

---

---

# Sensibilidad de cinco técnicas de radioterapia en cabeza y cuello

---

---

por

HENRY G. ORTEGA SPINA



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY

Unidad de Física Médica  
INSTITUTO DE FÍSICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS

Disertación enviada a la Universidad de la República de acuerdo con los requisitos del grado de MAGÍSTER de PEDECIBA de la Facultad de Ciencias.

NOVIEMBRE DE 2019



## RESUMEN

La radioterapia sigue siendo una de las técnicas más eficaces en el tratamiento del cáncer y más del 50% de los pacientes pasará alguna vez por ella. Esta terapia ha alcanzado niveles de precisión y exactitud que permiten un buen compromiso entre el control de la enfermedad y los posibles efectos adversos.

Los cánceres de cabeza y cuello se encuentran entre los más complejos a la hora de tratar, pues es una región muy pequeña que contiene diversas estructuras sanas que hay que proteger de las radiaciones durante el tratamiento.

Si bien la IMRT ha ido desplazando poco a poco a la radioterapia conformada en 3D, en buena parte del planeta su implantación e implementación suponen un importante nivel de infraestructuras y desarrollo científico de los que muchos países carecen, y los equipos disponibles están obsoletos o en condiciones muy precarias para ser usados con un mínimo de calidad.

En este trabajo, haciendo uso de un sistema de planificación de tratamiento, se analizaron cinco pacientes con cinco técnicas de radioterapia conformada en 3D para lesiones en cabeza y cuello, que se plantearon desde finales de los años 90, como alternativas a la IMRT: *Revised Bellinzona (RB)*, *Conformal Parotid-Gland Sparing (ConPas)*, *Forward-Planned Multisegment (FPMS)*, *Field-in-Field (FIF)* y arcoterapia de Limburgo.

A partir de tres métodos de análisis, se estudió la sensibilidad de cada técnica ante posibles movimientos traslacionales del paciente y se determinaron sus márgenes de robustez para los cuales el tratamiento sería aceptable desde el punto de vista de la cobertura del volumen de las estructuras patológicas.

De acuerdo con los resultados obtenidos, las técnicas más robustas, en general, fueron FPMS y los arcos de Limburgo proporcionando un mayor margen para tratamientos de cabeza y cuello, y ciertas garantías en la calidad de los mismos, pero se pudo ver que algunas técnicas son más sensibles que otras según la dirección del movimiento del paciente.



## ABSTRACT

As of today, radiotherapy is one of the most effective cancer treatment and more than 50% of all cancer patients will receive radiation. This therapy has reached such precision and accuracy levels that allows to achieve a good agreement between the disease control and potential side effects.

Head and neck cancers are within the most complex ones to be treated, as it is a very narrow anatomical region with many different healthy structures that are required to be protected against the treatment radiations.

Despite the fact that IMRT has gradually superseded 3D-conformal radiotherapy, its global establishment and implementation imply standards of infrastructures and scientific development which most countries lack. Besides, their equipment is obsolete or in a precarious condition to be used with minimum quality levels.

In this work, a treatment planning system was used to study five patients with five techniques for head and neck cancers, which were proposed since the end of the '90s, with 3D-conformal radiotherapy as alternative to IMRT: *Revised Bellinzona* (RB), *Conformal Parotid-Gland Sparing* (ConPas), *Forward-Planned Multisegment* (FPMS), *Field-in-Field* (FIF) and Limburg arc therapy.

By using three analysis methods, the technique sensitivities to translational motion of each patient were studied. Robustness margins, for which the treatment is acceptable from a point of view of pathological volume coverage, were also determined.

In accordance with the obtained results, the most robust techniques were generally FPMS and Limburg arcs providing a larger margin for head and neck cancer treatments and some quality guarantees about them. Nevertheless, as could be observed, some techniques are more sensitive than others when the direction of patient movement is accounted for.



## AGRADECIMIENTOS

**M**e gustaría agradecer al Dr. Gabriel González Sprinberg por darme la oportunidad de realizar esta tesis, por acompañarme en todo el proceso y por la confianza depositada para formar parte del equipo de trabajo de la Unidad de Física Médica de la Facultad de Ciencias.

A Gustavo Píriz por ser, en buena medida, mi guía en todo este trabajo y por el impagable tiempo y esfuerzo que dedicó a resolver todas mis dudas y las dificultades que se presentaron por el camino. Han sido muchas horas de planificaciones, gráficas, DVH y programación, entre otras muchas cosas, todo acompañado del horrible café que parece degustar diariamente.

Al resto de integrantes de la Unidad de Física Médica, especialmente a Carolina Rabin y Andrés Cáceres por sus *piques* y consejos para que este trabajo llegara a buen término, y a Enrique Cuña por su ayuda con la base de datos de los pacientes y los sábados de *board games* plagados de chistes a lo Les Luthiers.

Al Servicio de Radioterapia del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela por permitirme el uso de sus instalaciones y de su TPS, y especialmente a los Dres. Lucas Vignoli, Manuela Lucas, Jorge Dueñas y Marcelo Torres por el apoyo prestado en la selección de los pacientes, estudio anatómico y marcado de las estructuras para las planificaciones.

También agradezco todo el apoyo prestado por la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) y al proyecto 681 de CSIC.

Dedico por segunda vez una maestría a mi bella *parroquia* en las *Islas Chachis* por su amor incondicional y todo el apoyo que me brindan en las *vainas raras* que me embarco. Por supuesto, también a mi linda familia de la banda oriental.

Finalmente, a Céforo de Oriente que, en un hermoso tintineo, salpicó el manto cósmico con polvo de estrellas y un pequeño orbe de luz eclosionó en el universo que estamos dibujando sin corsés ni ataduras. Este trabajo es de ustedes, mis astros libertarios.





## CONTENIDO

	<b>Página</b>
<b>Índice de tablas</b>	<b>ix</b>
<b>Índice de figuras</b>	<b>xi</b>
<b>1 Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2 Aspectos generales de la radiación</b>	<b>3</b>
2.1 Radiación ionizante . . . . .	3
2.1.1 Interacción de fotones con la materia . . . . .	4
A) Efecto fotoeléctrico . . . . .	4
B) Efecto Compton . . . . .	8
C) Producción de pares . . . . .	12
D) Otras interacciones de fotones y resumen . . . . .	15
2.1.2 Interacción de partículas cargadas con la materia . . . . .	18
A) Partículas cargadas pesadas . . . . .	18
B) Partículas cargadas livianas (electrones y positrones) . . . . .	21
2.2 Campos de radiación y dosis . . . . .	23
2.2.1 Magnitudes radiométricas . . . . .	23
A) Fluencia y tasa de fluencia . . . . .	24
B) Fluencia de energía y tasa de fluencia de energía . . . . .	24
2.2.2 Magnitudes dosimétricas . . . . .	25
A) Transferencia de energía . . . . .	25
B) Deposición de energía . . . . .	26
2.2.3 Relaciones entre magnitudes radiométricas y dosimétricas . . . . .	28
2.2.4 Equilibrios de radiación y de partículas cargadas . . . . .	28
A) Equilibrio de radiación . . . . .	28
B) Equilibrio de partículas cargadas . . . . .	30
C) Equilibrio parcial de partículas cargadas . . . . .	32
2.2.5 Dosimetría y teoría de cavidades . . . . .	33

<b>3 Aspectos generales de la radioterapia</b>	<b>37</b>
3.1 Modelo lineal-cuadrático . . . . .	37
3.2 Control tumoral y complicaciones . . . . .	40
3.3 Radioterapia externa . . . . .	43
3.3.1 Radioterapia conformada en 3D . . . . .	44
3.3.2 Radioterapia de intensidad modulada . . . . .	46
3.4 Sistema de planificación de tratamiento (TPS) . . . . .	47
3.5 Incertidumbres en radioterapia . . . . .	48
<b>4 Sensibilidad de técnicas en radioterapia</b>	<b>55</b>
4.1 Técnicas de radioterapia para cabeza y cuello . . . . .	55
4.1.1 Bellinzona actualizada (RB) . . . . .	56
4.1.2 <i>Forward-Planned Multisegment</i> (FPMS) . . . . .	58
4.1.3 <i>Conformal Parotid Gland-Sparing</i> (ConPas) . . . . .	58
4.1.4 <i>Field-in-Field</i> (FIF) . . . . .	59
4.1.5 Limburgo . . . . .	59
4.2 Límites de dosis en órganos de riesgo . . . . .	60
4.3 Sensibilidad y métodos de análisis . . . . .	62
4.3.1 Método visual . . . . .	63
4.3.2 Dosis equivalente uniforme generalizada . . . . .	64
4.3.3 Diferencia de volumen del 3% . . . . .	66
<b>5 Resultados y análisis</b>	<b>75</b>
5.1 TPS y base de datos . . . . .	75
5.2 Histogramas y método visual . . . . .	78
5.3 Histogramas y gEUD . . . . .	90
5.4 Histogramas y diferencias de volumen . . . . .	98
<b>6 Conclusión</b>	<b>107</b>
<b>A Apéndice</b>	<b>111</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>115</b>
<b>Siglas y acrónimos</b>	<b>127</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA</b>	<b>Página</b>
4.1 Parámetros usados en la técnica RB . . . . .	56
4.2 Parámetros usados en la técnica FPMS . . . . .	58
4.3 Parámetros usados en la técnica ConPas . . . . .	59
4.4 Parámetros usados en la técnica FIF . . . . .	60
4.5 Parámetros usados en la técnica de Limburgo . . . . .	60
4.6 Niveles de tolerancia de Emami para cabeza y cuello . . . . .	61
4.7 Niveles de tolerancia de QUANTEC para cabeza y cuello . . . . .	62
4.8 Márgenes de PTV en tumores de cabeza y cuello . . . . .	63
5.1 Técnicas menos sensibles según el método visual . . . . .	78
5.2 Técnicas menos sensibles según la gEUD para una dirección efectiva para los GTV .	90
5.3 Técnicas menos sensibles según la gEUD para el GTV-T en cada dirección . . . . .	91
5.4 Técnicas menos sensibles según la gEUD para el GTV-N en cada dirección . . . . .	92
5.5 Técnicas más robustas para cada paciente según el criterio del 3% . . . . .	98
5.6 Rangos de sensibilidad para cada técnica según la diferencia volumétrica en los DVH	99



## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	Página
2.1 Efecto fotoeléctrico . . . . .	5
2.2 Relajación del efecto fotoeléctrico . . . . .	6
2.3 <i>Yields</i> o rendimientos y fracciones de participación . . . . .	7
2.4 Dominios de fluorescencia y Auger . . . . .	8
2.5 Efecto Compton . . . . .	9
2.6 Dispersión Compton por unidad de ángulo . . . . .	10
2.7 Fracción de energía en un proceso Compton . . . . .	11
2.8 Secciones eficaces de Klein-Nishina total y de transferencia de energía . . . . .	12
2.9 Efecto de la energía de ligadura electrónica en el efecto Compton . . . . .	12
2.10 Producción de pares . . . . .	13
2.11 Parámetro $P$ en función de la energía cinética del positrón . . . . .	14
2.12 Sección eficaz en la producción de pares . . . . .	15
2.13 Coeficiente de atenuación másico frente a la energía del fotón incidente . . . . .	16
2.14 Fracciones promedios de transferencia de energía . . . . .	17
2.15 Interacción de partículas cargadas con un átomo según el parámetro de impacto $b$ . . . . .	18
2.16 Ratio relativista/no relativista para el poder de frenado colisional . . . . .	20
2.17 Pico de Bragg para un protón en un medio dado . . . . .	22
2.18 Poderes de frenado másicos colisional y radiativo . . . . .	23
2.19 Volumen en torno a punto del espacio para magnitudes radiométricas . . . . .	24
2.20 Diferencia entre kerma y dosis absorbida . . . . .	27
2.21 Volumen asumido para equilibrio de radiación . . . . .	29
2.22 Equilibrio de partículas cargadas para una fuente externa . . . . .	30
2.23 Simulación con Monte Carlo para CPE . . . . .	32
2.24 Simulación con Monte Carlo para PCPE . . . . .	33
2.25 Esquema de cavidad en un medio . . . . .	34
2.26 Esquema de cavidad de Bragg-Gray . . . . .	35
3.1 Curvas de supervivencia según el modelo LQ . . . . .	38
3.2 Curvas de supervivencia con fraccionamiento según el modelo LQ . . . . .	39

3.3	Curvas de TCP para distintos tumores . . . . .	41
3.4	Comparación entre modelos de Poisson y logístico para la TCP . . . . .	42
3.5	Curvas de TCP y NTCP . . . . .	43
3.6	Esquema de los volúmenes de tratamiento . . . . .	45
3.7	Distribución de dosis de una planificación en 3D-CRT . . . . .	45
3.8	Esquema de planificación con IMRT . . . . .	46
3.9	Ejemplos de histograma dosis-volumen . . . . .	47
3.10	Diagrama de flujo en un proceso de radioterapia . . . . .	49
3.11	Contorneo o marcado de CTV interobservador . . . . .	52
4.1	Técnica de Bellinzona actualizada (RB) . . . . .	57
4.2	Sistema de referencia fijo en un acelerador lineal . . . . .	64
4.3	gEUD en función del parámetro $a$ . . . . .	65
4.4	Técnica <i>Forward-Planned Multisegment</i> (FPMS) . . . . .	67
4.5	Técnica <i>Forward-Planned Multisegment</i> (FPMS) (cont.) . . . . .	68
4.6	Técnica <i>Conformal Parotid Gland-Sparing</i> (ConPas) . . . . .	69
4.7	Técnica <i>Field-in-Field</i> (FIF) . . . . .	70
4.8	Técnica <i>Field-in-Field</i> (FIF) (cont.) . . . . .	71
4.9	Técnica de Limburgo . . . . .	72
4.10	Corte transversal con la técnica de Limburgo . . . . .	73
5.1	Esquema de vóxeles del algoritmo dSAR . . . . .	76
5.2	Tomografías de pacientes estudiados . . . . .	77
5.3	DVH del CTV para cada técnica . . . . .	79
5.4	DVH del GTV-T y GTV-N en las tres direcciones del paciente 1 . . . . .	80
5.5	DVH de los OAR en la dirección x del paciente 1 . . . . .	81
5.6	DVH del GTV-T y GTV-N en las tres direcciones del paciente 2 . . . . .	82
5.7	DVH de los OAR en la dirección x del paciente 1 . . . . .	83
5.8	DVH del GTV-T y GTV-N en las tres direcciones del paciente 3 . . . . .	84
5.9	DVH de los OAR en la dirección x del paciente 1 . . . . .	85
5.10	DVH del GTV-T en las tres direcciones del paciente 4 . . . . .	86
5.11	DVH de los OAR en la dirección x del paciente 4 . . . . .	87
5.12	DVH del GTV-T y GTV-N en las tres direcciones del paciente 5 . . . . .	88
5.13	DVH de los OAR en la dirección x del paciente 5 . . . . .	89
5.14	gEUD del GTV-T, GTV-N y OAR del paciente 1 . . . . .	93
5.15	gEUD del GTV-T, GTV-N y OAR del paciente 2 . . . . .	94
5.16	gEUD del GTV-T, GTV-N y OAR del paciente 3 . . . . .	95
5.17	gEUD del GTV-T y OAR del paciente 4 . . . . .	96
5.18	gEUD del GTV-T, GTV-N y OAR del paciente 5 . . . . .	97

5.19	Diferencias volumétricas en el GTV-T y GTV-N en las tres direcciones del paciente 1 .	100
5.20	Diferencias volumétricas en el GTV-T y GTV-N en las tres direcciones del paciente 2 .	101
5.21	Diferencias volumétricas en el GTV-T y GTV-N en las tres direcciones del paciente 3 .	102
5.22	Diferencias volumétricas en el GTV-T en las tres direcciones del paciente 4 . . . . .	103
5.23	Diferencias volumétricas en el GTV-T y GTV-N en las tres direcciones del paciente 5 .	104
5.24	Rangos de sensibilidad para el GTV-T en las tres direcciones . . . . .	105
5.25	Rangos de sensibilidad para el GTV-N en las tres direcciones . . . . .	106
A.1	Esquema de un acelerador lineal para rayos X . . . . .	112
A.2	Geometría de una unidad de teleterapia . . . . .	112
A.3	Componentes de un cabezal de tratamiento . . . . .	113
A.4	Esquema de un MLC y su proyección sobre un paciente . . . . .	114





# 1

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer es uno de los mayores problemas de salud al que se enfrenta la humanidad en la actualidad. Es la segunda causa de muerte en el mundo y se calcula que 1 de cada 6 personas muere debido a esta enfermedad. En 2015, el 70% de las muertes por cáncer tuvieron lugar en países de ingresos medios y bajos, y la mortalidad promedio por incidencia en estos lugares alcanza el 60% frente a cerca del 30% en regiones con ingresos altos como Europa o Estados Unidos. Para el año 2030, se prevé que se producirán cerca de 24 millones de nuevos casos en todo el mundo. En Uruguay, la situación no es mejor y, a pesar de contar con buenos indicadores en relación a la detección de tumores en estadíos tempranos y al acceso a un tratamiento, la mortalidad promedio por incidencia alcanza el 58% (IARC, 2019).

Existen distintas formas terapéuticas para tratar el cáncer, como la quimioterapia o la inmunoterapia, pero la más efectiva, quitando la cirugía oncológica, la cual no siempre se puede realizar, sigue siendo la radioterapia, ya sea por su poder curativo, por su baja toxicidad o por los bajos costos de su aplicación. Desde los primeros usos clínicos a comienzos del s. XX de la mano de Marie Curie hasta los modernos aceleradores lineales, la radioterapia se ha ido desarrollando hasta alcanzar unos niveles de precisión y exactitud al punto de conseguir controlar la enfermedad en un gran porcentaje y muy poca incidencia en los tejidos sanos, convirtiéndola en una técnica terapéutica muy segura y eficaz. En este aspecto, el rol del físico médico es fundamental, pues la calidad de los tratamientos depende completamente de los estrictos controles de calidad y aseguramiento en la entrega de las dosis, así como de las calibraciones y planificaciones para los que este profesional se ha formado.

Los tumores pueden ser de muy diversa índole y, desde el punto de vista de las radiaciones ionizantes, estos van desde los más radiosensibles (en principio adecuados para ser tratados con radioterapia) hasta los radiorresistentes, a los que apenas les afecta la radiación. La región

## 1. INTRODUCCIÓN

---

anatómica en la que se manifiesta el cáncer es también un factor importante a la hora de ser tratado. Por ejemplo, un cáncer alojado en la pelvis, que tiene pocas heterogeneidades, es de mejor abordaje con radioterapia que uno localizado en la zona torácica, que es una zona muy inhomogénea y con muchas cavidades de aire. En este sentido, uno de los cánceres más complejos para tratar es el de cabeza y cuello, principalmente debido a que es una región muy pequeña con muchas estructuras sanas a proteger de las radiaciones del tratamiento. La ventaja de los tratamientos de tumores en cabeza y cuello es que, en general, presentan una alta tasa de supervivencia a 5 años (Cooper et al., 2009).

Para salvar estas dificultades, la invención de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en los años 90 permitió una mejor conformación de los volúmenes de tratamiento abriendo un abanico de posibilidades en cuanto al control de la enfermedad y la disminución de la toxicidad en tejidos sanos. No obstante, si bien la evolución de las tecnologías permite cada vez, en forma más óptima, la aplicación de tratamientos con este tipo de técnicas de irradiación, lo cierto es que en buena parte del mundo las infraestructuras y el bajo desarrollo científico, además de problemas de gestión y distribución de los equipos, no permiten su implementación e implantación.

En vista de que las técnicas y planificaciones en radioterapia son cada vez más complejas, es importante disponer de un estándar que permita elevar la calidad de los tratamientos que se realizan, y que permitan ir incorporando estas técnicas más complejas. En ese sentido y como alternativa a la IMRT, desde finales de los 90 se han ido desarrollado técnicas de radioterapia conformada en 3D para cabeza y cuello que han conseguido resultados similares a la primera. El objetivo de este trabajo es analizar la sensibilidad de cinco de estas técnicas ante posibles traslaciones de los pacientes en un tratamiento convencional de radioterapia conformada en 3D.

En la primera parte de la tesis, los dos primeros capítulos, se abordan de forma sucinta aspectos generales tanto de las radiaciones ionizantes como de la radioterapia como marco teórico que facilite la comprensión de conceptos básicos como la dosis y su aplicación en el ámbito clínico para tratar tejidos neoplásicos malignos.

En el cuarto capítulo se incluyen la descripción de las técnicas de radioterapia 3D conformada para cabeza y cuello, y la metodología utilizada para estudiarlas.

Finalmente, la última parte recoge las limitaciones del sistema de planificación de tratamiento utilizado para las planificaciones, resultados obtenidos y la discusión de los mismos a partir de los criterios adoptados para ese fin, así como las conclusiones de la presente tesis y las perspectivas de potenciales estudios en este tema para el futuro.

# 2

## ASPECTOS GENERALES DE LA RADIACIÓN

**E**n este capítulo se abordan cuestiones generales relacionadas con la radiación necesarias para la comprensión de los subsiguientes capítulos, especialmente el manejo de conceptos y una terminología propios, como en otras áreas del conocimiento. Siendo la radioterapia (RT), como se verá en capítulos posteriores, una técnica que se vale de las radiaciones ionizantes y la energía que depositan en los tejidos para alcanzar su fin terapéutico, conviene repasar estos conceptos fundamentales no solo para la RT, sino para la física médica en general.

### 2.1 Radiación ionizante

La radiación ionizante se refiere a las partículas con y sin carga con la energía suficiente para generar iones a su paso por un medio material o desencadenar cambios nucleares y/o partículas elementales que terminan en ionizaciones propiamente dichas o pueden producir nueva radiación ionizante (ICRU, 2011). De esta manera, la radiación ionizante incluye a las partículas alfa, partículas beta, rayos gamma y X, neutrones, electrones y protones "rápidos" y cualquier partícula con la capacidad de ionizar.

Aunque parte del espectro de la radiación ultravioleta puede provocar ionizaciones, estos rayos son muy poco energéticos para los rangos que se manejan en el ámbito clínico, por lo que a estos efectos no se les considera parte de la radiación ionizante.

A continuación se describen de forma sucinta los principales mecanismos de interacción de la radiación con la materia, concretamente de los fotones y los electrones. El resto de la radiación ionizante, como es el caso de los neutrones, merece un capítulo aparte y su estudio no es de interés para este trabajo. Para más información, véase Johns & Cunningham (1974), Anderson (1984), Attix (2004), Podgorsak (2005, 2010) o Andreo et al. (2017), pero existe una extensa literatura al respecto.

### 2.1.1 Interacción de fotones con la materia

Dentro de la radiación ionizante, tanto los fotones como los neutrones forman parte de la llamada radiación ionizante indirecta, pues las ionizaciones que potencialmente pueden generar tienen lugar a través de la producción de partículas cargadas. En general, la radiación indirecta es muy penetrante y entrega su energía en un único evento a estas partículas cargadas, que son, en última instancia, las responsables de la ionización o excitación posterior del medio.

Los fotones capaces de ionizar se hallan en el rango del espectro electromagnético que va desde los rayos X (procedentes de procesos atómicos o radiación de frenado) hasta los rayos  $\gamma$  (procedentes de procesos nucleares o aniquilación de materia-antimateria). Los rayos ultravioleta quedan fuera de esta descripción por las razones esgrimidas más arriba.

La interacción de la radiación con la materia se estudia en detalle en Attix (2004) o su versión más reciente a título póstumo (Andreo et al., 2017). Sin embargo, para el objetivo de esta tesis, basta con comprender los siguientes procesos de interacción de fotones.

#### A) Efecto fotoeléctrico

##### A.1) Descripción

Descrito por Albert Einstein en 1905, lo que le valió el Premio Nobel de Física en 1921, el efecto fotoeléctrico es un fenómeno coherente entre un fotón y un átomo. El fotón en este proceso tiene suficiente energía para provocar la expulsión de un electrón de una capa atómica, generalmente de la capa K o L, y la consiguiente relajación y emisión de fotones o electrones Auger.

Sea un fotón de energía  $h\nu$  que interactúa con un átomo provocando que un electrón de la capa K o L\* sea "arrancado" de la misma (Fig. 2.1). Como el electrón está ligado al orbital atómico, parte de la energía del fotón incidente se invierte en desligarlo. Además, por conservación del momento lineal, el átomo sufre un retroceso o *recoil*. La energía cinética del electrón  $T_e$  es, por tanto, la energía del fotón menos la energía de ligadura del electrón  $E_b$  y la energía cinética de retroceso del átomo  $T_a$ , es decir,

$$T_e = h\nu - E_b - T_a \quad (2.1)$$

En general, puesto que el núcleo del átomo es mucho más pesado que los electrones, el átomo se puede ver como estacionario y su energía *recoil* se puede considerar despreciable, de modo que la Ec. 2.1 quedaría de la siguiente forma:

$$T_e = h\nu - E_b \quad (2.2)$$

---

\*La elección de estas dos capas como ejemplos no es casual. Desde el punto de vista de las energías involucradas en el efecto fotoeléctrico, las transiciones desde estos dos orbitales tienen un interés terapéutico e imagenológico.

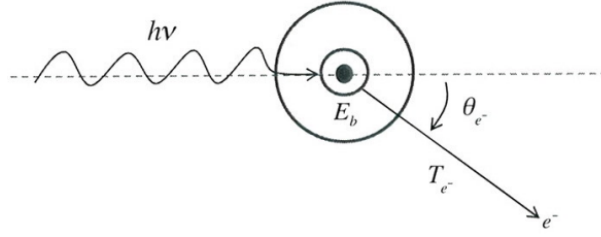


Figura 2.1: Esquema del efecto fotoeléctrico (Kissick & Fakhraei, 2016).

### A.2) Sección eficaz del efecto fotoeléctrico

Si bien el descubrimiento del efecto fotoeléctrico data de comienzos del s. XX, las primeras descripciones satisfactorias de la interacción en sí fueron llevadas a cabo en los años 50 por Robley D. Evans y Charlotte M. Davisson (Davisson & Evans, 1952; Evans, 1955), y Walter Heitler (Heitler, 1954). Heitler obtuvo la contribución de la capa K a la sección eficaz diferencial para un haz de fotones no polarizados. De este modo, la sección eficaz diferencial por ángulo sólido para un ángulo de salida del fotoelectrón dado viene escrita de la siguiente forma:

$$\frac{d_a \sigma_{EF,K}}{d\Omega_{\theta_e}} \approx 4\pi\sqrt{2}r_e^2 \left(\frac{Z}{135}\right)^5 \left(\frac{m_e c^2}{h\nu}\right)^{7/2} \frac{\text{sen}^2\theta_e}{\left(1 - \frac{p_e c}{m_e c^2} \cos\theta_e\right)^4} \quad (2.3)$$

donde el subíndice  $a$  hace referencia al carácter coherente del efecto,  $r_e$  es el radio clásico del electrón y cuyo valor es  $2,81 \cdot 10^{-13}$  cm,  $Z$  el número atómico del átomo en cuestión,  $m_e$  la masa del electrón,  $c$  la velocidad de la luz en el vacío y  $p_e$  el momento lineal del fotoelectrón.

Integrando la Ec. 2.3, se obtiene la sección eficaz total atómica para la capa K, tal que:

$${}_a\sigma_{EF,K} = 4\pi\sqrt{2}r_e^2 \left(\frac{Z}{135}\right)^5 \left(\frac{m_e c^2}{h\nu}\right)^{7/2} \quad (2.4)$$

Empíricamente se ha encontrado que la sección eficaz total para todas las capas se ajusta a una relación del tipo:

$${}_a\sigma_{EF} \sim \frac{N_A}{A} \frac{Z^{4-5}}{(h\nu)^{2-3}} \approx \frac{Z^{3-4}}{(h\nu)^{2-3}} \quad (2.5)$$

Quizás lo más relevante de la Ec. 2.5 sea que el efecto fotoeléctrico disminuye rápidamente con el incremento de la energía del fotón incidente, por lo que es un fenómeno que domina a bajas energías. El otro aspecto relevante es que es muy dependiente del número atómico  $Z$ . Este hecho se observa claramente en relación a los huesos, cuya composición de calcio ( $Z = 22$ ) permite que el efecto fotoeléctrico se aproveche en el campo de la imagenología en rangos energéticos de diagnóstico (energías por debajo de los 100 KeV).

## 2. ASPECTOS GENERALES DE LA RADIACIÓN

Por otro lado, como ya se mencionó, al efecto fotoeléctrico le suele seguir un proceso de relajación que puede liberar al medio fotones y, por tanto, seguir generando nuevas ionizaciones en otras regiones, o bien expulsar electrones de capas externas llamados electrones Auger. Ambos procesos de relajación hay que tenerlos en cuenta a la hora de cuantificar la energía transferida al medio.

El primer proceso de relajación es la emisión de rayos X o fotones de fluorescencia y ocurre cuando electrones de capas exteriores decaen a la vacante dejada por el fotoelectrón emitido (Fig. 2.2(a)). La probabilidad de que esto tenga lugar viene dada por el rendimiento o *yield* de fluorescencia  $Y_K$ , cuya dependencia, al ser un proceso inverso a la emisión del electrón orbital, es  $\sim Z^{4-5}$ .

Los electrones Auger (Fig. 2.2(b)) se generan como alternativa a la fluorescencia, aunque su probabilidad es prácticamente lineal con  $Z$ . En este caso la energía que se emite en forma de fotón al llenarse la vacante dejada por el fotoelectrón se transfiere a un electrón de las capas externas del átomo que escapa del mismo con una cierta energía cinética, por lo que contribuirá a la energía del medio.

