



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS  
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO  
NACIONAL**

Unidad Monterrey

**Efecto del movimiento intrafraccionario en radioterapia  
mediada por agentes de contraste**

**Tesis que presenta**

Daniel Alonso Coronado Delgado

**para obtener el grado de**

Maestro en Ciencias en Ingeniería y Física Biomédicas

**Director de Tesis:**

Dr. Héctor Mauricio Garnica Garza

Apodaca, Nuevo León

Septiembre 2018

# Agradecimientos

Quisiera agradecer al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), así como al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN (CINVESTAV) Unidad Monterrey por el apoyo y patrocinio para la realización de mis estudios de maestría.

Agradezco a mi asesor el Dr. Héctor M. Garnica Garza por la confianza depositada al permitirme desarrollar este proyecto de tesis, a mis sinodales y a los distintos profesores que formaron parte de mi preparación académica. Asimismo, quisiera agradecer a mis compañeros y amigos, por todo el apoyo recibido y con los cuales compartí momentos muy gratos que nunca olvidaré.

Sobre todo, agradezco a mis padres Irma Delgado y David Coronado, así como a mis hermanos por todo su apoyo, enseñanzas, consejos y cariño brindado. Por ser mi soporte siempre y en todo momento.

## Tabla de contenido

1. Introducción .....	1
1.1. Radiocirugía estereotáctica corporal.....	2
1.2. Radioterapia mediada por agentes de contraste .....	3
1.3. Tecnología para RMAC.....	5
1.4. Planteamiento del problema.....	7
1.5. Hipótesis de trabajo .....	8
1.6. Objetivo general.....	8
1.6.1. Objetivos específicos .....	8
2. Marco teórico.....	9
2.1. Radiación ionizante.....	9
2.2. Rayos-X .....	9
2.2.1. Rayos-X característicos.....	10
2.2.2. Radiación de frenado o bremsstrahlung.....	10
2.3. Interacción de rayos-X con la materia .....	11
2.3.1. Efecto fotoeléctrico.....	12
2.3.2. Efecto Compton .....	13
2.3.3. Producción de pares .....	14
2.4. Efecto dominante en las interacciones de los rayos-X .....	15
2.5. Atenuación exponencial.....	15
2.6. Porcentaje de dosis a profundidad (PDD).....	16
2.7. Método Monte Carlo para transporte de radiación .....	17
2.7.1. Elementos de la teoría de la probabilidad.....	18
2.7.2. Método directo o transformación cumulativa inversa. ....	20
2.7.3. Método de rechazo.....	21
2.7.4. Método mixto.....	21
2.7.5. Trayectoria de partículas sin carga .....	22
2.8. Física de la radioterapia .....	23
2.8.1. Adquisición de datos del paciente por imagenología .....	23
2.8.2. Segmentación.....	24
2.8.3. Planeación de tratamiento.....	24
2.8.4. Simulación .....	25

2.8.4.1.	Curvas de isodosis .....	25
2.8.4.2.	Histograma dosis volumen cumulativo DVH.....	26
3.	Materiales y métodos .....	27
3.1.	Modelo de paciente.....	27
3.2.	Segmentación.....	31
3.3.	Planeación de tratamiento.....	35
3.4.	Cálculo de dosis absorbida mediante el método Monte Carlo.....	38
3.5.	Optimización de tratamientos .....	38
3.6.	Acumulación total de la dosis absorbida .....	39
3.6.1.	Registro deformable B-Spline .....	40
4.	Resultados .....	42
4.1.	Tratamiento en fantoma de referencia 0% .....	42
4.2.	Tratamiento integrando toda la fase respiratoria .....	48
4.3.	Tratamiento ideal 6 MV.....	54
4.4.	Tratamiento combinado .....	59
5.	Conclusiones.....	62
6.	Perspectivas.....	63
	Bibliografía .....	64

# Índice de figuras

Fig. 1 Haces de SBRT para cáncer de pulmón [8].....	3
Fig. 2 Gráfica de coeficiente másico de atenuación dependiente de la energía en oro [11] .....	4
Fig. 3 Prototipo de equipo de RMAC.....	6
Fig. 4 Prototipo de equipo de radioterapia montado en nuestro laboratorio.....	7
Fig. 5 Proceso de rayos-X característicos [6] .....	10
Fig. 6 Proceso bremsstrahlung [6] .....	10
Fig. 7 Ilustración del efecto fotoeléctrico [6] .....	12
Fig. 8 Ilustración del efecto Compton [6].....	13
Fig. 9 Diagrama del proceso de la producción de pares [6].....	14
Fig. 10 Efecto dominante dependiente del número atómico Z y la energía [15].....	15
Fig. 11 Porcentaje de dosis a profundidad [6] .....	16
Fig. 12 Ejemplo de PDF [17].....	19
Fig. 13 Espectro de rayos-X de 220 kVp representado como PDF .....	20
Fig. 14 Ejemplo de distribución de probabilidad acumulativa inversa [17].....	20
Fig. 15 Distribución de probabilidad para el método de muestreo de rechazo.....	21
Fig. 16 Proceso de planeación de la radioterapia [20].....	23
Fig. 17 Curvas de isodosis en pulmón derecho [8].....	25
Fig. 18 Ejemplo de DVH acumulativo para cáncer de pulmón [22]. .....	26
Fig. 19 Imágenes TAC corte coronal a nivel de tórax de modelo de paciente utilizado .....	27
Fig. 20 Imágenes TAC utilizadas en modelo de paciente correspondientes.....	28
Fig. 21 Fantoma 0% de materiales en corte.....	30
Fig. 22 Fantoma 0% segmentado.....	32
Fig. 23 Visualización 3D de nuestro modelo de paciente segmentado.....	33
Fig. 24 Fantoma 0% segmentado voxelizado .....	34
Fig. 25 Distribución espacial de haces de tratamiento en dirección al PTV.....	36
Fig. 26 Campo vectorial de deformación durante el ciclo respiratorio.....	41
Fig. 27 DVHs para GTV y PTV en fantoma de referencia con tratamientos de 6 MV y 220 kVp. .	42
Fig. 28 DVHs para órganos en riesgo en tratamientos de referencia con fantoma 0%. .....	44
Fig. 29 Curvas de isodosis en tratamientos de 6 MV y 220 kVp en fantoma de referencia 0%.....	47
Fig. 30 DVHs de GTV y PTV de tratamientos de referencia en fantoma 50% .....	48

Fig. 31 DVHs de GTV y PTV en tratamientos que integran toda la fase respiratoria del paciente..	49
Fig. 32 DVHs para órganos en riesgo en tratamientos considerando paciente en movimiento.....	51
Fig. 33 Curvas de isodosis considerando movimiento intrafraccionario.....	53
Fig. 34 DVHs de GTV y PTV en tratamiento ideal de 6 MV .....	54
Fig. 35 DVHs para órganos en riesgo utilizando tratamiento ideal de 6 MV.....	56
Fig. 36 Curvas de isodosis en tratamiento ideal de 6 MV. ....	58
Fig. 37 DVHs para GTV y PTV en tratamiento ideal de 6 MV y tratamientos combinados .....	59
Fig. 38 Curvas de isodosis utilizando tratamientos combinados 80%-20% y 50%-50%. ....	61

# Resumen

La radioterapia mediada por agentes de contraste (RMAC) es una técnica de tratamiento que emplea haces de rayos-X con energías en el orden de keV en conjunto con un agente contraste de alto número atómico depositado dentro del blanco tumoral para aumentar la dosis absorbida.

Es de considerar que durante el proceso de irradiación del paciente, este no se encuentra completamente inmobilizado debido al movimiento fisiológico, tal como la respiración, latidos del corazón, etc.

El propósito de este proyecto de tesis es determinar, mediante simulación Monte Carlo, cómo el movimiento del paciente durante la aplicación de la radiación al tumor, conocido como movimiento intrafraccionario, afecta los tratamientos de RMAC y compararlo con tratamientos convencionales que utilizan energías de 6 MV.

Se obtuvieron un conjunto de imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) en 4D de paciente femenino con cáncer central de pulmón derecho de  $30 \text{ cm}^3$  a lo largo de un ciclo respiratorio. Se determinó el material contenido en cada voxel de las tomografías a partir del número de Hounsfield HU y se segmentaron las TAC para realizar la planeación y simulación de los tratamientos.

Se modelaron 300 haces de radiación en dirección al tumor desde distintas posiciones con espectros de 220 keV y 6 MV en paciente estático y con movimiento intrafraccionario. Asimismo, se utilizó el algoritmo de optimización Cimmino para determinar el peso de cada haz con la intención de proporcionar la dosis prescrita al tumor limitando la dosis absorbida en tejido sano.

Posteriormente, fueron comparados los tratamientos de manera individual y combinados mediante DVHs y curvas de isodosis, evaluando los resultados de acuerdo al protocolo de radioterapia 0813 utilizado en cáncer central de pulmón. Se observó que aun cuando los tratamientos suministraron la dosis prescrita al tumor, existieron mejores distribuciones de dosis en tejido sano al utilizar tratamientos de RMAC de forma única o en conjunto, a excepción de la piel y las costillas. Sin embargo, estas no representan un riesgo al estar dentro de los límites de tolerancia del protocolo.

# Abstract

Contrast-enhanced radiotherapy (CERT) is a treatment technique that uses x-rays beams with energies in the order of keV in conjunction with a contrast agent of high atomic number deposited within the tumor, targeted at increasing the absorbed dose.

It should be considered that during the process of irradiation, the patient is not completely immobilized due to physiological movement, such as breathing, heart beats, etc.

The purpose of this thesis project is to determine, through Monte Carlo simulation, how the patient's movement during the application of radiation to the tumor, known as intrafractionary movement, affects the CERT treatments and compare them with conventional treatments which use 6 MV energies.

4D Computed Tomography (4DCT) images of a female patient with a centrally located tumor in the right lung with a volume of 30 cm<sup>3</sup> throughout the respiratory cycle were obtained. The material in each CT voxel was determined from Hounsfield units (HU) and CT images were segmented in order to perform treatment planning and simulation.

Subsequently, the irradiation of the tumor with 300 beams aimed from different positions and directions was modeled with spectra of 220 keV and 6 MV respectively, under conditions of both static and patient movement. Likewise, the Cimmino optimization algorithm was used to determine each beam weight with the intention of providing the prescribed dose to the tumor limiting the absorbed dose in healthy tissue.

Finally, treatments were compared individually and combined using DVHs and isodose curves, evaluating the results according to the radiotherapy protocol 0813 used in central lung cancer. It was observed that, even when all treatments provided the prescribed dose to the tumor, there were better dose distributions in healthy tissue when using CERT treatments in a single or joint way, except for skin and ribs. However, these do not represent a risk because they are within the protocol's tolerance limits.



# 1. Introducción

El cáncer es el proceso de crecimiento y proliferación descontrolada de células debido a la mutación de los genes. Estas células cancerosas se diseminan indefinidamente y pronto demandan la mayor parte de los nutrientes disponibles en el organismo. Por consecuencia, los tejidos sanos sufren muerte nutritiva gradual [1]. Según la diseminación de las células cancerosas al momento del diagnóstico, se puede estadificar el cáncer de la siguiente manera:

- I. Tumor confinado al órgano origen.
- II. Ganglios linfáticos locales invadidos.
- III. Nodos distales invadidos o diseminación local más allá del órgano origen.
- IV. Metástasis transmitida por la sangre [2].

En general, existen más de 100 tipos de cáncer los cuales reciben por lo general el nombre del tejido donde se formó siendo algunos de los más comunes el de piel, hígado, mama, tiroides, pulmón, huesos, próstata, entre otros.

De los diferentes tipos de cáncer, el de pulmón representa la principal causa de muerte con más del 13% de casos diagnosticados recientemente (1.8 millones) y 19% de muertes relacionadas con cáncer (1.6 millones) cada año alrededor mundo. Los principales factores de riesgo son el tabaquismo y la exposición al asbesto. Los distintos tipos de cáncer de pulmón son el de célula pequeña (SCLC) o no pequeña (NSCLC), siendo este último el más frecuente pues se presenta en el 85% de los casos [3].

Las opciones de tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) son radioterapia, quimioterapia y cirugía. Aun cuando esta última representa el tratamiento estándar para cáncer de pulmón en estadio temprano, algunos pacientes no son candidatos debido a condiciones médicas como enfisemas, enfermedades cardíacas, vasculares, pobre reserva pulmonar, diabetes u otras comorbilidades [4]. Estos pacientes son considerados médicamente inoperables, siendo la radioterapia una opción potencial de tratamiento [3].

La radioterapia de pulmón es particularmente desafiante dado que el tumor es un objetivo en constante movimiento, rodeado por tejidos críticos y radiosensibles, tales como el parénquima pulmonar, corazón, tráquea y la médula espinal. Por este motivo, es necesario realizar una planeación cuidadosa que tome en cuenta estas consideraciones. Si por lo menos una región del tumor se encuentra dentro de un margen de 2 cm en todas las direcciones del árbol bronquial proximal se le conoce como central, de lo contrario se considera periférico. Los tratamientos de radioterapia convencional para cáncer de pulmón de célula no pequeña centrales y periféricos sugieren una dosis de 55 Gy en 5 fracciones por 4 semanas o 60 Gy en 30 fracciones por 6 semanas [2].

Desafortunadamente, con este tipo de radioterapia se obtiene una tasa de control del 30-50% para tumores en estadio I. Por otra parte, estudios retrospectivos soportan la evidencia de que el incremento de dosis mejora la tasa de control local [4].

### **1.1. Radiocirugía estereotáctica corporal**

La radiocirugía estereotáctica corporal (SBRT) es el tratamiento no invasivo del cáncer en el cual numerosos haces circulares con diámetros entre 2 y 20 mm, altamente focalizados y precisos son usados desde distintos ángulos de disparo para entregar potentes dosis de radiación a tumores extracraneales [4].

Comparado con la Radioterapia convencional, la irradiación estereotáctica utiliza altas dosis de energía en una o pocas fracciones, lo cual resulta en una mayor dosis biológica efectiva (BED) [5], la cual se utiliza para comparar el efecto biológico al usar distintas modalidades de radioterapia y esquemas de fraccionamiento [6]. Asimismo, tiene la ventaja de poder alcanzar una máxima precisión y una posible optimización del movimiento del tumor ocasionado por la respiración. Por último, problemas como repoblación de células cancerosas durante un tiempo de tratamiento prolongado, son minimizados con el concepto de hipofraccionamiento [7].

Para minimizar la toxicidad en tejido sano, es necesario impartir una dosis alta en el blanco y una disminución rápida de la misma fuera de él. En SBRT esto se puede alcanzar mediante la integración de imagenología moderna, simulación, planeación y tecnología de tratamiento.

Otras características que distinguen SBRT de la radioterapia convencional es el incremento del número de haces para el tratamiento los cuales pueden llegar a ser más de 300, el uso de haces no-coplanares, un pequeño o inexistente margen de penumbra y el uso de distribuciones de dosis inhomogéneas [5].

Uno de los usos más comunes de SBRT es el tratamiento de cáncer de pulmón. El propósito de la irradiación estereotáctica en pulmón es el control local tumoral logrado con altas dosis de energía, de 20-30 Gy en una sola fracción, 8 fracciones de 6 Gy o 3 fracciones de 20 Gy (hipofraccionamiento). Estas dosis son idealmente restringidas al volumen de planeación (PTV) [7]. La figura 1 muestra un ejemplo de tratamiento de SBRT para cáncer de pulmón.

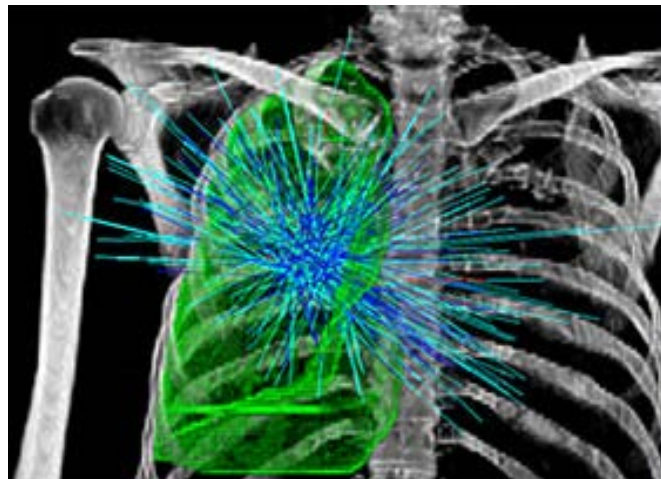


Fig. 1 Haces de SBRT para cáncer de pulmón. En color azul se ilustran los haces de irradiación los cuales pueden llegar a ser más de 300 [8].

## 1.2. Radioterapia mediada por agentes de contraste

La radioterapia mediada por agentes de contraste (RMAC) es una técnica de tratamiento que emplea haces de rayos-X con energías de ortovoltaje en conjunto con un agente contraste de alto número atómico ( $Z$ ) depositado dentro del blanco tumoral para aumentar la dosis

absorbida. Esta técnica podría representar una alternativa para las modalidades de tratamiento basadas hoy en día en haces de rayos-X del orden de megavoltaje (MV) al menos para algunos sitios, particularmente para tumores de cabeza y cuello, así como próstata [9] [10].

El principio detrás de RMAC es el aumento en la eficiencia de absorción de los rayos-X a través del efecto fotoeléctrico por parte del agente de contraste [2]. Cuando un fotón incidente expulsa un electrón de la capa interna (K, L o M), este fotoelectrón adquiere la energía cinética del haz primario menos la energía de ligadura del electrón. Esta energía cinética determina el rango que tendrá en el tejido, el cual es de alrededor de 100  $\mu\text{m}$  para un electrón con energía cercana a los 100 keV ( $\sim 10$  diámetros celulares), los cuales finalmente depositan su energía cinética en el volumen irradiado para producir un efecto biológico [11].

En la figura 2 se muestra una gráfica del coeficiente másico de atenuación contra la energía en tejido blando, hueso y oro. Se puede observar que el oro, aumenta su capacidad de absorción varios órdenes de magnitud en energías cercanas a los 100 keV, por lo que se pudieran utilizar nanopartículas de oro como agente de contraste para aumentar la dosis absorbida en el tumor.

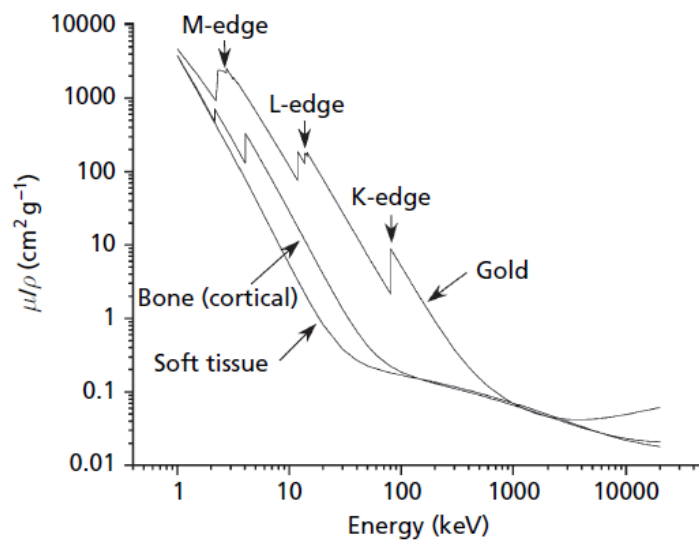


Fig. 2 Gráfica de coeficiente másico de atenuación dependiente de la energía en oro, tejido blando y hueso. Los picos en  $\mu/\rho$  del oro representan la energía necesaria para expulsar un electrón de su capa interna [11].

La estrategia utilizada para la acumulación del agente de contraste en el tumor se conoce como efecto de la permeabilidad y retención mejorada (EPR, por sus siglas en inglés), la cual explota las anormalidades anatómicas, particularmente su vasculatura. Estas deficiencias anatómicas junto con anormalidades funcionales dan como resultado una fuga extensa de componentes del plasma sanguíneo, tales como nanopartículas y macromoléculas hacia el tejido tumoral. Por otra parte, el lento retorno venoso en el tejido tumoral y la pobre liberación linfática hacen que las partículas queden retenidas en el tejido tumoral, aumentando el gradiente de concentración del agente de contraste en el tumor respecto al tejido sano [11].

Se ha demostrado que usando técnicas de irradiación del tipo SBRT y optimizando tanto de la energía del haz de rayos-X así como de los ángulos de incidencia de dichos haces sobre el paciente es posible irradiar tumores de próstata, los cuales se localizan a profundidades de 10-12 cm típicamente obteniendo resultados similares a los del acelerador lineal médico, usando nanopartículas de oro o soluciones a base de yodo como agentes de contraste [12].

### **1.3. Tecnología para RMAC**

Nuestro grupo de trabajo fue el primero en reconocer y demostrar que la RMAC podría emplearse para impartir una dosis terapéutica a tumores localizados a profundidad [9] [10] [12] obteniendo distribuciones de dosis absorbida equivalentes a las obtenidas con aceleradores lineales médicos, los cuales emplean rayos-X de energías en el orden de mega-electrón volt (MeV) y, que debido a esto, tienen un costo económico en el orden de 4 o 5 millones de dólares. En base a esto, se obtuvieron patentes en Estados Unidos de Norteamérica (US Patent No. 8681937B, marzo de 2014) y dos más otorgadas por el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (Patente No. 322052, julio del 2014; Patente No. 332357, agosto del 2015) concernientes a un aparato de radioterapia guiado por imágenes para efectuar Radioterapia Mediada por Agentes de Contraste (RMAC). En la figura 3 se muestra el prototipo del aparato.



