
- Romeijn H E and Dempsey J F 2008 Intensity modulated radiation therapy treatment plan optimization *Top* **16** 215-43
- Romeijn H E, Dempsey J F and Li J G 2004 A unifying framework for multi-criteria fluence map optimization models *Phys Med Biol* **49** 1991-2013
- Rosello J 2006 Planificación de tratamientos radioterápicos con intensidad modulada basados en la perspectiva de la anatomía que tiene el haz para su conformación y fluencia. In: *Departamento de Física Médica y Biofísica*, (Sevilla, : Universidad de Sevilla)
- Salguero Castaño F J 2008 Modulación de haces de electrones para el tratamiento de tumores superficiales mediante planificación Monte Carlo. In: *Departamento de Fisiología Médica y Biofísica*, (Sevilla, : Universidad de Sevilla)
- Salguero F J, Arrans R, Palma B A and Leal A 2010 Intensity- and energy-modulated electron radiotherapy by means of an xMLC for head and neck shallow tumors *Phys Med Biol* **55** 1413-27
- Salguero F J, Palma B, Arrans R, Rosello J and Leal A 2009 Modulated electron radiotherapy treatment planning using a photon multileaf collimator for post-mastectomized chest walls *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **93** 625-32
- Sanchez-Doblado F, Capote R, Leal A, Rosello J V, Lagares J I, Arrans R and Hartmann G H 2005a Microionization chamber for reference dosimetry in IMRT verification: clinical implications on OAR dosimetric errors *Phys Med Biol* **50** 959-70
- Sanchez-Doblado F, Capote R, Rosello J V, Leal A, Lagares J I, Arrans R and Hartmann G H 2005b Micro ionization chamber dosimetry in IMRT verification: clinical implications of dosimetric errors in the PTV *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **75** 342-8
- Scholz C, Nill S and Oelfke U 2003 Comparison of IMRT optimization based on a pencil beam and a superposition algorithm *Med Phys* **30** 1909-13
- Schreibmann E, Lahanas M, Xing L and Baltas D 2004 Multiobjective evolutionary optimization of the number of beams, their orientations and weights for intensity-modulated radiation therapy *Phys Med Biol* **49** 747-70
- Semenenko V A, Reitz B, Day E, Qi X S, Miften M and Li X A 2008 Evaluation of a commercial biologically based IMRT treatment planning system *Med Phys* **35** 5851-60
- Sempau J, Sanchez-Reyes A, Salvat F, ben Tahar H O, Jiang S B and Fernandez-Varea J M 2001 Monte Carlo simulation of electron beams from an accelerator head using PENELOPE *Phys Med Biol* **46** 1163-86
- Shao L 2008 Multiple objective linear programming in radiotherapy treatment planning
- Shepard D M, Earl M A, Li X A, Naqvi S and Yu C 2002 Direct aperture optimization: a turnkey solution for step-and-shoot IMRT *Med Phys* **29** 1007-18

- Shepard D M, Ferris M C, Olivera G H and Mackie T R 1999 Optimizing the delivery of radiation therapy to cancer patients *Siam Review* **41** 721-44
- Siantar C H, Walling R, Daly T, Faddegon B, Albright N, Bergstrom P, Bielajew A, Chuang C, Garrett D and House R 2001 Description and dosimetric verification of the PEREGRINE Monte Carlo dose calculation system for photon beams incident on a water phantom *Medical physics* **28** 1322-37
- Spezi E and Lewis G 2008 An overview of Monte Carlo treatment planning for radiotherapy *Radiation protection dosimetry* **131** 123-9
- Spirou S V and Chui C-S 1998 A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints *Medical Physics* **25** 321-33
- Stein J, Mohan R, Wang X H, Bortfeld T, Wu Q, Preiser K, Ling C C and Schlegel W 1997 Number and orientations of beams in intensity-modulated radiation treatments *Med Phys* **24** 149-60
- Suderstrom S, Gustafsson A and Brahme A 1993 The clinical value of different treatment objectives and degrees of freedom in radiation therapy optimization *Radiotherapy and Oncology* **29** 148-63
- Takahashi S 1965 Conformation radiotherapy. Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer *Acta radiologica: diagnosis* Suppl 242:1+
- Tang G, Earl M A, Luan S, Naqvi S A and Yu C X 2007 Converting multiple-arc intensity modulated arc therapy into a single arc for efficient delivery *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* **69** S673
- Thorwarth D, Eschmann S M, Paulsen F and Alber M 2007 Hypoxia dose painting by numbers: a planning study *International journal of radiation oncology, biology, physics* **68** 291-300
- Tillikainen L, Helminen H, Torsti T, Siljamaki S, Alakuijala J, Pyyry J and Ulmer W 2008 A 3D pencil-beam-based superposition algorithm for photon dose calculation in heterogeneous media *Phys Med Biol* **53** 3821-39
- Ulmer W, Pyyry J and Kaissl W 2005 A 3D photon superposition/convolution algorithm and its foundation on results of Monte Carlo calculations *Phys Med Biol* **50** 1767-90
- Ureba A 2010 Método de optimización para la planificación radioterápica basado en Programación lineal. (M.S. Thesis: Universidad de Sevilla)
- Ureba A, Salguero F J, Barbeiro A R, Jimenez-Ortega E, Baeza J A, Miras H, Linares R, Perucha M and Leal A 2014 MCTP system model based on linear programming optimization of apertures obtained from sequencing patient image data maps *Medical physics* **41** 081719
- Van Dye J, Batista J and Bauman G S 2013 Accuracy and Uncertainty Considerations in Modern Radiation Oncology *The Modern Technology of Radiation Oncology* **3** 361-412
- Vassiliev O N, Wareing T A, McGhee J, Failla G, Salehpour M R and Mourtada F 2010 Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams *Phys Med Biol* **55** 581-98
- Verbakel W F, Cuijpers J P, Hoffmans D, Bieker M, Slotman B J and Senan S 2009 Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-