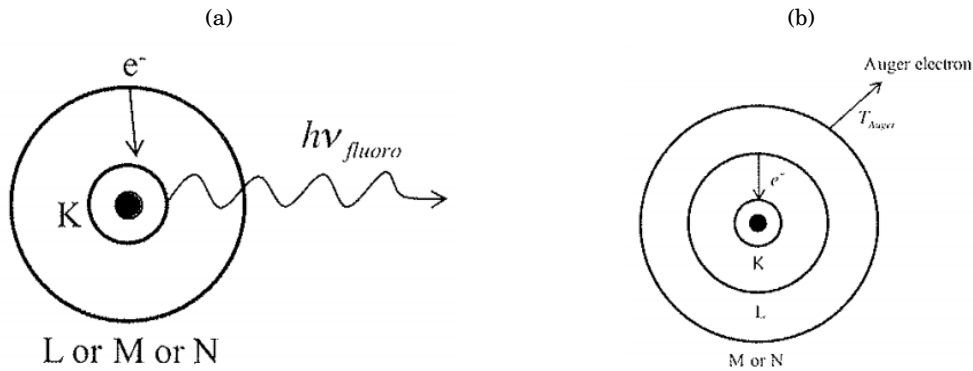


Figura 2.2: (a) Relajación a la capa K y emisión de un fotón de fluorescencia. (b) Relajación por emisión de un electrón Auger. (Kissick & Fakhraei, 2016)

### A.3) Coeficiente másico de transferencia de energía en el efecto fotoeléctrico

El coeficiente que relaciona la energía transferida por unidad de masa debido al efecto fotoeléctrico y que está vinculado con la propia probabilidad de que este fenómeno tenga lugar, léase con su sección eficaz, es el coeficiente másico de transferencia de energía y viene dado por:

$$\left(\frac{\mu_{tr}}{\rho}\right)_{EF} = \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{EF} \left( \frac{h\nu - P_K Y_K (\overline{h\nu})_K - (1 - P_K) P_L Y_L (\overline{h\nu})_L}{h\nu} \right) \quad (2.6)$$

donde  $P_K$  y  $P_L$  son las fracciones de participación de los niveles K y L, respectivamente, y corresponden a la probabilidad de que un evento de esas capas se deba a efecto fotoeléctrico.  $(\overline{h\nu})_K$  y  $(\overline{h\nu})_L$  son respectivamente las energías promedio de los fotones de fluorescencia de las capas K y L. Esta expresión se aplica para energías superiores a la de la capa K. Para energías

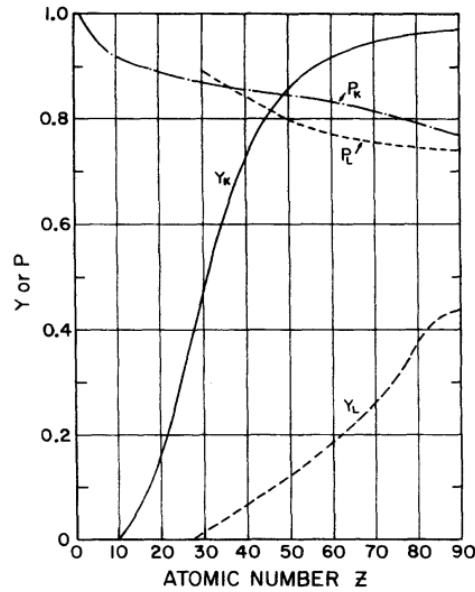


Figura 2.3: Fracciones de participación y rendimientos de fluorescencia para las capas K y L en función del número atómico  $Z$  (Attix, 2004).

entre las energías de las capas K y L, la ecuación se simplifica simplemente teniendo en cuenta que  $P_K = 0$ .

Es importante hacer un inciso respecto del coeficiente  $\mu/\rho$  pues servirá para la descripción de los subsiguientes mecanismos de interacción.  $\mu$  es la fracción de fotones que interactúan por unidad de longitud y  $\rho$  es la densidad del medio. A este cociente se le denomina coeficiente de atenuación másico y está vinculado directamente a la sección eficaz total de la interacción, por lo que, en lugar de manejar secciones eficaces, como ocurre en otras áreas de la física, las probabilidades de fenómenos con fotones se suelen tabular con esta suerte de sección másica. En el caso del efecto fotoeléctrico, el coeficiente de atenuación másico viene descrito por:

$$\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{EF} = \sigma_{EF} \frac{N_A}{A} \quad (2.7)$$

donde  $N_A$  es el número de Avogadro y  $A$  el número másico.

Volviendo a la Ec. 2.6, como se puede observar, la energía promedio por fotón que se deposita en el medio viene dada por lo que queda de restar a la energía del fotón incidente la probabilidad de que tenga lugar el fenómeno multiplicado por la fracción de energía de la emisión por fluorescencia.  $P_K Y_K (\overline{h\nu})_K$  se corresponde con la contribución de los electrones emitidos desde la capa K y el decaimiento desde capas superiores a la misma, mientras que  $(1 - P_K) P_L Y_L (\overline{h\nu})_L$  es la contribución de los electrones emitidos desde la capa L y los posibles decaimientos desde capas superiores a dicha capa. En la Fig. 2.3 se muestran valores de *yields* de fluorescencia y fracciones de participación en función del número atómico  $Z$ . El rendimiento para la capa K,  $Y_K$ , aumenta

## 2. ASPECTOS GENERALES DE LA RADIACIÓN

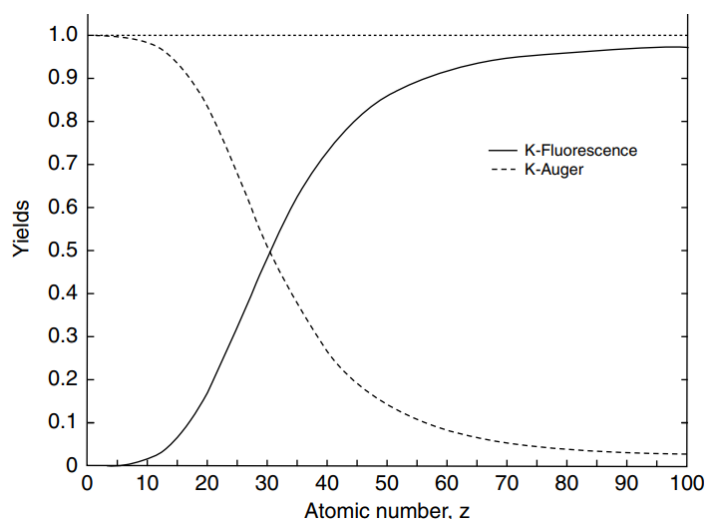


Figura 2.4: Rendimientos de la fluorescencia y emisión Auger para la capa K en función del número atómico  $Z$  (Baltas et al., 2007).

rápidamente para valores de  $Z$  por encima del neón ( $Z = 10$ ), alcanzando valores cercanos a la unidad para  $Z$  muy grandes. En el caso de la capa L, el rendimiento es mucho menor y solo es importante para elementos por encima del cobre ( $Z = 29$ ).

Por otra parte, la Fig. 2.4 muestra los dominios en  $Z$  de los dos tipos de relajación que pueden seguir a la emisión del fotoelectrón de la capa K. La fluorescencia domina para valores altos de  $Z$ , mientras que el efecto Auger es mucho más importante para elementos con  $Z$  bajos. En la cercanía del cobre y el zinc, ambos efectos son relevantes.

### B) Efecto Compton

#### B.1) Descripción

El efecto o dispersión Compton fue descubierto por Arthur Holly Compton en 1923 y por el mismo recibió el Premio Nobel de Física de 1927. A diferencia del efecto fotoeléctrico, esta dispersión de fotones es un fenómeno incoherente e inelástico, es decir, la interacción no se produce con el átomo como un todo, sino con sus electrones. Como la energía del fotón es mucho mayor que la energía de ligadura, estos electrones se ven como "libres", por lo que, en general, estas energías, que son importantes en el efecto fotoeléctrico, son despreciables en este proceso.

El efecto Compton se puede describir fácilmente como una colisión inelástica de dos cuerpos: un electrón expulsado y un fotón dispersado con ángulo  $\theta$  y  $\varphi$ , respectivamente, con respecto a la dirección del fotón incidente (Fig. 2.5). Conociendo la energía de este último, la cinemática de la interacción viene completamente determinada por las siguientes relaciones:

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \alpha(1 - \cos\varphi)} \quad (2.8)$$



$$T_e = h\nu - h\nu' \quad (2.9)$$

$$\tan \theta = \frac{1}{(1 + \alpha)\tan(\varphi/2)} \quad (2.10)$$

donde  $\alpha = h\nu/m_e c^2$  es la relación entre la energía del fotón incidente y la energía en reposo del electrón ( $\sim 511$  KeV).

Se puede ver que los casos límites en este sistema de ecuaciones ocurren para  $\varphi = 0$ , donde la energía cinética del electrón es  $T_e = 0$  y  $\theta = \theta_{max} = \pi/2$ , y para  $\varphi = \pi$ , en cuyo caso  $T_e$  es máxima y  $\theta = 0$ , lo que se corresponde con una colisión totalmente frontal.

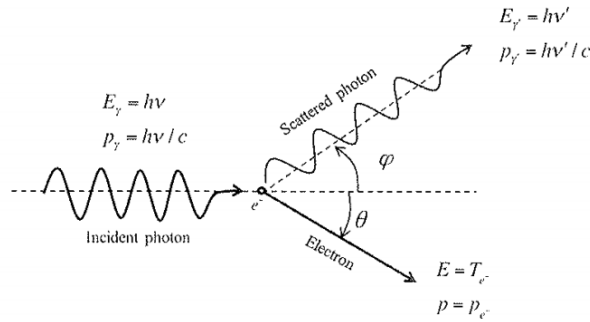


Figura 2.5: Esquema de la dispersión Compton (Kissick & Fakhraei, 2016).

## B.2) Sección eficaz de Klein-Nishina

La sección eficaz diferencial por electrón para el efecto Compton, para un haz de fotones no polarizado, viene dada por la relación de Klein-Nishina:

$$\frac{d_e \sigma_C}{d\Omega_\varphi} = \frac{r_e^2}{2} \left( \frac{h\nu'}{h\nu} \right)^2 \left( \frac{h\nu}{h\nu'} + \frac{h\nu'}{h\nu} - \text{sen}^2 \varphi \right) \quad (2.11)$$

donde  $r_e$  es nuevamente el radio clásico del electrón. Esta expresión se puede entender como la sección eficaz diferencial por el ángulo sólido subtendido para un ángulo de dispersión  $\varphi$  dado. La Fig. 2.6 muestra las secciones eficaces por unidad de ángulo para el fotón dispersado y para el electrón Compton, según la relación de Klein-Nishina. A medida que la energía del fotón incidente aumenta, los ángulos de dispersión disminuyen y las partículas dispersadas se acercan a la dirección de incidencia.

Si se integra en ángulo sólido la Ec. 2.11, se obtiene la sección eficaz total por electrón:

$${}_e \sigma_C = 2\pi r_e^2 \left\{ \left( \frac{1 + \alpha}{\alpha^2} \right) \left( \frac{2(1 + \alpha)}{1 + 2\alpha} - \frac{\ln(1 + 2\alpha)}{\alpha} \right) + \frac{\ln(1 + 2\alpha)}{2\alpha} - \frac{1 + 3\alpha}{(1 + 2\alpha)^2} \right\} \quad (2.12)$$

En el límite de bajas energías ( $\alpha \rightarrow 0$ ) para el fotón incidente, la relación tiende a la sección eficaz de Thomson o dispersión elástica, esto es:

## 2. ASPECTOS GENERALES DE LA RADIACIÓN

$${}_e\sigma_C \approx \sigma_{Th} = \frac{8\pi}{3} r_e^2 \quad (2.13)$$

En el límite de altas energías ( $\alpha \ll 1$ ), la Ec. 2.12 se transforma en:

$${}_e\sigma_C \approx \frac{\pi}{2\alpha} r_e^2 [1 + 2\ln(2\alpha)] \quad (2.14)$$

Como puede verse en esta última expresión, a medida que aumenta la energía, la sección eficaz disminuye, como ya se mostró en la Fig. 2.6, y, por ende, también la probabilidad de que tenga lugar la interacción por Compton. Cabe destacar que, al ser un proceso incoherente, la sección eficaz en este mecanismo es independiente del número atómico  $Z$  del medio.

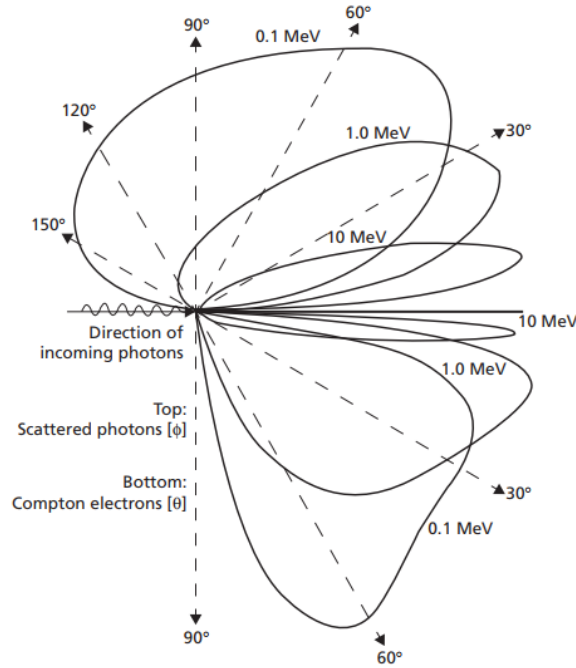


Figura 2.6: Ángulos de dispersión para fotón y electrón Compton en función de la energía del fotón incidente (Pawlicki et al., 2016).

### B.3) Coeficiente másico de transferencia de energía en el efecto Compton

En el caso de la dispersión Compton, el coeficiente másico de transferencia es:

$$\left(\frac{\mu_{tr}}{\rho}\right)_C = \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_C \frac{\bar{T}_e}{h\nu} = {}_e\sigma_C \frac{N_A Z}{A} \frac{\bar{T}_e}{h\nu} = {}_e\sigma_{tr,C} \frac{N_A Z}{A} \quad (2.15)$$

donde  $\bar{T}_e$  es la energía cinética promedio del electrón, de modo que  $\bar{f}_c = \bar{T}_e/h\nu$  es la fracción de energía promedio que el fotón cede al electrón. En esta expresión se puede ver también que la

sección eficaz atómica, según la Ec. 2.7, está relacionada con la sección eficaz electrónica mediante  $a\sigma_{EF} = e\sigma_C Z$  y que se puede definir una sección eficaz total de transferencia de energía  $e\sigma_{tr,C}$ .

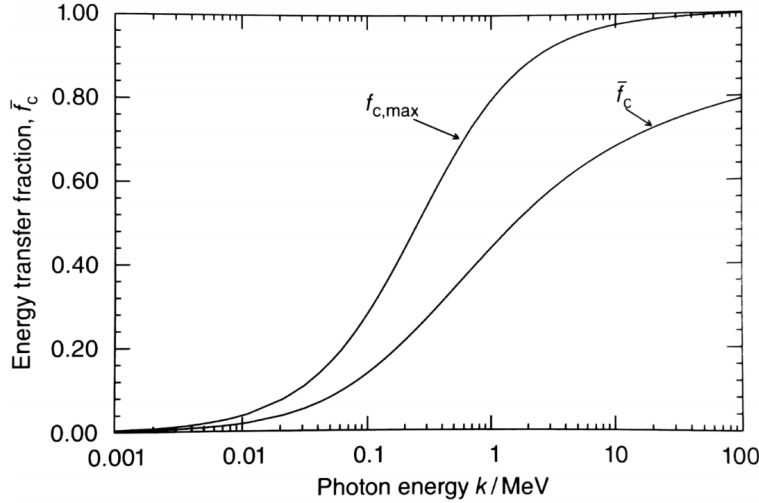


Figura 2.7: Fracción de energía promedio ( $\bar{f}_c$ ) y máxima ( $f_{c,max}$ ) absorbida por el electrón en función de la energía del fotón incidente (Andreo et al., 2017).

La Fig. 2.7 muestra la fracción de energía promedio que aparece en la Ec. 2.15 en función de la energía del fotón incidente. Para energías en torno a 1 MeV, tanto el fotón como el electrón dispersados absorben la mitad de la energía disponible. Para muy bajas energías, el fotón no cede prácticamente energía al electrón, mientras que para altas energías, puede llegar a cederle hasta un 80% de la misma.

Es importante hacer hincapié en que, a diferencia del efecto fotoeléctrico, el efecto Compton ocurre para un buen rango de energías del fotón incidente y para energías intermedias es donde hay más probabilidad de que el proceso transfiera mayor energía (Fig. 2.8). De acuerdo con Andreo et al. (2017), a altas energías la diferencia entre ambas secciones eficaces es muy pequeña y se puede aproximar a:

$$e\sigma_C - e\sigma_{tr,C} = 1,32\pi r_e^2 \frac{m_e c^2}{h\nu} \quad (2.16)$$

Finalmente, si bien la sección eficaz de Klein-Nishina describe adecuadamente estos procesos para un buen rango de energías, deja de ser válido para muy bajas energías, pues a ese nivel las fuerzas de ligadura de los electrones dejan de ser despreciables y contribuyen a la interacción (Fig. 2.9). Para más detalles y correcciones, véase toda la información recabada por J. H. Hubbell a lo largo de los años (Hubbell, 1994; Hubbell et al., 2003)

## 2. ASPECTOS GENERALES DE LA RADIACIÓN

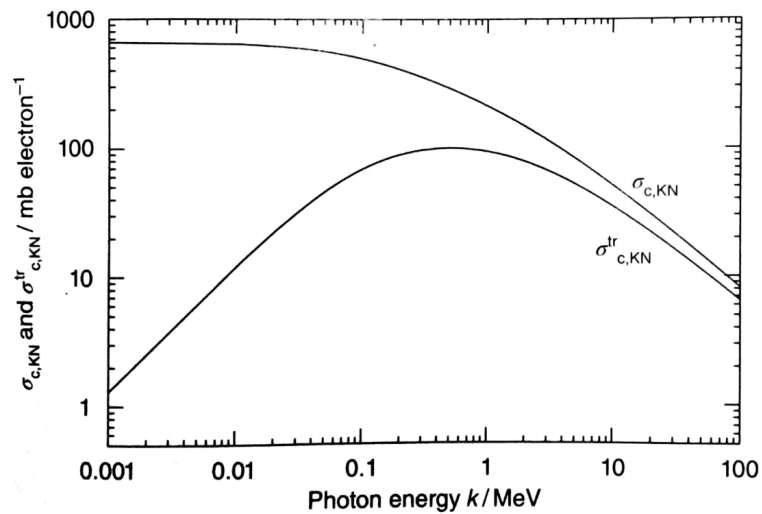


Figura 2.8: Secciones eficaces de Klein-Nishina total y de transferencia de energía por electrón en función de la energía del fotón incidente (Andreo et al., 2017).

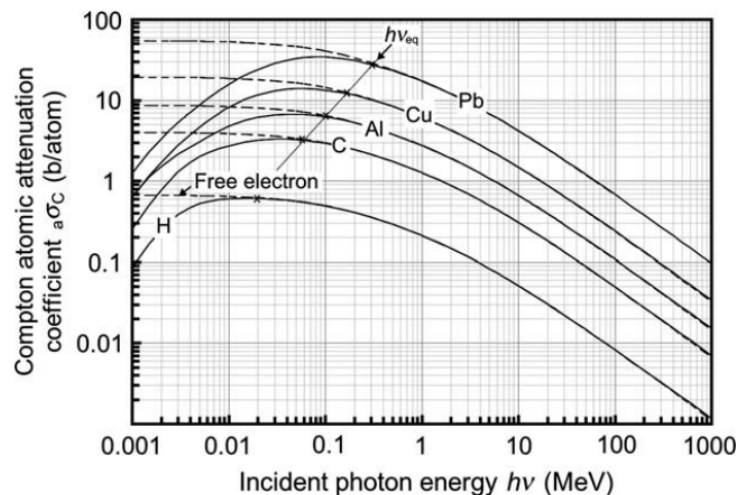


Figura 2.9: Secciones eficaces en el efecto Compton para varios medios. La línea punteada corresponde a la sección eficaz según Klein-Nishina (Ec. 2.12) y la continua cuando se tienen en cuenta los efectos de ligadura de los electrones a los orbitales. Los puntos marcados con una  $x$  corresponden a las energías a partir de las cuales ambos modelos coinciden (Podgorsak, 2010).

### C) Producción de pares

#### C.1) Descripción

La producción de pares es un proceso en el que un fotón, al pasar por las inmediaciones de un núcleo atómico, puede interactuar con el campo eléctrico del mismo para convertirse en un electrón y un positrón (Fig. 2.10). Existe también la probabilidad, aunque es muy baja, de que

la interacción sea con el campo eléctrico de un electrón atómico, dando lugar a lo que se conoce como producción de tripletes. Sin embargo, este último caso no se estudiará en este capítulo.

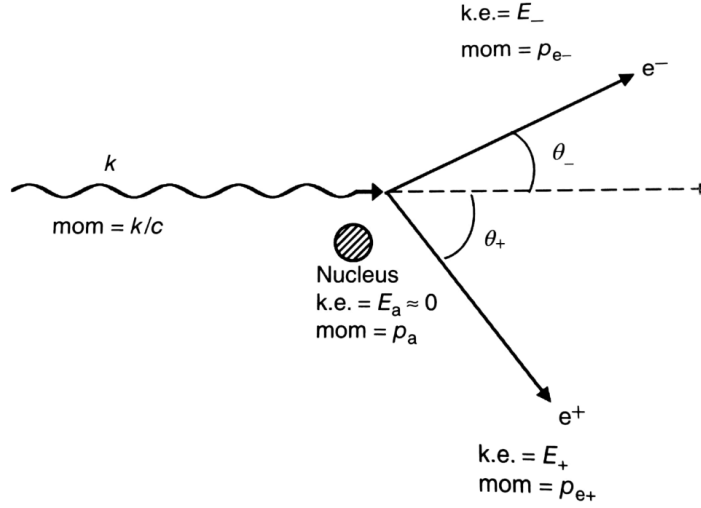


Figura 2.10: Geometría de la producción de pares (Andreo et al., 2017).

De las ecuaciones de conservación del momento y la energía, se llega a que la energía umbral para que se produzca el fenómeno cerca de un núcleo de masa en reposo  $M$  es la siguiente:

$$(h\nu)_{min} = 2m_e c^2 \left( 1 + \frac{m_e c^2}{M c^2} \right) \quad (2.17)$$

Puesto que  $m_e \ll M$ , la energía mínima para que ocurra la generación de pares es dos veces la energía en reposo del electrón (1,022 MeV). El electrón y el positrón generados no reciben necesariamente la misma energía cinética. La energía del positrón se halla entre 0 y la energía disponible  $T_{disp} = h\nu - 2m_e c^2$ , mientras que la del electrón varía en el mismo rango. En general, la energía promedio para ambas partículas es:

$$\bar{T}_{e^\pm} = \frac{T_{disp}}{2} \quad (2.18)$$

En cuanto a la dirección de salida de ambas cargas, el ángulo promedio con respecto a la incidencia viene dado por:

$$\bar{\theta}_\pm = \frac{m_e c^2}{\bar{T}_{e^\pm}} \quad (2.19)$$

El ángulo de salida según esta última expresión es inversamente proporcional a la energía cinética de las partículas. Algo similar ocurre con la radiación de frenado o *bremsstrahlung* y es que existen muchas semejanzas entre estos dos fenómenos que han sido estudiadas desde hace años (Bethe & Maximon, 1954; Davies et al., 1954; Haug, 1975; Lee et al., 2006; Kuraev et al., 2010).

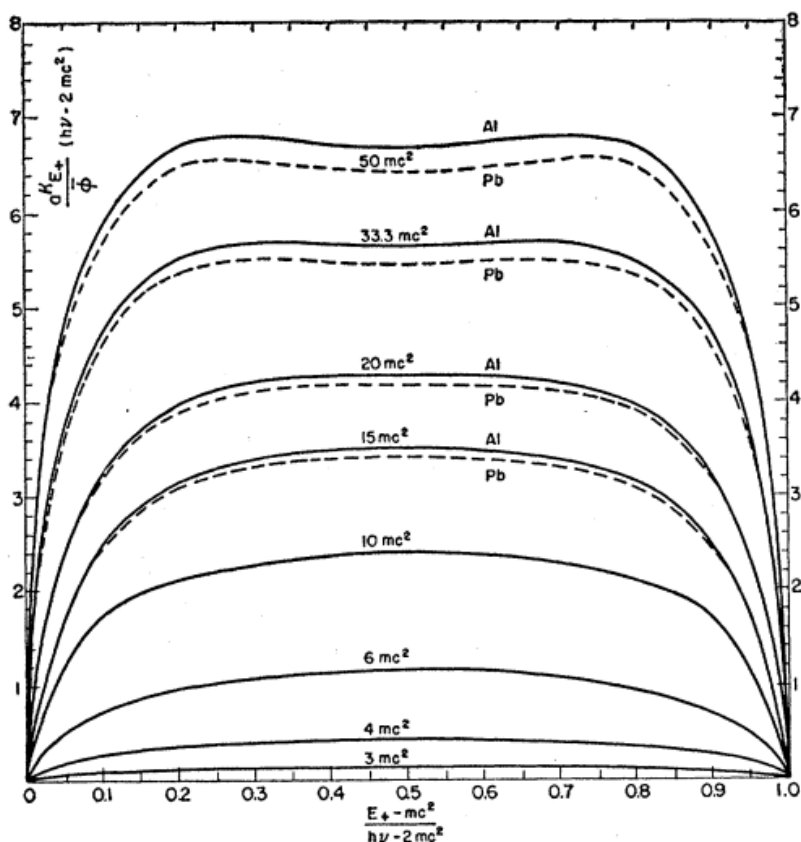


Figura 2.11: Parámetro P en función de la fracción de energía cinética del positrón según distintas energías disponibles para aluminio (Al) y plomo (Pb) (Davisson & Evans, 1952).

### C.2) Sección eficaz de la producción de pares

La sección eficaz para la producción de pares fue derivada por Bethe y Heitler en 1934 a partir de la teoría de Dirac y la primera aproximación de Born. La expresión diferencial para la sección eficaz es bastante engorrosa y ha sufrido múltiples correcciones a lo largo de los años, dependiendo de si se incluye o no el apantallamiento total o parcial de la carga del núcleo y de las energías involucradas en el proceso (Davisson & Evans, 1952; Andreo et al., 2017). No obstante, salvo dichas correcciones, la expresión diferencial atómica con respecto a la energía cinética media de las cargas creadas es esencialmente:

$$\frac{d_a\sigma_{PP}}{dT_{e^\pm}} = \frac{r_e^2}{137} \frac{Z^2}{T_{disp}} P \quad (2.20)$$

donde  $P$  es una función de  $h\nu$  y  $Z$ , y es el parámetro que engloba todas las complicaciones de la interacción. La Fig. 2.11 recoge los cálculos para  $P$ , según la energía disponible en dos medios, en función de la fracción de energía que se lleva el positrón. La pequeña diferencia que hay entre Al

y Pb muestra la poca dependencia con el número atómico  $Z$  del medio.

Integrando la Ec. 2.20, se tiene que:

$${}_a\sigma_{PP} = \frac{r_e^2}{137} Z^2 \bar{P} \quad (2.21)$$

siendo  $\bar{P}$  el promedio del parámetro  $P$ .

Como la energía mínima para que se produzca el par es  $2m_e c^2$ , este fenómeno ocurre solo para altas energías. Este hecho se puede ver claramente en la Fig. 2.12.

### C.3) Coeficiente másico de transferencia de energía en la producción de pares

Como se vio anteriormente, la energía disponible es la energía que se reparte entre las partículas cargadas creadas, de modo que la fracción correspondiente estará relacionada con el coeficiente de transferencia de energía. Análogamente a las otras interacciones, el coeficiente másico de transferencia de energía viene dado por:

$$\left(\frac{\mu_{tr}}{\rho}\right)_{PP} = \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{PP} \frac{T_{disp}}{h\nu} = \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{PP} \left(\frac{h\nu - 2m_e c^2}{h\nu}\right) = {}_a\sigma_{PP} \frac{N_A}{A} \left(\frac{h\nu - 2m_e c^2}{h\nu}\right) \quad (2.22)$$

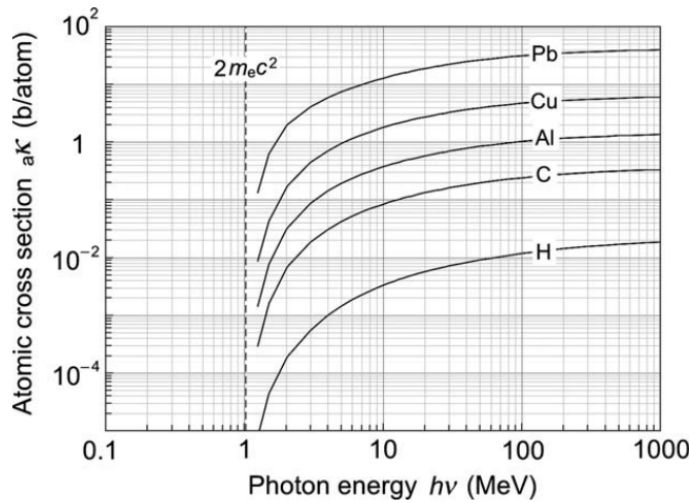


Figura 2.12: Sección eficaz atómica en la producción de pares para distintos medios en función de la energía del fotón incidente (Podgorsak, 2010).