Fig. 3 Prototipo de equipo de RMAC.

Entre las características del prototipo están:

- El sistema es guiado por imágenes, es decir, es capaz de monitorear en tiempo real la posición del tumor con respecto a los haces de radiación incidente además de permitir la cuantificación también en tiempo real de la presencia del agente de contraste en el tumor. Para esto hace uso de un equipo de tomografía axial computarizada (TAC) el cual nos permite no sólo obtener la posición espacial del tumor sino también, mediante una calibración especial, medir la cantidad y distribución del agente de contraste dentro del paciente [12].
- El sistema cuenta también con un colimador de apertura variable que permite enfocar el haz de rayos-X hacia el área a irradiar exclusivamente, evitando al máximo la irradiación de estructuras sanas que puedan localizarse alrededor del blanco a irradiar. Además, este colimador permite la modulación de la energía de los haces de rayos-X usados en el tratamiento, lo cual es de suma importancia ya que es necesario optimizar dicho espectro de acuerdo al sitio de tratamiento y al agente de contraste utilizado. [13] Este colimador ha sido desarrollado en su totalidad en el CINVESTAV Unidad Monterrey; IMPI Patente No. 332357 de agosto del 2015).
- El sistema emplea un brazo robótico acoplado a un escáner de TAC para posicionar el tubo de rayos-X usando las imágenes proporcionadas por el TAC para guiar la dirección de los rayos-X.

Actualmente, en nuestro laboratorio se está montado un prototipo funcional del aparato para efectuar RMAC, habiendo culminado las etapas de diseño, construcción y control como se puede observar en la figura 4, faltando únicamente el mejoramiento en precisión y exactitud.

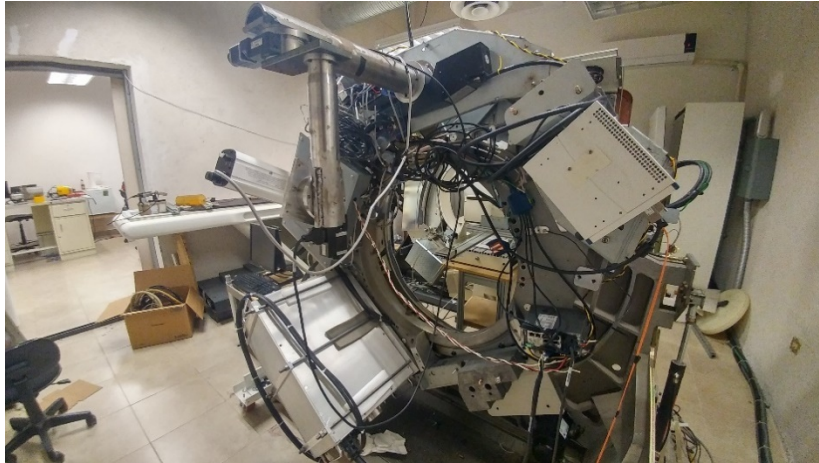


Fig. 4 Prototipo de equipo de radioterapia montado en nuestro laboratorio.

#### **1.4. Planteamiento del problema**

Durante el proceso de irradiación del paciente, este no se encuentra completamente inmovilizado debido al movimiento fisiológico, tal como la respiración, latidos del corazón, etc. Este movimiento involuntario del paciente es conocido como movimiento intrafraccionario y genera problemas en tres áreas:

- En la periferia del tumor, donde la cuestión es cuál es la superficie del tumor que se debe de decidir.
- Propiamente dentro del tumor donde la interacción entre el movimiento del tumor y la aplicación de la radiación puede resultar en una inhomogeneidad de dosis.
- Justo afuera del volumen blanco donde en cierta medida los órganos en riesgo serán irradiados (Se necesitan basar en un estimado de consecuencias para ellos) [14].

El propósito de este proyecto de tesis es determinar, mediante simulación Monte Carlo, cómo el movimiento del paciente durante la aplicación de la radiación al tumor, conocido como movimiento intrafraccionario, afecta los tratamientos de RMAC y en particular los tratamientos RMAC impartidos por el prototipo de aparato que está siendo desarrollado en

nuestro laboratorio y así determinar ¿Cuál es el efecto que el movimiento respiratorio del paciente tiene sobre las distribuciones de dosis absorbida calculadas para cumplir con los criterios médicos?

## **1.5. Hipótesis de trabajo**

La absorción preferente de los rayos-X por parte del agente de contraste localizado en el tumor, comparado con las estructuras circundantes en las cuales la presencia del agente de contraste es nula, es tal que permitiría emplear campos de radiación más grandes que los empleados en radioterapia convencional sin exceder la tolerancia de las estructuras sanas alrededor del tumor, limitando de esta manera el efecto que el movimiento intrafraccionario tiene sobre las distribuciones de dosis absorbida.

## **1.6. Objetivo general**

Determinar mediante simulación Monte Carlo y empleando modelos reales de pacientes el efecto que el movimiento intrafraccionario del paciente, en particular el movimiento respiratorio, tiene sobre los tratamientos de Radioterapia Mediada por Agentes de Contraste, determinando además si los márgenes de tratamiento deben ser los mismos que para Radioterapia convencional.

### **1.6.1. Objetivos específicos**

- Desarrollar un modelo de paciente para RMAC de tumores de pulmón que incluya el movimiento intrafraccionario del paciente debido a la respiración del mismo.
- Emplear dicho modelo de paciente para efectuar una planeación de RMAC con diferentes volúmenes de planeación para obtener un tratamiento bajo condiciones estacionarias, es decir, sin movimiento intrafraccionario.
- Impartir el tratamiento obtenido en condiciones estacionarias al modelo de paciente con movimiento intrafraccionario para determinar el efecto que dicho movimiento tiene sobre las distribuciones de dosis absorbida.
- Determinar el margen de tratamiento apropiado para RMAC en tumores de pulmón.



## 2. Marco teórico

### 2.1. Radiación ionizante

Radiación capaz de ionizar y excitar átomos de la materia con la que interactúa. Si la energía incidente es suficiente para causar que un electrón generalmente de valencia escape del átomo, éste transferirá su energía produciendo ionización [15] y excitación a los átomos a lo largo de su trayecto. Si el medio absorbente consiste en tejidos corporales, suficiente energía puede ser depositada dentro de las células, disminuyendo su proliferación o incluso destruyéndolas.

La unidad de energía típicamente empleada en Física de Radiaciones es el electrón-Volt (eV), la cual se define como la energía cinética que adquiere un electrón al ser acelerado a través de una diferencia de potencial de 1 V. En términos del Joule,  $1 \text{ eV} = 1.602 \times 10^{-19} \text{ J}$ .

Las partículas cargadas como electrones, protones y partículas  $\alpha$ , son consideradas como radiación directamente ionizante, dado que tienen energía cinética suficiente para ionizar la materia al colisionar con ella.

Las partículas sin carga como fotones y neutrones son consideradas como radiación indirectamente ionizante, pues la forma en que ionizan es a través de la liberación de partículas cargadas en la materia con la que interactúan [6].

### 2.2. Rayos-X

Los rayos-X son radiación electromagnética emitida por partículas cargadas, usualmente electrones, ya sea al cambiar de nivel energético en un átomo (rayos-X característicos) o al desacelerarse por las fuerzas de atracción de Coulomb del núcleo (rayos-X de frenado o bremsstrahlung).

Podemos clasificar los rayos-X de acuerdo con el tipo de emisión que los originó de la siguiente forma:

### 2.2.1. Rayos-X característicos

Un electrón incidente con energía cinética  $E_0$ , puede interactuar con los átomos del blanco expulsando un electrón orbital de las capas K, L o M dejando el átomo ionizado, como se puede observar en la figura 5. Después de la colisión, el electrón incidente saldrá con una disminución de su energía inicial. Una parte se gasta en romper la energía de ligadura del electrón atómico y el resto se entrega al electrón expulsado. Una vez creado el hueco en el orbital, este será ocupado por un electrón orbital atómico más externo. Al hacerlo, la energía se propaga en forma de radiación electromagnética, conocida como rayos-X característicos.

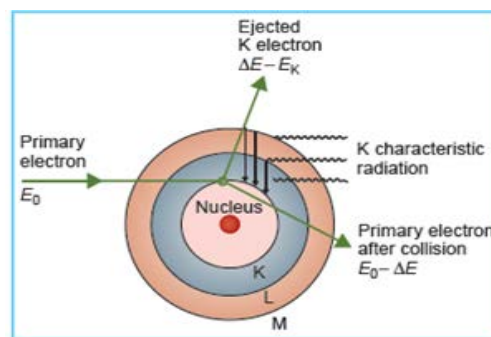


Fig. 5 Proceso de rayos-X característicos [6].

### 2.2.2. Radiación de frenado o bremsstrahlung

Interacción en la que un electrón de alta velocidad es desviado de su trayectoria original por las fuerzas de atracción Coulomb del núcleo, perdiendo su energía (total o parcial) en forma de bremsstrahlung, tal como se muestra en la figura 6. Un electrón puede tener una o más interacciones bremsstrahlung, resultando en una pérdida parcial o total de la energía en cada interacción, por lo que el fotón bremsstrahlung puede tener cualquier energía hasta la energía total del electrón.

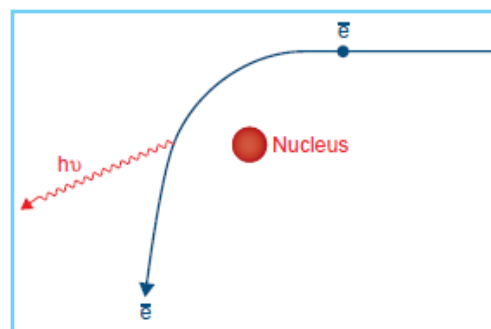


Fig. 6 Proceso bremsstrahlung [6].

Los rayos-X también se clasifican de acuerdo con el rango de energía que propagan, como se muestra en la tabla 1. En este trabajo de tesis emplearemos rayos-X con energías en el orden de 40 a 300 kilo electrón-Volt (keV).

Tabla 1 Rangos de energía de Rayos-X [15].

<b>Energía (keV)</b>	<b>Tipo de Radiación</b>
<b>0.1-20</b>	Rayos-X de baja energía “suaves” o rayos “Grenz”
<b>20-120</b>	Rayos-X de diagnóstico
<b>120-300</b>	Rayos-X de ortovoltaje
<b>300-1000</b>	Rayos-X de energía intermedia
<b>&gt; 1000</b>	Rayos-X de megavoltage

### 2.3. Interacción de rayos-X con la materia

Los cuatro procesos por los cuales los rayos-X interaccionan con la materia se conocen como dispersión coherente, interacciones fotonucleares, efecto fotoeléctrico, efecto Compton y producción de pares. En la dispersión coherente el fotón es desviado un pequeño ángulo sin tener una pérdida de su energía inicial, en las interacciones fotonucleares un fotón con energía mayor a 10 MeV penetra en el núcleo liberando protones y neutrones, mientras que el efecto fotoeléctrico, Compton y la producción de pares son los procesos más importantes en radiobiología dado que resultan en la transferencia de energía a electrones. Estos electrones, depositan su energía en la materia por interacciones tipo Coulomb a lo largo de su trayecto [15].

El coeficiente de atenuación  $\mu$  es la probabilidad de interacción de una partícula por unidad de longitud, la cual depende de la energía y del número atómico  $Z$  del material absorbente. A la suma de los coeficientes de atenuación de cada uno de los procesos de interacción se le conoce como coeficiente de atenuación total, representado como:

$$\mu/\rho = \sigma_{coh}/\rho + \tau/\rho + \sigma_c/\rho + \pi/\rho \quad , \quad (1)$$

donde  $\sigma_{coh}$ ,  $\tau$ ,  $\sigma_c$  y  $\pi$  son los coeficientes de atenuación para la dispersión coherente, efecto fotoeléctrico, Efecto Compton y producción de pares respectivamente [6].

### 2.3.1. Efecto fotoeléctrico

Proceso de interacción más importante a bajas energías en el que un fotón incidente ( $h\nu$ ) es absorbido por un átomo, al cual le transfiere toda su energía, y como resultado, uno de sus electrones orbitales de las capas K, L, M o N es expulsado. La energía cinética  $\tau$  del electrón expulsado (fotoelectrón) es igual a la diferencia entre la energía del fotón incidente ( $h\nu$ ) menos la energía de ligadura del electrón ( $E_B$ ).

Una vez creado el hueco en el orbital, este puede ser ocupado por un electrón orbital más externo emitiendo rayos-X característicos, como se puede observar en la figura 7. La energía de los rayos-X característicos producidos en tejido biológico es muy pequeña y puede ser considerada como localmente absorbida.

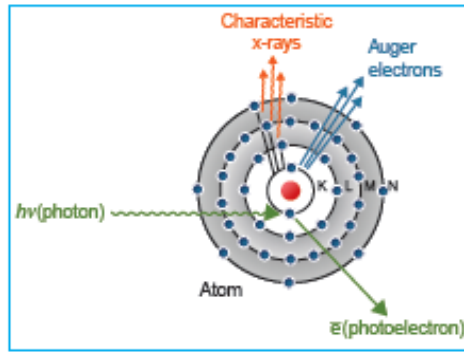


Fig. 7 Ilustración del efecto fotoeléctrico [6].

La sección transversal del efecto fotoeléctrico integrando todos los ángulos de emisión del fotoelectrón está definida como:

$$\tau \cong k \frac{(Z)^n}{(h\nu)^m} \quad (\text{cm}^2 / \text{átomo}) \quad , \quad (2)$$

donde  $k$  es una constante

$n \cong 4$  para  $h\nu = 0.1 \text{ MeV}$ , aumentando gradualmente hasta 4.6 en  $3 \text{ MeV}$

$m \cong 3$  para  $h\nu = 0.1 \text{ MeV}$ , disminuyendo gradualmente hasta 1 en  $5 \text{ MeV}$  [15].

En radiología terapéutica, los rayos-X de baja energía y ortovoltaje causan una alta absorción en hueso como resultado de la dependencia  $(Z)^n$ , sin embargo, esta misma condición puede ser aprovechada con el uso de agentes de contraste.

### 2.3.2. Efecto Compton

Proceso en el que el fotón incidente interactúa con un electrón atómico “libre”, esto significa, que su energía de ligadura es mucho menor que la energía del fotón que lo bombardea. En esta interacción, el electrón recibe energía del fotón y es expulsado del átomo con un ángulo  $\theta$ . El fotón incidente saldrá de la colisión con una reducción de su energía inicial y un ángulo de dispersión  $\phi$ . En la figura 8 se puede visualizar este tipo de interacción.

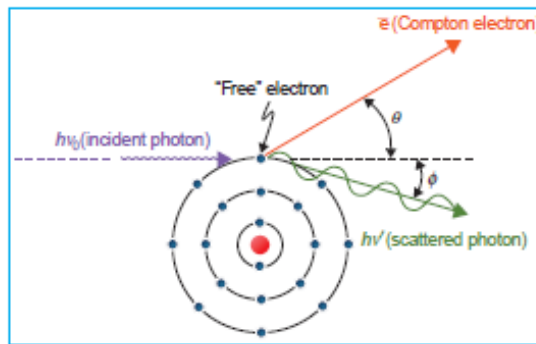


Fig. 8 Ilustración del efecto Compton [6].

La sección transversal del efecto Compton o la probabilidad de que un fotón sea desviado de su trayectoria original por un electrón en todos los ángulos de dispersión  $\phi$ , se describen en la ecuación de Klein-Nishina:

$$\sigma_c = 2\pi r_0^2 \left\{ \frac{1+\alpha}{\alpha^2} \left[ \frac{2(1+\alpha)}{1+2\alpha} - \frac{\ln(1+2\alpha)}{\alpha} \right] + \frac{\ln(1+2\alpha)}{2\alpha} - \frac{1+3\alpha}{(1+2\alpha)^2} \right\}, \quad (3)$$

donde

$$r_0 = \frac{e^2}{M_0 c^2} = 2.818 \times 10^{-13} \text{ cm es el radio clásico del electrón}$$

$M_0 c^2 = 0.511 \text{ MeV}$  es la energía en reposo del electrón

$$\alpha = \frac{h\nu}{M_0 c^2}$$

La interacción Compton es independiente del número atómico  $Z$ , pues involucra esencialmente electrones “libres” en el material absorbente, por lo que  $\sigma_c/\rho$  es casi la misma para todos los materiales [6].

### 2.3.3. Producción de pares

En este proceso un fotón (con Energía  $> 1.02 \text{ MeV}$ ) interactúa fuertemente con el campo electromagnético de un núcleo atómico cediéndole toda la energía en el proceso de crear un par que consiste en un electrón negativo ( $e^-$ ) y un electrón positivo ( $e^+$ ) llamado positrón, como se muestra en la figura 9. El umbral mínimo de energía requerida para crear el par de electrones es de  $1.02 \text{ MeV}$ , dado que la masa del electrón en reposo es de  $0.51 \text{ MeV}$ . La energía del fotón por encima de este umbral es compartida entre las partículas como energía cinética, las cuales tienden a ser emitidas en la misma dirección respecto al fotón incidente.

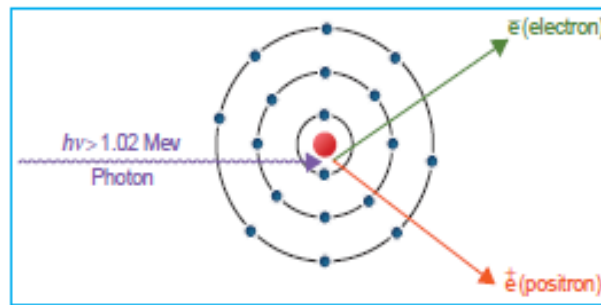


Fig. 9 Diagrama del proceso de la producción de pares [6].

En la producción de pares cualquier distribución de energía puede ser posible, incluso aquella en la que una sola partícula recibe toda la energía cinética disponible. Sin embargo, la configuración más probable es en la que cada una de las partículas recibe la mitad de la energía cinética [6].

La sección transversal por átomo para la producción de pares se obtiene de la siguiente forma:

$$a^k = \sigma_0 Z^2 \int_0^1 P d \left( \frac{T^+}{h\nu - 2M_0 c^2} \right) = \sigma_0 Z^2 \bar{P} . \quad (4)$$

Evidentemente  $a^k$  es proporcional al cuadrado del número atómico  $Z$  [15].

## 2.4. Efecto dominante en las interacciones de los rayos-X

Dependiendo de la energía y del número atómico  $Z$  del material absorbente un efecto dominará en las interacciones como se muestra en la figura 10. En nuestro rango de energías, el efecto Compton predomina en las interacciones con tejido suave y el efecto fotoeléctrico predomina en las interacciones en hueso.

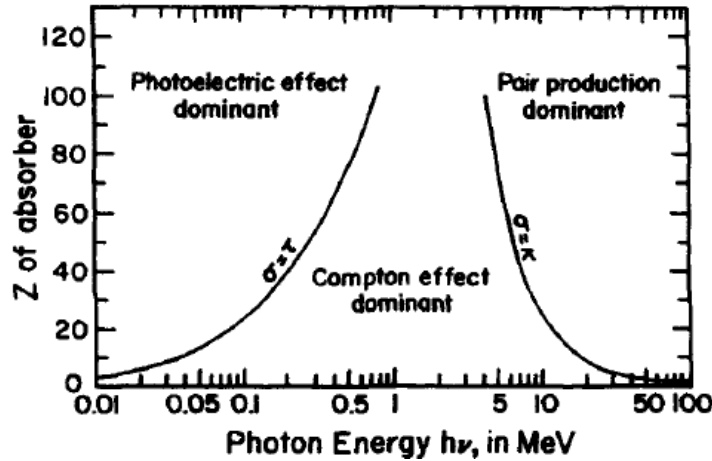


Fig. 10 Efecto dominante dependiente del número atómico  $Z$  y la energía [15].

## 2.5. Atenuación exponencial

Relevante únicamente para partículas ionizantes sin carga (i.e., fotones y neutrones) las cuales pierden su energía en relativamente pocas interacciones largas. Una partícula individual sin carga puede pasar a través de una capa delgada de materia sin perder energía, mientras que una partícula pesada casi siempre pierde una gran cantidad o incluso toda su energía. Una partícula sin carga no tiene un rango límite a través del cual no pueda cruzar en la materia. Mientras que las partículas cargadas encuentran un rango límite a medida que depositan su energía. Para energías comparables, las partículas sin carga suelen tener mayor poder de penetración en la materia en relación con las partículas cargadas, sin embargo, a energías mayores a 1 MV esta diferencia tiende a disminuir. La atenuación exponencial está dada por:

$$\frac{N_L}{N_0} = e^{-\mu L} \quad (5)$$

donde  $\mu$  es el coeficiente de atenuación lineal,  $N_0$  y  $N_L$  son el número de partículas correspondientes a una distancia inicial y una distancia  $L$  respectivamente [15]. Usualmente  $\mu$  es normalizado por la densidad  $\rho$  del medio atenuante, obteniendo el coeficiente másico de atenuación  $\mu/\rho$ , el cual se define como la probabilidad de interacción por unidad área-masa ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) y es independiente del material.

## 2.6. Porcentaje de dosis a profundidad (PDD)

Caracterización de la distribución dosis a lo largo del eje central del haz normalizando la dosis a una profundidad  $d$  respecto a la dosis a una profundidad de referencia  $d_0$ , de la forma:

$$P = \frac{D_d}{D_{d_0}} \times 100\% \quad . \quad (6)$$

La representación del PDD se ilustra en la figura 11. Para energías con un rango máximo de ortovoltaje, la profundidad de referencia es usualmente la superficie, es decir  $d_0 = 0$ . Para altas energías,  $d_0$  suele estar en el pico de dosis absorbidas  $d_0 = d_m$  lo cual ocurre a mayor profundidad conforme aumenta la energía de haz.