- and-neck cancer: a comparative planning and dosimetric study *International journal of radiation oncology, biology, physics* **74** 252-9
- Vicini F, White J, Arthur D, Kuske R and Rabinovitch R 2011 NSABP PROTOCOL B-39 RTOG PROTOCOL 0413: a randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women in stage 0, I or II breast cancer.
- Walters B, Kawrakow I and Rogers D W 2009 DOSXYZnrc Users Manual. In: *PIRS 794*, (Ottawa NRC (National Research Council of Canada))
- Walters B R, Kawrakow I and Rogers D W 2002 History by history statistical estimators in the BEAM code system *Med Phys* **29** 2745-52
- Wang C, Luan S, Tang G, Chen D Z, Earl M A and Yu C X 2008 Arc-modulated radiation therapy (AMRT): a single-arc form of intensity-modulated arc therapy *Phys Med Biol* **53** 6291-303
- Wang X H, Mohan R, Jackson A, Leibel S A, Fuks Z and Ling C C 1995 Optimization of intensity-modulated 3D conformal treatment plans based on biological indices *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **37** 140-52
- Webb S 1989 Optimisation of conformal radiotherapy dose distribution by simulated annealing *Physics in Medicine and Biology* **34** 1349
- Webb S 1992 Optimization by simulated annealing of three-dimensional, conformal treatment planning for radiation fields defined by a multileaf collimator: II. Inclusion of two-dimensional modulation of the x-ray intensity *Phys Med Biol* **37** 1689-704
- Webb S 2003 The physical basis of IMRT and inverse planning *The British journal of radiology* **76** 678-89
- Wu Q and Mohan R 2002 Multiple local minima in IMRT optimization based on dose-volume criteria *Med Phys* **29** 1514-27
- Xiao Y, Galvin J, Hossain M and Valicenti R 2000 An optimized forward-planning technique for intensity modulated radiation therapy *Med Phys* **27** 2093-9
- Xiao Y, Michalski D, Galvin J M and Censor Y 2003 The least-intensity feasible solution for aperture-based inverse planning in radiation therapy *Annals of Operations Research* **119** 183-203
- Yu C X 1995 Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy *Phys Med Biol* **40** 1435-49
- Yu C X 1998 Design considerations for the sides of multileaf collimator leaves *Phys Med Biol* **43** 1335-42
- Yu Y 1997 Multiobjective decision theory for computational optimization in radiation therapy *Med Phys* **24** 1445-54
- Zangwill W I 1967 Minimizing a function without calculating derivatives *The Computer Journal* **10** 293-6
- Zhang H H, Meyer R R, Wu J, Naqvi S A, Shi L and D'Souza W D 2010a A two-stage sequential linear programming approach to IMRT dose optimization *Phys Med Biol* **55** 883-902

- Zhang P, Happersett L, Hunt M, Jackson A, Zelefsky M and Mageras G 2010b Volumetric modulated arc therapy: planning and evaluation for prostate cancer cases *International journal of radiation oncology, biology, physics* **76** 1456-62
- Zhang X, Liu H, Wang X, Dong L, Wu Q and Mohan R 2004 Speed and convergence properties of gradient algorithms for optimization of IMRT *Med Phys* **31** 1141-52