### D) Otras interacciones de fotones y resumen

Existen otras interacciones de fotones menos probables, pero que, si se busca mayor precisión, deben incluirse. Estas interacciones son la producción de tripletes, como se mencionó en el apartado anterior; la dispersión Rayleigh, que es un fenómeno coherente y elástico, por lo que no contribuye en la transferencia de energía al medio, pero sí en el número de fotones dispersados; y las interacciones fotonucleares, que pueden dar lugar a partículas  $\alpha$ , neutrones, protones y/o

## 2. ASPECTOS GENERALES DE LA RADIACIÓN

fragmentos de fisión nuclear, y, por tanto, a sucesivas ionizaciones del medio y el consiguiente depósito de energía.

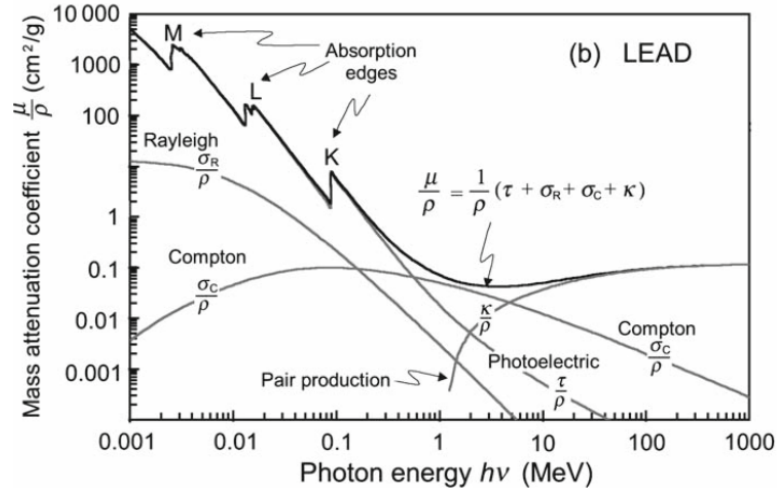


Figura 2.13: Coeficiente de atenuación másico frente a la energía del fotón incidente en plomo. Se pueden observar los dominios de los coeficientes de cada proceso según el rango energético. También se pueden apreciar los bordes o *edges* de absorción asociados a los niveles atómicos en el efecto fotoeléctrico.  $\tau$ ,  $\sigma$  y  $\kappa$  son las secciones eficaces y coeficientes de atenuación correspondientes a los distintos mecanismos de interacción<sup>†</sup> (Podgorsak, 2010).

El coeficiente másico de transferencia de energía total incluye todos estos mecanismos a través de la siguiente expresión:

$$\frac{\mu_{tr}}{\rho} = \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho}\right)_{EF} + \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho}\right)_C + \underbrace{\left(\frac{\mu_{tr}}{\rho}\right)_{PP} + \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho}\right)_T}_{=\left(\frac{\mu_{tr}}{\rho}\right)_{PP}} + \dots \quad (2.23)$$

donde los coeficientes correspondientes a la producción de pares y a la de tripletes se suelen incluir en uno solo.

El coeficiente másico de atenuación es también la suma de los coeficientes de cada interacción, tal que

$$\frac{\mu}{\rho} = \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{EF} + \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_C + \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{PP} + \dots \quad (2.24)$$

La Fig. 2.13 recoge las contribuciones de cada interacción en el coeficiente másico de atenuación para el plomo. Se puede constatar nuevamente los rangos energéticos de cada interacción. El efecto fotoeléctrico domina a bajas energías, la dispersión Compton a energías intermedias y la

<sup>†</sup>Esta nomenclatura se utiliza en algunos textos clásicos como Attix (2004) o Podgorsak (2005, 2010).



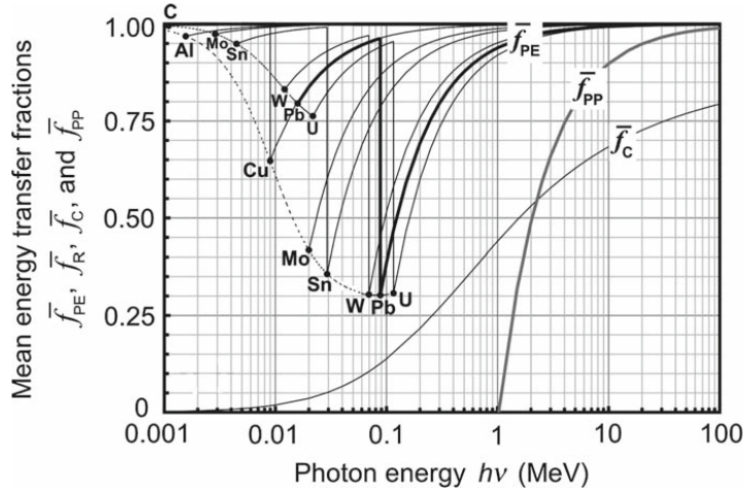


Figura 2.14: Fracciones promedio de transferencia de energía para varios materiales en función de la energía incidente.  $\bar{f}_{PE}$ ,  $\bar{f}_C$  y  $\bar{f}_{PP}$  son las fracciones del efecto fotoeléctrico, efecto Compton y producción de pares/tripletes, respectivamente (Podgorsak, 2010).

producción pares/tripletes a altas energías. Rayleigh también aparece a bajas energías, pero no contribuye en la deposición de energía.

En la práctica se suele tabular la fracción de transferencia de energía, la cual se define como la fracción de energía del fotón incidente que se transfiere en forma de energía cinética a partículas cargadas a través de los distintos mecanismos de interacción. De este modo se obtiene una suma ponderada por las interacciones, tal que:

$$\bar{f}_{tr}(h\nu, Z) = \bar{f}_{EF} \left( \frac{\mu}{\rho} \right)_{EF} + \bar{f}_C \left( \frac{\mu}{\rho} \right)_C + \bar{f}_{PP} \left( \frac{\mu}{\rho} \right)_{PP} + \dots \quad (2.25)$$

De esta manera, en la Ec. 2.23, cada término corresponde a un coeficiente másico de transferencia de energía parcial que se puede escribir para cada interacción:

$$\left( \frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{int} = \bar{f}_{int} \left( \frac{\mu}{\rho} \right)_{int} \quad (2.26)$$

En la Fig. 2.14 se representan las tres curvas correspondientes a la fracciones promedio de transferencia de energía del efecto fotoeléctrico, efecto Compton y producción de pares/tripletes para distintos elementos. Como se puede apreciar, para el efecto Compton y la producción de pares, las fracciones son independientes de  $Z$ , mientras que para el efecto fotoeléctrico existe una fuerte dependencia con este número.

### 2.1.2 Interacción de partículas cargadas con la materia

Como se estudió en 2.1.1, los fotones a través de distintos mecanismos pueden transferir toda o parte de su energía a partículas cargadas del medio con el que interactúan. La siguiente secuencia lógica en la deposición de energía es analizar cómo estas partículas cargadas interactúan y ceden su energía al medio. Para más información, se remite a la misma recomendación de textos realizada en 2.1.1 (Attix, 2004; Andreo et al., 2017).

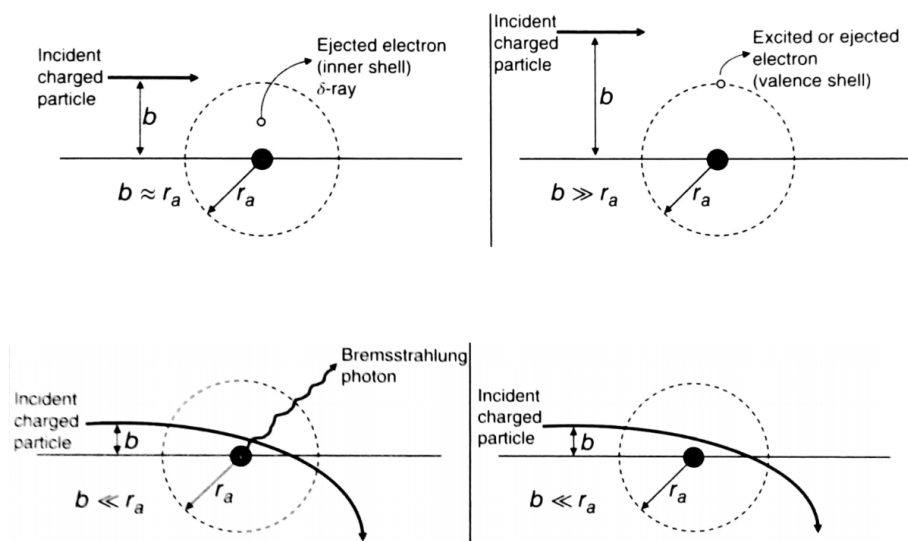


Figura 2.15: Esquemas de los principales tipos de interacción de partículas cargadas con un átomo según el parámetro de impacto  $b$ . De izquierda a derecha y de arriba a abajo: colisión dura ( $b \sim r_a$ ) y eyección de rayo  $\delta$ ; colisión blanda ( $b \gg r_a$ ) y excitación o eyección de un electrón de la capa de valencia; radiación de frenado o *bremsstrahlung* ( $b \ll r_a$ ); e interacción elástica con el núcleo ( $b \ll r_a$ ) (Andreo et al., 2017).

#### A) Partículas cargadas pesadas

##### A.1) Descripción

Sea una partícula de masa en reposo  $M$  y carga  $z$  con una cierta velocidad  $v$  que pasa a una distancia  $b$  del núcleo de un átomo (Fig. 2.15). Según sea esta distancia, conocida como parámetro de impacto, con respecto al radio atómico  $r_a$ , las interacciones de cargas se pueden dividir en tres categorías:

- Colisiones<sup>‡</sup> blandas ( $b \gg r_a$ ): la interacción es coulombiana con los electrones orbitales del átomo. En general, se producen excitaciones o ionizaciones de capas externas y ocurren en el 50% de los casos.

<sup>‡</sup>Es importante señalar que aquí el término "colisión" tiene un significado más amplio, entendiéndose no como un "choque" material entre partículas, sino como el alcance de la interacción que tiene lugar entre ellas.

- Colisiones duras ( $b \sim r_a$ ): la interacción es coulombiana con los electrones orbitales más internos del átomo. En general, se producen ionizaciones que dan lugar a electrones secundarios muy energéticos (rayos  $\delta$ ). También tienen una frecuencia del 50% de los eventos.
- Interacciones con el campo eléctrico del núcleo ( $b \ll r_a$ ): la interacción puede ser mayoritariamente elástica o por radiación de frenado o *bremsstrahlung* (en un 2% de los casos en rangos energéticos de radioterapia).

### A.2) Poder de frenado colisional<sup>§</sup>

Para describir la interacción entre cargas y un cierto medio, se define, de acuerdo con el informe 37 de la ICRU (1984), el poder de frenado colisional másico como la energía que pierde la partícula cargada por unidad de distancia recorrida en el material, de modo que:

$$S_c = \frac{S_c}{\rho} = - \left( \frac{dT}{\rho dx} \right)_c = \frac{N_A Z}{A} \int_{T_{min}}^{T_{max}} \mathcal{W} \frac{d\sigma}{d\mathcal{W}} d\mathcal{W} \quad (2.27)$$

donde  $d\sigma/d\mathcal{W}$  es la sección eficaz diferencial por electrón para colisiones inelásticas que dan lugar a una transferencia de energía  $\mathcal{W}$ . En otras palabras, a medida que la partícula cargada avanza en el medio pierde (de ahí el signo negativo en la expresión) una cantidad de energía en forma continua y constante. A este régimen se le llama aproximación de frenado continuo o CSDA por sus siglas en inglés. La energía transferida,  $\mathcal{W}$ , a electrones en los orbitales atómicos se divide en dos tipos, como se vio en la sección anterior, que dependen de la magnitud del parámetro de impacto o, visto de otra forma, del valor de su energía. Tomando una energía de corte,  $\tilde{T}$ , tal que, para valores por debajo o por encima de la misma, se tengan respectivamente colisiones blandas o duras, el poder de frenado colisional se puede separar en dos componentes,

$$\frac{S_c}{\rho} = N_A Z \left[ \int_{T_{min}}^{\tilde{T}} \mathcal{W} \frac{d\sigma_s}{d\mathcal{W}} d\mathcal{W} + \int_{\tilde{T}}^{T_{max}} \mathcal{W} \frac{d\sigma_h}{d\mathcal{W}} d\mathcal{W} \right] \quad (2.28)$$

donde  $d\sigma_s/d\mathcal{W}$  y  $d\sigma_h/d\mathcal{W}$  son las respectivas secciones eficaces diferenciales para las colisiones blandas y duras.  $\tilde{T}$  es una energía de corte arbitraria que tiene que cumplir dos condiciones: (i) tiene que ser grande en comparación con las energías de ligadura de los electrones orbitales del medio y (ii) los parámetros de impacto vinculados a pérdidas energéticas menores a  $\tilde{T}$  deben ser grandes con respecto a las dimensiones atómicas. Ambas condiciones se cumplen para  $\tilde{T}$  entre 10 y 100 KeV (Uehling, 1954).  $T_{max}$  es la energía cinética máxima que corresponde a la energía de una colisión "frontal" con un electrón que se considera desligado del átomo, mientras que  $T_{min}$  se

<sup>§</sup>De acuerdo con el ICRU 85a (2011), lo correcto sería utilizar el término "electrónico" en lugar de "colisional". Sin embargo, en esta tesis se mantiene la nomenclatura previa a ese informe (ICRU, 1980), porque da una idea más clara y amplia del concepto original.

## 2. ASPECTOS GENERALES DE LA RADIACIÓN

puede vincular clásicamente a la energía de excitación media  $I$  del medio<sup>¶</sup> (Bethe, 1930; Fano, 1963).

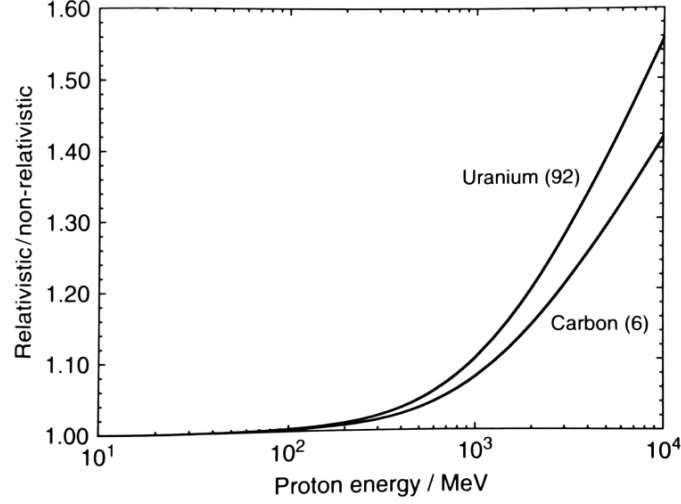


Figura 2.16: Ratio entre las expresiones relativista y no relativista para el poder de frenado colisional de protones en carbono y uranio. El "ascenso" relativista se produce claramente para altas energías según la expresión 2.31 (Andreo et al., 2017).

De la teoría de Bethe (ICRU, 1984b), el término del poder de frenado para colisiones blandas se puede escribir como:

$$\frac{S_{c,s}}{\rho} = \underbrace{2\pi r_e^2 m_e c^2 N_A}_{=k} \frac{Z z^2}{A \beta^2} \left[ \ln \left( \frac{2m_e c^2 \beta^2 \tilde{T}}{(1-\beta^2)I^2} \right) - \beta^2 \right] \quad (2.29)$$

donde  $\beta$  es la velocidad de la carga relativa a la de la luz. Cabe destacar que esta expresión es válida tanto para partículas cargadas pesadas como livianas.

Por otro lado, el término de colisiones duras, integrando a partir de la sección eficaz diferencial en Uehling (1954), viene dado por:

$$\frac{S_{c,h}}{\rho} = k \frac{Z z^2}{A \beta^2} \left[ \ln \left( \frac{T_{max}}{\tilde{T}} \right) - \beta^2 \right] \quad (2.30)$$

Combinando las ecuaciones 2.29 y 2.30, se obtiene una expresión para el poder de frenado colisional másico para partículas cargadas pesadas:

$$\frac{S_c}{\rho} = 2k \frac{Z z^2}{A \beta^2} \left[ \ln \left( \frac{2m_e c^2 \beta^2}{(1-\beta^2)I} \right) - \beta^2 \right] \quad (2.31)$$

<sup>¶</sup>Bethe (1930) definió  $I$  como la media geométrica de las energías de ionización y excitación de la capa  $i$  de un tipo de átomo del medio, ponderada con las correspondientes intensidades del oscilador  $f_i$ .

<sup>||</sup> $k$  se suele escribir en unidades de  $\text{MeV cm}^2 \text{g}^{-1}$ , de modo que su valor es  $0,1535 \text{ MeV cm}^2 \text{g}^{-1}$ .

Los términos  $\ln(1 - \beta^2)^{-1}$  y  $-\beta^2$  dan lugar al llamado "ascenso" relativista que es apreciable a altas energías (Fig. 2.16). Por el contrario, a bajas energías y a velocidades tendiendo a cero ( $\beta \rightarrow 0$ ), la expresión 2.31 deja de ser válida y se produce el denominado pico de Bragg (Fig. 2.17). De este hecho se aprovechan ciertas terapias, como la protonterapia (Conde-Moreno et al., 2004; Liu & Chang, 2011; Newhauser & Zhang, 2015) o la hadronterapia (Augusto et al., 2016; Klenov & Khoroshkov, 2016), para entregar una cantidad de energía a un pequeño volumen tumoral, pues en una zona no muy extensa las cargas pesadas se frenan completamente cediendo un gran porcentaje de su energía inicial.

Finalmente, debido a que las velocidades de los electrones orbitales son distintas y su movimiento es complejo, cuando la partícula incidente posee una velocidad menor que la de estos, dichos electrones no contribuyen en el frenado y, por ende, provocan que el poder de frenado del medio sea menor. Este hecho se tiene en cuenta en la Ec. 2.31 por medio de la corrección de capas  $C/Z$ , de modo que:

$$\frac{S_c}{\rho} = 2k \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[ \ln \left( \frac{2m_e c^2 \beta^2}{(1 - \beta^2)I} \right) - \beta^2 - \frac{C}{Z} \right] \quad (2.32)$$

El término de corrección de capas, además de depender de  $Z$ , también depende de la velocidad de la partícula incidente y es más relevante a bajas energías para  $Z < 30$  y para la capa M (ICRU, 1984b).

## B) Partículas cargadas livianas (electrones y positrones)

### B.1) Poder de frenado colisional

En el grupo de las llamadas partículas cargadas livianas solo se tienen en cuenta a los electrones y positrones, pues la siguiente por peso es el muón, cuya masa es unas 200 veces la masa del electrón, contándose así entre las cargas pesadas.

A partir de la sección eficaz diferencial obtenida por Møller para colisiones duras electrón-electrón (Møller, 1932) y de la sección eficaz diferencial de Bhabha para colisiones duras positrón-electrón (Bhabha, 1936), el poder de frenado colisional para electrones y positrones, de acuerdo con Rohrlich y Carlson (1954), y Uehling (1954), viene dado por:

$$\frac{S_c^\pm}{\rho} = k \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[ \ln \left( \frac{T}{I} \right)^2 + \ln \left( 1 + \frac{\tau}{2} \right) + F^\pm(\tau) - \delta - \frac{2C}{Z} \right] \quad (2.33)$$

donde  $\tau = T/m_e c^2$  y  $F^-(\tau)$  y  $F^+(\tau)$  tienen una expresión propia según sea un electrón o un positrón, respectivamente.  $\delta$  es un término de corrección por efecto de la densidad o polarización y da cuenta de la reducción de la interacción por el apantallamiento de la carga para velocidades relativistas en virtud de la contracción de Lorentz (de ahí el signo negativo en la expresión 2.33). Este término es importante a altas energías y en materia condensada.

### B.2) Poder de frenado radiativo

Si bien en el caso de las partículas cargadas pesadas nunca se hizo mención al tercer tipo de interacción visto más arriba (cuando  $b \ll a$ ), en el caso de los electrones/positrones, los efectos radiativos que se derivan de estas interacciones, especialmente la radiación de frenado, no son nada despreciables. Se llega así a un poder de frenado másico radiativo, tal que:

$$\frac{S_{rad}}{\rho} = 4\alpha r_e^2 N_A \frac{Z^2}{A} (T + m_e c^2) \left[ \ln \left( \frac{T}{m_e c^2} + 1 \right) - \frac{1}{3} \right] \quad (2.34)$$

donde  $\alpha$  es la constante de estructura fina. A altas energías, donde  $T \gg m_e c^2$ , el poder de frenado radiativo es proporcional a  $T$ , mientras que para bajas energías se recupera la teoría clásica de Sommerfeld y la Ec. 2.34 es independiente de la energía cinética. La relación entre el poder de frenado radiativo y colisional es la siguiente:

$$\frac{S_{rad}}{S_c} \approx \frac{TZ}{700 \pm 100 \text{ MeV}} \quad (2.35)$$

En la Fig. 2.18 se muestra la dependencia de los poderes de frenado con la energía de la carga para varios medios. Para bajas energías, las colisiones dominan sobre los procesos radiativos,

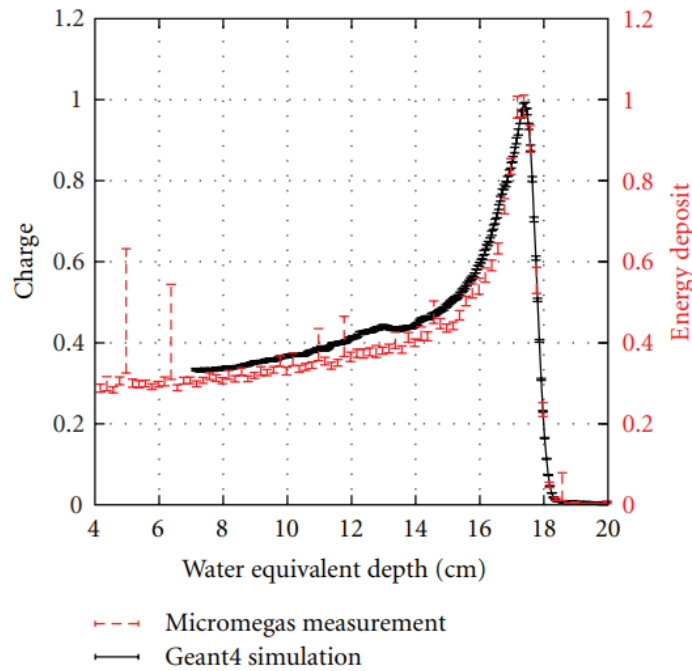


Figura 2.17: Pico de Bragg para un protón con una energía promedio de 170 MeV. En la gráfica se representa la energía depositada o la carga recogida en la cámara frente a la profundidad, medida en equivalente de agua, del material de la cámara. El pico fue medido con un prototipo de cámara de ionización (Micromegas) y simulado con Geant4 (Hollebeek et al., 2012).

mientras que para altas energías, ambos poderes de frenado son importantes en las interacciones de partículas livianas.

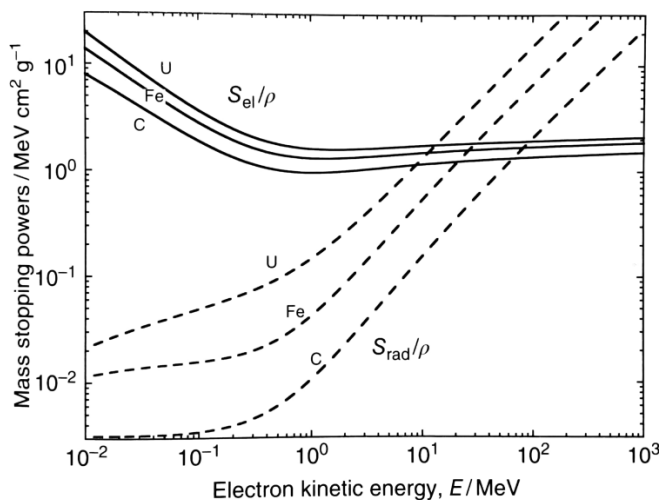


Figura 2.18: Poderes de frenado máxicos colisional ( $S_{el}/\rho$ ) y radiativo ( $S_{rad}/\rho$ ) para uranio, hierro y carbono frente a la energía de un electrón (Andreo et al., 2017).

## 2.2 Campos de radiación y dosis

En el bloque anterior, se estudiaron los principales mecanismos de deposición de energía de la radiación ionizante cuando interactúa con la materia. Ahora bien, aunque para cada interacción existe una cantidad de energía disponible que puede transferirse a partículas cargadas, concretamente electrones y positrones, no necesariamente toda esa energía será absorbida por el medio y, por consiguiente, desencadenar los efectos correspondientes en el mismo. Por lo tanto, de cara a estudiar los efectos de la radiación ionizante en un medio, es necesario poder medir y cuantificar el valor de la energía que absorbe efectivamente el medio.

En esta sección, se estudiarán las magnitudes relevantes de la radiación ionizante y algunos métodos para medirlas.

### 2.2.1 Magnitudes radiométricas

Aunque no se mencionó, la naturaleza de la radiación ionizante es estocástica y está cuantizada. Esta aleatoriedad se debe a que su interacción con la materia es un problema de muchos cuerpos y la interacción de la radiación ionizante indirecta (fotones y neutrones) y la radiactividad son espacial y temporalmente aleatorias, respectivamente. No obstante, en la búsqueda de magnitudes relacionadas con la radiación, se esperan magnitudes medibles en todos los puntos del espacio, por lo que la descripción tiene que venir dada por campos continuos.

## 2. ASPECTOS GENERALES DE LA RADIACIÓN

---

Afortunadamente, para la mayoría de los casos, salvo microdosimetría, las interacciones de la radiación se pueden aproximar a un esquema no estocástico, sabiendo que en los procesos hay muchísimas partículas involucradas. En ese caso, se pueden utilizar conceptos estadísticos como el valor esperado o medio.

### A) Fluencia y tasa de fluencia

Sean  $N$  partículas atravesando una sección  $da$  de una esfera de volumen  $dv$  en torno a un punto  $P$  (Fig. 2.19). Se define fluencia  $\Phi$  como el número de partículas que se emiten, atraviesan o llegan a  $dv$  por unidad de área  $da$ , esto es:

$$\Phi = \frac{dN}{da} \quad (2.36)$$

La tasa de fluencia  $\dot{\Phi}$  es el cambio de fluencia en un intervalo de tiempo  $dt$ , tal que:

$$\dot{\Phi} = \frac{d\Phi}{dt} \quad (2.37)$$

### B) Fluencia de energía y tasa de fluencia de energía

Con la misma geometría de la Fig. 2.19, se define la fluencia de energía  $\Psi$  como la energía radiante incidente  $dR$  en un área  $da$ , siendo a su vez la energía radiante el valor esperado de la energía, excluyendo la energía en reposo, de las partículas que se emiten, atraviesan o llegan a  $dv$ , de modo que:

$$\Psi = \frac{dR}{da} \quad (2.38)$$

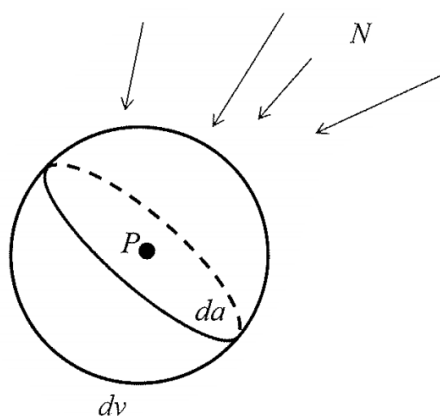


Figura 2.19: Volumen imaginario  $dv$  con una sección  $da$  en torno a un punto  $P$  del espacio (Kissick & Fakhraei, 2016).



Asimismo, se define la tasa de fluencia de energía  $\dot{\Psi}$  como el cambio en energía radiante por intervalo de tiempo, por lo que:

$$\dot{\Psi} = \frac{d\Psi}{dt} \quad (2.39)$$

## 2.2.2 Magnitudes dosimétricas

Los efectos de la radiación en la materia pueden describirse en términos de las magnitudes radiométricas de la sección 2.2.1 y de los coeficientes relacionados con las interacciones descritos en 2.1.1 y 2.1.2. En esta sección se definen estas magnitudes dosimétricas que permiten cuantificar efectivamente la energía que se deposita en el medio.

### A) Transferencia de energía

La energía transferida es una magnitud estocástica (Attix, 2004) que puede escribirse en términos de la energía radiante  $R$ . Cabe recordar que esta última es el valor esperado de la energía (cinética) de la partícula (cargada) que interactúa con el medio (ICRU, 2011). Se define así la energía transferida a un volumen  $v$  como:

$$\varepsilon_{tr} = (R_i)_v - (R_o)_v^{nr} + \sum Q \quad (2.40)$$

donde  $(R_i)_v$  es la energía radiante de partículas sin carga que entran en  $v$ ,  $(R_o)_v^{nr}$  es la energía radiante de partículas sin carga que salen de  $v$ , excluyendo la que se produce por pérdidas radiativas de partículas cargadas mientras se hallan en  $v$ , y  $\sum Q$  es la energía neta que se deriva de energías en reposo de los núcleos y partículas elementales en el volumen<sup>\*\*</sup>. Las pérdidas radiativas incluyen los procesos de conversión de energía cinética de partículas cargadas en fotones como *bremstrahlung* o aniquilación en vuelo de positrones.