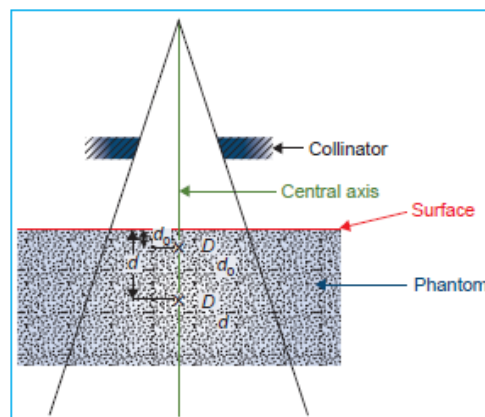


Fig. 11 Porcentaje de dosis a profundidad [6].

En la práctica clínica, el pico de dosis máxima absorbida es conocido como dosis máxima  $D_{max}$ , definido como:

$$D_{max} = \frac{D_d}{P} \times 100\% \quad (7)$$



Existen diversos parámetros que afectan la distribución de la dosis a profundidad en el eje central como la calidad de la energía del haz, la profundidad, el tamaño y forma del campo, la colimación del haz y la distancia fuente superficie [6].

## **2.7. Método Monte Carlo para transporte de radiación**

Método de simulación estadística para modelar numerosos procesos y fenómenos físicos utilizando números aleatorios. El objetivo principal del método Monte Carlo es crear un modelo tan similar como sea posible al sistema físico de interés y modelar sus interacciones a partir de las probabilidades de ocurrencia [16].

Monte Carlo es el método más usado para simular las interacciones de una gran cantidad de fotones primarios y determinar la energía depositada en todas direcciones por los electrones y fotones generados en el sitio de interacción del fotón primario [6].

En la simulación Monte Carlo para transporte de radiación, la historia cada partícula es vista como una secuencia aleatoria de vuelo en la que puede existir un cambio de dirección, pérdida de energía y una posible producción de partículas secundarias al interactuar con la materia. Para simular estas historias es necesario un generador de números aleatorios en conjunto con un modelo de interacción dependiente de las secciones transversales diferenciales (DCS) de los distintos mecanismos de interacción. Las DCS determinan las funciones de distribución de probabilidad (PDF) de las variables aleatorias características de cada historia como el tipo de interacción que se llevará a cabo, la pérdida de energía, desviación angular y estado inicial de partículas secundarias en caso de existir. Una vez conocidas las distribuciones de probabilidad, se pueden generar historias aleatorias a partir de métodos de muestreo. Si el número de historias simuladas son lo suficientemente grandes, se puede obtener información cuantitativa acerca de la distribución de dosis acumulada en cada voxel equivalente a la energía depositada en el medio.

De manera general el resultado obtenido a través de la simulación Monte Carlo es de poca utilidad a menos que calculemos el error estadístico [17], obtenido de la siguiente manera:

Sea  $\bar{x}$  el promedio de una cantidad calculada mediante simulación Monte Carlo en  $N$  número de partículas simuladas de la forma

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad , \quad (8)$$

donde cada repetición arroja un resultado  $x_i$ . Adicionalmente, se estima la varianza asociada a la distribución de  $x_i$  como:

$$s_x^2 = \frac{1}{N - 1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 = \frac{1}{N - 1} \sum_{i=1}^n (x_i^2 - \bar{x}^2) \quad , \quad (9)$$

Posteriormente, se calcula la varianza estándar de la media de la siguiente manera:

$$s_{\bar{x}}^2 = \frac{s_x^2}{N} \quad . \quad (10)$$

Finalmente, el resultado se reporta como:

$$x = \bar{x} \pm s_{\bar{x}} \quad . \quad (11)$$

### 2.7.1. Elementos de la teoría de la probabilidad

La principal característica de la simulación Monte Carlo es el uso de números y variables aleatorias. Una variable aleatoria resulta de procesos repetidos cuyos valores no se pueden predecir. Esta aleatoriedad es generada por factores que no pueden ser controlados o por su naturaleza cuántica.

Computacionalmente, las variables aleatorias son generadas por la transformación de números aleatorios [18]. La función de distribución de la Probabilidad (PDF) es una medida que tan posible es observar  $x$  en el rango  $x_{min} \leq x \leq x_{max}$ , como se muestra en la figura 12.

La función de distribución de la probabilidad PDF tiene las siguientes propiedades:

- $p(x) \geq 0$  para todo valor de  $x$ .

- $p(x)$  normalizado a 1, de la forma:

$$\int_{x_{\min}}^{x_{\max}} p(x) dx = 1 \quad , \quad (12)$$

- $-\infty < x_{\min} < x_{\max} < \infty$  son números reales.

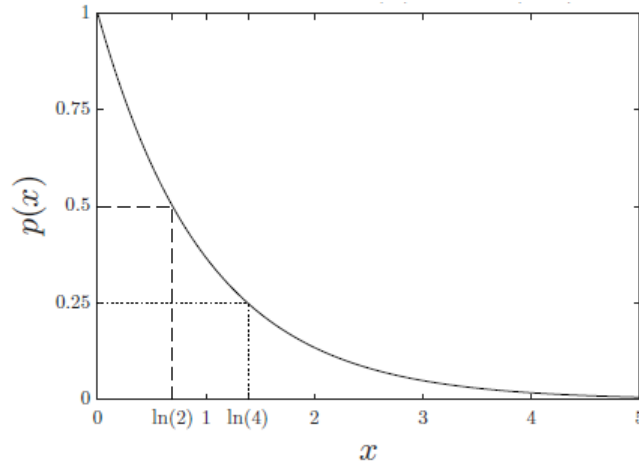


Fig. 12 Ejemplo de PDF  $p(x) = \exp(-x)$  donde  $p(\ln 2) = 2p(\ln 4)$  [17].

Cada PDF tiene asociada una función de distribución acumulativa  $c(x)$  también conocida como CDF, la cual se puede expresar como:

$$c(x) = \int_{x_{\min}}^{x_{\max}} p(x') dx' \quad , \quad (13)$$

Teniendo las siguientes propiedades:

- Relación con  $p(x)$  de la forma:

$$\frac{d}{dx} c(x) = p(x) \quad , \quad (14)$$

- $c(x)=0$  en el límite inferior  $c(x_{\min})$
- $c(x)=1$  en el límite superior  $c(x_{\max})$ .

En la figura 13 se muestran 2 ejemplos de distribuciones de función de probabilidad como fluencia normalizada y acumulativa en un espectro de rayos-X de 220 kVp.

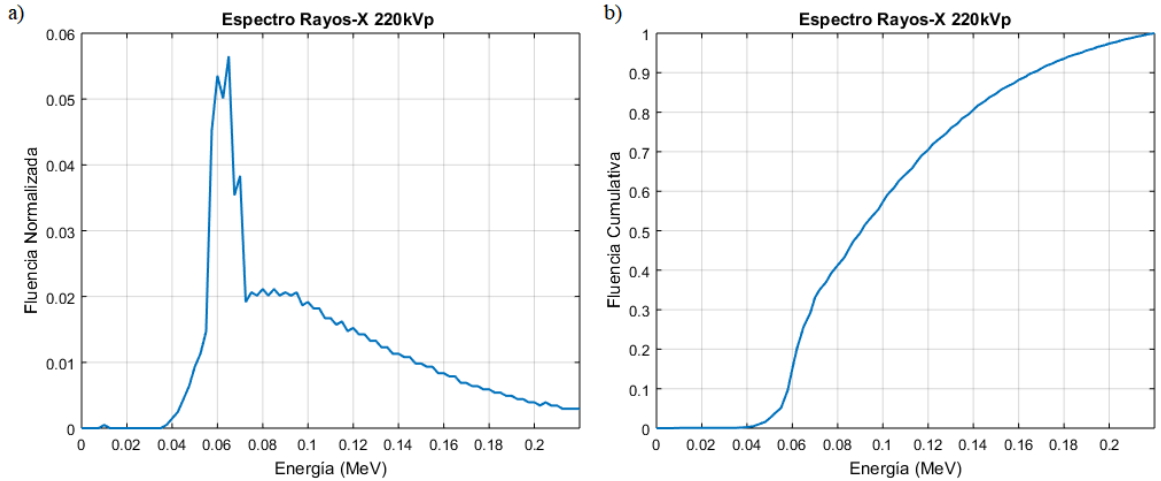


Fig. 13 Espectro de rayos-X de 220 kVp representado como: a) distribución de la probabilidad de energía de fotones y b) distribución de la probabilidad acumulativa.

### 2.7.2. Método directo o transformación cumulativa inversa

Todas las funciones de distribución de probabilidad cumulativas son invertibles analítica o numéricamente de la forma:

$$x = c^{-1}(r) \quad , \quad (15)$$

donde  $r$  es una variable aleatoria distribuida uniformemente de 0 a 1. Por lo que utilizando un número aleatorio  $r$  sobre la distribución uniforme, se puede generar  $x$  de acuerdo con la función de distribución de la probabilidad como se muestra en la figura 14.

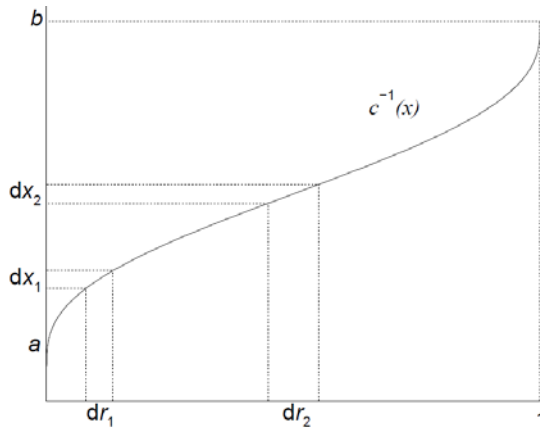


Fig. 14 Ejemplo de distribución de probabilidad cumulativa inversa [17].

### 2.7.3. Método de rechazo

Muchas ocasiones no resulta práctico calcular  $c(x)^{-1}$  debido a complicaciones matemáticas, en estas situaciones es utilizado el método de rechazo.

El procedimiento utilizado en el método de rechazo es el siguiente:

- Normalizar la función de distribución de probabilidad respecto a su valor máximo de la forma  $f(x) = p(x)/p(x_{max})$ .
- Escoger un número aleatorio  $r_1$  en el rango  $[0, 1]$  para obtener la función de distribución de probabilidad  $x$  en el intervalo  $[a, b]$ .
- Elegir un segundo número aleatorio  $r_2$ , con el cuál será aceptado el valor de  $x$  si se cumple la condición  $r_2 < p(x)/p(x_{max})$  correspondiente al área blanca de la figura 15, de lo contrario será rechazado y se volverá a escoger  $r_1$ .

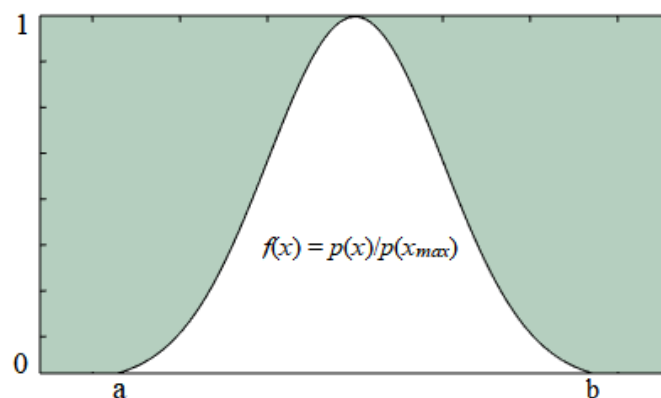


Fig. 15 Distribución de probabilidad para el método de muestreo de rechazo; Si  $r_2$  cae en la región blanca es aceptado, de lo contrario se volverá a escoger  $r_1$ .

### 2.7.4. Método mixto

Si la función de distribución de probabilidad es muy difícil de integrar e invertir, se puede utilizar una combinación de los métodos descritos anteriormente conocido como método mixto.

Si se puede factorizar la función de distribución de la probabilidad de la forma  $p(x) = f(x)g(x)$  donde  $f(x)$  es invertible y  $g(x)$  contiene la mayor parte de la complejidad matemática, el procedimiento es el siguiente:

- Normalizar  $f(x)$  para obtener  $\tilde{f}(x)$  tal que  $\int_a^b dx \tilde{f}(x) = 1$
- Normalizar  $g(x)$  para obtener  $\tilde{g}(x)$  tal que  $\tilde{g}(x) \leq 1 \quad \forall x \in [a, b]$
- Escoger una  $x$  usando el método directo descrito anteriormente con  $\tilde{f}(x)$  como PDF.
- Una vez obtenida esta  $x$ , aplicar método de rechazo usando  $\tilde{g}(x)$  escogiendo un número aleatorio  $r$  en el rango  $[0, 1]$ , si se cumple la condición  $\tilde{g}(x) \leq r$  se acepta, de lo contrario se repite el paso anterior [17].

### 2.7.5. Trayectoria de partículas sin carga

Cada partícula parte con una posición y energía inicial de acuerdo con las características de la fuente. Una vez conocida la energía y los ángulos del fotón, se puede estimar la distancia al primer sitio de interacción de acuerdo con la ecuación de atenuación exponencial (5).

Al igual que con la selección de energía del fotón, existe una función de distribución acumulativa de las distancias  $P(l)$  para el primer sitio de interacción.

$$P(l) = \int_0^l \mu e^{-\mu s} ds = 1 - e^{-\mu l} \quad . \quad (16)$$

Utilizando la función de probabilidad acumulativa de las distancias, con un número aleatorio  $r$  en el rango  $(0,1)$  podemos expresar  $l$  como:

$$l = -\frac{1}{\mu} \ln(1-r) = -\frac{1}{\mu} \ln(r') \quad , \quad (17)$$

donde  $r'$  es un número aleatorio nuevo.

Una vez conocida la distancia  $l$  al primer sitio de interacción, es necesario actualizar la posición del fotón y el tipo de interacción que pudiera llevarse a cabo de acuerdo con las secciones transversales descritas anteriormente. Posteriormente, se vuelve a producir energía, existe un cambio en la posición y cosenos directores de las partículas producidas en la interacción, este proceso se realiza de manera repetitiva hasta que las partículas llegan a una energía menor que la energía de corte predefinida [19].

## 2.8. Física de la radioterapia

El principal objetivo de la radioterapia es producir distribuciones de dosis capaces de destruir el tumor, limitando tanto como sea posible la dosis en las estructuras sanas alrededor del mismo, disminuyendo así las probabilidades de toxicidad tardía. Para poder realizar el tratamiento de radioterapia intentando cumplir con este propósito es necesario llevar a cabo el protocolo mostrado en la figura 16.

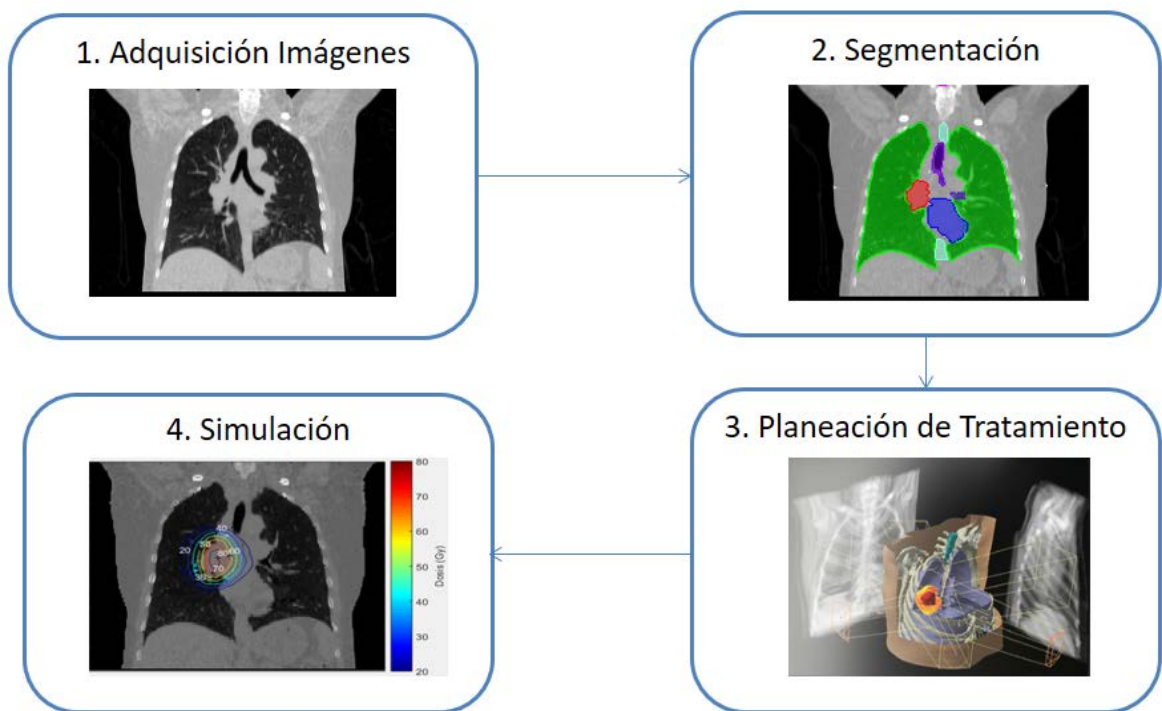


Fig. 16 Proceso de planeación de la radioterapia [20].

### 2.8.1. Adquisición de datos del paciente por imagenología

Impartir la dosis prescrita al paciente de manera precisa y reproducible solo es posible cuando hay suficientes datos disponibles del paciente. Estos datos incluyen el contorno del cuerpo, densidad de estructuras internas, localización, forma y extensión del volumen blanco. La adquisición de estos datos se lleva a cabo con una imagen volumétrica 3-D, como Tomografía Computarizada (TAC) o Resonancia Magnética (MRI). Los escaneos se realizan específicamente para efectuar la planeación adecuada del tratamiento, con el paciente colocado de la misma forma en la que posteriormente será irradiado.

### **2.8.2. Segmentación**

Una vez adquiridas las imágenes volumétricas del paciente, estas serán procesadas para determinar la forma, tamaño y ubicación tanto del tumor como de las estructuras relevantes.

La segmentación es una técnica de procesamiento de imágenes volumétricas para identificar, delimitar y delinear las superficies de órganos o volúmenes asociados a los objetivos de la planeación. Cada una de las regiones anatómicas es señalada y digitalizada en cada rebanada de la imagen con un color identificador, con la finalidad de crear un mosaico del volumen real del paciente que permitirá calcular los Histogramas Dosis Volumen.

En el caso de imágenes TAC, los gradientes de Unidades Hounsfield HU permiten identificar las superficies de las distintas estructuras internas [21] .

### **2.8.3. Planeación de tratamiento**

Proceso que involucra la determinación de parámetros considerados óptimos para el manejo del tumor tales como la delimitación del volumen de tratamiento, límite de dosis en estructuras sanas, dosis prescrita, número de haces, distancia fuente-superficie, tipo de colimación, fraccionamiento, inmovilización del paciente, terapias auxiliares, filtros y modificadores de haces de radiación, entre otros.

La Comisión Internacional de Unidades Radiológicas ICRU sugiere identificar y delimitar los siguientes volúmenes de tratamiento:

- Volumen Tumoral neto (GTV)

Extensión y localización del tumor incluyendo regiones en metástasis. La delimitación del GTV es posible siempre y cuando el tumor sea visible, palpable o demostrable mediante la utilización de técnicas de imagenología como TAC o MRI.

- Volumen blanco Clínico (CTV)

Extensión del volumen tumoral neto GTV más tejidos donde se presume puede haber células tumorales, representando entonces la extensión total del tumor.



- Volumen de Planeación de tratamiento (PTV)

Extensión del volumen clínico más un margen para tomar en cuenta los movimientos fisiológicos del paciente a lo largo del tratamiento tales como la respiración y los latidos del corazón (movimiento intrafraccionario), así como incertidumbres de posicionamiento.

#### 2.8.4. Simulación

El principal objetivo de la simulación en radioterapia es asegurar que los haces de radiación terapéutica están dirigidos adecuadamente al volumen o tejido que será irradiado. El tipo de simulación más usada es la simulación virtual, la cual usa un escáner CT para localizar los campos de tratamiento. Un programa computacional, escrito específicamente para simulación, automáticamente coloca la cama del paciente y el láser para definir los campos de tratamiento. El software permite delinear contornos externos, volumen blanco y estructuras críticas, por medio una pantalla interactiva. Por último, una vez revisados múltiples tratamientos, se despliegan curvas de isodosis e Histogramas Dosis-Volumen [6].

##### 2.8.4.1. Curvas de isodosis

Las distribuciones de dosis son utilizadas como criterio de evaluación de tratamientos planeados mediante la visualización de las curvas de isodosis en rebanadas individuales para cada uno de los 3 planos (transversal, coronal y sagital) o en superficies 3D.

Las distribuciones de dosis pueden ser normalizadas para que la dosis prescrita corresponda al 100% como se muestra en la figura 17. La visualización de curvas de isodosis es muy útil para mostrar regiones de dosis uniforme, regiones alta y baja dosis, así como su localización y extensión anatómica.