De este modo, la Ec. 2.40 solo comprende la energía cinética que transfieren las partículas sin carga a partículas cargadas en el volumen  $v$ , por lo que la transferencia entre partículas cargadas, como ocurre con los rayos  $\delta$ , no se incluye en  $\varepsilon_{tr}$ .

Teniendo en cuenta esta energía transferida, se define el kerma<sup>††</sup> para partículas sin carga como:

$$K = \frac{d\varepsilon_{tr}}{dm} \quad (2.41)$$

donde  $d\varepsilon_{tr}$  se lee como el promedio de las energías cinéticas iniciales de todas las partículas cargadas en un medio de masa  $dm$  y volumen  $v$  entregado por las partículas sin carga incidentes en  $v$ .

<sup>\*\*</sup> $\sum Q$  es positiva si hay conversión de masa en energía y negativa en el caso contrario.

<sup>††</sup>Acrónimo del inglés *kinetic energy released per mass*.

## 2. ASPECTOS GENERALES DE LA RADIACIÓN

---

De igual modo, se puede definir un kerma de colisión<sup>‡‡</sup> que incluya solo la contribución del kerma que termina siendo depositado efectivamente en el medio, de manera que:

$$K_c = K(1 - g) \quad (2.42)$$

donde  $g$  es la fracción radiativa y da cuenta de la fracción promedio de energía cinética que se pierde en procesos radiativos. En otras palabras  $g$  es la fracción de energía que se "escapa" del volumen  $v$  y, por ende, no termina siendo depositado localmente en el medio. En esta fracción se incluyen la energía que se llevan los fotones generados, por ejemplo, en la aniquilación de positrones, la radiación de frenado o la fluorescencia.

Siguiendo esta lógica, se define también un kerma radiativo, tal que:

$$K_{rad} = K - K_c \quad (2.43)$$

Finalmente, se puede establecer una energía transferida neta  $\varepsilon_{tr}^n$  que tenga en cuenta las pérdidas radiativas:

$$\varepsilon_{tr}^n = (R_i)_u - (R_o)_u^{nr} - R_u^r + \sum Q = \varepsilon_{tr} - R_u^r \quad (2.44)$$

donde  $R_u^r$  es la energía radiante emitida como pérdidas radiativas por cualquier partícula cargada generada en  $v$ , independientemente del lugar donde tengan lugar dichas pérdidas.

Análogamente a 2.41, el kerma de colisión  $K_c$  se puede escribir como:

$$K_c = \frac{d\varepsilon_{tr}^n}{dm} \quad (2.45)$$

siendo  $d\varepsilon_{tr}^n$  el valor esperado de la energía transferida neta en  $dm$ .

### B) Deposición de energía

La energía depositada es también una magnitud estocástica y se puede escribir, para un único evento  $j$ , como:

$$\varepsilon_j = \varepsilon_i - \varepsilon_o + \sum Q \quad (2.46)$$

donde  $\varepsilon_i$  es la energía de la partícula incidente, excluyendo la energía en reposo, y  $\varepsilon_o$  la suma de las energías de todas las partículas ionizantes que surgen de la interacción, también excluyendo la energía en reposo.

---

<sup>‡‡</sup>Al igual que en el caso del poder de frenado, se mantiene, por las razones ya esgrimidas, la nomenclatura del informe 33 de la ICRU (1980) en lugar de la recomendada por el ICRU (2011), es decir, kerma de colisión en vez de kerma electrónico.

Asimismo, se define la energía impartida,  $\varepsilon$ , como la suma de todas las energías depositadas en el volumen, tal que:

$$\varepsilon = \sum_j \varepsilon_j \quad (2.47)$$

Relacionando la energía impartida con magnitudes no estocásticas como se hizo en el apartado anterior, se tiene que la energía impartida promedio es:

$$\bar{\varepsilon} = R_i - R_o + \sum Q \quad (2.48)$$

donde  $R_i$  es la energía radiante de las partículas ionizantes que ingresan en el volumen y  $R_o$  la energía radiante promedio de todas las partículas ionizantes que abandonan  $v$ .

Finalmente, se define la dosis absorbida  $D$  como:

$$D = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm} \quad (2.49)$$

donde  $\bar{\varepsilon}$  es la energía promedio que la radiación ionizante imparte a un medio de masa  $dm$ . Cabe mencionar que la dosis absorbida es la magnitud dosimétrica que cuantifica el valor de la energía que imparte la radiación ionizante en cada punto del espacio. Su unidad viene dada en J/Kg y recibe el nombre de gray (Gy), que sustituyó en 1974 al obsoleto rad (ICRU, 1954).

La Fig. 2.20 muestra la diferencia entre kerma y dosis absorbida. La energía cinética del electrón secundario  $e_1$  se toma en el kerma, al igual que la del electrón  $e_2$  que sale de  $v$ , porque dicho electrón fue liberado dentro del propio volumen. El electrón  $e_3$ , liberado fuera de  $v$ , no contribuye al kerma. En cambio, contribuyen a la dosis absorbida solo la energía impartida (marcada por pequeños puntos) a lo largo de todas las trayectorias dentro de  $v$ .

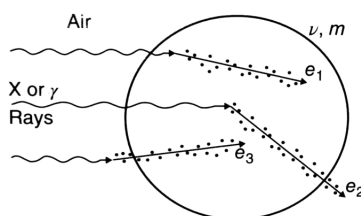


Figura 2.20: Esquema en el que se ejemplifica la diferencia entre el kerma y la dosis absorbida (Andreo et al., 2017).

### 2.2.3 Relaciones entre magnitudes radiométricas y dosimétricas

Sea un medio con un cierto coeficiente másico de transferencia de energía  $\mu_{tr}/\rho$  siendo irradiado por una cantidad de fotones monoenergéticos por unidad de área. Se puede demostrar que el kerma del medio  $K_m$  puede escribirse como:

$$K_m = \Psi_m \left( \frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_m \quad (2.50)$$

Si el haz no fuese monoenergético, sino que fuese un espectro, el kerma es la integral en energía, tal que:

$$K_m = \int_0^{E_{max}} E \Phi_m(E) \left( \frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{E,m} dE \quad (2.51)$$

De igual modo se puede vincular el kerma de colisión con la fluencia de fotones monoenergéticos o un espectro de fotones:

$$(K_c)_m = \Psi_m \left[ (1-g) \frac{\mu_{tr}}{\rho} \right]_m \quad (2.52)$$

$$(K_c)_m = \int_0^{E_{max}} E \Phi_m(E) \left[ (1-g) \frac{\mu_{tr}}{\rho} \right]_{E,m} dE \quad (2.53)$$

Por lo general, estas dos últimas expresiones se suelen escribir en función del coeficiente másico de absorción de energía  $\mu_{en}/\rho = (1-g)\mu_{tr}/\rho$ , de modo que:

$$(K_c)_m = \int_0^{E_{max}} E \Phi_m(E) \left( \frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{E,m} dE \quad (2.54)$$

### 2.2.4 Equilibrios de radiación y de partículas cargadas

El equilibrio de radiación (RE) y el equilibrio de partículas cargadas (CPE) son conceptos muy usados en las distintas áreas de la física médica. El RE permite relacionar la dosis absorbida con la masa en reposo convertida en energía, mientras que el CPE permite vincular la dosis absorbida con el kerma de colisión.

#### A) Equilibrio de radiación

Sea un volumen  $\mathcal{V}$  (Fig. 2.21) que contiene una fuente radiactiva y un volumen más pequeño  $v$  con un punto  $P$ .  $\mathcal{V}$  es lo suficientemente grande para que la distancia máxima  $d$  de cualquier radiación emitida y las partículas secundarias que genera sea menor que la separación mínima  $s$  entre  $\mathcal{V}$  y  $v$ . Se asume, además, que la emisión es isotrópica.

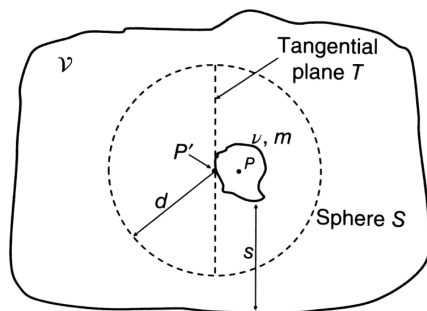


Figura 2.21: Volumen asumido para equilibrio de radiación. La máxima distancia de penetración  $d$  de las partículas es menor que la separación mínima entre volúmenes  $s$  (Andreo et al., 2017).

Considérese que se cumplen las siguientes condiciones:

- Composición atómica del medio homogénea.
- Densidad del medio homogénea.
- Distribución de fuentes radiactivas uniforme.
- Campos electromagnéticos nulos.

Tómese ahora un plano  $T$  tangencial al volumen  $v$  en el punto  $P'$  (Fig. 2.21). En el límite no estocástico habrá la misma cantidad de tipos de partículas y energías atravesando el plano en ambos sentidos. Esta condición se llama RE con respecto a  $v$ .

Reescribiendo la energía impartida promedio de una forma más general:

$$\bar{\varepsilon} = (\bar{R}_i)_u - (\bar{R}_o)_u + (\bar{R}_i)_c - (\bar{R}_o)_c + \sum \bar{Q} \quad (2.55)$$

donde los subíndice "u" y "c" hacen referencia a partículas sin carga y cargadas, respectivamente, y las barras sobre las magnitudes representan sus valores esperados. En el caso de RE, se cumplen las siguientes igualdades:

$$\begin{cases} (\bar{R}_i)_u = (\bar{R}_o)_u \\ (\bar{R}_i)_c = (\bar{R}_o)_c \end{cases} \quad (2.56)$$

Por lo tanto, la energía impartida media se reduce a:

$$\bar{\varepsilon} = \sum \bar{Q} \quad (2.57)$$

En condiciones de RE, la energía impartida media es igual al valor esperado de la energía emitida por la fuentes radiactivas en  $v$ <sup>§§</sup>. De este modo, la dosis absorbida viene dada por:

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} = \frac{d(\sum \bar{Q})}{dm} \quad (2.58)$$

El equilibrio de radiación es un concepto muy útil en medicina nuclear, pues esta área se caracteriza por la introducción de fuentes radiactivas en el cuerpo humano con fines diagnósticos o terapéuticos. En cualquier caso, la medida de la dosis absorbida en virtud del RE y la relación 2.58 depende especialmente del tamaño del objeto con respecto al alcance de la radiación.

### B) Equilibrio de partículas cargadas

Se dice que existe equilibrio de partículas cargadas (CPE) cuando por cada tipo de partícula y energía que entra en el volumen  $v$  hay una secuencia espacialmente recíproca, es decir, el mismo tipo de partícula y energía saliendo de  $v$ . En esta situación, se cumple la segunda condición de las relaciones 2.56, pero no necesariamente la primera. Es evidente que si existe RE, también hay CPE.

Sea la misma distribución de la Fig. 2.21, ahora la condición exigida para  $d$  solo se tiene que cumplir para el caso de las partículas cargadas, es decir,  $d$  es el alcance máximo de las cargas primarias que genera la radiación ionizante indirecta. En ese caso solo habrá CPE respecto del haz primario de partículas cargadas y la energía impartida media resulta en:

$$\bar{\epsilon} = (\bar{R}_i)_u - (\bar{R}_o)_u + \sum \bar{Q} \quad (2.59)$$

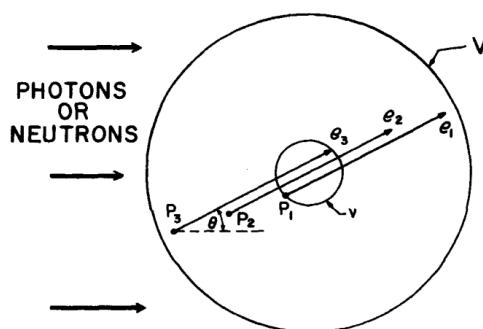


Figura 2.22: El volumen  $V$  incluye un volumen más pequeño  $v$  y está siendo irradiado uniformemente. La separación mínima entre ambos volúmenes es mayor que el alcance máximo de las partículas cargadas (Attix, 2004).

<sup>§§</sup>En este análisis se excluye la energía impartida por los neutrinos, porque es despreciable.

A modo de ejemplo, tómesese el caso de la Fig. 2.22. Como simplificación, las trayectorias de las partículas cargadas poseen el mismo ángulo con respecto al haz primario de fotones/neutrones. Supóngase que la partícula  $e_1$  se genera en  $P_1$  y cruza  $v$  llevándose dos tercios de su energía cinética original. Una interacción idéntica ocurre en  $P_2$  dando lugar a  $e_2$  que ingresa en  $v$  con dos tercios de su energía original y lo abandona con un tercio de la misma. Asimismo, tiene lugar una tercera interacción en  $P_3$  con  $e_3$  que entra con un tercio de su energía cinética y la deposita toda en  $v$ . En el límite no estocástico, existe CPE y la energía total depositada por las tres partículas es igual a la que solo  $e_1$  hubiera impartido si su trayectoria hubiese terminado dentro de  $v$ .

Si se sustituye la Ec. 2.59 en la Ec. 2.44, asumiendo el límite no estocástico para esta última ecuación, se tiene que:

$$\bar{\epsilon}_{tr}^n = \bar{\epsilon} + (\bar{R}_o)_u - (\bar{R}_o)_u^{nr} - \bar{R}_u^r \quad (2.60)$$

Se puede asumir, además, que cualquier interacción radiativa de una partícula cargada, luego de dejar  $v$ , tiene una interacción recíproca dentro de  $v$ . En ese caso:

$$(\bar{R}_o)_u = (\bar{R}_o)_u^{nr} + \bar{R}_u^r \quad (2.61)$$

$$\Rightarrow \bar{\epsilon}_{tr}^n = \bar{\epsilon} \quad (2.62)$$

Finalmente, reduciendo esta última igualdad a un volumen infinitesimal  $dv$ , se obtiene que:

$$\frac{d\bar{\epsilon}}{dm} = \frac{d\bar{\epsilon}_{tr}^n}{dm} \Rightarrow D \stackrel{CPE}{=} K_c \quad (2.63)$$

Esta relación es muy importante y vincula una magnitud medible como la dosis absorbida con una magnitud que se puede calcular como el kerma de colisión. Usando las igualdades 2.52 y 2.53, se tienen las relaciones respectivas para los casos monoenergético y espectral:

$$D_m \stackrel{CPE}{=} (K_c)_m = \Psi_m \left( \frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_m \quad (2.64)$$

$$D_m \stackrel{CPE}{=} (K_c)_m = \int_0^{E_{max}} E \Phi_m(E) \left( \frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{E,m} dE \quad (2.65)$$

Estas expresiones son los pilares fundamentales de la dosimetría de fotones y tiene una enorme relevancia en el área de radioterapia.

### C) Equilibrio parcial de partículas cargadas

A medida que la energía de las partículas sin carga aumenta, el alcance de las partículas secundarias generadas crece en mayor medida que el de la radiación primaria y, por lo tanto, se pierde la condición de CPE. En este caso, la dosis absorbida y el kerma de colisión ya no son equivalentes.

Sin embargo, se puede decir que existe equilibrio parcial de partículas cargadas (PCPE), también conocido como equilibrio transitorio (TCPE), para todos los puntos de una cierta región en la que  $D$  es proporcional a  $K_c$ .

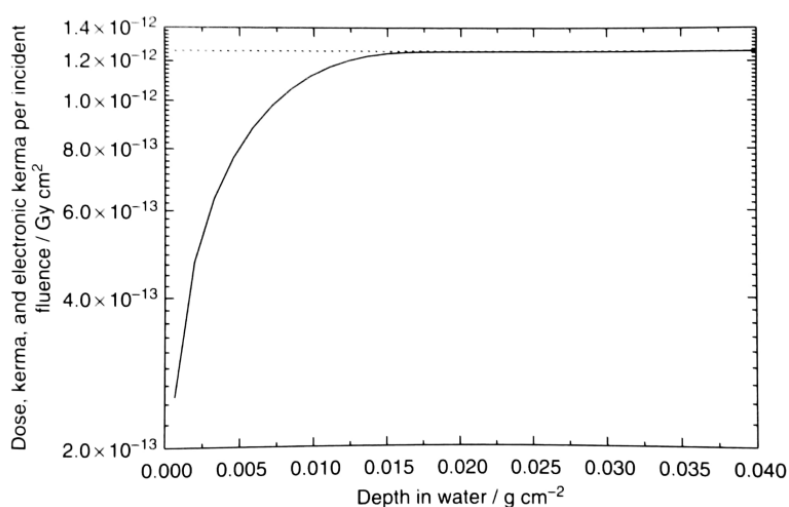


Figura 2.23: Simulación con Monte Carlo para un haz de fotones de 250 KeV incidiendo en un fantoma o maniquí de agua. Se representan kerma y kerma de colisión (línea punteada), y dosis absorbida (línea continua) por unidad de fluencia en función de la profundidad del medio (Andreo et al., 2017).

Con una sencilla simulación con Monte Carlo, se puede visualizar este hecho. Sea un haz de fotones monoenergético de 250 KeV que incide sobre agua. Representando la dosis absorbida, el kerma y el kerma de colisión en función de la profundidad del medio, se obtiene la Fig. 2.23.

Como puede observarse, a una corta distancia ( $\sim 0,04$  cm) se alcanza el máximo de dosis y la equivalencia entre esta y el kerma. A esa región de crecimiento hasta que alcanza el máximo se le conoce como "build up" (léase como zona de no equilibrio). Esta equivalencia y el CPE se deben a que las pérdidas radiativas ( $\sim 0,07\%$ ) y la atenuación de los fotones ( $\sim 0,03\%$ ) en comparación con el alcance de los electrones secundarios son despreciables.

Por otra parte, para fotones de 25 MeV el panorama es muy distinto (Fig. 2.24). En este caso, las pérdidas radiativas ya no son despreciables ( $\sim 9\%$ ) y la atenuación de los fotones se vuelve relevante ( $\sim 15\%$ ). Debido a esto, el CPE nunca se alcanza completamente (de ahí el término "parcial").

De la Fig. 2.24, a partir de una profundidad  $R_{max}$ , que es la máxima distancia que pueden



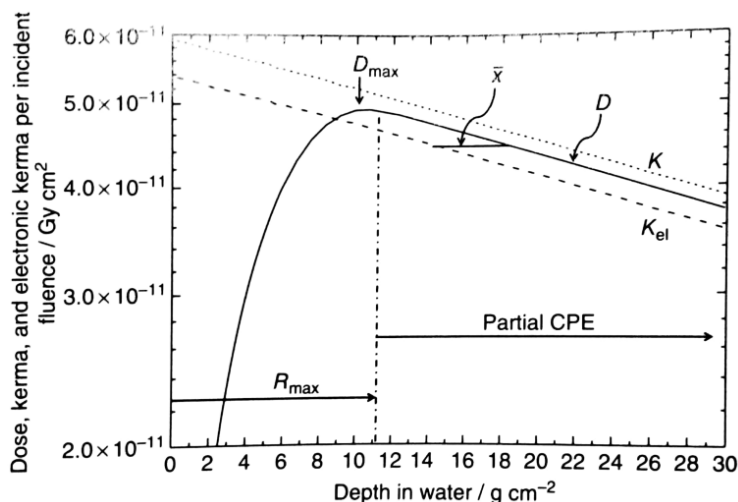


Figura 2.24: Simulación con Monte Carlo para un haz de fotones de 25 MeV incidiendo en un fantoma o maniquí de agua.  $D_{max}$  es la dosis máxima que ocurre para una profundidad  $R < R_{max}$  y  $K_{el}$  es el kerma de colisión. A partir de  $R_{max}$  se tiene equilibrio parcial de partículas cargadas (Andreo et al., 2017).

penetrar las cargas secundarias en la dirección de incidencia, las curvas de  $D$  y  $K_c$  se vuelven paralelas. Así, la dosis absorbida es proporcional al kerma de colisión y se puede escribir como:

$$D \stackrel{PCPE}{=} K_c \exp^{\mu_{eff}\bar{x}} \approx K_c(1 + \mu_{eff}\bar{x}) \quad (2.66)$$

donde  $\mu_{eff}$  se llama coeficiente de atenuación efectivo y es la pendiente común a  $D$ ,  $K$  y  $K_c$ , y  $\bar{x}$  es la distancia media del punto de origen de las partículas secundarias y el punto donde se deposita la energía.

Si bien la condición de PCPE permite relacionar la dosis absorbida con el kerma de colisión, en estas circunstancias es necesario conocer  $\mu_{eff}$  y  $\bar{x}$  para cada caso, lo que no resulta trivial y dificulta la aplicabilidad de la relación 2.66.

### 2.2.5 Dosimetría y teoría de cavidades

La dosimetría es la medida de la dosis o de las magnitudes vinculadas a la interacción entre la materia y la radiación ionizante. Para ello se utiliza un dosímetro que aporta una lectura en función de la dosis absorbida por su volumen activo. Si bien existen distintos principios para las medidas dosimétricas, la teoría de cavidades proporciona un planteamiento sencillo y práctico para la obtención de la dosis en un medio.

El detector dosimétrico puede asumirse como una cavidad en el seno de un material uniforme (Fig. 2.25). Sea un volumen rodeado de un medio  $m$  lleno de un gas  $g$  que es sensible a una cierta

## 2. ASPECTOS GENERALES DE LA RADIACIÓN

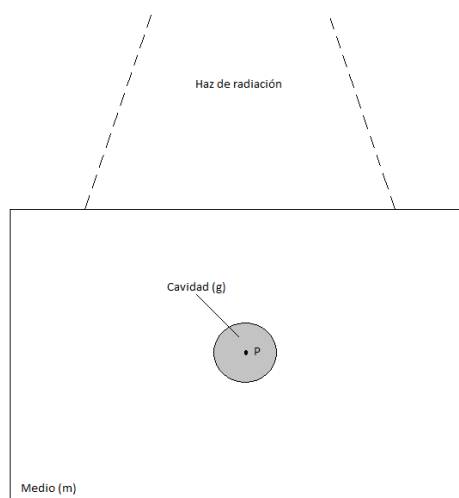


Figura 2.25: Esquema de cavidad en un medio.

radiación ionizante con una calidad  $Q^{***}$ . La idea básica del dosímetro es recoger en la cavidad, a la que se aplica un campo eléctrico, las partículas cargadas puestas en movimiento en el medio y relacionar su lectura con la dosis absorbida en el punto  $P$  en ausencia de la cavidad. En otras palabras, se busca relacionar  $D_m$  y  $D_g$ , tal que:

$$D_{m,Q} = f_Q D_{g,Q} \quad (2.67)$$

donde  $f_Q$  es el factor que relaciona ambas medidas. Si se asume CPE, la dosis absorbida por el medio debida a fotones se puede escribir según las Ecs. 2.64 y 2.65.

En el caso de partículas cargadas con energía cinética  $T$ , las expresiones correspondientes son:

$$D_m \stackrel{\delta-eq}{=} \Phi_m \left( \frac{S_c}{\rho} \right)_m \quad (2.68)$$

$$D_m \stackrel{\delta-eq}{=} \int_0^{E_{max}} \Phi_m(E) \left( \frac{S_c}{\rho} \right)_{E,m} dE \quad (2.69)$$

donde  $\delta - eq$  hace referencia al equilibrio de rayos  $\delta$ , que existe siempre que haya CPE.

Ahora bien, es evidente que el tamaño de la cavidad influye en los recorridos de las partículas cargadas con respecto a lo que harían en el medio uniforme si no hubiera cavidad. En este sentido, Bragg (1910; 1912) y Gray (1929; 1936) consideran una cavidad pequeña en un medio uniforme, cuya densidad es similar a la del agua (Fig. 2.26), que no afecta a la fluencia de partículas cargadas que habría en el medio en ausencia de la cavidad. Dicha cavidad se considera pequeña

\*\*\*La calidad  $Q$  hace referencia al tipo de radiación ionizante del que se compone el haz.

en comparación con el alcance de los electrones. Además, la dosis absorbida en la cavidad se debe únicamente a las partículas cargadas que entran en ella y debe existir CPE cuando no hay cavidad en el medio<sup>†††</sup>. De este modo, la relación entre las dosis en el medio y la dosis en la cavidad para un haz monoenergético viene dada por:

$$\frac{D_m}{D_g} = \frac{\Phi_m (S_c/\rho)_m}{\Phi_g (S_c/\rho)_g} \quad (2.70)$$

Asumiendo que la fluencia no cambia por la presencia de la cavidad, se tiene que:

$$\frac{D_m}{D_g} = \frac{(S_c/\rho)_m}{(S_c/\rho)_g} = s_{m,g} \quad (2.71)$$

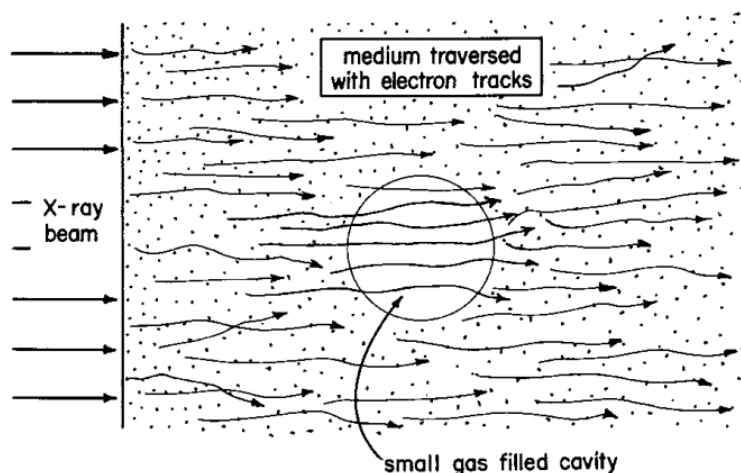


Figura 2.26: Cavidad de Bragg-Gray atravesada por electrones generados por un haz de fotones (Johns & Cunningham, 1974).

A esta expresión se le llama relación de poderes de frenado. No obstante, dicha expresión no es válida en la práctica, pues los electrones puestos en movimiento por el haz de fotones abarcan un amplio rango energético, de modo que, de acuerdo con la ICRU (1984a) y a partir de la Ec. 2.69, el ratio de los poderes de frenado se puede escribir como:

$$\frac{D_m}{D_g} = s_{m,g}^{BG} = \frac{\int_0^{E_{max}} \Phi_m(E) (S_c/\rho)_m dE}{\int_0^{E_{max}} \Phi_g(E) (S_c/\rho)_g dE} \quad (2.72)$$

<sup>†††</sup>Esta condición se mantiene por tradición, pues en la época de Gray era necesaria para evaluar el espectro de fluencia de los electrones. Sin embargo, varios autores han señalado que la condición de CPE no es estrictamente necesaria, pues en la actualidad se dispone de poder de cálculo suficiente que permite prescindir de ella (Attix, 2004; Andreo et al., 2017).

## 2. ASPECTOS GENERALES DE LA RADIACIÓN

---

donde  $\Phi(E)$  no incluye rayos  $\delta$  ni las cargas puestas en movimiento por estos. A esta relación se le conoce como ratio de poderes de frenado de Bragg-Gray (de ahí el superíndice).

Por otro lado, las relaciones 2.68 y 2.69 asumen que todos los electrones depositan su energía localmente o que hay equilibrio de rayos  $\delta$ . Sin embargo, en los detectores diseñados para radioterapia, estas suposiciones no son válidas y las diferencias entre energías pueden ser sustanciales. Teniendo en cuenta esto, Spencer y Attix (1955) no distinguen entre los niveles de electrones generados que entran en la cavidad e introducen una energía de corte  $\Delta$  relacionada con el tamaño de la misma. Para energías mayores que  $\Delta$ , los electrones atraviesan la cavidad mientras que los que están por debajo de esa energía son tratados localmente. Para detectores usados en radioterapia,  $\Delta \sim 10 - 15$  KeV y las diferencias pueden llegar a ser de un 20% con respecto a Bragg-Gray.

Finalmente, existen otras teorías cuando la cavidad no es pequeña en comparación con el alcance de los electrones. Para cavidades grandes, las dosis se pueden relacionar, en condiciones de PCPE, a través de los coeficientes de atenuación del medio y de la cavidad (Andreo et al., 2017), mientras que para cavidades intermedias, léase el caso general y el resto como casos límites, Burlin (1966) desarrolló una teoría en la que las dosis se pueden vincular de acuerdo con una combinación lineal de coeficientes de atenuación de fotones y poderes de frenado de cargas, tanto en el medio como en la cavidad.

# 3

## ASPECTOS GENERALES DE LA RADIOTERAPIA

La radioterapia (RT) es una técnica terapéutica usada en los tratamientos de ciertas patologías, principalmente de tejidos neoplásicos malignos. A día de hoy sigue siendo una de las técnicas más efectivas contra el cáncer, al punto de continuar investigándose y desarrollándose, y se estima que más de la mitad de los pacientes con esta dolencia pasará alguna vez por sesiones de RT (Delaney et al., 2005). Grosso modo consiste en el uso de haces de radiación ionizante, generada por fuentes radiactivas o aceleradores lineales, para irradiar el tejido enfermo y eliminar de esta forma las células malignas que ocasionan la patología. En tanto los cánceres suelen alojarse en órganos y tejidos sanos, la RT es un tratamiento que busca siempre un compromiso entre los beneficios de la eliminación de dichas células y la minimización de los posibles daños y complicaciones en los tejidos sanos circundantes, por lo que la aplicación de esta técnica debe llevar siempre aparejada si no la curación de la enfermedad, al menos su contención y una buena calidad de vida para los pacientes que se someten a ella.