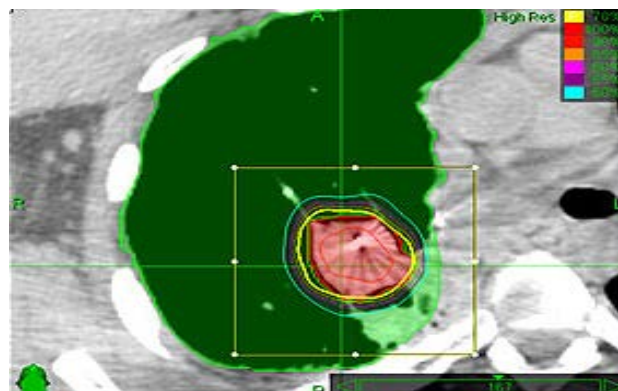


Fig. 17 Curvas de isodosis en pulmón derecho [8].

### 2.8.4.2. Histograma dosis volumen cumulativo DVH

Los histogramas Dosis volumen o DVH proveen información cuantitativa con respecto a cuanta dosis es absorbida en un volumen y resume la distribución de dosis total en una sola curva para cada estructura anatómica de interés. Por este motivo, también son utilizados como criterio de evaluación y comparación de tratamientos.

Los DVHs indican el porcentaje de volumen relativo que recibe al menos cierta dosis absorbida, como se muestra en la figura 18.

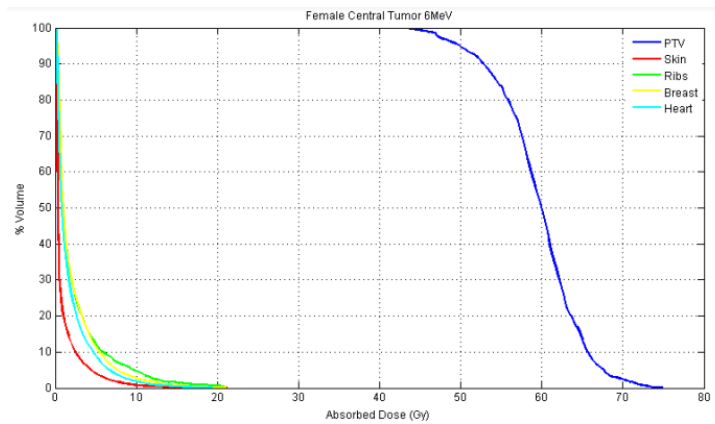


Fig. 18 Ejemplo de DVH cumulativo para cáncer de pulmón [22].

# 3. Materiales y métodos

## 3.1. Modelo de paciente

Para la realización de nuestro modelo de paciente, fueron utilizadas un conjunto de imágenes TAC de una paciente femenina real con cáncer central en pulmón derecho de 30 cm<sup>3</sup> del tipo cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), no operable, obtenidas a intervalos regulares durante un ciclo respiratorio como se observa en la figura 19. Las tomografías son de alta resolución con dimensiones originales de 512 x 512 x 149, con resolución de 1 mm x 1 mm x 3 mm, respectivamente.

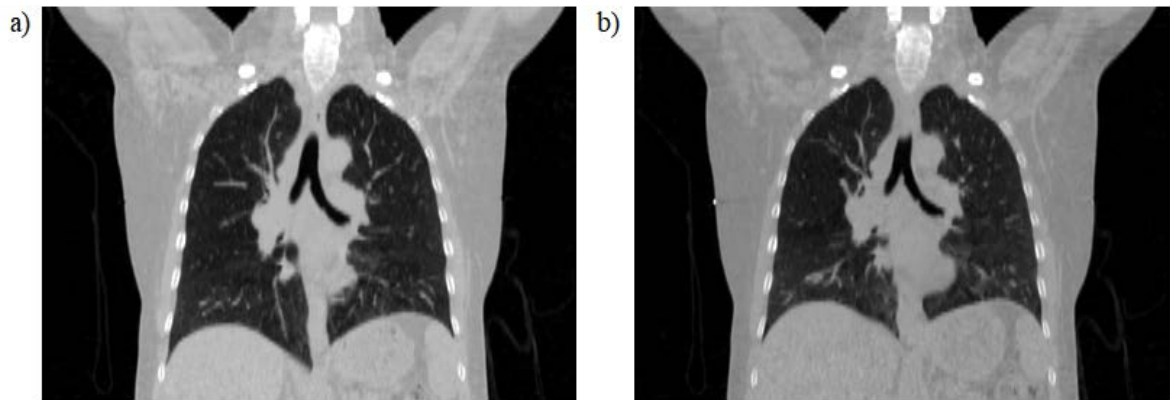


Fig. 19 Imágenes TAC corte coronal a nivel de tórax de modelo de paciente utilizado en distintas etapas del ciclo respiratorio, a) fase de máxima inspiración y b) fase de máxima espiración.

Las imágenes se obtuvieron de *Cancer Imaging Archive*, una base de datos de acceso público que contiene diversas colecciones de imágenes radiológicas de pacientes con tumores localizados [23]. Las imágenes fueron tomadas al nivel de tórax y en conjunto representan el movimiento que exhibe el paciente durante un ciclo respiratorio completo; donde por convención la TAC 0% corresponde a la fase de máxima inspiración mientras que la TAC 50% a la fase de máxima inspiración, como se muestra en la figura 20.

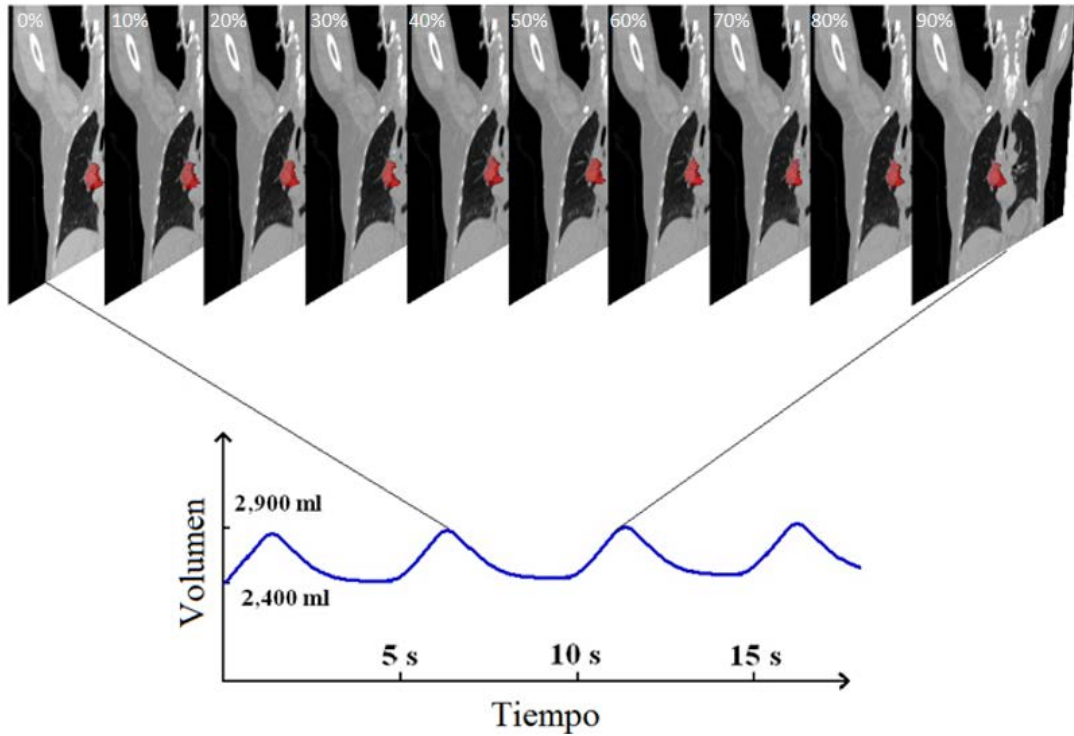


Fig. 20 Imágenes TAC utilizadas en modelo de paciente correspondientes a un ciclo respiratorio (4DCT). Tumor visualizado en color rojo.

El valor numérico de cada pixel en estas imágenes TAC representa lo que se conoce como Unidades Hounsfield HU, el cual es una propiedad del material contenido en dicho pixel .

Estos valores de HU tienen una relación lineal con los coeficientes de atenuación  $\mu$ , por lo que a partir de ellos se puede inferir la densidad electrónica del material. Las HU se calculan de la siguiente forma:

$$HU = \frac{\mu_{tejido} - \mu_{agua}}{\mu_{agua}} \times 100\% \quad (18)$$

Los valores típicos de las unidades Hounsfield son de -1000 para el vacío, 0 para el agua y de 1000 para el hueso [6].

De los valores de HU se puede obtener el material en cuestión para todas las TAC empleando curvas de calibración publicadas por otros grupos, las cuales proporcionan el tipo de material

en contenido cada pixel a partir del valor de HU. Un ejemplo de este tipo de calibraciones se presenta en la tabla 2.

Tabla 2 Fracción por peso como función de las unidades Hounsfield HU para distintos materiales de interés radiológico. Tomada de [24].

$H_l$	$H_u$	$w_H$	$w_C$	$w_N$	$w_O$	$w_{Na}$	$w_{Mg}$	$w_P$	$w_S$	$w_{Cl}$	$w_{Ar}$	$w_K$	$w_{Ca}$
	-900			0.755	0.232						0.013		
-900	-100	0.103	0.105	0.031	0.749	0.002		0.002	0.003	0.003		0.002	
-100	20	0.112	0.533	0.011	0.341	0.001			0.001	0.001			
	20	100	0.101	0.156	0.040	0.693	0.003		0.001	0.003	0.002	0.001	
	100	250	0.095	0.453	0.025	0.355	0.001		0.021	0.002	0.001	0.001	0.046
	250	400	0.084	0.401	0.028	0.369	0.001	0.001	0.036	0.002	0.001	0.001	0.077
	400	550	0.075	0.355	0.030	0.381	0.001	0.001	0.048	0.002	0.001	0.001	0.105
	550	700	0.067	0.316	0.033	0.392	0.001	0.001	0.059	0.002	0.001		0.128
	700	850	0.060	0.281	0.035	0.401	0.001	0.001	0.068	0.002			0.149
	850	1000	0.053	0.250	0.037	0.410	0.001	0.001	0.077	0.003			0.168
	1000	1150	0.048	0.223	0.038	0.417	0.001	0.002	0.084	0.003			0.184
	1150	1300	0.043	0.198	0.040	0.423	0.001	0.002	0.091	0.003			0.199
	1300	1450	0.038	0.176	0.041	0.429	0.001	0.002	0.097	0.003			0.212
	1450		0.034	0.156	0.042	0.435	0.001	0.002	0.103	0.003			0.224

Se realizó un script de Matlab que mediante la utilización de la curva de calibración mostrada en la tabla 2, permitió definir los materiales presentes en cada voxel para todo el conjunto de imágenes TAC o fantomas que representan nuestro modelo de paciente a partir del número de Hounsfield en cada uno de estos voxels; adicionalmente fueron agregados 10 mg de oro por gramo de tejido tumoral como agente de contraste en relación a ICRU como se observa en la figura 21.

Se disminuyeron las dimensiones originales de los fantomas a 413 x 283 x 100 por medio de la extracción digital de voxels que no contenían información relevante, sobre todo aquellos correspondientes a aire alrededor del paciente, conservando la resolución inicial de 1 mm x 1 mm x 3 mm respectivamente y disminuyendo así el coste computacional.

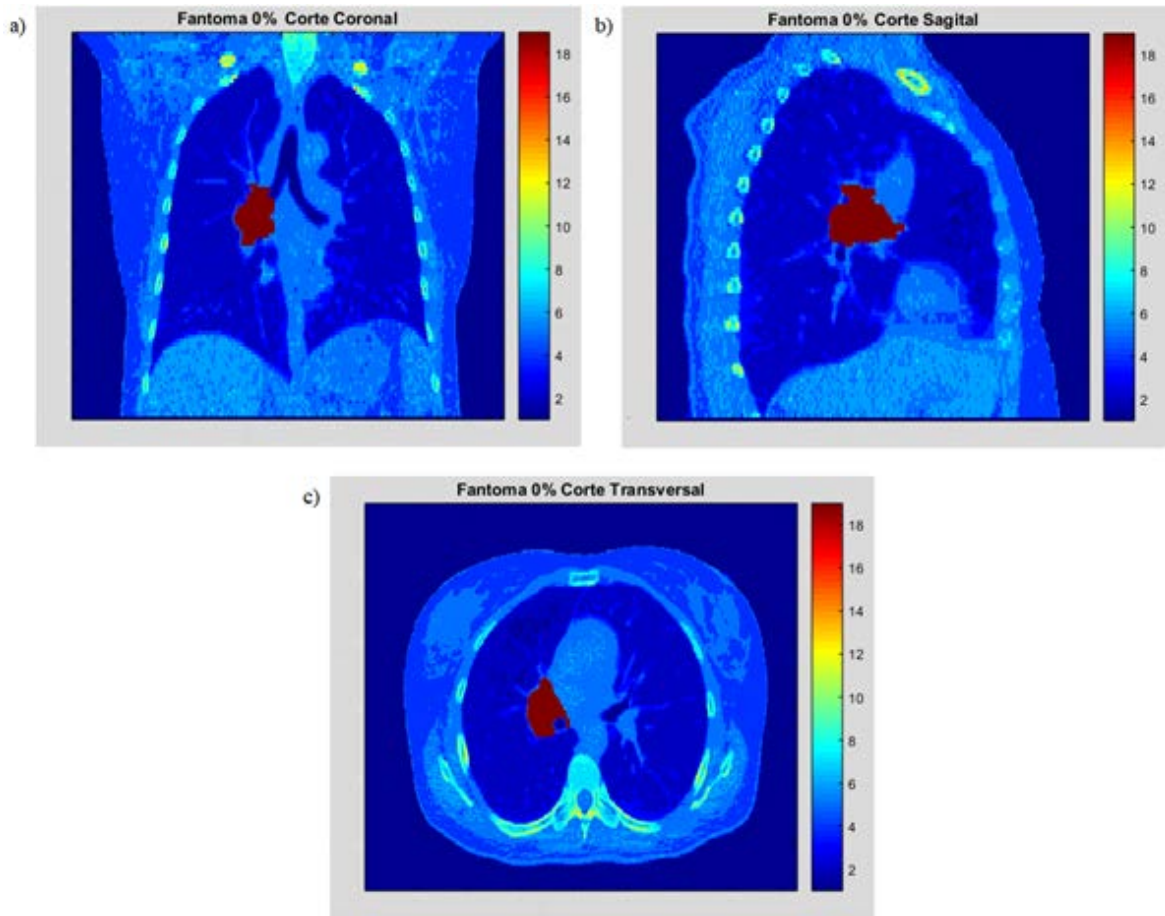


Fig. 21 Fantoma 0% de materiales en corte a) coronal, b) sagital y c) transversal.

La figura 21 representa una imagen escalada de los distintos materiales pertenecientes a cada voxel del fantoma en vista coronal, sagital y transversal respectivamente; donde se puede identificar el tumor en color rojo por la introducción de nanopartículas de oro como agente de contraste para su utilización en RMAC.

Este fantoma de materiales es el utilizado para simular el transporte de radiación y calcular la energía depositada en cada voxel.

## 3.2. Segmentación

Como se mencionó anteriormente, la segmentación es una técnica de procesamiento de imágenes volumétricas para identificar, delimitar y delinear las superficies de órganos o volúmenes asociados a los objetivos de la planeación. Al momento de adquirir las tomografías de *Cancer Imaging Archive*, algunas estructuras anatómicas de relevancia como pulmones, corazón, tráquea, esófago, médula y el tumor ya se encontraban segmentadas en formato DICOM rtss, el cual es un protocolo de imágenes médicas utilizado en radioterapia que contiene información relacionada a la extensión y localización de estructuras internas del paciente, marcadores, isocentros, etc. No obstante, dada la alta capacidad de absorción de los rayos-X de baja energía en tejido óseo y piel, aunado a la necesidad de crear el volumen de planeación de tratamiento PTV, fue necesario completar la segmentación de nuestro modelo de paciente.

Cada una de las imágenes TAC fue segmentada por medio de 3D Slicer [25], el cual es un software libre para procesamiento, registro, segmentación y visualización de imágenes médicas utilizado en investigaciones clínicas; el cual se encuentra en constante actualización debido al apoyo de institutos nacionales de la salud (NIH).

El proceso de segmentación utilizando 3D Slicer fue el siguiente:

- Se diferenciaron regiones anatómicas utilizando rangos de valores típicos de HU para cada estructura (Umbralización).
- Se eliminó ruido aleatorio utilizando un filtro mediana, reemplazando el valor HU de cada pixel por la mediana de su vecindad (3 x 3 x 1 pixeles).
- Se removieron regiones no correspondientes a estructura de interés, por ejemplo la columna de las costillas, mediante el uso de técnicas de corte tridimensional.
- Mediante técnicas de dilatación se agregó un margen al GTV para crear el volumen de planeación PTV de acuerdo con protocolo de radioterapia RTOG 0813 [5]; agregando un margen de 1.0 cm al tumor en el plano craneocaudal y de 0.5 cm en el plano lateral.

- Se segmentaron todas las estructuras internas del paciente incluyendo tejido muscular para eliminar posible atenuación ocasionada por la camilla mediante el uso de una máscara binaria.
- Erosionando el contorno del paciente fue posible segmentar la piel con grosor de 3 mm.
- Se utilizaron operadores lógicos para asegurar que un voxel no pueda pertenecer a más de una estructura.

De esta manera se segmentaron las costillas, esternón, escápula, columna vertebral, piel, músculo y el volumen de planeación PTV, los cuales no estaban segmentados en las imágenes iniciales obtenidas, pero que son relevantes para nuestro trabajo. La piel debido a que presenta mayor absorción a la radiación al utilizar energías de ortovoltaje como consecuencia del porcentaje de dosis a profundidad (PDD), mientras que las estructuras correspondientes al tejido óseo por su alta capacidad de absorción a bajas energías.

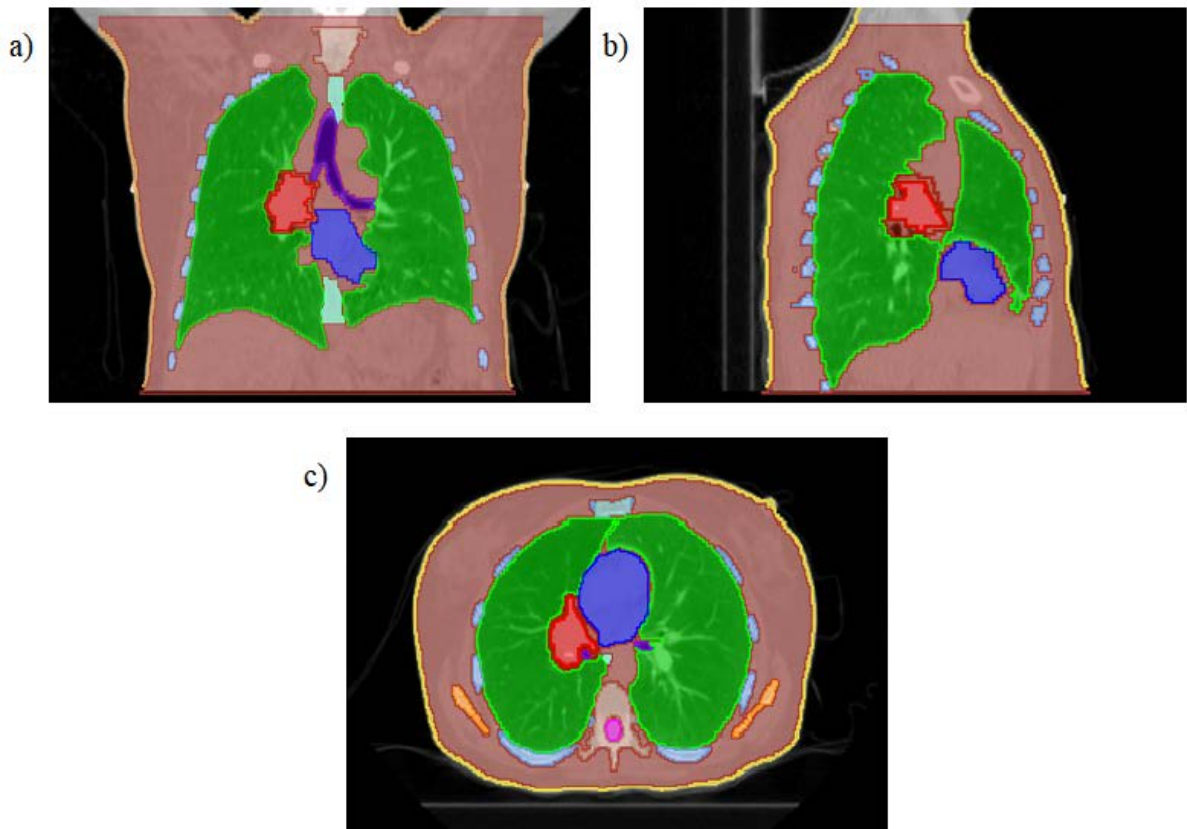


Fig. 22 Fantoma 0% segmentado en corte a) coronal, b) sagital y c) transversal.



La figura 22, obtenida al segmentar el fantoma 0% con 3D Slicer, permite visualizar las siguientes estructuras: pulmones (verde), tráquea (morado) , corazón (azul marino), esófago (azul claro) , columna (café), medula espinal (rosa), escapulas (naranja), piel (amarillo), músculo (salmón), tumor (rojo) rodeado por el PTV (rojo oscuro).

Como se comentó anteriormente, la segmentación se llevó a cabo en tres dimensiones sobre todo el modelo de paciente, tal como se muestra en la figura 23 en una vista anterior, lateral derecha y superior.

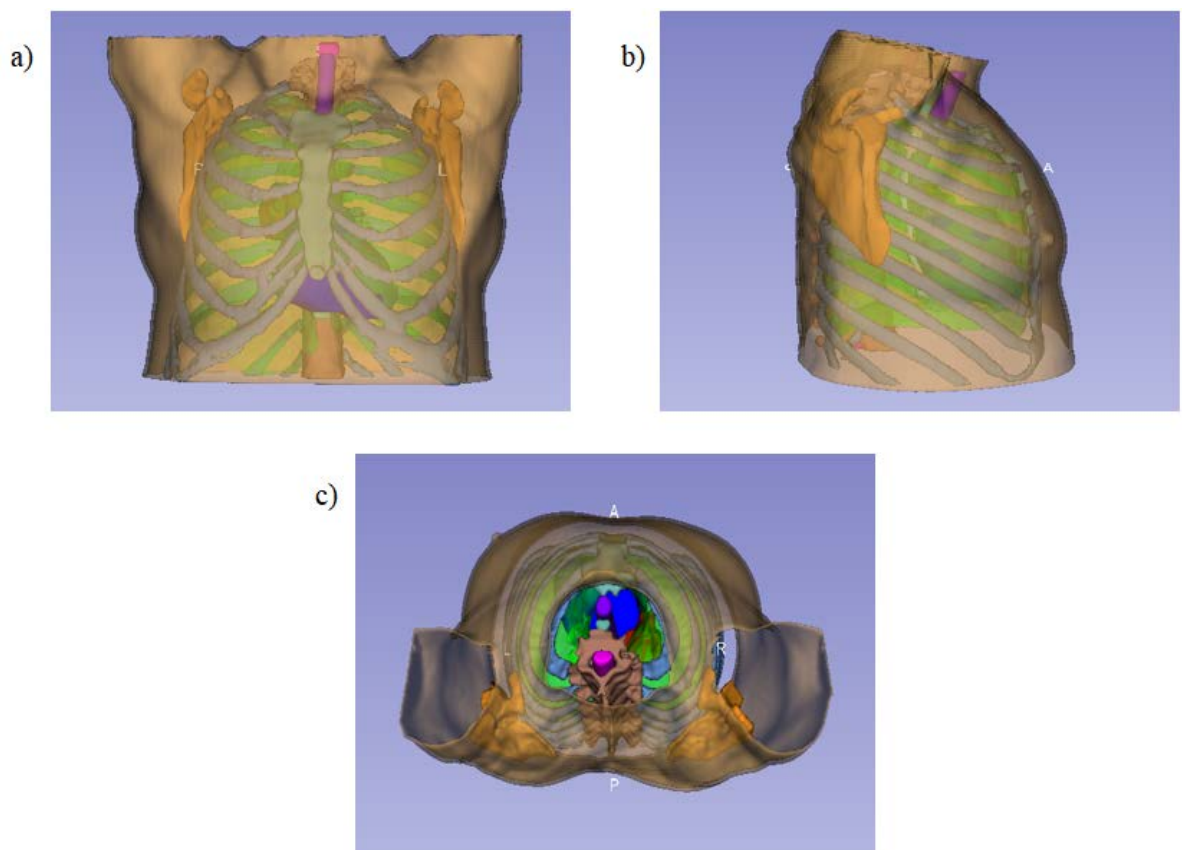


Fig. 23 Visualización 3D de nuestro modelo de paciente segmentado en vista a) anterior, b) lateral y c) superior.

Para segmentar y recrear el fantoma en tres dimensiones como el mostrado en la figura 23 en 3D Slicer es necesaria la instalación del módulo SlicerRT, el cual permite importar/exportar imágenes en formato DICOM, comparar estructuras, generar superficies, visualizar volumen de paciente, etc.

Una vez segmentados todos los fantasmas pertenecientes a nuestro modelo de paciente en formato DICOM rtss y utilizando el script de Matlab mencionado anteriormente, fueron reconstruidos digitalmente cada uno de los voxels con un número de identificación único para cada estructura, como se puede observar en la figura 24.

Estos fantasmas voxelizados nos permiten reconocer e identificar a qué estructura anatómica pertenece cada uno de los voxels en nuestro modelo de paciente y su volumen, para posteriormente realizar el cálculo de la dosimetría en cada estructura.

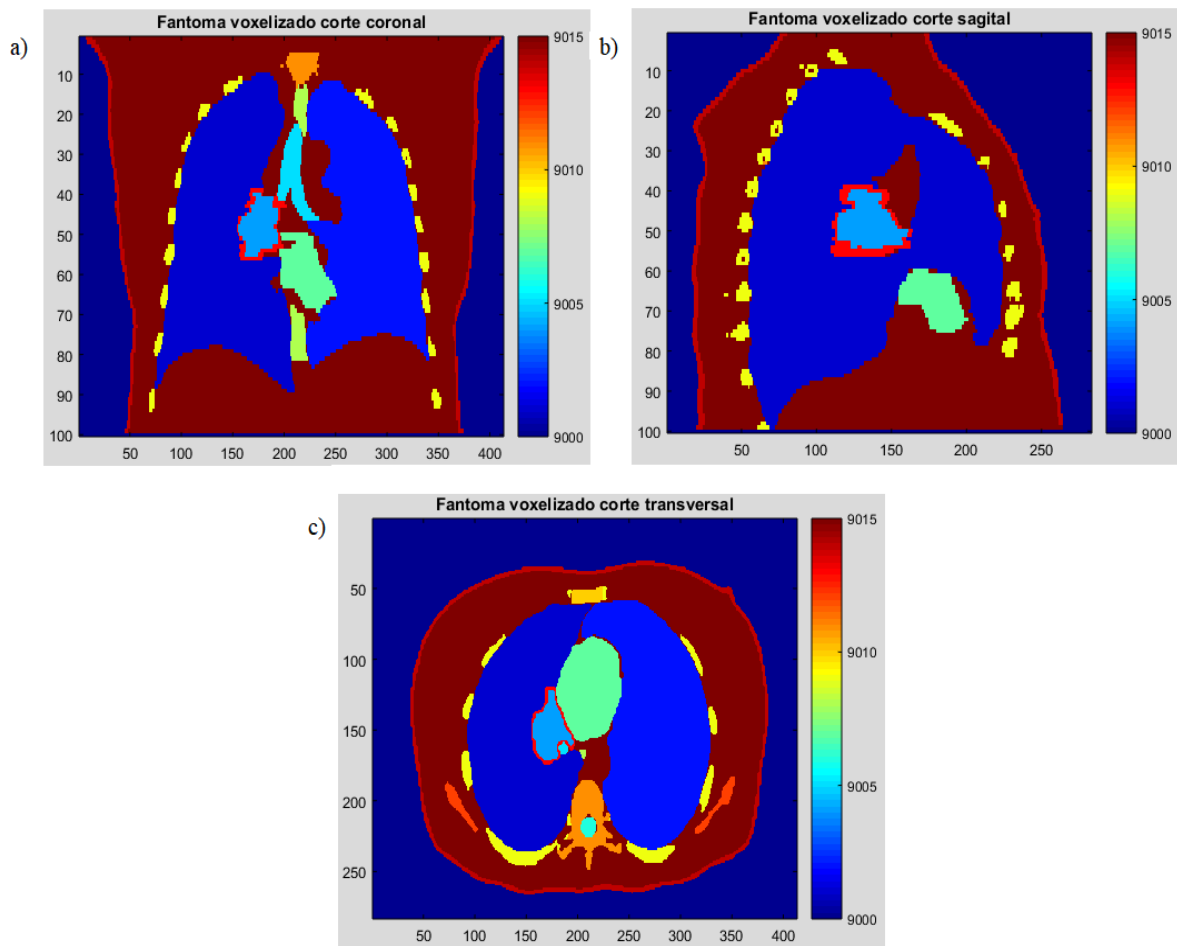


Fig. 24 Fantoma 0% segmentado voxelizado en corte a) coronal, b) sagital y c) transversal.

La figura 24 es una imagen escalada de las distintas estructuras pertenecientes al fantoma de referencia 0% voxelizado con números de identificación del 9001 al 9015. Las estructuras

correspondientes a cada número identificador, así como el número total de voxels y volumen se muestran en la tabla 3.

Tabla 3 Características del fantoma 0% voxelizado.

Estructura	Identificador	Número de voxels	Volumen
Pulmones	9001	1540458	4348.25 cm <sup>3</sup>
GTV	9004	10732	30.29 cm <sup>3</sup>
Tráquea	9005	11229	31.69 cm <sup>3</sup>
Médula espinal	9006	20401	57.58 cm <sup>3</sup>
Corazón	9007	178671	504.33 cm <sup>3</sup>
Esófago	9008	8421	23.76 cm <sup>3</sup>
Costillas	9009	163295	460.93 cm <sup>3</sup>
Esternón	9010	19379	54.70 cm <sup>3</sup>
Columna	9011	136260	384.62 cm <sup>3</sup>
Escapulas	9012	67606	190.83 cm <sup>3</sup>
PTV	9013	7611	21.48 cm <sup>3</sup>
Piel	9014	310976	877.79 cm <sup>3</sup>

### 3.3. Planeación de tratamiento

Se modeló un tratamiento de SBRT empleando 300 haces de rayos-X circulares de 2 cm de diámetro con energías de 6 MV y de 220 kVp respectivamente, en dirección a la ubicación precisa del tumor con una distancia fuente superficie de 80 cm como se muestra en la figura 25, utilizando un software previamente desarrollado en nuestro laboratorio para realizar la planeación del tratamiento [12].

Se emplearon haces de 6 MV por ser la energía típica usada en este tipo de tratamiento y de 220 kVp por haberse demostrado en un trabajo previo que es posible la irradiación de tumores en pulmón utilizando el número de haces y diámetros apropiados [22], aunque el algoritmo de optimización, a detallar más adelante, tiene la libertad de apagar tantos haces de radiación como considere necesarios para conseguir la distribución de dosis absorbida deseada.

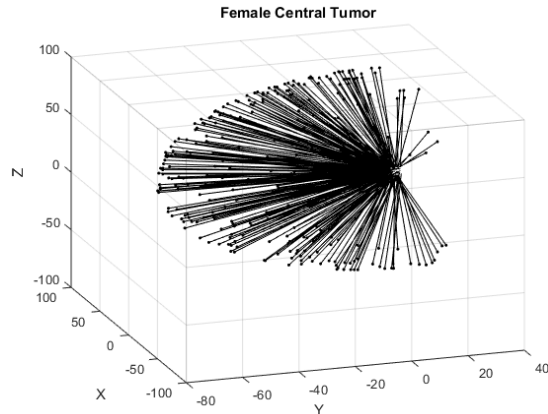


Fig. 25 Distribución espacial de haces de tratamiento en dirección al PTV.

La prescripción de dosis al tumor y los límites de dosis de los órganos en riesgo (OAR) mostrados en la tabla 4 se obtuvieron del protocolo de radioterapia RTOG 0813 SEAMLESS PHASE I/II STUDY OF STEREOTACTIC LUNG RADIOTHERAPY (SBRT) FOR EARLY STAGE, CENTRALLY LOCATED, NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) IN MEDICALLY INOPERABLE PATIENTS [5]. El objetivo principal de este protocolo es determinar la dosis máxima tolerable para tumores centrales del tipo NSCLC y su eficacia en pacientes medicamente inoperables, estableciendo límites de dosis en tejido sano con la intención de disminuir las probabilidades de toxicidad tardía.

Tabla 4 Límites de tolerancia de dosis en estructuras sanas de acuerdo con protocolo RTOG 0813

Tejido en serie	Volumen	Volumen máx (Gy)	Punto de máxima dosis (Gy)	Riesgo
Medula espinal	<0.25 cc <0.5 cc	22.5 Gy 13.5 Gy	30 Gy	Mielitis
Piel	<3 cc	30 Gy	32 Gy	Ulceración
Pulmón (Izquierdo y derecho)	1500 cc	12.5 Gy		Pérdida de función
	1000 cc	13.5 Gy		Neumonitis
Esófago	<5 cc	27.5 Gy	105 % de la prescripción al PTV	Estenosis/fistula
Corazón	<15 cc	32 Gy	105 % de la prescripción al PTV	Pericarditis
Tráquea	<4 cc	18 Gy	105 % de la prescripción al PTV	Estenosis/fistula
*Costilla	1 cc	22 Gy	30 Gy	Dolor/fractura

\*Cabe señalar que los valores de límite de dosis y complicaciones en costilla no se especifican en protocolo de radioterapia RTOG 0813, por lo que fueron tomados de protocolo RTOG 0915 utilizado en cáncer periférico de pulmón [26].

De acuerdo con este protocolo el volumen blanco clínico (CTV) no es considerado, mientras que para la creación del volumen de planeación (PTV) es necesario agregar un margen de 0.5 cm en el plano axial y de 1.0 cm en el plano craneocaudal, con la intención de administrar la dosis prescrita al tumor a lo largo de todo el tiempo irradiación considerando cambios en su posición y deformación (movimiento intrafraccionario).

Adicionalmente, este protocolo sugiere una dosis prescrita al volumen de planeación PTV de 50 Gy en 5 fracciones por 2 semanas, donde los límites de tolerancia de dosis a 2 cm del volumen de planeación y el porcentaje de pulmón que recibe una dosis mayor a 20 Gy se muestran en la tabla 5.

Tabla 5 Límites de tolerancia  $D_{2cm}$  y  $V_{20}$

Volumen del PTV (cc)	Dosis máxima (En % de Dosis prescrita) a 2 cm del PTV en cualquier dirección $D_{2cm}$ (Gy)		Porcentaje de pulmón que recibe 20 Gy o más. $V_{20}$ (%)	
	Desviación		Desviación	
	Nula	Menor	Nula	Menor
1.8	<50	<57	<10	<15
3.8	<50	<57	<10	<15
7.4	<50	<58	<10	<15
13.2	<50	<58	<10	<15
22	<54	<63	<10	<15
34	<58	<68	<10	<15
50	<62	<77	<10	<15
70	<66	<86	<10	<15
95	<70	<89	<10	<15
126	<73	<91	<10	<15
163	<77	<94	<10	<15

En general, las planeaciones en radioterapia se calculan empleando imágenes del paciente sin movimiento. No obstante, dado que las imágenes TAC correspondientes a nuestro modelo de paciente fueron obtenidas a intervalos regulares durante un ciclo respiratorio (4DCT), se utilizó la tomografía 0% como referencia para la planeación de la radioterapia por lo que este sería el tratamiento obtenido al irradiar el paciente si no hubiera movimiento intrafraccionario.

Además, fue posible conocer la ubicación y extensión real de todas las estructuras de interés en cada imagen; esto permitió separar el GTV del volumen de planeación PTV, con la intención de observar el efecto del movimiento intrafraccionario sobre las distribuciones de dosis absorbida en todos los órganos del paciente, incluso aquellos pertenecientes al PTV comparando los tratamientos de 6 MV y de 220 kVp en RMAC, respectivamente.

### **3.4. Cálculo de dosis absorbida mediante el método Monte Carlo**

Una vez realizada la planeación del tratamiento se utilizó el programa Monte Carlo del transporte de radiación PENELOPE [18] así como el conjunto de subrutinas PENEASY [27] para simular y calcular las distribuciones de dosis absorbida producidas por cada uno de los 300 haces empleados para modelar el tratamiento en los 10 fantomas de paciente. El programa proporciona la dosis producida por cada uno de los haces de manera independiente la cual es guardada en un archivo de texto para su posterior uso. Se simularon suficientes historias para obtener una incertidumbre estadística del 2% o menor en cada uno de los haces utilizando energías de corte de 10 keV para fotones y electrones.

### **3.5. Optimización de tratamientos**

Un software desarrollado por separado en nuestro laboratorio toma cada una de las 300 matrices de dosis y las combina asignándolo a cada una un peso, proporcional al tiempo de irradiación, de tal manera que la suma total se acerque tanto como sea posible a la dosis prescrita. Para el desarrollo del presente trabajo de tesis emplearemos un método de optimización conocido como el algoritmo de Cimmino, el cual consiste en resolver el siguiente conjunto de desigualdades:

$$(D_L)_i \leq \sum_j D_{ij} w_j \leq (D_U)_i , \quad (19)$$

donde  $(D_L)_i$  y  $(D_U)_i$  representan los límites de dosis inferior y superior respectivamente asignados al  $i$ -ésimo voxel dentro del paciente en la prescripción médica,  $D_{ij}$  es una matriz

de dosis absorbida que da la contribución del j-ésimo haz de radiación a la dosis absorbida en el i-ésimo voxel, calculada con PENELOPE como se detalló anteriormente, y  $w_j$  es un vector que contiene el peso asignado a cada haz y el cual es el parámetro a resolver mediante un proceso iterativo de acuerdo a:

$$w^{k+1} = w^k + \alpha \sum_i W_i c_i^k D_i^k , \quad (20)$$

donde  $D_i^k$  es la dosis absorbida en el i-ésimo voxel durante la k-ésima iteración,  $\alpha$  es un parámetro de relajación con valor en el rango (0,2],  $W$  es la llamada función de importancia del tumor y órganos y tejidos que lo rodean. Además:

$$c_i^k = \begin{cases} 0 & \text{si } (D_L)_i \leq D_i^k \leq (D_U)_i \\ \frac{(D_U)_i - D_i^k}{\sum_j D_{ij}^2} & \text{si } (D_U)_i < D_i^k \\ \frac{(D_L)_i - D_i^k}{\sum_j D_{ij}^2} & \text{si } D_i^k < (D_L)_i \end{cases} . \quad (21)$$

Tanto la prescripción, así como las tolerancias a la radiación por parte de las estructuras sanas que rodean al tumor se tomaron de la literatura [28] y se muestran en la tabla 4. El programa de optimización arroja como resultado el tiempo de irradiación para cada uno de los haces de tratamiento, de tal manera que la suma total de la dosis que imparte cada haz se acerca lo más posible a la prescripción médica.

### 3.6. Acumulación total de la dosis absorbida

Para calcular la acumulación total de la dosis absorbida en cada voxel se utilizaron técnicas de registro deformable usadas en radioterapia para adaptar tratamientos, evaluar dosimetría, optimizar tratamientos, estimar los desplazamientos, así como la deformación en pulmones y tumor utilizando tomografías en 4DCT.

### 3.6.1. Registro deformable B-Spline

Este método de registro deformable utiliza curvas cúbicas de interpolación B-Spline para definir el campo vectorial de desplazamiento que “mapea” los voxels de una imagen en movimiento respecto a una estática o de referencia.

Una función se puede representar como combinación lineal de funciones base de la forma:

$$v(x) = \sum_i p_i \beta_i(x) \quad , \quad (22)$$

donde  $p_i$  es un factor de escalamiento y  $\beta_i$  es parte de un polinomio cubico a lo largo de  $x$  dado por:

$$\beta(u) \left\{ \begin{array}{ll} \frac{(1-u)^3}{6} & : i = 0 \\ \frac{3u^3 - 6u^2 + 4}{6} & : i = 1 \\ \frac{-3u^3 + 3u^2 + 3u + 1}{6} & : i = 2 \\ \frac{u^3}{6} & : i = 3 \end{array} \right. \quad . \quad (23)$$

Puesto que el campo vectorial de deformación está definido paramétricamente, es decir, en términos de un conjunto de puntos de control, es necesaria una función costo que cuantifique la similitud entre la imagen fija y en movimiento [29]. Una de las más utilizadas es la suma de diferencias al cuadrado, definida como:

$$C = \sum_{i=(x,y,z)} [F(i) - M(i + v(i))]^2 \quad , \quad (24)$$

donde  $F$  es la imagen fija,  $M$  la imagen en movimiento,  $i=(x,y,z)$  es la ubicación del voxel en la imagen fija y  $v$  es el campo vectorial. De esta manera el registro deformable puede ser planteado como un problema de optimización mediante el computo de las derivadas parciales



de la función costo con respecto a cada valor de coeficiente en el punto de control individual  $\partial C/\partial P$ .

El registro deformable se realizó con el software 3D Slicer descrito anteriormente, obteniendo los componentes vectoriales de deformación para cada voxel de la imagen en movimiento respecto a la de referencia como se muestra en la figura 26, iniciando con los fantomas 80% y 90% utilizados como fijo y móvil respectivamente, seguido de 70% y 80%, continuando así sucesivamente hasta llegar al fantoma 0% utilizado en la planeación del tratamiento.

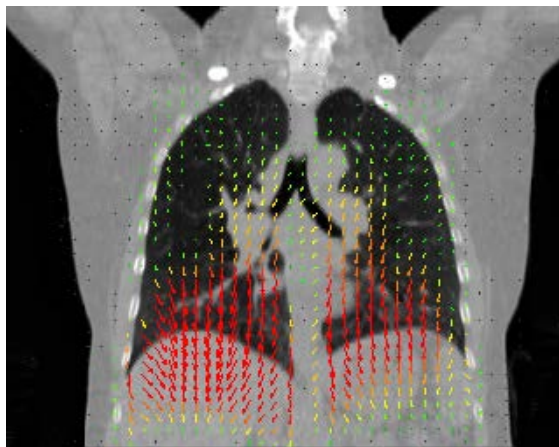


Fig. 26 Campo vectorial de deformación utilizado para rastrear el movimiento de cada voxel durante el ciclo respiratorio.

Posteriormente, se elaboró un script de Matlab para calcular la magnitud y dirección del vector que describe el desplazamiento de cada voxel perteneciente a la imagen en movimiento respecto a la imagen de referencia y se realizó un programa en FORTRAN para “mapear” las matrices de dosis absorbida considerando dicho vector de desplazamiento.