En este capítulo se abordan características generales de esta terapia, como la planificación de la dosis y errores que se derivan de su aplicación, y propiedades radiobiológicas, entre otros temas, que serán necesarios para la comprensión de las técnicas que busca analizar este trabajo.

### 3.1 Modelo lineal-cuadrático

Como se vio en el capítulo previo, la radiación ionizante, tanto directa como indirecta, tiende a depositar energía a través de las partículas cargadas puestas en movimiento en el medio con el que interactúa. Las propiedades terapéuticas de la radiación se basan precisamente en el aprovechamiento de esta deposición para provocar daños irreversibles en el tejido tumoral, más concretamente en su ADN, y, en última instancia, tratar de controlar la patología.

### 3. ASPECTOS GENERALES DE LA RADIOTERAPIA

Las moléculas de ADN pueden ser irradiadas de forma directa, cuando las partículas cargadas inciden directamente sobre ellas, o de forma indirecta, cuando las cargas generan radicales libres en el medio circundante, generalmente agua, y son estos los que inciden sobre el ADN. Este último caso es el más frecuente y el más eficiente a la hora de generar daños en las células tumorales.

Las lesiones producidas en el ADN pueden deberse a un daño en alguna base molecular, a la rotura de una única cadena o a la de las dos cadenas. A diferencia de los dos primeros daños, la doble rotura presenta dos posibles escenarios a posteriori: reparación completa o incompleta de la cadena. En el caso de que la reparación sea incompleta y haya un mal apareamiento entre las cadenas, se pueden producir alteraciones cromosómicas con efectos negativos en la división y supervivencia celular, lo que resulta ventajoso desde la RT (Lemoigne & Caner, 2007).

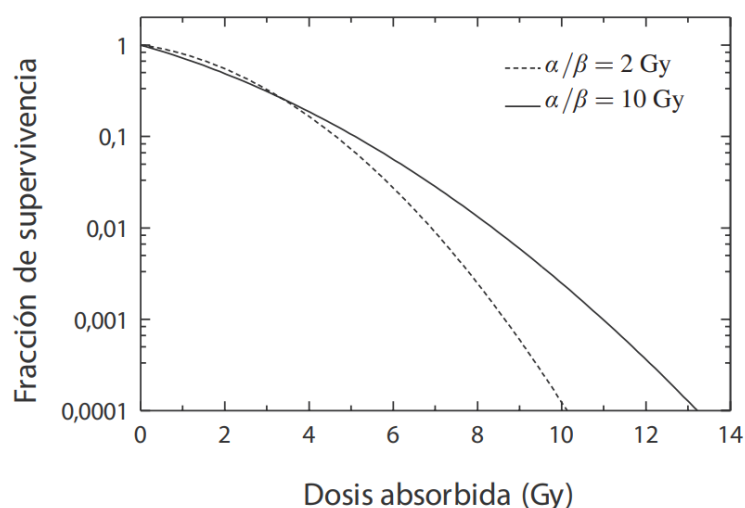


Figura 3.1: Curvas de supervivencia según el modelo LQ para tejidos sanos con respuesta temprana y tumores ( $\alpha/\beta = 10$  Gy), y tejidos con respuesta a largo plazo ( $\alpha/\beta = 2$  Gy) (SEFM, 2016).

En base a la supervivencia celular ( $SF$ ), se introduce el fraccionamiento de la dosis necesaria para el tratamiento de un tumor con RT. La  $SF$  se define en radiobiología como la fracción de células clonogénicas (que tienen capacidad de formar colonias) que persisten luego de ser irradiadas con respecto a células sin irradiar. Se observa que a medida que aumenta la dosis entregada, la  $SF$  disminuye exponencialmente siguiendo una distribución de Poisson.

Existen varios modelos matemáticos para reproducir las curvas de supervivencia experimentales, ya sea considerando blancos únicos e impactos simples o bien blancos celulares complejos con múltiples impactos (véase, por ejemplo, Chang et al. (2014)), pero el modelo lineal-cuadrático (LQ) sigue siendo, sin duda, el que tiene mayor consenso por su sencillez y predicción cuantitativa (Dale, 1985; Fowler, 1989; Brenner, 2008). La fracción de supervivencia, según el modelo LQ, en función de la dosis absorbida viene descrita por:

$$SF(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (3.1)$$

donde  $\alpha$  y  $\beta$  son los parámetros de ajuste de la función. Representando  $SF$  frente a la dosis total absorbida  $D$  en escala semilogarítmica, se tienen curvas como las de la Fig. 3.1. Para valores bajos de  $\alpha/\beta$ , que corresponde a efectos tardíos en tejidos sanos o también llamados tejidos de "alta reparación", la curvatura es más pronunciada que en el caso de valores altos, como ocurre con los tumores y efectos tempranos en células sanas o tejidos de "baja reparación". En el primer caso domina el término cuadrático, por lo que a bajas dosis la curvatura es más acusada, mientras que en el segundo el término lineal es más relevante y, en el mismo rango de dosis, la pendiente es mayor.

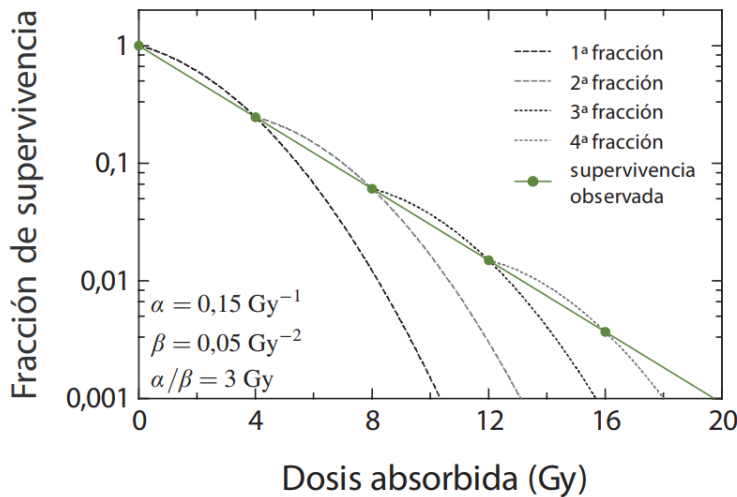


Figura 3.2: Curvas de supervivencia con fraccionamiento según el modelo LQ cuando se entregan 4 Gy por fracción. La línea continua es la curva de supervivencia efectiva en todo el proceso (SEFM, 2016).

Al aplicar la dosis total en fracciones de la misma, se consigue mejorar la respuesta de los tejidos normales, permitiendo la regeneración de sus células y, al mismo tiempo, aumentar el daño en el tumor, pues las células hipóxicas pueden volver a oxigenarse y entrar en su fase más radiosensible (Joiner & van der Kogel, 2009). No obstante, si el tratamiento es muy largo, las células neoplásicas se pueden repoblar, de modo que es necesario encontrar un equilibrio entre la dosis por fracción que se prescribe y el tiempo total del tratamiento.

Siguiendo este esquema fraccionado con una dosis fija por fracción, la relación 3.1 se puede escribir como:

$$SF(n, d) = [SF(d)]^n = e^{-\alpha nd - \beta nd^2} \quad (3.2)$$

donde  $n$  es el número de fracciones y  $d$  la dosis absorbida por fracción. Nótese que esta expresión solo es válida bajo la suposición de que las células que sobreviven son iguales a las originales y

que, por lo tanto, las SF son las mismas para cada fracción. En la Fig. 3.2 se puede observar la influencia del fraccionamiento de la dosis en la SF. Cabe destacar que, para conseguir el mismo efecto en la supervivencia, es necesario entregar más dosis en el esquema fraccionado que en el caso de una única fracción.

Finalmente, el éxito del modelo LQ se debe a que permite calcular de forma sencilla la dosis efectiva de un tratamiento para distintos esquemas de fraccionamiento, lo que resulta práctico en el marco clínico, y proporciona una herramienta de corrección de la dosis en caso necesario a través de la dosis biológica equivalente (BED)\*.

## 3.2 Control tumoral y complicaciones

Como ya se mencionó, la radioterapia busca irradiar el tumor, según un determinado esquema de fraccionamiento y una dosis prescrita, minimizando su contribución en los tejidos sanos circundantes. En otras palabras, la RT tiene como objetivo alcanzar una relación de compromiso entre el control de la enfermedad y los efectos adversos que se pueden generar en órganos sanos.

En este contexto se busca un vínculo entre la dosis entregada y el potencial efecto que puede provocar en un tejido. A esta relación se le conoce como dosis-respuesta y puede obtenerse a partir de modelos teóricos o de ensayos clínicos o experimentales. Si bien las curvas de SF introducidas en el apartado anterior pueden considerarse relaciones dosis-respuesta, estas suelen hacer referencia a efectos generales o conjunto de síntomas que se producen en un tejido.

Las relaciones de este tipo más relevantes son la probabilidad de control tumoral (TCP) y la probabilidad de complicaciones de tejido sano (NTCP). Ambas relaciones van de la mano y el compromiso entre estas curvas define la llamada ventana terapéutica.

La TCP viene caracterizada por una función sigmoidea que depende del número de fracciones del tratamiento, de la homogeneidad y tamaño del tumor, y de la radiosensibilidad de las células irradiadas. En la Fig. 3.3 se representan ejemplos de TCP en función de la dosis absorbida para distintos tipos de tumores según su respuesta a la radiación. Para tumores resistentes a la radiación la curva sigmoidea es muy poco pronunciada, por lo que un cambio sustancial en la dosis apenas supone un efecto en este tipo de células. Por el contrario, los tumores radiosensibles sufren efectos importantes con pequeñas variaciones de la dosis absorbida.

A partir de una estadística de Poisson, si el número promedio de células tumorales clonogénicas es  $N$  para una dosis total  $D$ , la TCP viene dada por:

$$TCP(D) = e^{-N(D)} \quad (3.3)$$

Usando el modelo LQ y tomando solo el término lineal de la Ec. 3.1,  $N$  se puede escribir como:

---

\*La dosis biológica equivalente o BED por sus siglas en inglés es la dosis absorbida necesaria para producir un efecto determinado en un tejido cuando se entrega la dosis en infinitas fracciones.



$$N(D) = N_0 e^{-\alpha D} \quad (3.4)$$

A partir de esta ecuación, se observa la dependencia de la TCP con el tamaño del tumor por medio de  $N_0$  y con la radiosensibilidad a través de  $\alpha$ . Sin embargo, en este esquema no hay relación con el fraccionamiento de la dosis ni con la proliferación de las células tumorales debido a la duración del tratamiento. Estos y otros efectos basados en características mecanicistas se pueden introducir en el modelo<sup>†</sup>, pero tienden a hacerlo más complejo y no simplifican los tiempos clínicos, por lo que en la práctica se toman modelos empíricos bastante flexibles que se ajusten a las curvas de TCP. Uno de estos modelos es el logístico.

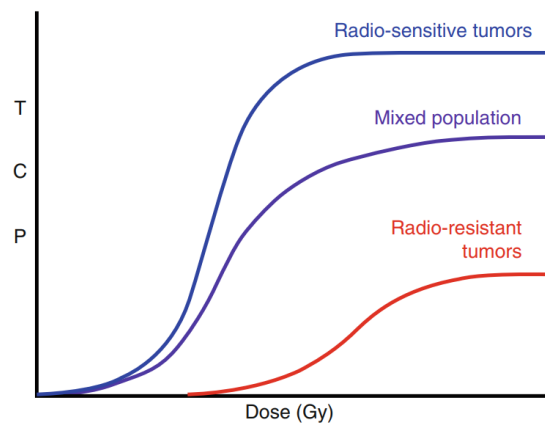


Figura 3.3: Curvas de TCP para tumores radiosensibles, mezcla de tumores y tumores radorresistentes (Chang et al., 2014).

Una forma de caracterizar las curvas de TCP es mediante el parámetro  $\gamma$  que relaciona el cambio absoluto en la probabilidad de respuesta con respecto a un cambio relativo en la dosis. En otras palabras,  $\gamma$  está asociado a la pendiente de la curva en un punto determinado de la siguiente forma:

$$\gamma = D \frac{\Delta TCP}{\Delta D} \quad (3.5)$$

Tomando este parámetro y la dosis que genera un 50% de TCP como referencia, el modelo logístico se puede expresar según:

$$TCP(D) = \frac{1}{1 + \left(\frac{D_{50}}{D}\right)^{4\gamma}} \quad (3.6)$$

En la Fig. 3.4 se representa una comparación entre ambos modelos, siendo evidente las discrepancias a baja y alta probabilidad de control tumoral.

<sup>†</sup>Para más información sobre estos modelos teóricos, véase Källman et al. (1992) o Chang et al. (2014).

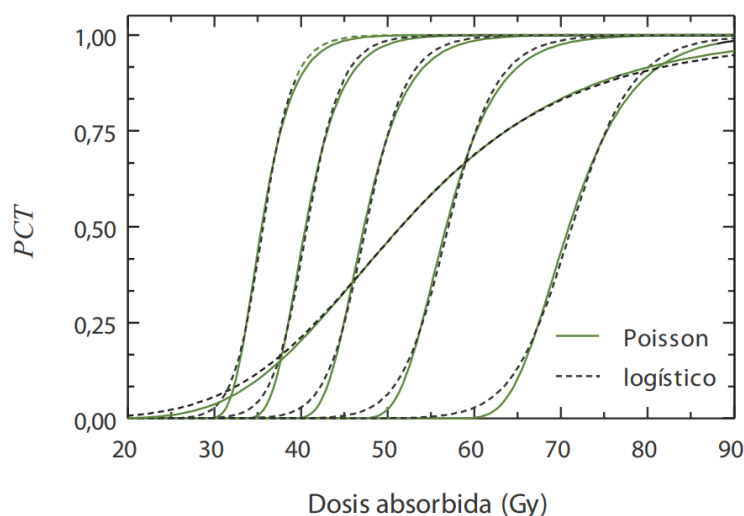


Figura 3.4: Comparación entre los modelos de Poisson y logístico para la TCP para distintos valores de  $\alpha$ . Se aprecian las diferencias entre ambos modelos en las zonas de alta y baja probabilidad de control tumoral (SEFM, 2016).

Por otra parte, la NTCP es la probabilidad de que existan complicaciones en los tejidos sanos. Si bien para los tumores se puede aplicar el modelo mecanicista, para las células sanas no es tan evidente una interpretación de este tipo. Esto se debe a que las estructuras sanas están conformada generalmente por células complejas que responderán de distinta manera a la radiación. No obstante, existen varios modelos para la NTCP y en determinadas circunstancias se puede aplicar el modelo de Poisson para obtener una estimación en primera aproximación (SEFM, 2016).

En ese caso, se esperaría una curva similar a la TCP desplazada a dosis más altas, pues las células tumorales son, por lo general, más radiosensibles (Fig. 3.5). Para dosis muy altas se puede alcanzar el 100% de control en el tumor en detrimento de los tejidos sanos, mientras que para dosis muy bajas no habría complicaciones, pero no se controlaría el tumor. En este sentido, se busca un compromiso entre ambas curvas, maximizando la TCP y minimizando la NTCP, de modo que controle la enfermedad sin dañar zonas sanas del organismo. A esta región de control sin complicaciones se le conoce como ventana terapéutica y viene dada por la curva punteada que se representa en la Fig. 3.5. En RT los valores típicos son  $TCP \geq 0,50$  y  $NTCP \leq 0,05$ .

Finalmente, como ya se mencionó, cada conjunto de células tumorales y sanas posee su curva de TCP y NTCP, respectivamente, por lo que para el primer grupo existe una dosis mínima dentro de la ventana terapéutica que posibilita el control de la enfermedad y para el segundo un nivel de tolerancia en la dosis con muy baja probabilidad de que se produzca toxicidad. Este hecho es crucial en la radioterapia y es el *leit motiv* de su uso en el tratamiento de tumores.

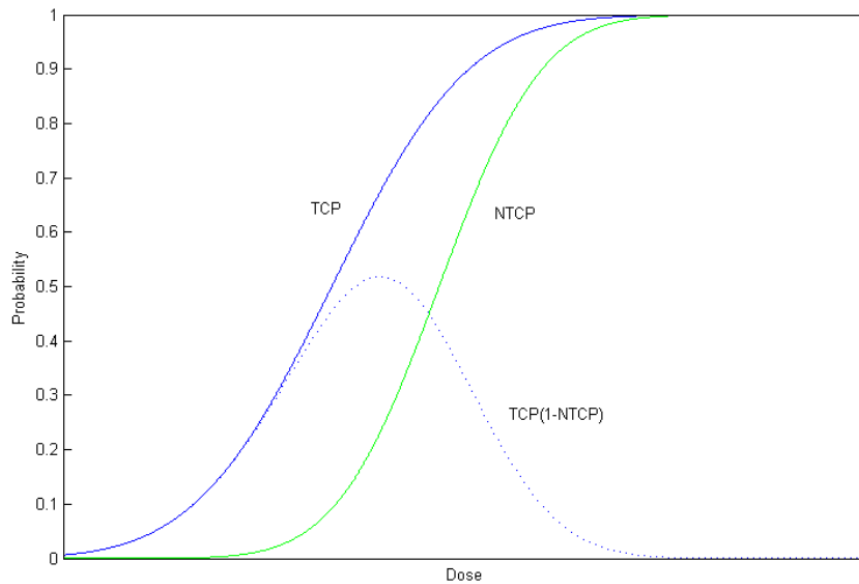


Figura 3.5: Curvas de TCP y NTCP. La línea punteada se corresponde con la ventana terapéutica que brinda la probabilidad de control tumoral sin complicaciones en los tejidos sanos (Kroos, 2014).

### 3.3 Radioterapia externa

La RT se puede dividir en dos ramas: radioterapia externa o teleterapia y braquiterapia. La segunda utiliza fuentes radiactivas en contacto o en las cercanías de los tumores y se aplica para determinados casos clínicos, mientras que la primera utiliza haces de radiación alejados del blanco a tratar. Si bien en RT en general se puede hacer uso de radiación ionizante de todo tipo (fotones, electrones, protones y otros hadrones pesados, etc.), en este trabajo solo se estudió el caso de RT externa (EBRT) de fotones.

El desarrollo de la radioterapia ha estado íntimamente ligado al avance del poder computacional y la evolución de las técnicas imagenológicas que la acompañan. Desde la intuición, pasando por placas radiográficas bidimensionales, hasta las técnicas en 3D guiadas por imágenes y con modulación de haces, la RT se ha convertido en una de las formas más eficaces y precisas a la hora de combatir el cáncer. Este nivel de precisión se ha conseguido no solo con la innovación y puesta en funcionamiento de generadores de radiación más modernos, sino también con la incorporación de nuevas técnicas de imágenes, accesorios de inmovilización y simulaciones numéricas del tratamiento y el paciente, entre otras tantas innovaciones, que se centran principalmente en el balance entre la TCP y la NTCP.

#### 3.3.1 Radioterapia conformada en 3D

La radioterapia conformada en 3D (3D-CRT) es una forma de radioterapia basada en la información anatómica tridimensional que utiliza distribuciones de dosis que se ajustan lo mejor posible al volumen que se quiere tratar, manteniendo siempre el criterio de la ventana terapéutica.

En vista de la necesidad de definir sin ambigüedad dosis prescritas y volúmenes blancos, los informes ICRU 50 (1993) e ICRU 62 (1999) especifican estos y otros parámetros necesarios para la RT. De acuerdo con estos informes, se definen los siguientes volúmenes:

- *Gross Tumor Volume (GTV)*: volumen grueso palpable o visible de la enfermedad cuya extensión y localización pueden ser determinadas.
- *Clinical Target Volume (CTV)*: volumen de tejido que incluye al GTV y/o la enfermedad subclínica microscópica.
- *Internal Target Volume (ITV)*: volumen que engloba al CTV y al margen interno que tiene en cuenta los movimientos fisiológicos y variaciones en tamaño, forma y posición del CTV.
- *Planning Target Volume (PTV)*: volumen de tratamiento basado en la geometría de los haces y que asegura la entrega de la dosis prescrita al CTV.
- *Planning Organ at Risk Volume (PRV)*: volumen análogo al PTV para los órganos de riesgo que incluye el margen asociado a los movimientos y las incertidumbres.

En la Fig. 3.6 se presentan varios escenarios que modifican la extensión de estos volúmenes. Quizás lo más relevante de dicho esquema es que la definición del PTV, y por ende del tratamiento, es muy dependiente de los órganos de riesgo (OAR) en torno a la enfermedad: si el OAR se halla muy cerca de la misma, el PTV se tiene que reducir en detrimento del CTV y la probabilidad de control tumoral disminuirá. Sin embargo, no todos los OAR son iguales y en algunos casos el margen del PTV se puede aumentar aún irradiando estructuras críticas. Es el caso de los llamados órganos en paralelo (p. ej. pulmones), cuyo funcionamiento se puede entender, en analogía con un circuito eléctrico, como células operando en forma paralela. En este tipo de órganos no importa si el OAR es irradiado *per se*, sino el volumen relativo del mismo con una dosis absorbida por encima del nivel de tolerancia. El otro caso serían los órganos en serie (p. ej. médula), cuyo funcionamiento puede verse afectado de manera irreversible si se superan los límites de dosis independientemente del volumen irradiado.

Una vez se dispone de las imágenes del paciente (tomografía, resonancia magnética, PET, etc.), los radioterapeutas definen los volúmenes y prescriben las dosis teniendo en cuenta las tolerancias en los OAR, y los físicos médicos hacen el plan del paciente a través del sistema de planificación de tratamiento (TPS), que es una herramienta informática encargada de realizar los cálculos de las distribuciones de dosis que serán impartidas (en la Sec. 3.4 se detalla más al respecto).

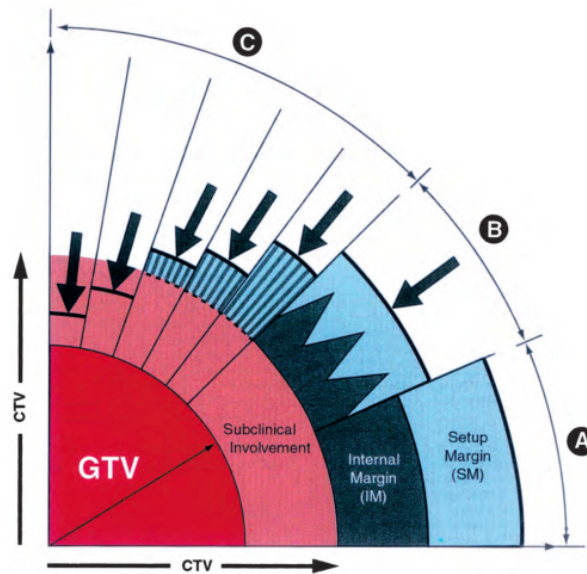


Figura 3.6: Esquema de los diferentes volúmenes (GTV, CTV, ITV y PTV) en distintas situaciones clínicas (A, B y C). En línea gruesa se marca el PTV. Los distintos escenarios están relacionados con la proximidad de los OAR al CTV, es decir, con el tamaño del PRV, lo que provoca que el PTV se vaya reduciendo (ICRU, 1999).

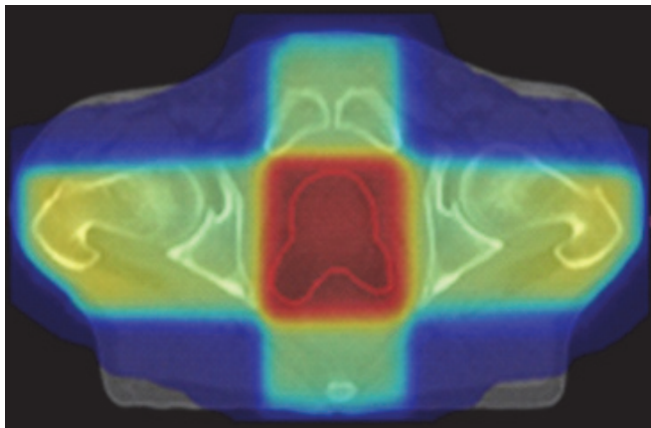


Figura 3.7: Distribución de dosis de una planificación en 3D-CRT en un corte transversal de una pelvis. Puede observarse el PTV (curva en rojo) cubriendo la próstata y las superficies de alta dosis (rojo), dosis intermedia (amarillo) y baja dosis (azul). A esta técnica se le conoce coloquialmente como "caja" (Vanneste et al., 2016).

En la Fig. 3.7 se pueden observar las distribuciones de dosis de una planificación de 3D-CRT para un cáncer de próstata. Los colores corresponden al mapa de isodosis. La geometría y disposición de los haces se realiza de tal manera que la dosis sea la mínima posible en los OAR (vejiga, recto, cabezas femorales, etc.) y se cubra todo el PTV con la dosis prescrita. Cabe mencionar que este esquema se denomina planificación directa, es decir, se eligen campos y se

optimizan sus pesos para alcanzar una dosis en un determinado volumen, y luego se valora si el resultado se adapta a la calidad del tratamiento.

#### 3.3.2 Radioterapia de intensidad modulada

A diferencia de la 3D-CRT, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) utiliza haces con fluencias no uniformes para entregar altas dosis en el blanco y muy bajas dosis en los tejidos sanos. En este caso, los TPS dividen cada campo en pequeños haces o *beamlets* y optimiza sus intensidades y pesos (Fig. 3.8). La IMRT maneja un esquema de planificación inversa, en la que se ajustan los pesos e intensidades de cada *beamlet* para cumplir con las exigencias en las distribuciones de dosis predefinidas para el tratamiento. Existen varios métodos numéricos para realizar este cálculo que se pueden dividir en métodos analíticos e iterativos.

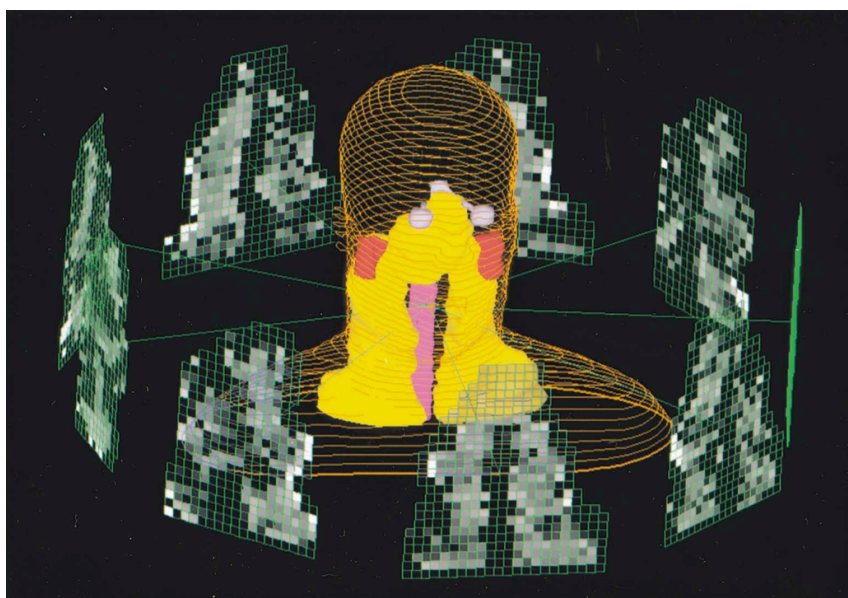


Figura 3.8: Esquema de planificación con IMRT de un tumor en cabeza y cuello. Puede observarse el PTV (amarillo), la médula espinal (rosado), las parótidas (rojo) y nueve campos con intensidad modulada (en niveles de gris los distintos valores de intensidad) (IMRT-CWG, 2001).

Al igual que la planificación directa, el algoritmo de la inversa necesita la imágenes del paciente, los volúmenes de tratamiento y OAR, y la prescripción de dosis. Sin embargo, para la optimización en IMRT, el algoritmo suele precisar la dosis máxima y mínima que recibirá el PTV, y las tolerancias de las estructuras críticas. En ocasiones es necesario también introducir otros parámetros relacionados con el haz, DVH objetivo o número de iteraciones.

La principal ventaja de la IMRT frente a la 3D-CRT es que al modular la intensidad de los distintos haces, la irradiación en los tejidos sanos se puede reducir significativamente manteniéndose lejos de los límites de tolerancia y se puede alcanzar una mayor cobertura en el PTV

(Lin et al., 2012; Gupta et al., 2012; Bakiu et al., 2013; Hu et al., 2016; Xu et al., 2017). Esto es importante en tumores cuya cercanía a los OAR limita las posibilidades de una buena TCP. Por contra, la IMRT demanda mucho tiempo en un servicio, ya sea por la propia planificación en sí (mayor poder computacional) o por los controles necesarios para garantizar la calidad del tratamiento. Otra desventaja frente a la 3D-CRT, y que justifica en buena medida la razón de esta tesis, es el costo que implica toda la tecnología vinculada a tratamientos con IMRT.

Una forma sintética de evaluar un plan realizado en RT es mediante los histogramas dosis-volumen (DVH) de cada estructura. En un DVH se representa el porcentaje de volumen de una estructura que recibe una dosis o porcentaje de dosis (Fig. 3.9) y permite no solo cuantificar las dosis en los volúmenes, sino resumir la distribución de dosis en cada uno de ellos. Los DVH resultan de mucha utilidad a la hora de comparar distintas planificaciones. En los siguientes capítulos se dará más detalles de estos histogramas.