Finalmente, se hizo una comparación cuantitativa entre ambas distribuciones de dosis absorbida, con el paciente estático y la suma total del paciente en movimiento, donde a través de histogramas cumulativos dosis-volumen (cDVH) fue posible responder la pregunta central de este proyecto de investigación acerca de cuál es el efecto que el movimiento del paciente tiene sobre las distribuciones de dosis absorbida en Radioterapia Mediada por Agentes de Contraste (RMAC).

# 4. Resultados

## 4.1. Tratamiento en fantoma de referencia 0%

En la figura 27 se muestran los histogramas dosis volumen para GTV y PTV en fantoma de referencia 0%. Se puede observar que en ambos tratamientos el GTV recibe los 50 Gy correspondientes a la dosis prescrita en un porcentaje de volumen mayor al 99%. Sin embargo, existe una gran diferencia en la dosis absorbida en el PTV; en el tratamiento de 6 MV se puede ver que la curva comienza a caer con una dosis cercana a los 50 Gy alcanzando una dosis máxima de 72.5 Gy, mientras que en el tratamiento de 220 kVp la curva cae rápidamente a una dosis cercana a los 31 Gy llegando a una dosis máxima de 44 Gy. Esto significa que el tejido pulmonar sano perteneciente al PTV recibe una dosis mucho menor en el tratamiento de 220 kVp en comparación al de 6 MV utilizado en radioterapia convencional.

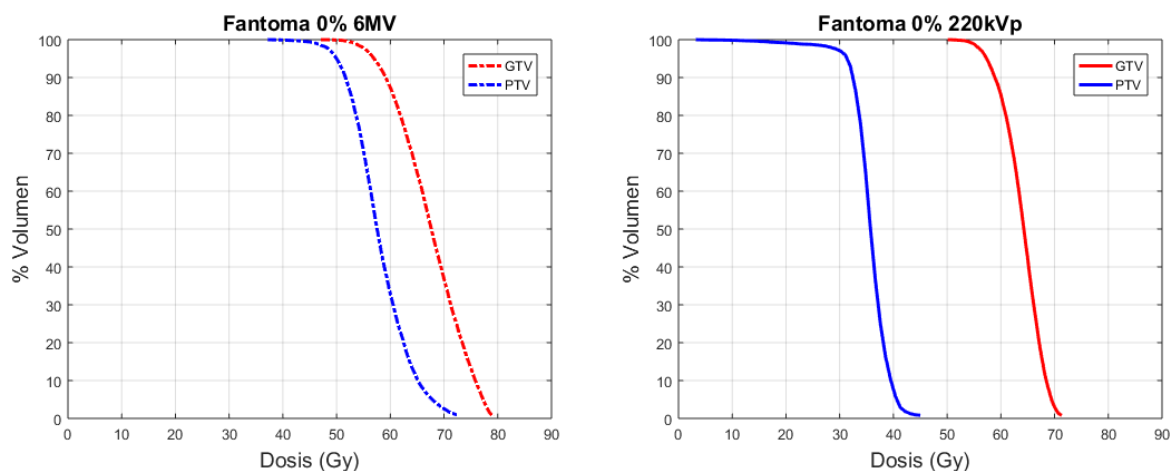


Fig. 27 DVHs para GTV y PTV en fantoma de referencia 0% utilizando tratamientos de 6 MV y 220 kVp con agente de contraste respectivamente.

Los resultados obtenidos por cada uno de los tratamientos modelados fueron evaluados de acuerdo al protocolo de radioterapia RTOG 0813 [5] con excepción de la costilla. Los valores de límite de dosis y complicaciones en costilla no se especifican en este protocolo, debido a que durante el tratamiento de tumores centrales, las costillas se localizan relativamente lejos.

Sin embargo, en nuestro modelo son relevantes debido a que el hueso es eficiente absorbiendo rayos-X de kilovoltaje, por lo que fueron tomados del protocolo RTOG 0915 utilizado en cáncer periférico de pulmón [26].

En la tabla 6 se muestra una comparación de los resultados obtenidos con los valores límites de los protocolos utilizados para cada uno de los órganos de interés en el paciente de referencia 0%, utilizado en la planeación de los tratamientos y los pesos usados durante el proceso de optimización con el algoritmo Cimmino.

Tabla 6 Comparación de tratamientos 220 kVp y 6 MV en fantoma de referencia 00

Tejido	Volumen	Volumen Max (Gy)	Resultados		Valor Max 1 cc		Pesos	
			220 kVp	6 MV	220 kVp	6 MV	220 kVp	6 MV
PTV	-	-	7.8-44 Gy	37-72.5 Gy	-	-	0.4	0.55
GTV	-	-	50.1-73 Gy	47-79.2 Gy	-	-	0.4	0.3
Esófago	< 5 cc	27.5 Gy	0	0	8.0 Gy	12.2 Gy	0	0.02
*Corazón	< 15 cc	32 Gy	0	0	16.2 Gy	22.5 Gy	0	0.03
*Tráquea	< 4 cc	18 Gy	0	0.7 cc	13.9 Gy	16.9 Gy	0.1	0.05
Medula espinal	< 0.25 cc	22.5 Gy	0	0	6.1 Gy	7.7 Gy	0	0
	< 0.5 cc	13.5 Gy	0	0				
Piel	< 10 cc	30 Gy	0	0	16.2 Gy	7 Gy	0	0
*Pulmón (izquierdo y derecho)	1500 cc	12.5 Gy	330.2 cc	437.8 cc	19.8 Gy	24 Gy	0	0.05
	1000 cc	13.5 Gy	252 cc	361.5 cc				
Costilla	1 cc	32 Gy	0	0	21.6 Gy	14.1Gy	0	0

\* Órganos parte del PTV

Se puede observar en la tabla 6 que en general ambos tratamientos impartieron la dosis prescrita al GTV, obteniendo mejores distribuciones de dosis absorbidas al utilizar el tratamiento de RMAC, sobre todo en el PTV, donde se alcanza una dosis máxima en 1cc de 44 Gy en comparación a los 72.5 Gy obtenidos al utilizar un tratamiento de 6 MV usado de manera convencional en la práctica clínica, lo cual significa que el tejido sano perteneciente al PTV tendrá una disminución en sus probabilidades de toxicidad tardía. Por otro lado, únicamente piel y las costillas obtuvieron dosis mayores al utilizar el tratamiento de RMAC. Sin embargo, estas se encuentran muy por debajo de los límites de dosis absorbida del protocolo.

En la tabla 7 se observan los límites de dosis máxima a una distancia de hasta 2 cm del PTV en cualquier dirección  $D_{2cm}$  y el porcentaje de volumen de pulmón que recibe una dosis total de 20 Gy o más  $V_{20}$  de acuerdo a protocolo de radioterapia RTOG 0813 [5] para tratamiento de 220 kVp y 6 MV respectivamente.

Tabla 7 comparación de dosis máxima  $D_{2cm}$  y  $V_{20}$  en ambos tratamientos de referencia.

	Volumen del PTV (cc)	Dosis máxima (En % de Dosis prescrita) a 2 cm del PTV en cualquier dirección $D_{2cm}$ (Gy)		Porcentaje de pulmón que recibe 20 Gy o más. $V_{20}$ (%)	
		Desviación		Desviación	
		Nula	Menor	Nula	Menor
Protocolo 0813	51.7	<62.3	<77.8	<10	<15
Tratamiento 6 MV	51.7	77.7		2.5	
Tratamiento 220 kVp	51.7	66.7		<1	

En la tabla 7 se puede observar que la dosis máxima  $D_{2cm}$  y el  $V_{20}$  en pulmón es menor para el tratamiento de 220 kVp respecto al de 6 MV, lo cual indica que la dosis decae más rápidamente conforme nos alejamos del GTV.

Los DVHs correspondientes a los órganos en riesgo en tratamientos de 6 MV y 220 kVp con fantoma de referencia 0% se muestran en la figura 28.

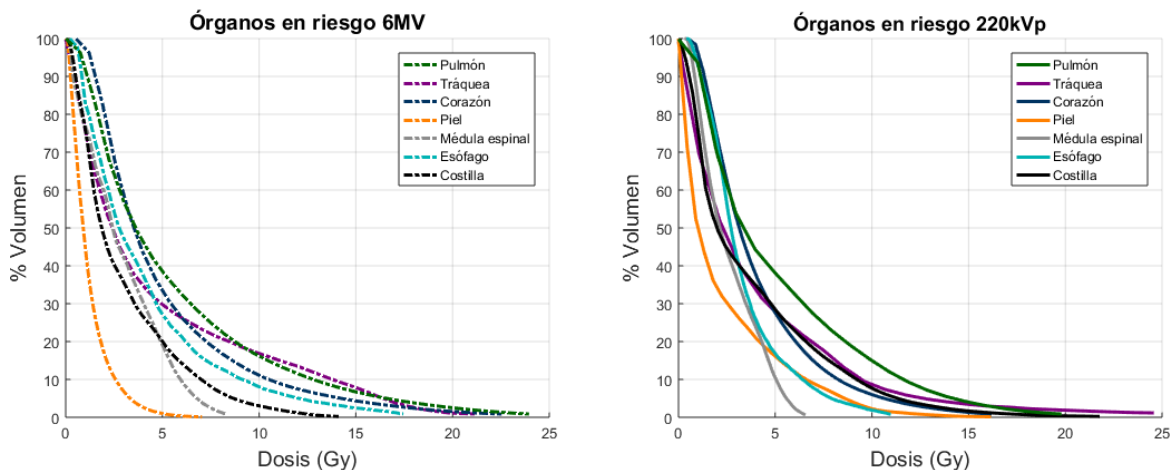


Fig. 28 DVHs para órganos en riesgo en tratamientos de referencia con fantoma 0%.

- Pulmón

La dosis máxima absorbida en el tejido pulmonar a 2 cm del PTV fue de 23.9 y 19.8 Gy para los tratamientos de 6 MV y 220 kVp, equivalente a 47.8% y 39.6% de la dosis prescrita. Además, el porcentaje de volumen que recibe 20 Gy fue de 2.5% y <1% respectivamente, por los que ambos tratamientos se encuentran dentro de los límites tolerancia de dosis del protocolo de radioterapia. Aun cuando no se exceden dichos límites, se puede observar que es menor la dosis absorbida en el tratamiento de 220 kVp en relación al de 6 MV.

- Tráquea

La dosis máxima absorbida por 1 cc de tráquea a 2 cm del PTV fue de 16.9 y 13.9 Gy en tratamientos de 6 MV y 220 kVp. El volumen que recibió una dosis mayor a 18 Gy fue de 0.7 y 0 cc respectivamente. Ambos tratamientos se encuentran dentro de los límites de tolerancia de dosis del protocolo 0813, siendo menor la dosis absorbida en el tratamiento de 220 kVp.

- Corazón

Al igual que el pulmón y la tráquea, el corazón es un órgano parte del PTV el cual tiene una dosis máxima de 22.5 y 16.2 Gy a 2 cm de distancia del PTV, equivalente al 45% y 32.4% de la dosis prescrita en tratamientos de 6 MV y 220 kVp respectivamente. No existe dosis absorbida por encima de lo establecido en protocolo 0813, siendo menor la dosis en tratamiento de 220 kVp en RMAC.

- Piel

La máxima dosis absorbida por 1 cc de piel en el tratamiento de 6 MV fue de 7 Gy, mientras que para el tratamiento de 220 kVp fue de 16.2 Gy. Aun cuando la dosis absorbida en 1 cc de piel fue mayor para el tratamiento de 220 kVp en relación al de 6 MV, esta se encuentra muy por debajo al límite establecido en el protocolo 0813 donde el volumen de piel que recibe 30 Gy o más tiene que ser menor a 10 cc.

- Médula espinal

La máxima dosis absorbida de médula espinal en el tratamiento de megavoltage fue de 7.7 Gy, mientras que en el tratamiento de 220 kVp fue de 6.1 Gy. Ambos tratamientos se encuentran muy por debajo de los límites de dosis absorbida establecidos en el protocolo,

donde el volumen que recibe 13.5 Gy tiene que ser menor a 0.5 cc y el que recibe 22.5 Gy menor a 0.25 cc.

- Esófago

La máxima dosis absorbida en 1 cc de esófago se registró en el tratamiento de 6 MV y fue de 12.2 Gy, mientras que en el tratamiento de 220 kVp fue de 8 Gy. Se puede observar en los DVHs de la figura 28 que fue menor la dosis absorbida por esófago en el tratamiento de RMAC con energía de 220 kVp, estando ambos tratamientos dentro de los límites de tolerancia de dosis del protocolo.

- Costilla

El valor máximo de dosis absorbida en 1 cc de costilla fue de 14.1 Gy en el tratamiento de 6 MV, mientras que en el tratamiento de 220 kVp fue de 21.6 Gy. Es mayor la dosis en el tratamiento de 220 kVp debido a la alta capacidad de absorción de los rayos-X por parte del tejido óseo al utilizar bajas energías. Sin embargo, los valores registrados están muy por debajo de los límites de tolerancia de dosis establecidos en el protocolo 0915 donde el volumen de costilla que recibe 32 Gy debe de ser menor a 1 cc.

En la figura 29 se muestran las curvas de isodosis en el fantoma de referencia 0% correspondientes al tratamiento de 6 MV y 220 kVp en corte coronal, transversal y sagital respectivamente. Se puede observar como las curvas de altas dosis correspondientes al tratamiento de 220 kVp se localizan justo en el área comprendida por el tumor, adoptando la forma del mismo y presentando una rápida disminución de dosis, por lo que el tejido sano en la periferia resulta poco irradiado, mientras que el tratamiento de 6 MV presenta una disminución gradual más lenta conforme nos alejamos del tumor, por lo que parte del tejido sano localizado en la periferia del tumor, recibe concentraciones de dosis más altas lo que aumenta las probabilidades de toxicidad tardía.

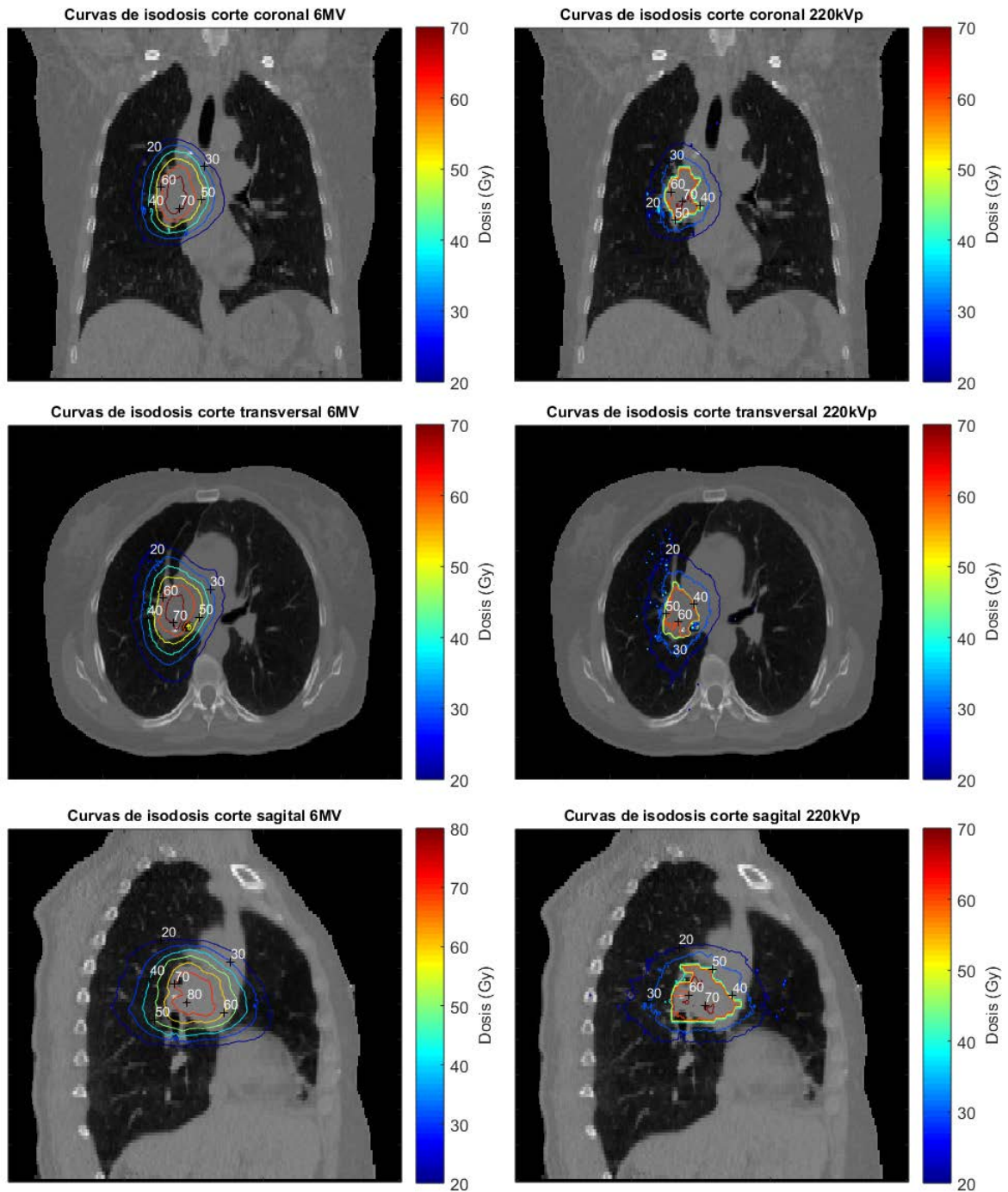


Fig. 29 Curvas de isodosis en vista coronal, transversal y sagital para tratamientos de 6 MV y 220 kVp en fantoma de referencia 0%.

El tratamiento de referencia optimizado en el fantoma 0% se impartió al paciente en las otras fases respiratorias para garantizar que al menos el 95% del tumor recibe el 100% de la dosis

prescrita. En la figura 30 se observan los DVHs del GTV y PTV del fantoma 50%, es decir en el que existe una mayor diferencia morfológica respecto a nuestro fantoma de referencia 0% y se puede ver que en ambos tratamientos se cumple la condición de la dosis prescrita en el tumor.

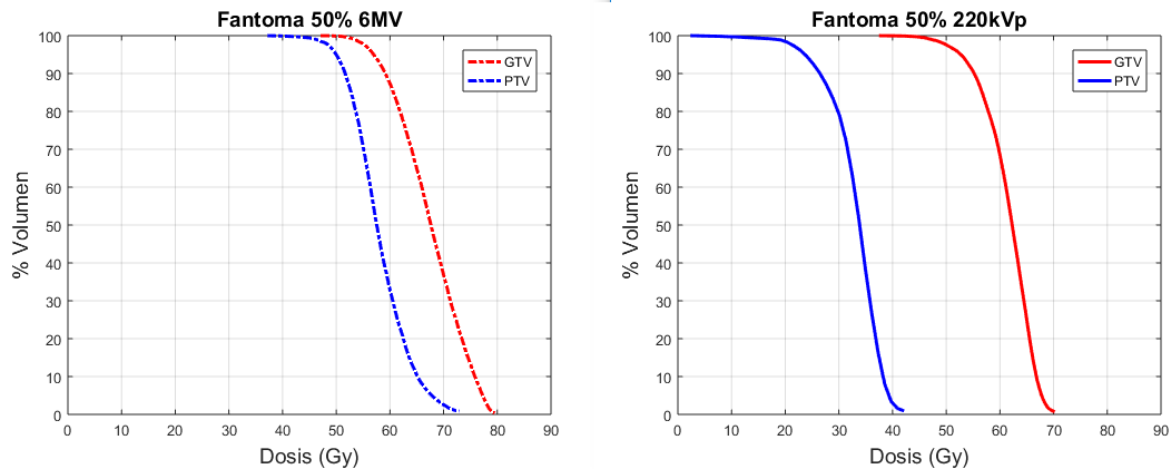


Fig. 30 DVHs de GTV y PTV de tratamientos de referencia en fantoma 50%.

## 4.2. Tratamiento integrando toda la fase respiratoria

Una vez cumplida la condición de alcanzar la dosis prescrita del GTV en los 10 fantomas correspondientes a toda la fase respiratoria, se hizo la acumulación total de la dosis absorbida en cada voxel respecto al fantoma de referencia y la dosimetría de todas las estructuras de interés.

En la figura 31 se muestran los DVHs del GTV y PTV obtenidos al integrar las matrices de dosis de toda la fase respiratoria en los tratamientos de 6 MV y 220 kVp y mapearlos sobre el fantoma 0% utilizado en la planeación de los tratamientos mediante técnicas de registro deformable descritas anteriormente.



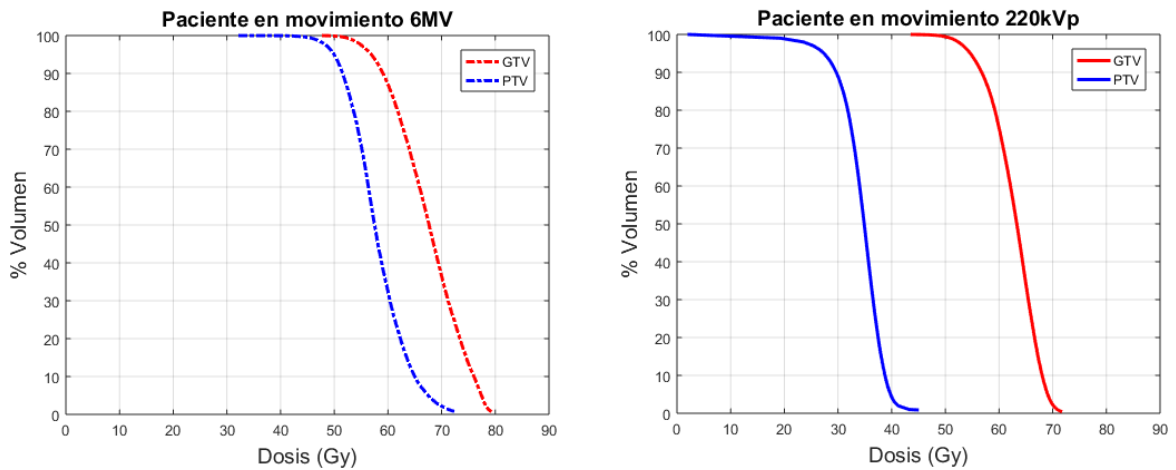


Fig. 31 DVHs de GTV y PTV en tratamientos que integran toda la fase respiratoria del paciente.

Se puede observar en la figura 31 que en ambos tratamientos el GTV recibe la dosis prescrita de 50 Gy en un porcentaje de volumen mayor al 99% al integrar toda la fase respiratoria. De igual forma, existe una gran diferencia en la dosis absorbida en el PTV al comparar los tratamientos. En el de 6 MV la curva comienza a disminuir en una dosis cercana a los 50 Gy hasta alcanzar una dosis máxima de 72.3 Gy, mientras que en el tratamiento de 220 kVp la curva disminuye con una pendiente mayor a una dosis de 27 Gy y teniendo una dosis máxima de 45 Gy, esto significa que los órganos que conforman el PTV reciben una dosis máxima 23 Gy menor en el tratamiento de 220 kVp en comparación al de 6 MV utilizado convencionalmente en la práctica clínica.

En la tabla 8 se muestra una comparación de los resultados obtenidos con los valores límites de dosis absorbida descritos en los protocolos utilizados para cada uno de los órganos en riesgo considerando el movimiento intrafraccionario del paciente durante el tiempo del tratamiento al integrar las matrices de dosis cada una de las fases respiratorias en el fantoma de referencia 0%.

Tabla 8 Comparación de tratamientos 220 kVp y 6 MV integrando toda la fase respiratoria.

Tejido	Volumen	Volumen Max (Gy)	Resultados		Valor Max 1 cc	
			220 kVp	6 MV	220 kVp	6 MV
Esófago	< 5 cc	27.5 Gy	0	0	8.0 Gy	12.3 Gy
Corazón	< 15 cc	32 Gy	0	0	16 Gy	22.3 Gy
Tráquea	< 4 cc	18 Gy	0	0.44 cc	10 Gy	16 Gy
Medula espinal	< 0.25 cc	22.5 Gy	0	0	6.1 Gy	8.2 Gy
	< 0.5 cc	13.5 Gy	0	0		
Piel	< 10 cc	30 Gy	0	0	16 Gy	6.6 Gy
Pulmón (izquierdo y derecho)	1500 cc	12.5 Gy	322.6 cc	440.5 cc	19.5 Gy	24.6 Gy
	1000 cc	13.5 Gy	242.3 cc	367.2 cc		
Costilla	1 cc	32 Gy	0	0	21.6 Gy	14.6 Gy

En la tabla 9 se muestran los límites de dosis máxima a 2 cm del PTV en cualquier dirección  $D_{2cm}$  y el porcentaje de volumen de pulmón que recibe una dosis total de 20 Gy de acuerdo a protocolo de radioterapia RTOG 0813 [5] para tratamiento de 220 kVp y 6 MV integrando el movimiento intrafraccionario del paciente.

Tabla 9 comparación de dosis máxima  $D_{2cm}$  y  $V_{20}$  en ambos tratamientos de referencia.

	Volumen del PTV (cc)	Dosis máxima (En % de Dosis prescrita) a 2 cm del PTV en cualquier dirección $D_{2cm}$ (Gy)		Porcentaje de pulmón que recibe 20 Gy o más. $V_{20}$ (%)	
		Desviación		Desviación	
		Nula	Menor	Nula	Menor
Protocolo 0813	51.7	<62.3	<77.8	<10	<15
Tratamiento 6 MV	51.7	70.5		2.5	
Tratamiento 220 kVp	51.7	64		<1	

Se puede observar que se sigue teniendo una dosis  $D_{2cm}$  y el porcentaje de volumen  $V_{20}$  mayor en el tratamiento de 6 MV respecto al de 220 kVp al considerar un paciente en movimiento.

En la figura 32 se muestran los histogramas dosis volumen correspondientes a cada una de las estructuras de interés en tratamientos de 6 MV y 220 kVp considerando al paciente con movimiento intrafraccionario, integrando todas las fases respiratorias respecto al fantoma de referencia 0%.

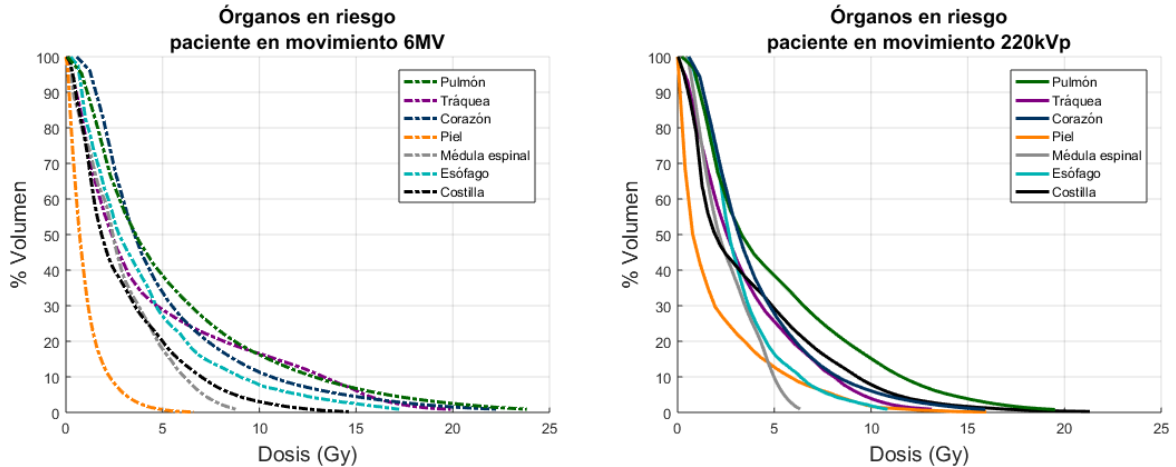


Fig. 32 DVHs para órganos en riesgo en tratamientos considerando paciente en movimiento.

- Pulmón

La dosis máxima absorbida por el pulmón (izquierdo y derecho) a 2 cm del PTV fue de 23.8 y 19.5 Gy para los tratamientos de 6 MV y 220 kVp integrando toda la fase respiratoria, equivalente a 47.6% y 39% de la dosis prescrita. El porcentaje de volumen que recibe 20 Gy fue al igual que en el tratamiento de referencia, de 2.5% y <1% respectivamente, por lo que ambos tratamientos se encuentran dentro de los límites tolerancia de dosis del protocolo de radioterapia 0813. Aun cuando estos límites no son excedidos, se puede observar que es menor la dosis absorbida en el tratamiento de 220 kVp en relación al de 6 MV, lo que disminuye la probabilidad de complicaciones tardías en el pulmón.

- Tráquea

La dosis máxima absorbida por 1 cc de tráquea a 2 cm del PTV integrando la fase respiratoria del paciente fue de 16 y 10 Gy en tratamientos de 6 MV y 220 kVp. El volumen que recibió una dosis de 10 Gy fue de 4.3 y 1 cc, mientras que el volumen con una dosis absorbida mayor a 18 Gy fue de 0.44 y 0 cc respectivamente. Ambos tratamientos se encuentran dentro de los límites de tolerancia de dosis del protocolo 0813, siendo menor la dosis absorbida en el tratamiento de 220 kVp.

- Corazón

La máxima dosis absorbida por 1 cc de corazón a 2 cm del PTV considerando el movimiento intrafraccionario del paciente fue de 22.3 y 16 Gy, equivalentes al 44.6% y 32% de la dosis prescrita en tratamientos de 6 MV y 220 kVp respectivamente. La dosis absorbida por el

corazón en ambos tratamientos se encuentra dentro de los límites de tolerancia de dosis del protocolo 0813.

- Piel

La máxima dosis absorbida por 1 cc de piel en el tratamiento fue de 6.6 y 16 Gy en tratamiento de 6 MV y 220 kVp respectivamente al considerar el movimiento del paciente. Aun cuando la dosis absorbida en 1 cc de piel fue mayor en el tratamiento de 220 kVp, esta se encuentra muy por debajo al límite establecido en el protocolo 0813.

- Médula espinal

La máxima dosis absorbida por 1 cc de médula espinal integrando todas las fases respiratorias fue de 8.2 Gy en el tratamiento de 6 MV, mientras que en el tratamiento de 220 kVp fue de 6.1 Gy. Ambos tratamientos se encuentran muy por debajo de los límites de dosis absorbida establecidos en el protocolo 0813.

- Esófago

La máxima dosis absorbida por 1 cc de esófago a 2 cm del PTV considerando el movimiento intrafraccionario se registró en el tratamiento de 6 MV y fue de 12.3 Gy, mientras que en el tratamiento de 220 kVp fue de 8 Gy. Fue menor la dosis absorbida por esófago en el tratamiento de RMAC con energía de 220 kVp como se muestra en la figura 32, estando ambos tratamientos dentro de los límites de tolerancia de dosis del protocolo.

- Costilla

El valor máximo de dosis absorbida en 1 cc de costilla fue de 14.6 y 21.6 Gy en tratamientos de 6 MV y 220 kVp considerando la respiración del paciente. Al igual que en el tratamiento del fantoma de referencia, fue mayor la dosis al utilizar haces de 220 kVp debido a la alta capacidad de absorción de los rayos-X por parte del tejido óseo a estas energías. Sin embargo, los valores registrados están muy por debajo de los límites de tolerancia de dosis establecidos en el protocolo 0915.

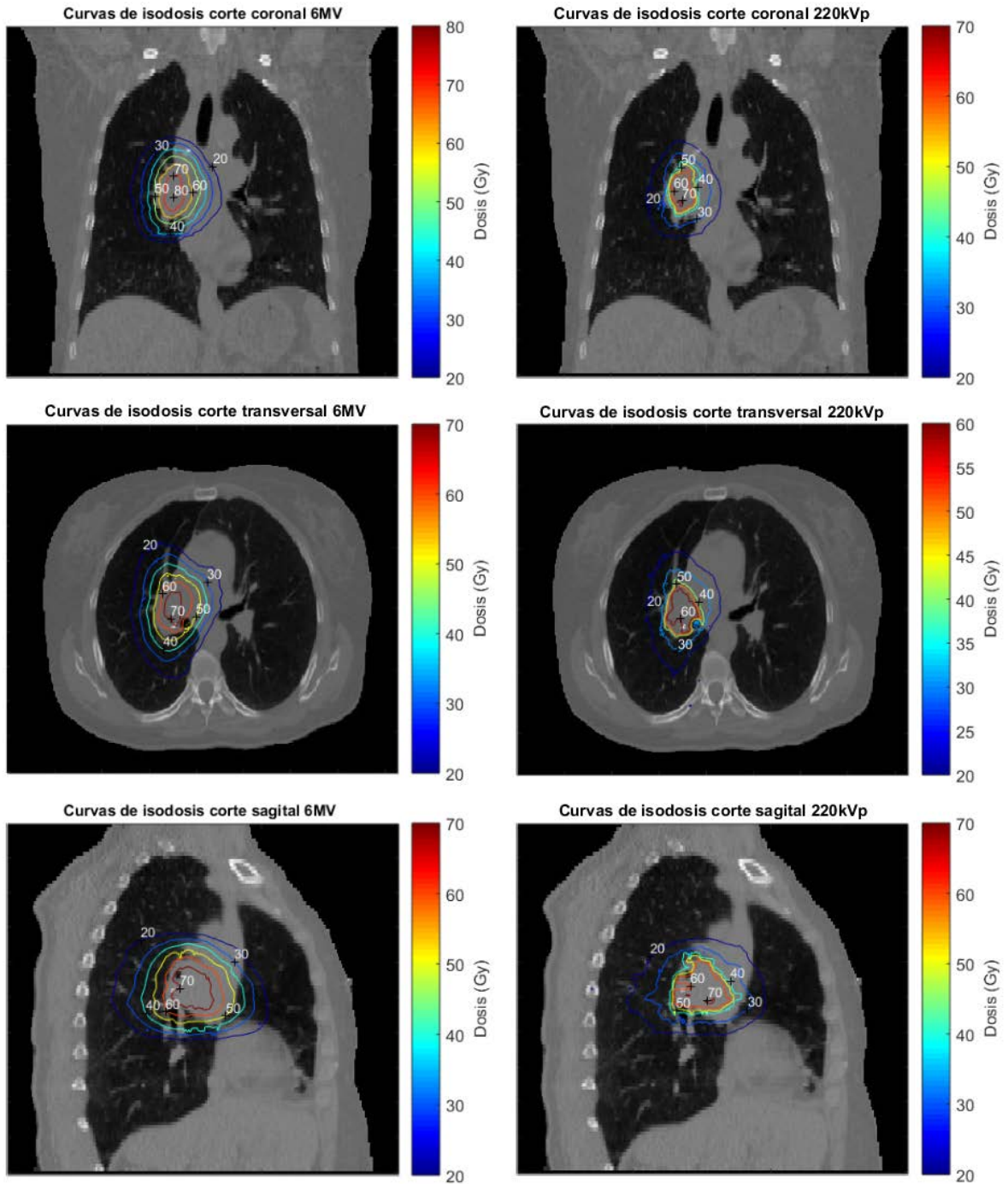


Fig. 33 Curvas de isodosis en vista coronal, transversal y sagital para tratamientos de 6 MV y 220 kVp considerando movimiento intrafraccionario del paciente.

En la figura 33 se muestran las curvas de isodosis en el fantoma de referencia correspondientes al tratamiento de 6 MV y 220 kVp integrando las fases respiratorias en corte coronal, transversal y sagital, respectivamente.

### 4.3. Tratamiento ideal 6 MV

Una vez modelados los tratamientos del paciente estático y con movimiento intrafraccionario considerando un volumen de planeación PTV de acuerdo a protocolo de 1 y 0.5 cm respecto al tumor en el plano craneocaudal y lateral respectivamente, se modeló un tratamiento “ideal” de 6 MV donde no se considera el movimiento de paciente, por lo que se agrega únicamente un margen de 2 mm al tumor en todas las direcciones para crear el PTV. El margen de 2 mm corresponde a la máxima precisión que puede lograr el CyberKnife en tumores estáticos.

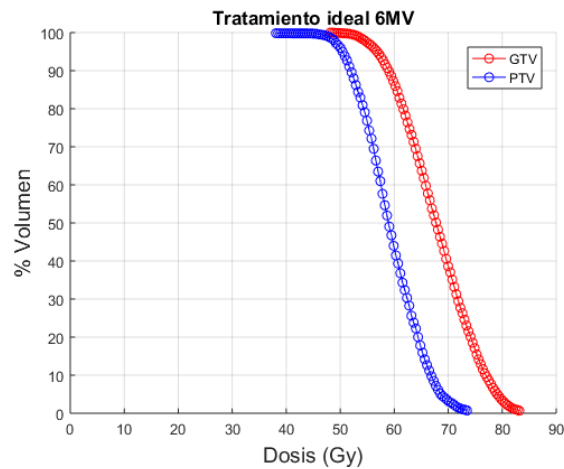


Fig. 34 DVHs de GTV y PTV en tratamiento ideal de 6 MV.

Se puede observar en los histogramas dosis volumen de la figura 34 que en el tratamiento ideal de 6 MV el GTV recibe la dosis prescrita de 50 Gy en un porcentaje de volumen mayor al 99% y el PTV comienza a disminuir cerca de los 48 Gy alcanzando una dosis máxima de 73.4 Gy.

En la tabla 10 se muestran los resultados obtenidos en el tratamiento ideal de 6 MV en comparación a los tratamientos de 220 kVp y 6 MV considerando el movimiento intrafraccionario del paciente.

Tabla 10 Comparación de tratamientos 220 kVp y 6 MV integrando toda la fase respiratoria con tratamiento ideal de 6 MV

Tejido	Volumen	Volumen Max (Gy)	Resultados			Valor Max 1 cc		
			220 kVp	6 MV	6 MV ideal	220 kVp	6 MV	6 MV ideal
Esófago	< 5 cc	27.5 Gy	0	0	0	8.0 Gy	12.3 Gy	10.7 Gy
*Corazón	< 15 cc	32 Gy	0	0	0	16 Gy	22.3 Gy	18.3 Gy
*Tráquea	< 4 cc	18 Gy	0	0.44 cc	0.51 cc	10 Gy	16 Gy	15.7 Gy
Medula espinal	< 0.25 cc	22.5 Gy	0	0	0	6.1 Gy	8.2 Gy	6.3 Gy
	< 0.5 cc	13.5 Gy	0	0	0			
Piel	< 10 cc	30 Gy	0	0	0	16 Gy	6.6 Gy	6.4 Gy
*Pulmón (izquierdo y derecho)	1500 cc	12.5 Gy	322.6 cc	440.5 cc	390.6 cc	19.5 Gy	24.6 Gy	22.7 Gy
	1000 cc	13.5 Gy	242.3 cc	367.2 cc	319.8 cc			
Costilla	1 cc	32 Gy	0	0	0	21.6 Gy	14.6 Gy	12.8 Gy

\*Órganos parte del PTV

Adicionalmente, en la tabla 11 se muestran los límites de dosis máxima a 2 cm del PTV en cualquier dirección  $D_{2cm}$  y el porcentaje de volumen de pulmón  $V_{20}$  de acuerdo a protocolo de radioterapia RTOG 0813 [5] para tratamientos con movimiento intrafraccionario y 6 MV ideal.

Tabla 11  $D_{2cm}$  y  $V_{20}$  en tratamiento de 6 MV, 220 kVp y 6 MV ideal.

	Volumen del PTV (cc)	Dosis máxima (En % de Dosis prescrita) a 2 cm del PTV en cualquier dirección $D_{2cm}$ (Gy)		Porcentaje de pulmón que recibe 20 Gy o más. $V_{20}$ (%)	
		Desviación		Desviación	
		Nula	Menor	Nula	Menor
Protocolo 0813	51.7	<62.3	<77.8	<10	<15
Tratamiento 6 MV	51.7	70.5		2.5	
Tratamiento 220 kVp	51.7	64		<1	
Tratamiento ideal 6 MV	41.4	70.4		1.9	

Se puede observar una similitud en la dosis  $D_{2cm}$  en los tratamientos de 6 MV y si bien es cierto que existe una disminución del  $V_{20}$  en el tratamiento ideal de 6 MV al reducir las dimensiones del PTV, sigue siendo menor la dosis  $D_{2cm}$  y el  $V_{20}$  en el tratamiento de

220 kVp. Los histogramas dosis volumen de los órganos en riesgo al utilizar el tratamiento ideal de 6 MV se muestran en la figura 35.

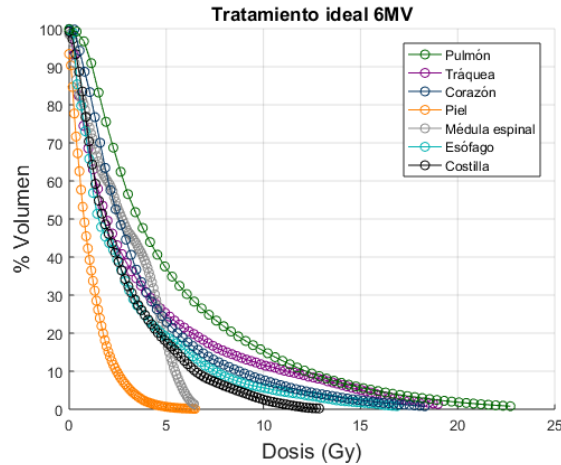


Fig. 35 DVHs para órganos en riesgo utilizando tratamiento ideal de 6 MV.

- Pulmón

El volumen de pulmón que recibió una dosis absorbida de 12.5 Gy fue 49.9 cc menor en relación al tratamiento de 6 MV con movimiento intrafraccionario, mientras que a 13.5 Gy la diferencia fue de 49.5 cc. Aun cuando disminuyó la dosis en el pulmón al utilizar un margen ideal de 2 mm, la dosis absorbida fue mayor en comparación al tratamiento de 220 kVp.

- Tráquea

Al implementar el tratamiento de 6 MV ideal la tráquea tuvo una dosis máxima en 1 cc de 15.7 Gy, ligeramente menor en relación al tratamiento de 6 MV, pero 6 Gy por encima de la máxima dosis absorbida en el tratamiento de 220 kVp.

- Corazón

El valor máximo de dosis absorbida en 1 cc de corazón fue 4 Gy menor en el tratamiento de 6 MV con un volumen de planeación ideal en relación al de 6 MV con movimiento. Sin embargo, esta dosis continúa siendo 2.3 Gy mayor en comparación a la calculada en el tratamiento de RMAC.



- Piel

La dosis absorbida en el tratamiento ideal de 6 MV es ligeramente menor en comparación al de 6 MV con movimiento intrafraccionario. De igual forma, la máxima dosis absorbida en piel se registró en el tratamiento de 220 kVp, esto debido al porcentaje de dosis a profundidad descrito anteriormente, característico de los haces de rayos-X de kilovoltaje. Sin embargo, estas dosis se encuentran muy por debajo de los límites de dosis establecidos en el protocolo 0813.