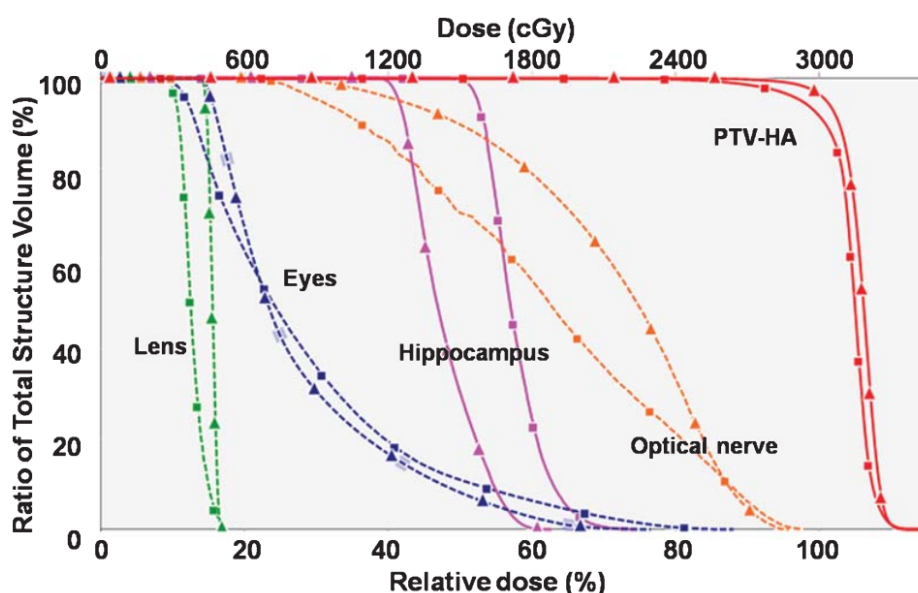


Figura 3.9: Histogramas dosis-volumen de una irradiación de cerebro entero con dos técnicas de RT: arcoterapia volumétrica o VMAT (triángulos) e IMRT de 7 campos (cuadrados). En el DVH se representa comparativamente el porcentaje de volumen en función de la dosis relativa (%) o dosis (cGy) que recibe tanto el PTV sin hipocampo (PTV-HA) como los OAR de la región anatómica tratada (cristalino, ojos, hipocampo y nervio óptico) (Li et al., 2016).

### 3.4 Sistema de planificación de tratamiento (TPS)

El TPS es el núcleo central de cálculo de las dosis en un servicio de radioterapia. Si bien se conocen las ecuaciones de transporte de la radiación desde finales del s. XIX de la mano de Ludwig Boltzmann, su resolución resulta muy compleja, incluso en modelos sencillos como el de Fokker-

Planck. De ahí la necesidad de algoritmos de cálculo que permitan predecir las distribuciones de dosis impartidas a un paciente.

Los primeros planificadores clínicos, como *The Programmed Console* para suma de campos y los algoritmos de Clarkson para campos irregulares, datan de las décadas de los 60 y 70. Con la irrupción de la tomografía computada en 1972, se produce un cambio revolucionario en la radioterapia y aparecen los primeros planificadores que incluyen corrección por densidades electrónicas a partir de tablas de medidas (algoritmo de Milan-Bentley). En los 80 aparecen los primeros algoritmos basados en la interacción materia-radiación (algoritmos de convolución/superposición), pero debido a que demandan un enorme poder de cálculo, surgen simplificaciones de los mismos denominados algoritmos *pencil beam*<sup>‡</sup>. En la década de los 90, el poder computacional permite utilizar los algoritmos de convolución/superposición y se desarrollan distintos TPS basados en simulaciones por Monte Carlo (MC) que permiten cálculos muy exactos de las dosis. En la actualidad, se busca incorporar directamente códigos de MC, tanto para fotones como electrones, pues sigue siendo el método más exacto para calcular la dosis absorbida por un medio.

El principal inconveniente de códigos de MC como GEANT4 o PENELOPE es que el tiempo de cálculo de geometrías complejas es inviable desde el punto de vista clínico, por lo que la estrategia pasa por reducir los tiempos de estas simulaciones. En ese sentido, se han ido desarrollando distintos algoritmos basados en MC (XVMC, VMC++, MMC o DPM) para que el TPS sea lo más exacto posible en tiempos de planificación razonables. Para más detalles de estos algoritmos y el desarrollo de los TPS, véase SEFM (2013).

Por otra parte, cuando se trata de sistemas de planificación, es importante evaluar el costo-beneficio del aumento en exactitud del algoritmo empleado. El costo viene dado por el tiempo de cálculo mientras que el beneficio se relaciona con la fracción entre la TCP y la NTCP. Existen pocos trabajos que vinculen estos aspectos, pero todos coinciden en que los principales inconvenientes a la hora de obtener las distribuciones de dosis se dan en las regiones del cuerpo con grandes diferencias en densidad (pulmón, cavidades aéreas, etc.), lo que tiene sentido si se tiene en cuenta el equilibrio de partículas cargadas y la forma de obtener la dosis (Miften et al., 2000; Ginestet et al., 2000; Kirsner et al., 2003). En cualquier caso, existen protocolos que recomiendan niveles de exactitud para los TPS como el TG-53 de la AAPM de Estados Unidos (Fraass et al., 1998) o el informe 15 de la NCS de Holanda (NCS, 2005).

### 3.5 Incertidumbres en radioterapia

Como todo proceso de medida y experimentación, y manejo de instrumentos y aparatos, la RT no está exenta de las incertidumbres asociadas al proceso en sí. En la Fig. 3.10 se representa un diagrama de flujo de un proceso de EBRT. Cada una de las etapas añade incertidumbres que hay que tener en cuenta a la hora de aplicar un tratamiento. La calidad del mismo viene determinada

---

<sup>‡</sup>Cualquiera de estos algoritmos asume que un haz de fotones colimado incidiendo en un medio se puede ver como un conjunto de haces más pequeños con forma de "lápiz".



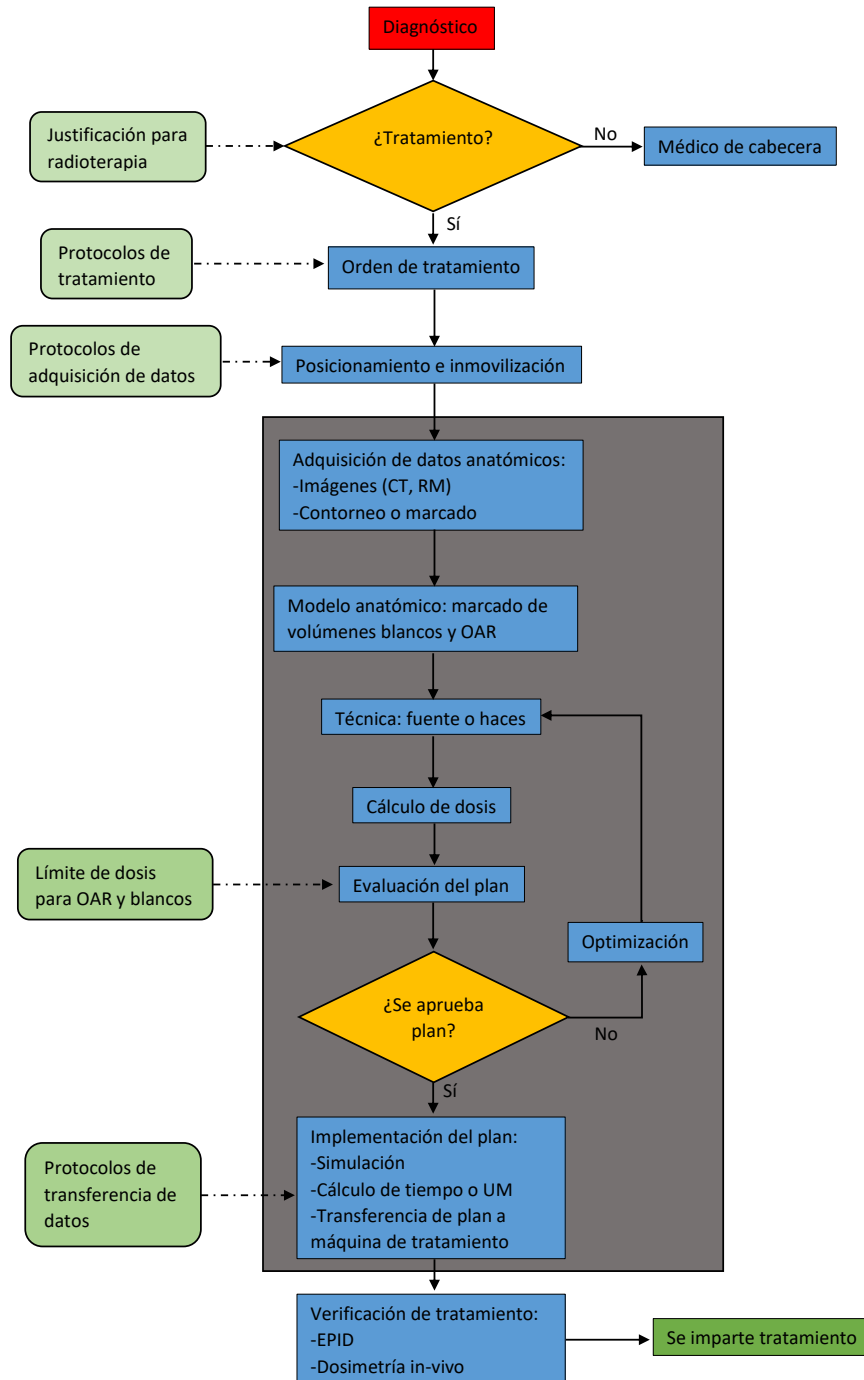


Figura 3.10: Diagrama de flujo en un proceso de radioterapia (adaptado de IAEA, 2016). El esquema empieza con el diagnóstico y termina con la impartición del tratamiento. La caja gris se corresponde con las etapas de planificación del tratamiento. Los elementos a la izquierda corresponden a guías o protocolos que forman parte del proceso.

### 3. ASPECTOS GENERALES DE LA RADIOTERAPIA

---

por la estimación y minimización, si es posible, de estas incertidumbres, lo que además permite establecer las limitaciones del sistema usado. Con la incorporación de nuevas modalidades de EBRT, aparatos más sofisticados y precisos, e instrumentos de control de calidad, este hecho es aún más acuciante. Por otro lado, un hecho que ha disminuido la carga en este aspecto y los errores y su propagación es la incorporación de los sistemas computacionales de gestión, como ARIA de la empresa Varian o MOSAIQ de Elekta, entre otros, que contribuyen a controlar el flujo y detectar posibles fallos en la transferencia de información de un paso a otro del diagrama.

Evidentemente, la situación clínica y tecnológica difiere enormemente entre países e incluso dentro de un mismo país, por lo que no es sencillo fijar un nivel de exactitud estándar. Históricamente, la ICRU ha ido estableciendo en distintos informes (ICRU, 1993, 1999, 2004, 2007), a modo de compromiso, tres niveles que se resumen en su informe 83 (ICRU, 2010):

- Nivel 1: Técnicas básicas. Es el mínimo necesario para que cualquier centro de RT pueda operar. Incluye tratamientos sencillos en los que se necesita conocer la dosis absorbida en el punto ICRU<sup>§</sup> y a lo largo del eje central del campo de radiación.
- Nivel 2: Técnicas avanzadas. En este caso, todos los tratamientos llevados a cabo cuentan con dosimetría computacional e imagenología tridimensional. Además, el centro posee un plan integral de controles de calidad para asegurar una entrega de la dosis muy precisa.
- Nivel 3: Técnicas en investigación y desarrollo. Incluye el desarrollo de nuevas técnicas para las que aún no hay criterios establecidos.

De acuerdo con el documento 86 de la ICRP (2000), para instituciones con una práctica clínica de alto nivel, la incertidumbre global es 5,9% dentro de una desviación estándar. Esta incertidumbre incluye tanto los errores tipo A como los tipo B y está vinculada a las siguientes etapas: dosis de referencia (protocolos y procedimiento experimental), dosimetría relativa (factores de campo, modulación del haz, etc.), dosis en el paciente (TPS, transferencia agua-tejido, etc.) y entrega de la dosis (reproducibilidad del *setup* del haz y paciente, movimiento de órganos, etc.). Si se excluye la etapa de protocolos con el fin de tener una comparación intercentros, la incertidumbre se reduce a un 5%, que es un valor que históricamente se ha manejado como una referencia general. No obstante, la estimación de incertidumbres es bastante peliaguda y requiere de un análisis más cuidadoso. Jacob van Dyk determinó que en la mayoría de los casos no es posible alcanzar el 5% y que en la práctica los valores pueden llegar hasta el 10% en el peor de las situaciones (van Dyk, 1999, 2012). Además, argumenta que, más que hablar de un nivel de exactitud e incertidumbre global para la EBRT, es necesario que cada institución lleve a cabo sus propias estimaciones en los procesos de principio a fin, siempre bajo el criterio que recomienda el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA): *AAARA (as accurately as reasonably achievable)* o tan exacto como sea posible, en este caso, desde el punto de vista técnico y biológico.

---

<sup>§</sup>La referencia ICRU es un punto dentro del PTV en el que la dosis es relevante y representativa de todo el PTV, y se puede calcular con exactitud (ICRU, 1993).

Por otra parte, en Thwaites et al. (2005) se habla de una incertidumbre geométrica de 5 mm asociada a todo el equipamiento y 8-10 mm para todo el proceso de EBRT<sup>¶</sup>.

Además de los ya citados, existe una amplia variedad de artículos, informes técnicos de organismos internacionales (OIEA, AAPM, ICRP, etc.) y trabajos de centros clínicos dedicados a analizar y determinar las incertidumbres en cada una de las etapas de un proceso de EBRT. Sin embargo, conviene hacer hincapié en la etapa de planificación y cálculo de dosis. Como se mencionó, el PTV es el volumen de planificación que asegura la entrega de la dosis al CTV. Esta seguridad se basa en los márgenes que se añaden al CTV y que tienen en cuenta las incertidumbres sistemáticas y estadísticas intrínsecas a la aplicación del tratamiento. Este margen de seguridad incluye el efecto neto de todas las posibles incertidumbres geométricas como las asociadas al movimiento del tejido con CTV (respiración) o del paciente *per se*, cambios en la forma y tamaño de los tejidos con CTV, variaciones en el haz y en la configuración paciente-haz, e incertidumbres en las distribuciones de dosis (penumbra, inhomogeneidades, etc.). El informe 50 de la ICRU apunta a la necesidad de establecer unos márgenes que tenga en cuenta las incertidumbres intrínsecas al sistema. Previo a este reporte hubo un intento de estimar estos márgenes (Goitein & Schultheiss, 1985) y en los años que siguieron al mismo hubo otros tantos (Austin-Seymour et al., 1995; Roeske et al., 1995; Balter et al., 1996; Bel et al., 1996; Antolak & Rosen, 1999; Stroom et al., 1999a, 1999b; Parker et al., 2002). Quizás los trabajos más relevantes sobre este tema sean los de McKenzie y van Herk (McKenzie et al., 2000b; van Herk et al., 2000, 2002, 2003b), quienes determinaron y afinaron hasta obtener distintas recetas para los márgenes del PTV teniendo en cuenta errores sistemáticos y aleatorios, múltiples campos de radiación, TCP, órganos de riesgo, densidades no uniformes, respiración del paciente, sensibilidad de los movimientos según la dirección con respecto al campo de radiación, entre otros muchos detalles. De hecho, en la actualidad se sigue usando el margen dado por la llamada fórmula de van Herk que viene dada por:

$$m_{PTV} = 2,5\Sigma + 1,64(\sigma - \sigma_p)$$

donde  $\Sigma$  y  $\sigma$  representan las desviaciones estándares de los errores sistemáticos y estadísticos, respectivamente, y  $\sigma_p$  es el ancho de la penumbra<sup>||</sup> del haz ajustada a una función gaussiana.

Estos mismos autores y otros también hallaron fórmulas para los márgenes del PRV en distintas condiciones (Haken et al., 1997; Engelsman et al., 2001a, 2001b; McKenzie, 2000a; McKenzie et al., 2002; van Herk et al., 2003a).

<sup>¶</sup>Es importante señalar que dentro de la EBRT existen, además de las técnicas convencionales, dos modalidades que utilizan campos pequeños (IAEA, 2017) llamadas radiocirugía estereotáctica o SRS y radiocirugía estereotáctica extracraneal o SBRS, en cuyos casos la exactitud del tratamiento tiene que estar por debajo de los 2 mm (Klein et al., 2009). Por lo tanto, los valores mencionados solo hacen referencia al uso de haces externos en RT con fotones para campos no pequeños.

<sup>||</sup> La penumbra es la zona del campo de radiación a partir del borde del mismo en la que la dosis cae abruptamente. En términos de porcentaje, corresponde a la zona entre el 20% y el 80% de la dosis en el eje central del haz.

### 3. ASPECTOS GENERALES DE LA RADIOTERAPIA

El resumen de todas las fórmulas, así como las aproximaciones y las condiciones en las que se aplican, se puede hallar en van Herk (2004) o en el informe 83 de la ICRU (2010).

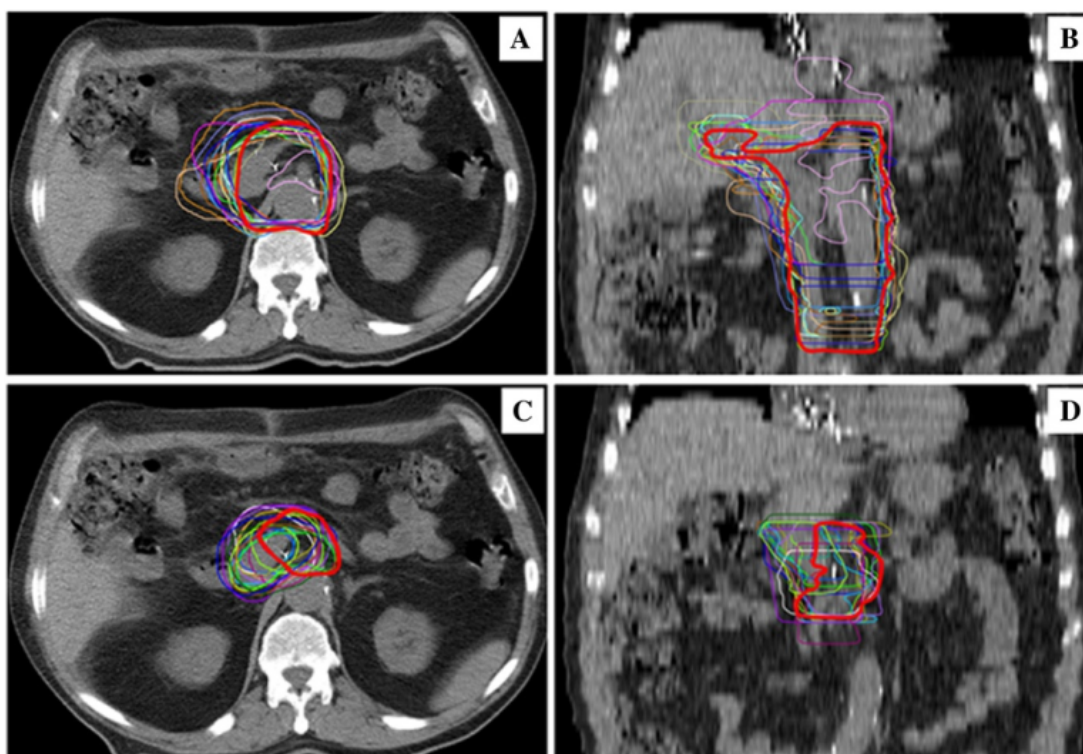


Figura 3.11: Planos axial (A y C) y coronal (B y D) de un abdomen con adenocarcinoma pancreático. El contorneo o marcado del CTV (A y B) y el *boost* o refuerzo de dosis para una RT postoperatoria fueron llevados a cabo por 18 centros. En rojo oscuro se representa el marcado de referencia de los volúmenes blancos (Caravatta et al., 2014).

Finalmente, la etapa de marcado del GTV y CTV es quizás la que introduce mayor incertidumbre en el proceso. Este hecho, sumado a la falta de consenso entre radioterapeutas, radiólogos y/o expertos médicos\*\*, ha generado una cantidad colosal de trabajos desde finales de los 90 hasta la actualidad que, sin embargo, no ha conseguido establecer un estándar internacional para los delineamientos. Esto ha propiciado el desarrollo de herramientas informáticas con métodos de *machine learning* para el marcado automático de estos volúmenes, entre otras aplicaciones (Ikushima et al., 2017; Lustberg et al., 2018; Kearney et al., 2018; Boon et al., 2018), aunque el contorneo manual sigue siendo la norma en todo el mundo.

En la Fig. 3.11 se muestra uno de los tantos trabajos realizado para determinar la influencia interobservador en el marcado de los volúmenes. Como puede apreciarse, las diferencias son importantes y nada despreciables para la entrega de la dosis.

\*\*Existen múltiples guías y criterios de contorneo según la región anatómica, pero pueden diferir sustancialmente incluso dentro de la propia cátedra, entre servicios de RT en un mismo país y/o entre distintos países.

Los diferentes trabajos han demostrado que las incertidumbres asociadas a esta etapa disminuyen dependiendo del tipo de imagen (CT o NMR), de la técnica para obtener la imagen (contraste, marcadores, etc.), del especialista y la formación, del trabajo en equipo y de los protocolos. Para más detalles de esta etapa y los diferentes estudios de incertidumbres, véase Leunens et al. (1993), Weltens et al. (2001), Giraud et al. (2002) o Hamilton & Ebert (2005) o las referencias incluidas al respecto en Weiss & Hess (2003), Segedin & Petric (2016), Vinod et al. (2016) o IAEA (2016).



# 4

## SENSIBILIDAD DE TÉCNICAS EN RADIOTERAPIA

**E**n este capítulo se describen las herramientas usadas para el procesamiento de los datos y las técnicas estudiadas de radioterapia conformada en 3D para casos de tumores en cabeza y cuello. Además, se introducen los conceptos que permiten definir y caracterizar la sensibilidad de dichas técnicas y otras definiciones necesarias para el análisis de los resultados.

### 4.1 Técnicas de radioterapia para cabeza y cuello

La RT suele clasificarse según la zona anatómica de su aplicación, es decir, según donde se localiza la lesión. Esta división algo difusa da una cierta idea cualitativa de la dificultad de la planificación y el tratamiento, ya que se basa en los órganos de riesgo que alberga la región y las heterogeneidades presentes en la misma. Así, no es lo mismo un tratamiento en la zona pélvica que en la torácica, donde existen muchas cavidades de aire y tejidos de poco espesor. Resulta obvio que esta clasificación no da cuenta de la malignidad de un tumor, pero permite tener una primera aproximación de las dificultades y limitaciones, ajenas a la propia patología, para conseguir su control.

En este sentido, la región que comprende la cabeza y el cuello es una de las más complejas, porque en una pequeña extensión hay un número importante de órganos de riesgo, distintas prescripciones de dosis y una gran extensión a irradiar, es decir, un PTV extenso\*. Cuando se habla de cabeza y cuello se refiere generalmente a carcinomas de células escamosas (SCC) alojados en la cavidad oral y nasal, lengua, faringe, laringe o glándulas salivales.

En vista de esta dificultad, se han desarrollado técnicas de IMRT para cánceres de cabeza y cuello (CCC) con mejores resultados que la 3D-CRT, pues son técnicas que se adaptan mejor a la

---

\*Además del tumor primario, es común irradiar las cadenas ganglionares del cuello, pues son propensas a ser tomadas por las células tumorales.

#### 4. SENSIBILIDAD DE TÉCNICAS EN RADIOTERAPIA

geometría anatómica del paciente y tienen menor incidencia en las estructuras sanas de la región (Eisbruch et al., 2003; Cozzi et al., 2004; Kristensen et al., 2007; Caraman et al., 2016; Franzese et al., 2016; Moncharmont et al., 2017; van der Veen & Nuyts, 2017). Sin embargo, si bien la RT tiende efectivamente a este tipo de técnicas complejas, la realidad sigue siendo poco halagüeña para los países menos desarrollados, en los que las infraestructuras y el bajo desarrollo científico, además de problemas de gestión, no permiten su implementación e implantación. A esto se puede sumar que los aceleradores lineales, TPS y todo el equipamiento dosimétrico que posibilita el uso de IMRT y otras técnicas como VMAT o tomoterapia (RT helicoidal), son muy costosos. La realidad es que en estos países no se suele disponer de los suficientes equipos dosimétricos, sistemas de gestión, TPS o los aceleradores son muy viejos, como se puede comprobar en DIRAC<sup>†</sup>, y apenas están en condiciones de ser usados para 3D-CRT.

En estas circunstancias, en los últimos 20 años se han desarrollado técnicas de 3D-CRT que en cierta medida compensan la falta de IMRT y mediante las cuales se pueden obtener resultados similares a este modo de RT, cubriendo lo mejor posible el PTV y minimizando la dosis en los OAR presentes en cabeza y cuello. A continuación se describen cinco de estas técnicas.

##### 4.1.1 Bellinzona actualizada (RB)

La técnica de Bellinzona (Suiza) fue descrita por Fogliata et al. (1999) y actualizada posteriormente por Herrassi et al. (2013) al utilizar un colimador de multiláminas (MLC<sup>‡</sup>) en lugar de bloques para cubrir los OAR propuestos en el artículo original.

RB utiliza 5 campos tal y como se muestra en la Fig. 4.1. Los parámetros de esta técnica se recogen en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1: Parámetros usados en la técnica RB. En blanco, los parámetros del artículo original. En verde, los añadidos en este trabajo.

<i>Campo</i>	<i>Ángulo</i>	<i>Peso</i>	<i>Médula</i>	<i>Tronco encefálico</i>	<i>Parótidas</i>
LI	90°	28%	Dentro	MP <sup>a</sup>	MP
OPI	140-150°	18%	Bloqueada	Bloqueado	MP
P	180°	8%	Bloqueada	Bloqueado	MP
OPD	210-220°	18%	Bloqueada	Bloqueado	MP
LD	270°	28%	Dentro	MP	MP

<sup>a</sup>MP significa en la medida de lo posible.

En esta técnica se prima el cuidado de la médula al ser un órgano en serie, pero no se pone tanto énfasis en las estructuras en paralelo como parótidas, pulmón (ápex) o cerebro. No obstante,

<sup>†</sup>El *Directory of Radiotherapy Centres* (DIRAC) del OIEA es un directorio de todos los centros de radioterapia del mundo en el que se pueden constatar las fuentes y/o aceleradores en cada país, así como su antigüedad (IAEA, 2019).

<sup>‡</sup>Véase Apéndice para más información



esta y las técnicas explicadas más abajo permiten movimientos de camilla y giros de colimador para conseguir el cuidado de los OAR y los tejidos sanos.

En RB se utilizan cuñas (véase Apéndice) donde sea necesario y los pesos de los campos se ajustan para ceñirse a las limitaciones y requisitos del tratamiento, aunque se recomiendan pesos cercanos a los de la Tabla 4.1 para conseguir las distribuciones de dosis en los volúmenes de tratamiento.

Cabe mencionar que RB como tal o pequeñas modificaciones de RB (con campos extras) se aplican en algunos centros de radioterapia de Uruguay.

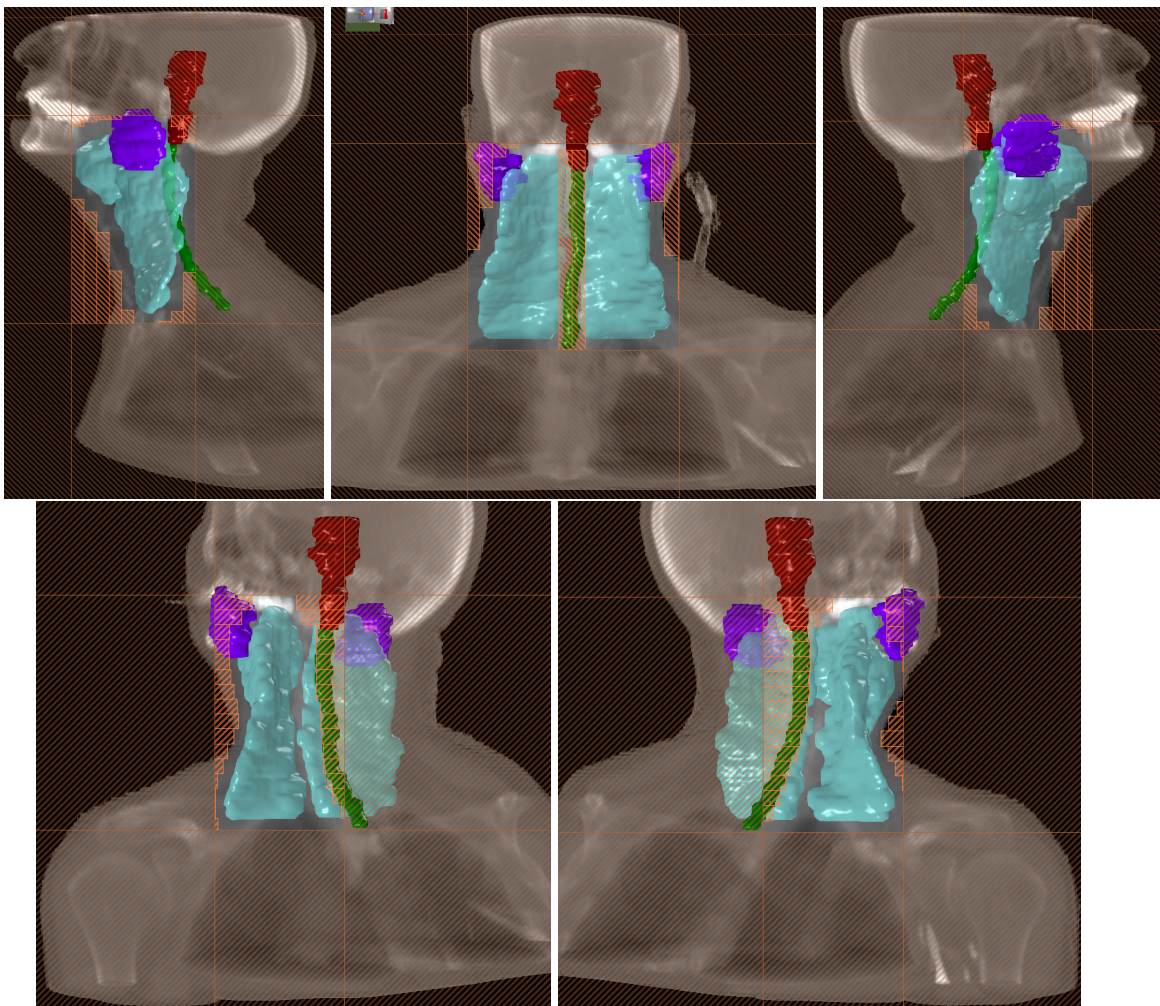


Figura 4.1: Esquema de campos con la técnica RB realizado con MIRS para el paciente 1 (véase siguiente capítulo). De izquierda a derecha y de arriba a abajo: campo lateral izquierdo (LI), posterior (P), lateral derecho (LD), oblicuo posterior izquierdo (OPI) y derecho (OPD). En colores se representan el PTV (azul claro), parótidas (violeta), médula (verde) y tronco (marrón). También se incluye en naranja las zonas de bloqueo con el MLC.