- Esófago

La máxima dosis absorbida por 1 cc de esófago en el tratamiento ideal fue de 10.7 Gy, es decir, 1.6 Gy menor en comparación al tratamiento de 6 MV integrando toda la fase respiratoria. Aun cuando ningún tratamiento se encuentra por encima de los límites de tolerancia del protocolo 0813, el de 220 kVp fue el que registró una menor dosis absorbida.

- Costilla

La máxima dosis absorbida en 1 cc de costilla al aplicar el tratamiento de 6 MV ideal fue de 12.8 Gy. Al comparar los distintos tratamientos modelados se pudo observar que el de 220 kVp fue el que registró una mayor dosis absorbida en las costillas debido a la alta capacidad de absorción de la radiación del tejido óseo al utilizar bajas energías. No obstante, esta se encuentra muy por debajo de los límites que pudieran representar un riesgo de toxicidad.

Las curvas de isodosis obtenidas al utilizar un tratamiento de 6 MV con un volumen de planeación ideal en el paciente de referencia 0% se muestran en la figura 36.

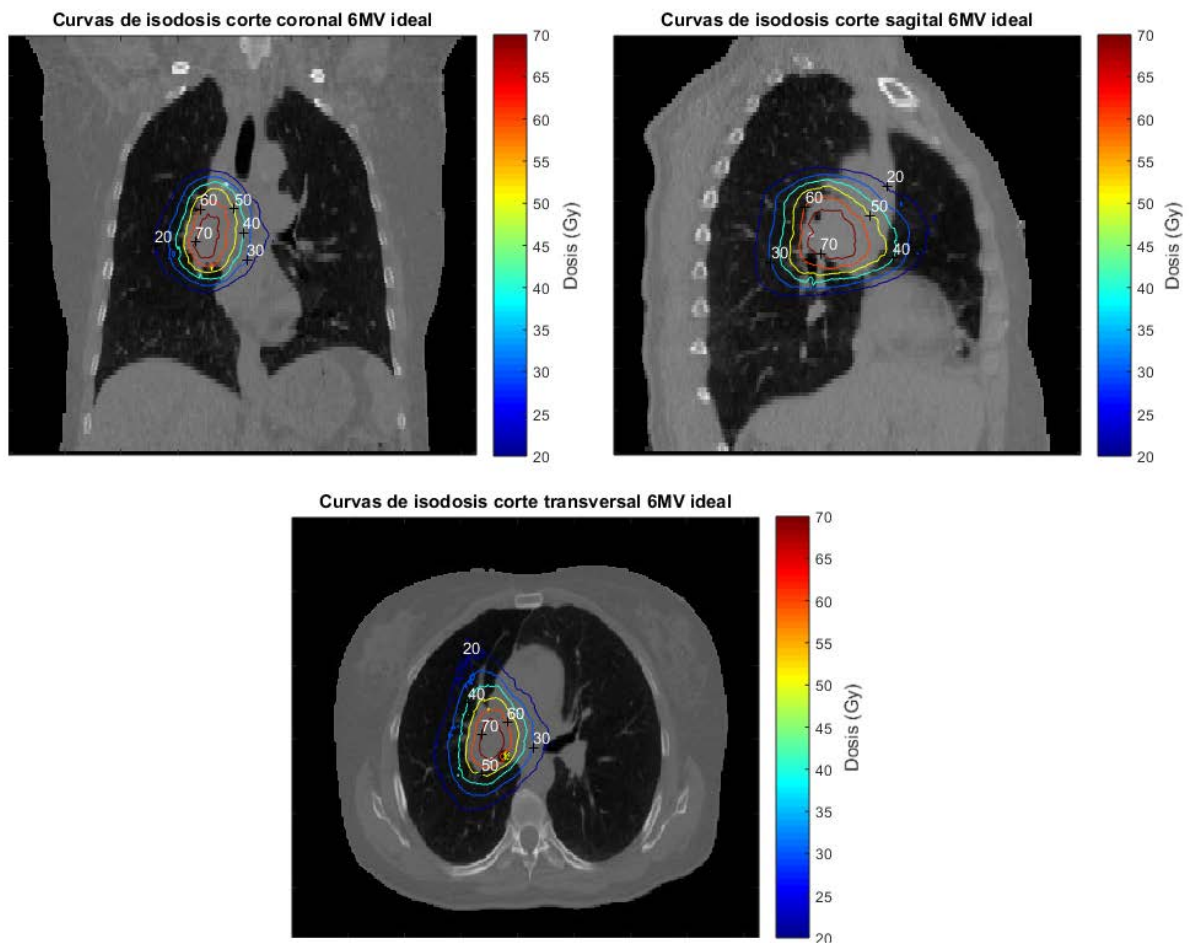


Fig. 36 Curvas de isodosis en vista coronal, sagital y transversal en tratamiento ideal de 6 MV.

En la figura 36 se visualizan las curvas de isodosis correspondientes al tratamiento ideal de 6 MV, en donde se puede observar que la dosis disminuye más rápidamente conforme nos alejamos del tumor en comparación al tratamiento de referencia y con movimiento respiratorio de 6 MV. Sin embargo, se siguen logrando menores distribuciones de dosis absorbida en los órganos en riesgo al utilizar tratamientos de RMAC con energías de 220 kVp.

#### 4.4. Tratamiento combinado

Con la finalidad de impulsar la introducción de la modalidad de RMAC en tratamientos de cáncer de pulmón utilizados actualmente en la práctica clínica, se modelaron tratamientos combinados de 6 MV y 220 kVp integrando todas las fases respiratorias del paciente con diferentes porcentajes de dosis. Los histogramas dosis volumen del GTV y PTV al combinar los tratamientos se muestran en la figura 37 donde el primer porcentaje corresponde al tratamiento de 6 MV y el segundo al de RMAC.

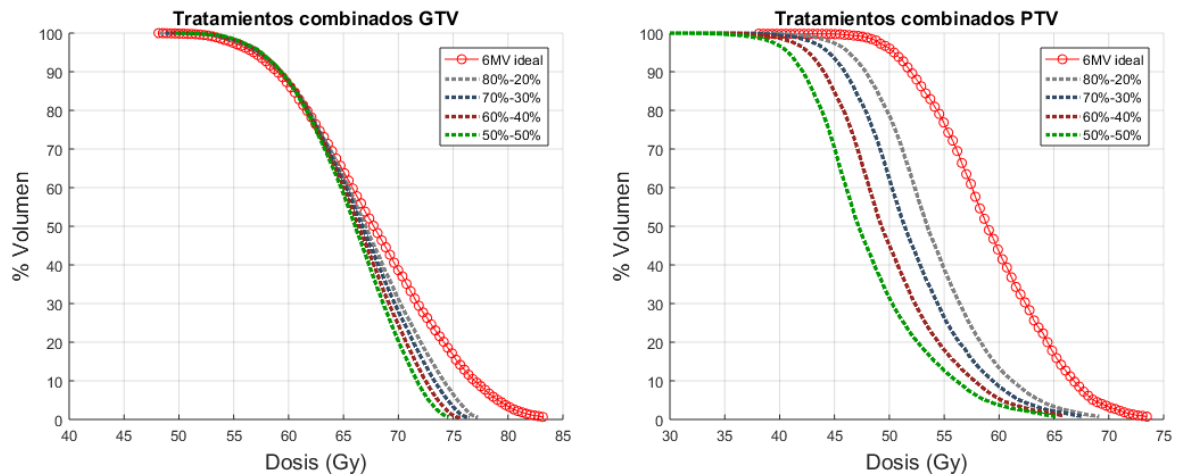


Fig. 37 DVHs para GTV y PTV en tratamiento ideal de 6 MV y tratamientos combinados 80%-20%, 70%-30%, 60%-40% y 50%-50%.

Se puede observar que todos los tratamientos imparten la dosis prescrita de 50 Gy al tumor, mientras que los DVHs correspondientes al PTV presentan una notoria disminución en la dosis absorbida al incrementar la proporción del tratamiento de RMAC, lo cual significaría una disminución en las probabilidades de toxicidad en órganos que forman parte del PTV como tráquea, corazón y pulmón al aumentar el porcentaje de RMAC.

La estadística de las distintas estructuras de interés al utilizar tratamientos de 220 kVp y 6 MV que incluyan movimiento intrafraccionario, la combinación de los mismos y el tratamiento ideal de 6 MV se muestran en la tabla 12.

Tabla 12 Comparación de tratamientos modelados.

Tejido	Dosis	Resultados						
		220 kVp	6 MV	6 MV ideal	80%-20%	70%-30%	60%-40%	50%-50%
Esófago	5 Gy	3.3 cc	5.6 cc	3.9 cc	5.3 cc	5 cc	4.9 cc	4.8 cc
	10 Gy	0.4 cc	1.6 cc	1.2 cc	1.4 cc	1.3 cc	1.1 cc	1 cc
Corazón	10 Gy	28.7 cc	53 cc	35.9 cc	49.1 cc	46.6 cc	44.2 cc	41.7 cc
	15 Gy	5.6 cc	19.3 cc	10.9 cc	17.9 cc	16.3 cc	14.6 cc	13 cc
Tráquea	10 Gy	1 cc	4.3 cc	3 cc	4 cc	3.7 cc	3.5 cc	3.1 cc
Medula espinal	5 Gy	5.4 cc	9.9 cc	10.25 cc	9.7 cc	9.5 cc	9.1 cc	8.8 cc
Piel	5 Gy	109 cc	6.5 cc	5.2 cc	15.7 cc	25.3 cc	37.6 cc	51.6 cc
Pulmón (izquierdo y derecho)	10 Gy	630.1 cc	673.9 cc	637.4 cc	663.1 cc	658.2 cc	653.7 cc	649 cc
	15 Gy	159 cc	280.4 cc	237.7 cc	255.4 cc	242.5 cc	229.7 cc	217 cc
Costilla	10 Gy	36.1 cc	14 cc	11.9 cc	17.2 cc	19.1 cc	21.4 cc	23.9 cc
PTV	45 Gy	0.9 cc	21.4 cc	11.1 cc	20.9 cc	20 cc	18.2 cc	15.1 cc
	50 Gy	0	20.4 cc	10.7 cc	16.9 cc	13.4 cc	9.7 cc	6.7 cc
	55 Gy	0	15.2 cc	8.5 cc	8.3 cc	5.7 cc	3.9 cc	2.7 cc
	70 Gy	0	0.5 cc	0.4 cc	0	0	0	0
GTV	60 Gy	22.8 cc	26.4 cc	26.2 cc	26.6 cc	26.6 cc	26.6 cc	26.5 cc
	70 Gy	0.7 cc	11.1 cc	11.7 cc	9.4 cc	8.5 cc	7.4 cc	6.2 cc

Como se puede observar en la tabla anterior fue posible mejorar los tratamientos de 6 MV en toda la fase respiratoria al combinarlo con el tratamiento de RMAC. Asimismo, entre mayor sea la proporción del tratamiento de RMAC en el tratamiento combinado, mayor será la disminución de la dosis absorbida en estructuras como el esófago, corazón, tráquea, médula espinal, pulmón y PTV. Adicionalmente, se puede observar que en estructuras como la piel y las costillas al incrementar la proporción del tratamiento de RMAC, también aumentó la dosis absorbida. Esto es debido al porcentaje de dosis a profundidad (PDD) propio del haz y a la alta capacidad de absorción del tejido oseo a bajas energías. Sin embargo, estas dosis no representan ningún riesgo al estar muy por debajo de los límites establecidos en los protocolos de radioterapia.

En la figura 38 se muestran las curvas de isodosis correspondientes a los tratamientos combinados 80%-20% y 50%-50% en los tres planos. Donde se puede observar que mientras mayor sea el porcentaje de tratamiento de RMAC, las curvas de altas dosis se acercarán más

a la localización y extensión del tumor, limitando la dosis en tejido sano alrededor del mismo disminuyendo las probabilidades de toxicidad tardía.

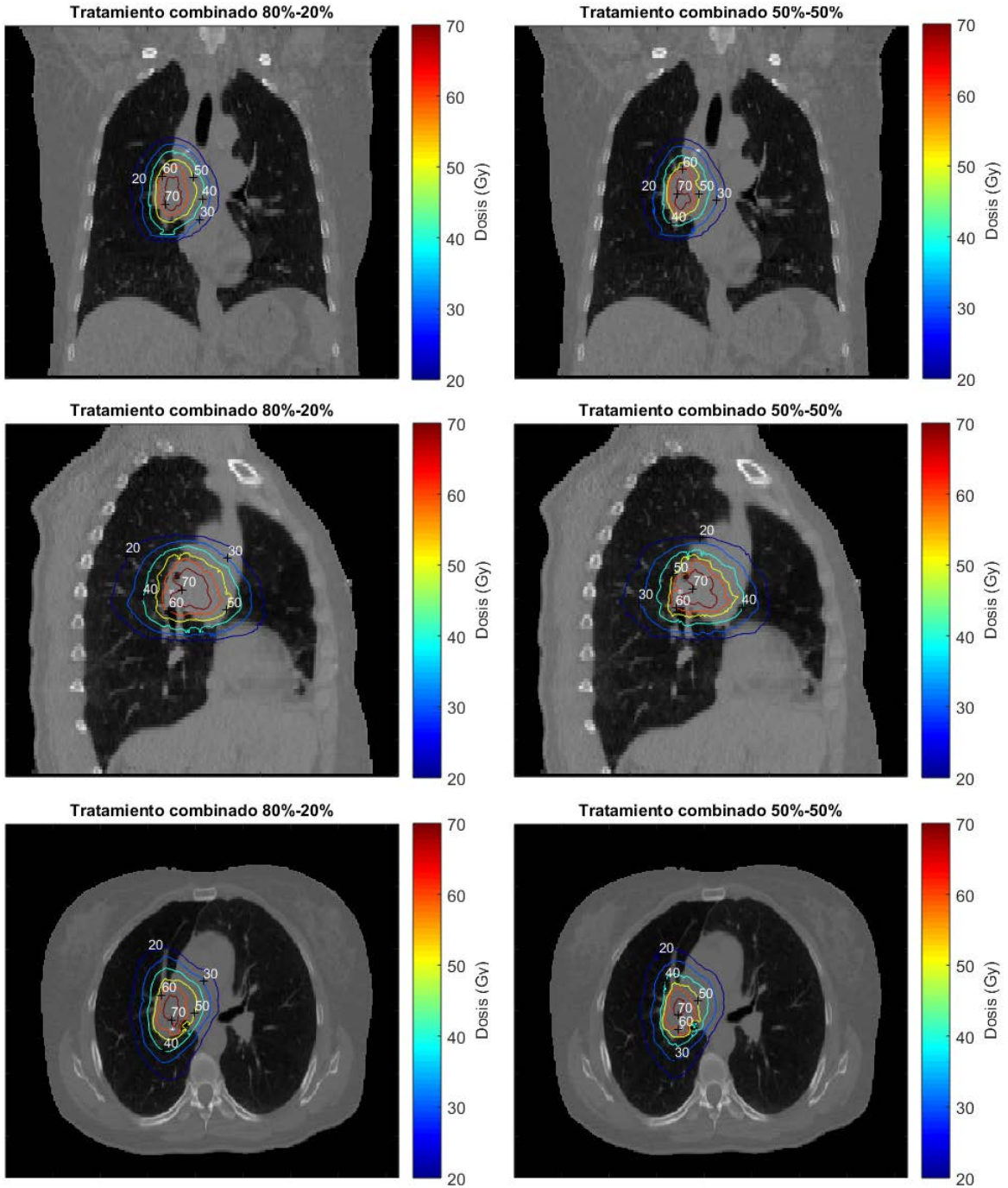


Fig. 38 Curvas de isodosis en vista anterior, sagital y transversal respectivamente utilizando tratamientos combinados 80%-20% y 50%-50%.

## 5. Conclusiones

Mediante el desarrollo de un modelo de paciente perteneciente a un caso clínico real que incluye movimiento intrafraccionario y al realizar planeaciones de radioterapia bajo condiciones estacionarias e impartirlas al paciente estático y con movimiento utilizando espectros de 6 MV y 220 kVp en RMAC, se pudo concluir que es posible utilizar la RMAC en el tratamiento de cáncer de pulmón ya sea de forma única o combinada, donde no solo se suministra la dosis prescrita al tumor, sino que se obtienen mejores distribuciones de dosis absorbida en tejido sano en comparación a los tratamientos de 6 MV, con excepción de la piel y las costillas. Sin embargo, las dosis impartidas a estas dos estructuras no representan un riesgo al estar dentro de los límites de tolerancia establecidos en los protocolos de radioterapia.

## 6. Perspectivas

Realizar distintas planeaciones de tratamientos de RMAC para cáncer de pulmón con un menor número de haces y observar si es posible cumplir con los criterios de dosis absorbida establecidos en los protocolos de radioterapia disminuyendo el tiempo de irradiación del paciente.

Utilizar haces de irradiación de distintos diámetros en la modalidad de RMAC y observar el efecto que esto tiene sobre las distribuciones de dosis absorbida en volúmenes de planeación y tejido sano para cumplir con los criterios médicos.

Modelar y diseñar un dispositivo capaz de irradiar al paciente con energías de 220 kVp acoplado a un acelerador lineal médico, con la intención de disminuir la dosis absorbida en tejido sano al combinar de manera simultánea los tratamientos convencionales de radioterapia y de RMAC.

# Bibliografía

- [1] Guyton y Hall, Tratado de fisiología médica, Elsevier, 2011.
- [2] P. Symonds, Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy: Radiation Physics, Therapy and Oncology, Elsevier, 2012.
- [3] C. Gridelli, "Non-small-cell lung cancer," *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 1, pp. 1-16, 2015.
- [4] R. Timmerman, "Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer," *JAMA*, vol. 303, pp. 1070-1076, 2010.
- [5] A. Bezjak, "SEAMLESS PHASE I/II STUDY OF STEREOTACTIC LUNG RADIOTHERAPY (SBRT) FOR EARLY STAGE, CENTRALLY LOCATED, NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) IN MEDICALLY INOPERABLE PATIENTS," *NRG ONCOLOGY RTOG 0813*, 2015.
- [6] F. M. Khan, The Physics of Radiation Therapy, 2014.
- [7] B. Slotman, Extracranial Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery, informa healthcare, 2008.
- [8] Cyberknife, "<http://www.cyberknifendc.com/lung.html>," 2012. [En línea].
- [9] H. M. Garnica-Garza, "Contrast-enhanced radiotherapy: feasibility and characteristics of the physical absorbed dose distribution for deep-seated tumors," *Phys Med Biol*, vol. 54, pp. 5411-5425.
- [10] H. Gárnica y C. Pérez, "Monte Carlo modeling and optimization of contrast-enhanced radiotherapy of brain tumors," *Phys Med Biol*, vol. 56, pp. 4059-4072, 2011.
- [11] J. Hainfeld, "Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles," *Pharmacy and Pharmacology*, vol. 60, p. 977-985, 2008.
- [12] H. M. Garnica-Garza, "Monte Carlo modeling of covering small-field contrast-enhanced radiotherapy of prostate," *Phys Med*, vol. 29, pp. 493-499, 2013.
- [13] E. Facundo-Flores y H. Garnica-Garza, "Feasibility of kilovoltage x-ray energy modulation by gaseous media and its application in contrast enhanced radiotherapy," *Medical physics*, vol. 40, no. 9, 2013.
- [14] M. Goitein, "Organ and tumor motion: an overview," *Seminars in radiation oncology*, vol. 14, no. 1, pp. 2-2, 2004.
- [15] F. H. Attix, Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry, 1986.



- [16] H. Zaidi, *Therapeutic Applications of Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine*, CRC Press, 2002.
- [17] A. F. Bielajew, "Fundamentals of the Monte Carlo method for neutral and charged particle transport.," *The University of Michigan.*, 2001.
- [18] F. Salvat, "PENELOPE-2006: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport.," *Workshop proceedings*, vol. 4, no. 7, 2006.
- [19] N. Reynaert, S. van der Marck y D. Schaart, "Monte Carlo treatment planning," *Nederlandse Commissie Voor Stralingsdosimetrie*, 2006.
- [20] Varian, "<https://www.varian.com/oncology/products/software/treatment-planning/eclipse-treatment-planning-system>," [En línea].
- [21] F. Khan, *Treatment Planning in Radiation Oncology*, 1998.
- [22] S. V. Sánchez-Arreola y H. M. Garnica-Garza, "Feasibility of robotic stereotactic body radiotherapy of lung tumors with kilovoltage x-ray beams.," *Medical physics*, vol. 44, no. 4, pp. 1224-1233, 2017.
- [23] Cancer Imaging Archive, "<http://www.cancerimagingarchive.net/>," [En línea].
- [24] B. Vanderstraeten et al, "Conversion of CT numbers into tissue parameters for Monte Carlo dose calculations: a multi-centre study," *Phys Med Biol*, vol. 52, pp. 539-562, 2007.
- [25] A. Fedorov y R. Beichel, "3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network.," *Magnetic resonance imaging*, vol. 30, no. 9, pp. 1323-1341, 2012.
- [26] G. M. Videtic y J. Y. Chang, "A randomized phase II study comparing 2 stereotactic body radiation therapy (SBRT) schedules for medically inoperable patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer.," *Radiation Therapy Oncology Group*, vol. 915, 2012.
- [27] J. Sempau, "PENEASY, a structured main program from PENELOPE," *Freely available from <http://www.upc.es/inte/downloads/penEasy.htm>*, pp. 06-01, 2006.
- [28] B. Emami et. al., "Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 21, pp. 109-122, 1991.
- [29] G. C. Sharp y M. Peroni, "Evaluation of plastimatch B-Spline registration on the EMPIRE10 data set," *Medical Image Analysis for the Clinic: A Grand Challenge*, pp. 99-108, 2010.