### 4.1.2 *Forward-Planned Multisegment (FPMS)*

FPMS es una técnica que fue explícitamente pensada para ser una alternativa a la IMRT (Lee et al., 2004). Utiliza 10 ángulos de *gantry*<sup>§</sup> más otros 3 alternativos en caso de incluir en el tratamiento un *boost*<sup>¶</sup> al GTV. Dejando de lado el *boost*, la técnica FPMS utiliza los parámetros que se recogen en la Tabla 4.2 y se distribuyen según las Figs. 4.4 y 4.5.

Tabla 4.2: Parámetros usados en la técnica FPMS. En blanco, los parámetros del artículo original. En verde, los añadidos en este trabajo.

<i>Campo</i>	<i>Ángulo</i>	<i>Peso</i>	<i>Médula</i>	<i>Tronco encefálico</i>	<i>Parótidas</i>
A1	0°	7%	Bloqueada	Dentro	MP
A2	0°	20%	Dentro <sup>b</sup>	Dentro	MP
OAI1	60°	7%	Bloqueada	Dentro	MP
OAI2	60°	11%	Dentro	Dentro	MP
LI	90°	5%	Bloqueada	Bloqueado	MP
OPI	150°	6%	Bloqueada	Bloqueado	MP
OPD	210°	6%	Bloqueada	Bloqueado	MP
LD	270°	5%	Bloqueada	Bloqueado	MP
OAD1	300°	7%	Bloqueada	Dentro	MP
OAD2	300°	11%	Dentro	Dentro	MP

<sup>b</sup>Con respecto al campo.

En FPMS se hace especial hincapié en el cuidado de la médula, como en RB, y el tronco encefálico, pero subestima las glándulas salivales.

Si bien en el artículo original se utilizan cuñas de 60° para los campos oblicuos posteriores y 45° para los oblicuos anteriores y los laterales, la técnica permite utilizar distintas cuñas para ajustar las distribuciones de dosis.

Otro aspecto a resaltar del artículo original es que no todos los campos utilizan la misma energía (6 y 18 MV), aunque esto no resulta problemático si solo se dispone de una única energía.

### 4.1.3 *Conformal Parotid Gland-Sparing (ConPas)*

ConPas es otra técnica para CCC pensada como una alternativa a la IMRT, especialmente para volúmenes a tratar con forma de U (Wiggenraad et al., 2005). Consiste en 6 campos (Tabla 4.3 y Fig. 4.6), aunque en determinadas circunstancias se puede sustituir uno de los campos antero-posterior (A1) por 2 campos laterales.

ConPas es una técnica pensada para minimizar la dosis en parótidas sin olvidar el resto de OAR en CCC.

<sup>§</sup>Véase Apéndice para más información

<sup>¶</sup>Un *boost*, sobreimpresión o refuerzo es una dosis extra que se puede aplicar de manera integrada o después del tratamiento, especialmente en los lechos tumorales de mama, para evitar que el cáncer vuelva a reproducirse.

Tabla 4.3: Parámetros usados en la técnica ConPas. En blanco, los parámetros del artículo original. En verde, los añadidos en este trabajo.

<i>Campo</i>	<i>Ángulo</i>	<i>Peso</i>	<i>Médula</i>	<i>Tronco encefálico</i>	<i>Parótidas</i>
A1	0°	11%	Dentro	Dentro	MP
A2	0°	11%	Dentro	Fuera <sup>c</sup>	Fuera
OAI	40°	13%	Dentro	Dentro	Dentro
OPI	140°	26%	Fuera	Fuera	MP
OPD	220°	26%	Fuera	Fuera	MP
OAD	320°	13%	Dentro	Dentro	Dentro

<sup>c</sup>Con respecto al campo.

Al igual que el resto de técnicas alternativas a la IMRT, esta puede hacer uso de cuñas para ajustar las curvas de dosis y los límites, especialmente en el caso de los campos oblicuos, tanto posteriores como anteriores, de modo que las distribuciones de dosis se desplacen hacia adentro.

Como RB, ConPas también es usada en algunos centros de Uruguay.

#### 4.1.4 *Field-in-Field* (FIF)

FIF es una técnica descrita por Portaluri et al. (2006). Se le conoce despectivamente como la «IMRT de los pobres» a pesar de que tiene muy buenos resultados con respecto al cuidado de las glándulas salivales y, por ende, menos probabilidad de provocar xerostomía y otros efectos tóxicos (Herrassi et al., 2013). Utiliza al menos 10 ángulos de *gantry* y un campo anterior o posterior para compensar la dosis en la zona superior del cuello, tal como se recoge en la Tabla 4.4. Sin embargo, como también se explica en el artículo original, se pueden añadir más campos (hasta un máximo de 14) para compensar los puntos fríos en las distribuciones de dosis. En las Figs. 4.7 y 4.8 se muestra esquemáticamente la distribución de estos campos.

#### 4.1.5 Limburgo

Técnica desarrollada por Götz et al. (1999, 2000a, 2000b) en el hospital St. Vincenz de Limburgo (Alemania). Consiste en 2 arcos que barren un intervalo de ángulos y 2 campos oblicuos anteriores fijos como se muestra en la Fig. 4.9. En la Fig. 4.10 se puede observar un corte transversal con el recorrido de los arcos y en la Tabla 4.5 se recogen los parámetros de esta técnica.

La técnica de Limburgo también pone énfasis en el cuidado de la médula y los otros OAR, pero, a diferencia de las otras técnicas mencionadas, se divide por niveles, de modo que, dependiendo de la altura y extensión del tumor, se pueden añadir más campos (hasta un máximo de 9) a nivel nasofaríngeo y supraclavicular.

Limburgo suele precisar cuñas pequeñas para los arcos en dirección cráneo-caudal y cuñas de 45° en dirección antero-posterior.

#### 4. SENSIBILIDAD DE TÉCNICAS EN RADIOTERAPIA

Tabla 4.4: Parámetros usados en la técnica FIF. En blanco, los parámetros del artículo original. En verde, los añadidos en este trabajo.

<i>Campo</i>	<i>Ángulo</i>	<i>Peso</i>	<i>Médula</i>	<i>Tronco encefálico</i>	<i>Parótidas</i>
A	0°	27%	MP	MP	MP
AD	0°	4%	Fuera	Fuera	MP
AI	0°	4%	Fuera	Fuera	MP
Comp	0°/180°	5%	MP	Bloqueado	MP
OAI1	80°	6%	MP	MP	MP
OAI2	80°	9%	MP	MP	MP
OPI	140°	11%	Bloqueada	Bloqueado	MP
P	180°	8%	Bloqueada	Bloqueado	MP
OPD	220°	11%	Bloqueada	Bloqueado	MP
OAD1	280°	6%	MP	MP	MP
OAD2	280°	9%	MP	MP	MP

Tabla 4.5: Parámetros usados en la técnica de Limburgo. En blanco, los parámetros del artículo original. En verde, los añadidos en este trabajo.

<i>Campo</i>	<i>Ángulo</i>	<i>Peso</i>	<i>Médula</i>	<i>Tronco encefálico</i>	<i>Parótidas</i>
ArcCW	180° → 30°	28%	Dentro	MP	MP
ArcCCW	180° → 330°	28%	Dentro	MP	MP
A-supra	0°	-	Bloqueada	Fuera	Fuera
OAI	40°	22%	Bloqueada	Bloqueado	MP
OAR	320°	22%	Bloqueada	Bloqueado	MP

Finalmente, los arcos de Limburgo también se utilizan en Uruguay, no solo para tratamientos de CCC, sino para tumores en mama con las respectivas modificaciones que corresponden a la región anatómica.

## 4.2 Límites de dosis en órganos de riesgo

Como se ha mencionado a lo largo del trabajo, uno de los objetivos de la RT es minimizar la dosis que reciben los tejidos sanos y los OAR en el entorno del CTV. En la sección 3.2 se vio que el nivel de toxicidad de los tejidos viene dado por el modelo de la NTCP. Sin embargo, la obtención de modelos mecánicos y curvas para la NTCP sigue siendo un problema abierto y en la práctica clínica se siguen manejando niveles de tolerancia para los tejidos a partir de los cuales existe una alta probabilidad de generar alguna toxicidad.

Los primeros niveles de tolerancia fueron propuestos por Emami et al. (1991), basados en la experiencia clínica y opiniones de profesionales médicos. Los trabajos de Burman et al. (1991) y Kutcher et al. (1991), a partir del modelo matemático de Lyman (Lyman, 1985), permiten extrapolar las restricciones de Emami a cualquier distribución de dosis cuando se irradian volúmenes parciales de manera uniforme y no uniforme, respectivamente. En ese sentido, el

modelo LKB (Lyman-Kutcher-Burman) es a día de hoy una buena aproximación para la NTCP.

Para algunos OAR en cabeza y cuello, Emami propone los siguientes niveles de tolerancia según el porcentaje de volumen irradiado (Tabla 4.6):

Tabla 4.6: Niveles de tolerancia de Emami para algunos órganos de interés en cabeza y cuello. Las celdas sin valor se deben a la falta de datos clínicos. TD 5/5 y TD 50/5 son los niveles de tolerancia con una probabilidad respectiva del 5% y 50% de complicaciones en un período de 5 años.

Fracción de volumen	TD 5/5 (cGy)			TD 50/5 (cGy)			Efecto
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Nervio óptico	-	-	5000	-	-	6500	ceguera
Oído	3000	3000	3000	4000	4000	4000	otitis aguda
Parótidas	-	3200	3200	-	4600	4600	xerostomía
Tronco	6000	5300	5000	-	-	6500	infarto, necrosis
Largo (cm)	5	10	20	5	10	20	
Médula	5000	5000	4700	7000	7000	-	mielitis, necrosis

El efecto correspondiente en la última columna de la tabla es lo que se conoce como *endpoint* o criterio de valoración, es decir, el efecto a partir del cual se considera que hay toxicidad.

En 2009, se creó la *Comisión para el Análisis Cuantitativo de los Efectos en Tejidos Sanos en el Contexto Clínico* (QUANTEC por su acrónimo en inglés) con la idea de revisar y actualizar los niveles de Emami (Bentzen et al., 2010). QUANTEC basa sus valores en datos empíricos y no en el consenso aceptado a partir del grado de experiencia clínica. La obtención de los niveles de tolerancia de esta comisión tienen en cuenta, además, el uso de técnicas conformadas e IMRT, fraccionamientos de la dosis, factores de riesgo para cada paciente y la combinación de RT con quimioterapia, entre otros aspectos. No obstante, QUANTEC hace hincapié en la necesidad de seguir investigando para obtener modelos más generales de NTCP y mejores estimadores de riesgo, especialmente los vinculados a los efectos tardíos generados por la RT.

Los niveles de QUANTEC para los OAR de cabeza y cuello se recogen en la Tabla 4.7. Cabe destacar que dichos valores son orientativos, pues dependen de las características mencionadas más arriba, y se basan en una gran cantidad de datos de trabajos publicados entre 1990 y 2009.

Según la Tabla 4.7, una sola parótida solo puede recibir, tomando su volumen promedio, hasta 2000 cGy, en cuyo caso existe un 20% de probabilidad de que se produzca hasta un 25% de daño en la glándula. En el caso de las dos parótidas, la dosis por volumen promedio es de 2500 cGy con la misma tasa de toxicidad y la misma complicación.

El tronco encefálico puede recibir como máximo 5400 cGy en cualquier punto o 5900 cGy en un volumen de hasta 10 cm<sup>3</sup> antes de que se produzca un efecto adverso. En ese sentido el tronco es bastante resistente a la radiación.

Finalmente, en cuanto a la médula espinal, la dosis máxima que tolera es de 4500 cGy. En algunas cátedras, se manejan valores más conservativos, como 3200 cGy, para mantenerse en

#### 4. SENSIBILIDAD DE TÉCNICAS EN RADIOTERAPIA

una baja tasa de toxicidad, pero esto puede suponer la pérdida de control tumoral a expensas de proteger dicho OAR.

Tabla 4.7: Niveles de tolerancia de QUANTEC para algunas estructuras de interés en cabeza y cuello. Los niveles de toxicidad para cada estructura se obtuvieron para diferentes lapsos de tiempo.

Estructura	Vol. (cm <sup>3</sup> )	Dosis/Vol. (cGy)	Dosis máxima (cGy)	Tasa de toxicidad	Efecto
Nervio óptico <sup>d</sup>	-	-	≤5500	<3%	neuropatía óptica
	-	-	5500-6000	3-7%	
	-	-	> 6000	>7%	
Oído <sup>e</sup>	Promedio	≤4500	-	<30%	pérdida auditiva
Parótidas <sup>f</sup>	Promedio	≤2000 (unilat.)	-	20%	xerostomía < 25%
	Promedio	≤2500 (bilat.)	-	20%	
	Promedio	≤3900 (bilat.)	-	50%	
Tronco <sup>g</sup>	-	-	5400	<5%	neuropatía/necrosis
	1-10	≤5900	-	<5%	
Médula <sup>h</sup>	-	-	4500	0,03%	mielopatía
	-	-	5000	0,2%	
	-	-	6000	6%	
	-	-	6900	50%	

<sup>d</sup> Mayo et al. (2010a).

<sup>e</sup> Bhandare et al. (2010).

<sup>f</sup> Deasy et al. (2010).

<sup>g</sup> Mayo et al. (2010b).

<sup>h</sup> Kirkpatrick et al. (2010).

### 4.3 Sensibilidad y métodos de análisis

La sensibilidad de una técnica hace referencia a los cambios que se producen en la planificación de dosis-volumen debido a movimientos traslacionales y/o rotacionales del paciente. En este trabajo se estudió la sensibilidad de cada técnica ante traslaciones en los tres ejes del sistema de referencia y cómo repercutieron esos movimientos en los volúmenes de tratamiento y los OAR en CCC. Para ello, se planificó cada paciente con todas las técnicas descritas más arriba, obteniéndose un plan con un isocentro de referencia (véase Apéndice). Esto se realizó induciendo movimientos de la tomografía del paciente en el TPS a partir de una traslación del isocentro en los tres ejes del sistema de coordenadas fijo (Fig. 4.2), se recalculó el plan y se reajustaron las unidades de monitor<sup>11</sup> (MU) calculadas por el TPS para el plan original. De este modo, se pueden

<sup>11</sup> La MU es una medida de la dosis de salida de un acelerador clínico que se ajusta de modo que 1 MU coincida con 1 cGy de dosis, normalmente a la profundidad de máxima dosis absorbida en agua y para un campo de radiación de 10 cm x 10 cm de tamaño.

estudiar los cambios que se producen en un tratamiento debido a desplazamientos que podrían tener lugar durante su aplicación.

Para los desplazamientos se tomaron tres regiones basadas según las dispersiones típicas para tratamientos de CCC. De acuerdo con distintos estudios, la distribución de errores para esta región anatómica en el posicionamiento de los pacientes es inferior a 2 mm en una desviación estándar (SD) cuando se utiliza IMRT, por lo que un margen para el CTV en torno a este valor parece bastante razonable si se tiene bien caracterizado el nivel de incertidumbre del centro de tratamiento (véase la Sec. 3.5 para más detalles). En el caso de 3D-CRT, la Tabla 4.8 recoge márgenes de algunos trabajos cuando se tienen en cuenta sistemas de inmovilización, sistema de control de posicionamiento de los pacientes o correcciones durante el tratamiento.

Tabla 4.8: Márgenes de PTV en tumores de cabeza y cuello según distintos trabajos.

Trabajo	Margen/Error (mm)	Técnica de análisis
Rabinowitz et al. (1985)	3,5	Película radiográfica
Hess et al. (1995)	3	Película radiográfica
Bentel et al. (1997)	5	Película radiográfica
de Boer et al. (2001)	2-4	EPID
Gilbeau et al. (2001)	4,5-5,5	EPID
Hurkmans et al. (2001)	1,6-4,6	Película radiográfica y EPID
Zhang et al. (2006)	5,5	CT
Gupta et al. (2007)	<5	EPID

Aunque existe una variabilidad significativa para márgenes e incertidumbres en el posicionamiento de pacientes para casos de CCC, estudios recientes indican que es posible llegar a niveles de IMRT haciendo uso de 3D-CRT (Ghaffari et al., 2018).

En este trabajo, se tomó un margen de 3 mm (1 SD) para asegurar un 98% de cobertura del volumen de los GTV. Los desplazamientos del isocentro se realizaron a dos puntos dentro de 1 SD ( $\pm 1$  y  $\pm 2$  mm), a un punto entre 1 SD y 2 SD ( $\pm 4,5$  mm), y a un punto a 3 SD ( $\pm 9$  mm). En cualquier caso, es necesario que cada centro clínico establezca sus criterios propios en relación a los márgenes e incertidumbres según los sistemas de inmovilización, protocolos de tratamiento, y sistemas y protocolos de seguimiento del tratamiento que se utilicen (RCR, SCoR & IPeM, 2008).

Finalmente, para analizar la sensibilidad de las técnicas de RT descritas, se siguió una metodología dividida en tres métodos: visual, dosis equivalente uniforme generalizada y diferencia de volumen del 3%. A continuación se detallan estos métodos.

#### 4.3.1 Método visual

En este trabajo hemos llamado método visual a la manera de hacer un suerte de criba de cada técnica a partir de la visualización de los DVH de las estructuras implicadas en el tratamiento. Concretamente se analizaron los DVH de los GTV tumoral (GTV-T) y linfático (GTV-N) y la pérdida en la cobertura de dosis de estos volúmenes cuando se producen los desplazamientos del

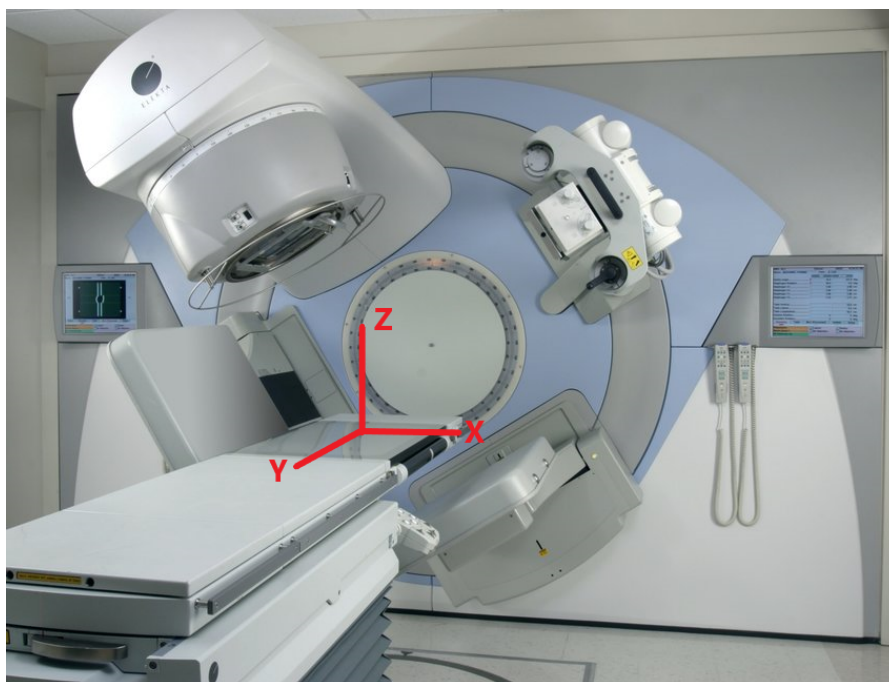


Figura 4.2: Sistema de referencia fijo en un acelerador lineal marca Elekta. En anatomía, el eje X corresponde a la dirección latero-lateral (LAT), el eje Y a la dirección cráneo-caudal (LONG) y el eje Z a la dirección antero-posterior (AP) o ventro-dorsal (adaptado de Zahra, 2006).

isocentro. De este modo, es relativamente sencillo determinar de manera cualitativa que técnicas son más sensibles al movimiento del isocentro con tan solo visualizar los DVH.

#### 4.3.2 Dosis equivalente uniforme generalizada

Otro concepto útil para evaluar y optimizar una planificación es la dosis equivalente uniforme generalizada (gEUD). Fue introducida por Niemierko (1997) como dosis equivalente uniforme (EUD) solo para tumores y generalizada a cualquier tejido como gEUD (Niemierko, 1999) a partir del modelo de supervivencia celular LQ (Sec. 3.1). Se define como la dosis uniforme que generaría el mismo efecto radiobiológico que la entrega de dosis de manera no uniforme. Esta dosis aporta así un valor numérico para evaluar las distribuciones de dosis no uniformes en un tumor o el daño en una estructura sana (Choi & Deasy, 2002; Wu et al., 2000, 2002). La gEUD viene dada por:

$$gEUD = \left( \sum_i v_i D_i^a \right)^{1/a} \quad (4.1)$$

donde  $v_i$  es la fracción de volumen de la estructura que recibe una dosis  $D_i$  y  $a$  es un parámetro específico del tejido. Matemáticamente representa el promedio generalizado de Abramowitz



(1964). Cuando  $a \rightarrow \infty$  la gEUD tiende al valor máximo de la dosis, mientras que para  $a \rightarrow -\infty$  tiende al valor mínimo. En el caso de  $a = 1$ , la Ec. 4.3 se transforma en una media aritmética, en cuyo caso la gEUD es igual a la dosis promedio; para  $a \rightarrow 0$  la ecuación tiende a una media geométrica.

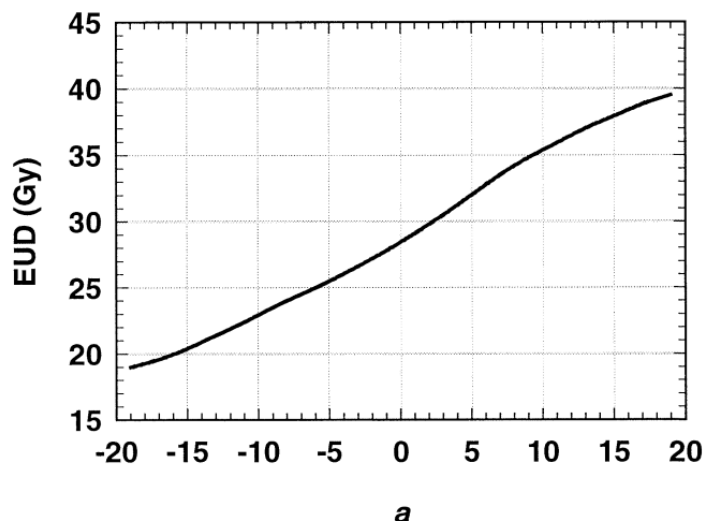


Figura 4.3: gEUD en función del parámetro  $a$  para un DVH de una distribución no uniforme dado (Wu et al., 2002).

La Fig. 4.3 muestra la gEUD en función del parámetro  $a$  a partir de un DVH de una distribución inhomogénea. De acuerdo con datos experimentales o clínicos y datos de consenso de Emami et al. (1991), para valores muy negativos de  $a$ , la gEUD es característica de la respuesta de tumores cuando son sometidos a una distribución muy inhomogénea, mientras que para valores muy positivos es propia de órganos en serie ante la misma distribución de dosis. En el caso de estructuras paralelas, la gEUD se acerca a la dosis promedio, de modo que  $a \sim 1$ . Más detalles en Niemierko (2006).

De acuerdo con el informe 166 de la AAPM (Li et al., 2012), el valor de  $a$  para tumores es -10, para parótidas 1, para tronco 16 y para médula 20.

Finalmente, cabe mencionar que la formulación planteada por Niemierko es equivalente a las de otros trabajos. Si se toma solo un volumen parcial  $v_k$  que recibe una dosis  $D_k$ , la Ec. 4.3 se reduce a un solo término de la serie, tal que:

$$gEUD_k = v_k^{1/a} D_k \quad (4.2)$$

Esta expresión tiene la misma dependencia que el modelo de Lyman y Wolbarst (2002) para representar el llamado efecto de volumen. Otros trabajos utilizan la misma dependencia para reducir el DVH a un volumen efectivo (Kutcher & Burman, 1989; Kutcher et al., 1991) o la dosis inhomogénea a una dosis uniforme efectiva (Mohan et al., 1992).

##### **4.3.3 Diferencia de volumen del 3%**

El tercer y último método consiste en determinar las diferencias porcentuales de volumen de los DVH del GTV-T y GTV-N tomando como referencia el 95% de la dosis prescrita al 98% del volumen del PTV del plan original (sin desplazamiento). Estos porcentajes no son casuales, sino que se encuentran dentro de uno de los criterios aceptados en la clínica para la aprobación de un plan (ICRU, 1999, 2011).

Si bien se espera cubrir el 100% de los GTV, para poder comparar las distintas técnicas con los desplazamientos del isocentro y de ese modo estudiar sus sensibilidades, en este trabajo se adoptó el criterio de que la diferencia porcentual volumétrica en los GTV no puede ser mayor al 3% para la aprobación del plan. Puede resultar un tanto arbitraria la elección de esta cantidad, pero a priori no existe un valor en la literatura científica que de manera determinista vincule un defecto de volumen concreto con el control tumoral. De esta manera, se estableció este límite de diferencia volumétrica como una referencia que, además, permite determinar un rango de sensibilidad en el que los volúmenes blancos no caen por debajo del 95%.

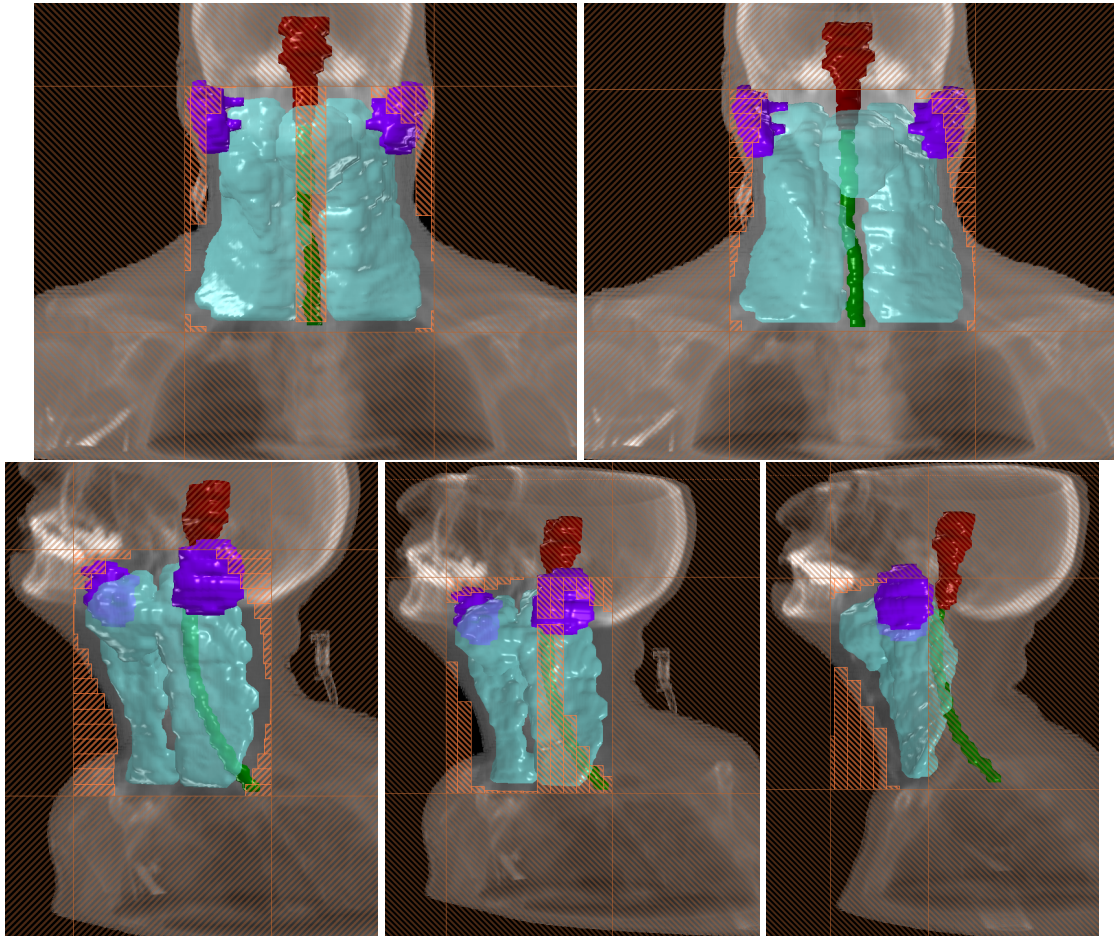


Figura 4.4: Esquema de campos con la técnica FPMS realizado con MIRS para el paciente 1 (véase siguiente capítulo). De izquierda a derecha y de arriba a abajo: campos anteriores (A1 y A2), oblicuos anteriores izquierdos (OAI1 y OAI2) y lateral izquierdo (LI). En colores se representan el PTV (azul claro), parótidas (violeta), médula (verde) y tronco (marrón). También se incluye en naranja las zonas de bloqueo con el MLC.

#### 4. SENSIBILIDAD DE TÉCNICAS EN RADIOTERAPIA

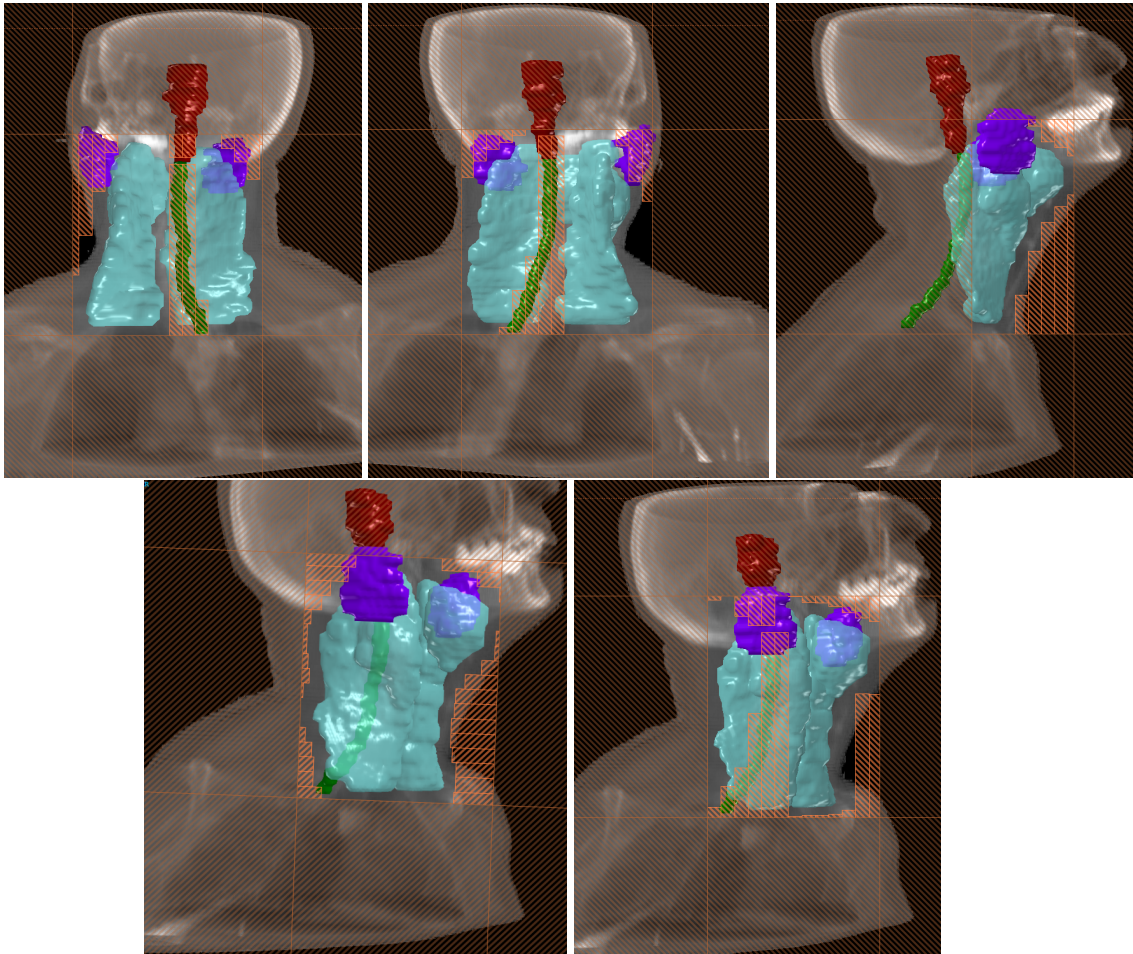


Figura 4.5: Esquema de campos con la técnica FPMS (cont.). De izquierda a derecha y de arriba a abajo: campos oblicuos posteriores izquierdo (OPI) y derecho (OPD), lateral derecho (LD) y oblicuos anteriores derechos (OAD1 y OAD2). En colores se representan el PTV (azul claro), parótidas (violeta), médula (verde) y tronco (marrón). También se incluye en naranja las zonas de bloqueo con el MLC.

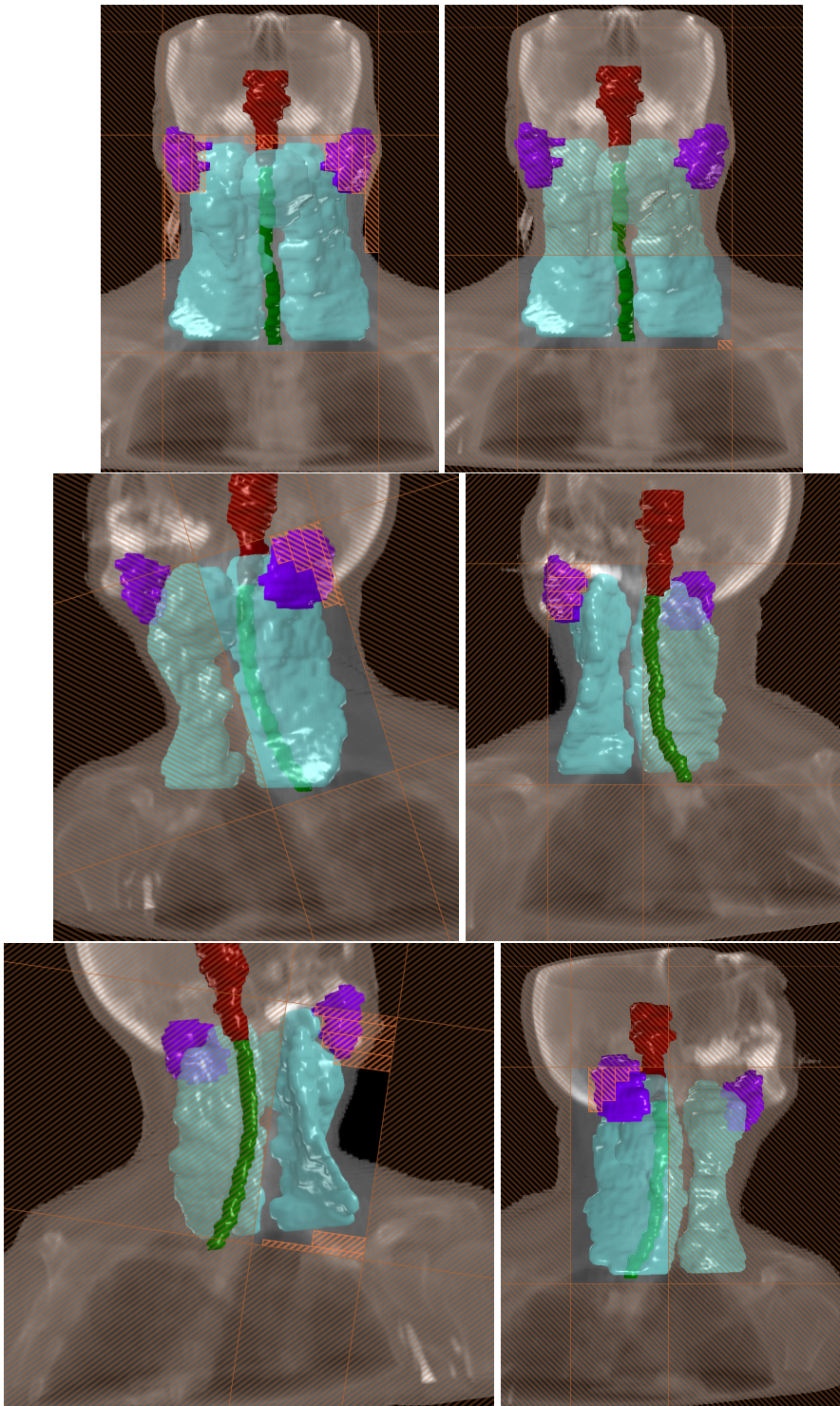


Figura 4.6: Esquema de campos con la técnica ConPas realizado con MIRS para el paciente 1 (véase siguiente capítulo). De izquierda a derecha y de arriba a abajo: campos anteriores (A1 y A2), oblicuos anterior y posterior izquierdos (OAI y OPI), y oblicuos posterior y anterior derechos (OPD y OAD). En colores se representan el PTV (azul claro), parótidas (violeta), médula (verde) y tronco (marrón). También se incluye en naranja las zonas de bloqueo con el MLC.

#### 4. SENSIBILIDAD DE TÉCNICAS EN RADIOTERAPIA

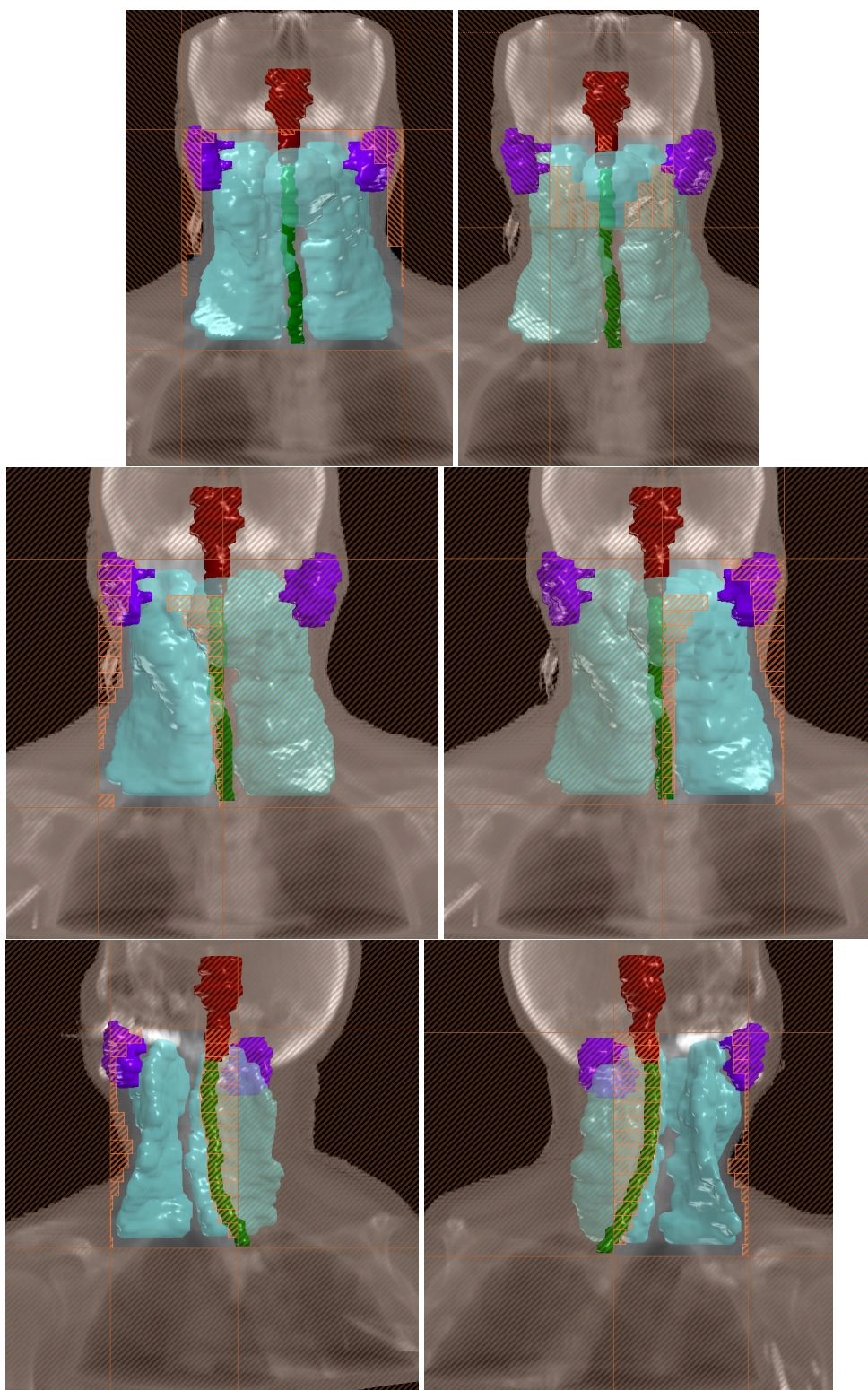


Figura 4.7: Esquema de campos con la técnica FIF realizado con MIRS para el paciente 1 (véase siguiente capítulo). De izquierda a derecha y de arriba a abajo: campos anteriores (A, Comp, AD y AI) y oblicuos posteriores izquierdo y derecho (OPI y OPD). En colores se representan el PTV (azul claro), parótidas (violeta), médula (verde) y tronco (marrón). También se incluye en naranja las zonas de bloqueo con el MLC.

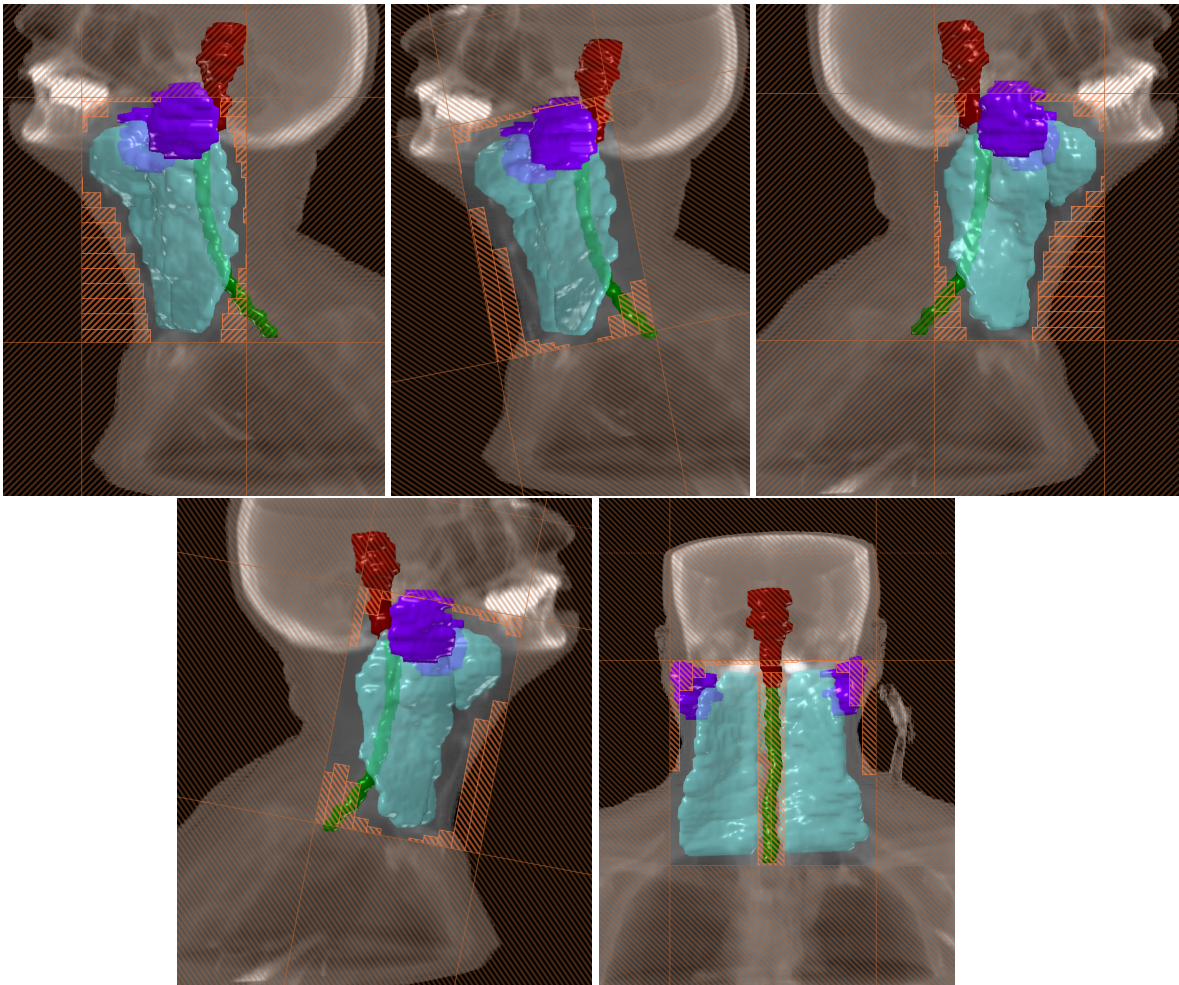


Figura 4.8: Esquema de campos con la técnica FIF (cont.). De izquierda a derecha y de arriba a abajo: campos oblicuos anteriores izquierdos y derechos (OAI1, OAI2, OAD1 y OAD2), y posterior (P). En colores se representan el PTV (azul claro), parótidas (violeta), médula (verde) y tronco (marrón). También se incluye en naranja las zonas de bloqueo con el MLC.

#### 4. SENSIBILIDAD DE TÉCNICAS EN RADIOTERAPIA

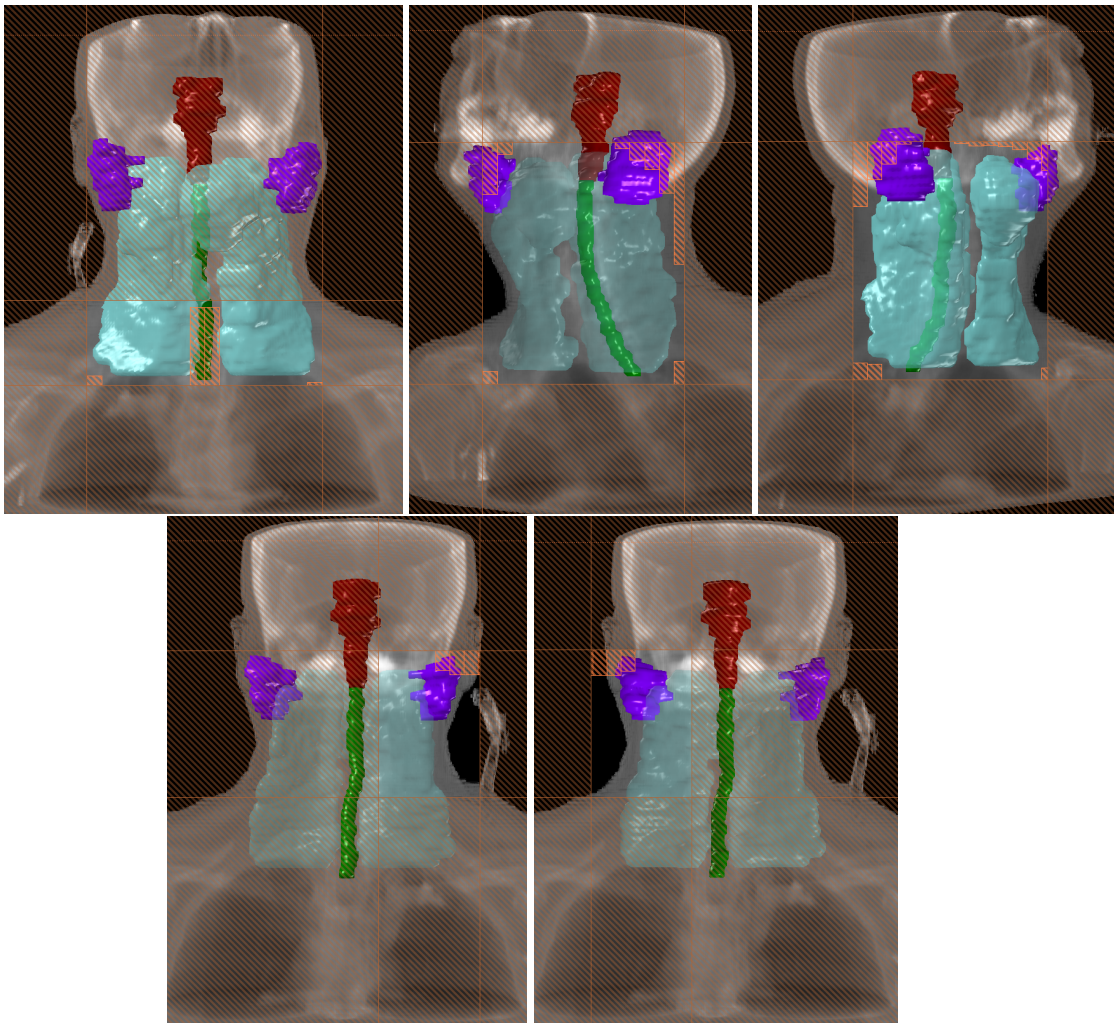


Figura 4.9: Esquema de campos con la técnica de Limburgo realizado con MIRS para el paciente 1 (véase siguiente capítulo). De izquierda a derecha y de arriba a abajo: campo anterior supraclavicular (A-supra), oblicuos anteriores izquierdo y derecho (OAI y OAR), y arcos horario y antihorario (ArcCW y ArcCCW). En colores se representan el PTV (azul claro), parótidas (violeta), médula (verde) y tronco (marrón). También se incluye en naranja las zonas de bloqueo con el MLC.



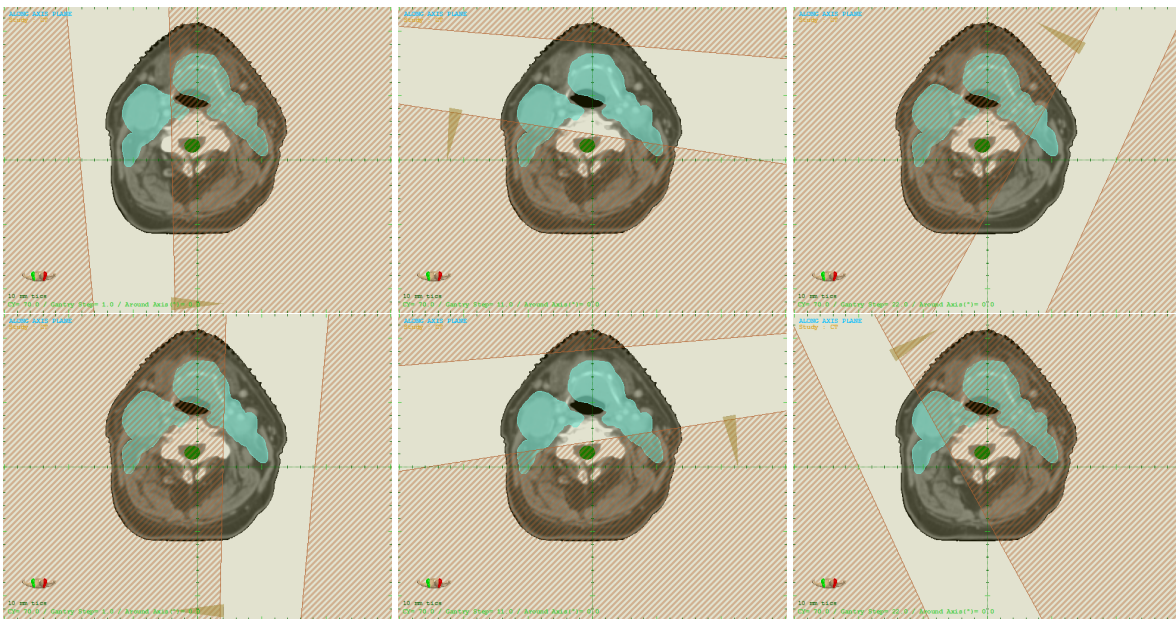


Figura 4.10: Corte transversal de la planificación con la técnica de Limburgo realizado con MIRS para el paciente 1 (véase siguiente capítulo). En la parte superior, tres posiciones (180°, 280° y 30°) del arco con sentido horario (ArcCW). En la parte inferior, tres ángulos (180°, 80° y 330°) del arco con sentido antihorario (ArcCCW).



# 5

## RESULTADOS Y ANÁLISIS

**E**n este capítulo se incluyen los resultados obtenidos con las cinco técnicas de RT para cabeza y cuello propuestas para este trabajo y la discusión de los mismos a partir de los métodos descritos en el Cap. 4. Primero, se discute sobre el TPS utilizado y las limitaciones del algoritmo de cálculo que emplea, y sobre los datos clínicos usados para obtener los resultados. Finalmente, en las siguientes secciones se realiza el análisis de los resultados con cada uno de los métodos citados anteriormente.

### 5.1 TPS y base de datos

Las planificaciones de los pacientes fueron realizadas con la versión 5.1 del TPS Modular Integrated Radiotherapy System (MIRS) de Nuclemed S.A. (Buenos Aires, Argentina) en el Servicio de Radioterapia del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela (Montevideo, Uruguay). Todos los tratamientos tuvieron una prescripción de 54 Gy de dosis al CTV en 27 fracciones de 2 Gy.

MIRS utiliza un algoritmo de cálculo denominado Scatter Integration Calculation Model basado en el algoritmo dSAR o SAR diferencial (Beaudoin, 1968; Cunningham, 1972; Larson & Prasad, 1978), que es básicamente el método de Clarkson en tres dimensiones (Rosenwald et al., 2007; SEFM, 2013). Grosso modo el volumen irradiado lo divide en vóxeles de cuñas cilíndricas y determina la dosis en cada uno de ellos, por lo que precisa la atenuación producida por los vóxeles por encima de la región de cálculo (Fig. 5.1). Es un algoritmo que ha quedado desfasado a raíz del aumento del poder cálculo computacional y la implementación de los algoritmos de convolución/superposición desde los años 90 (véase Sec. 3.4), pero tuvo como novedad la inclusión de las heterogeneidades en el cálculo en 3D cuando generalmente se planificaba solo en 2D. Además, resulta relativamente robusto e intuitivo en el manejo.

El algoritmo que utiliza MIRS presenta una serie de limitaciones a tener en cuenta. Por un lado, incluye la atenuación por heterogeneidades de la radiación directa, pero no de la radiación dispersada por los elementos del medio. La radiación primaria fuera del eje central del haz se calcula sin la dispersión de los vóxeles cercanos y tampoco contempla el cambio en la radiación dispersa por el cambio espectral de energía del haz primario debido a la presencia del filtro aplanador o las cuñas (endurecimiento del haz). Tampoco modela la contaminación electrónica (electrones secundarios), por lo que esto afecta en la zona de "build up". Por último, el algoritmo no modela la retrodispersión que se produce en las cámaras monitoras del cabezal, lo que puede ser significativo cuando se usan campos asimétricos, como es el caso de todas las técnicas usadas en este trabajo.

Quizás el mayor problema del algoritmo de MIRS, derivado de lo que no contempla en relación a la radiación dispersa, sea la falta de equilibrio electrónico en los casos en que se producen cambios bruscos de densidades, como en las incidencias tangenciales en tratamientos de mama, lo que se traduce en una subestimación de la dosis por la falta de tejido. Estas limitaciones hay que tenerlas en cuenta en casos de CCC como los estudiados en esta disertación.

Para los cálculos se tomaron 5 pacientes (Fig. 5.2) de la base de datos del *The Cancer Imaging Archive* (TCIA), que cuenta con una enorme cantidad de estudios imagenológicos de pacientes reales realizados con PET, CT o NMR en distintas regiones anatómicas. En este trabajo se eligieron pacientes de un estudio realizado por el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) con carcinomas a nivel de supraglotis y glotis como una manera de tener una zona intermedia en cabeza y cuello que permitiera un mayor margen a las técnicas estudiadas. Concretamente los pacientes fueron RTOG-0522C0009, 0522C0013, 0522C0017, 0522C0049 y 0522C0057 (Clark et al., 2013; Bosch et al., 2015).

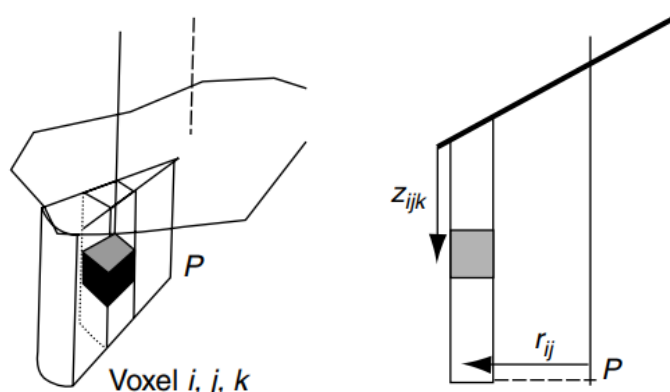


Figura 5.1: Esquema de vóxeles del algoritmo dSAR. A la izquierda, representación en 3D del vóxel irradiado. A la derecha, corte transversal del vóxel, cuyas coordenadas son  $z_{ijk}$  de profundidad y  $r_{ij}$  respecto del eje central del haz (Rosenwald et al., 2007).

La elección de estos pocos pacientes se debió principalmente a dos razones: el tiempo que

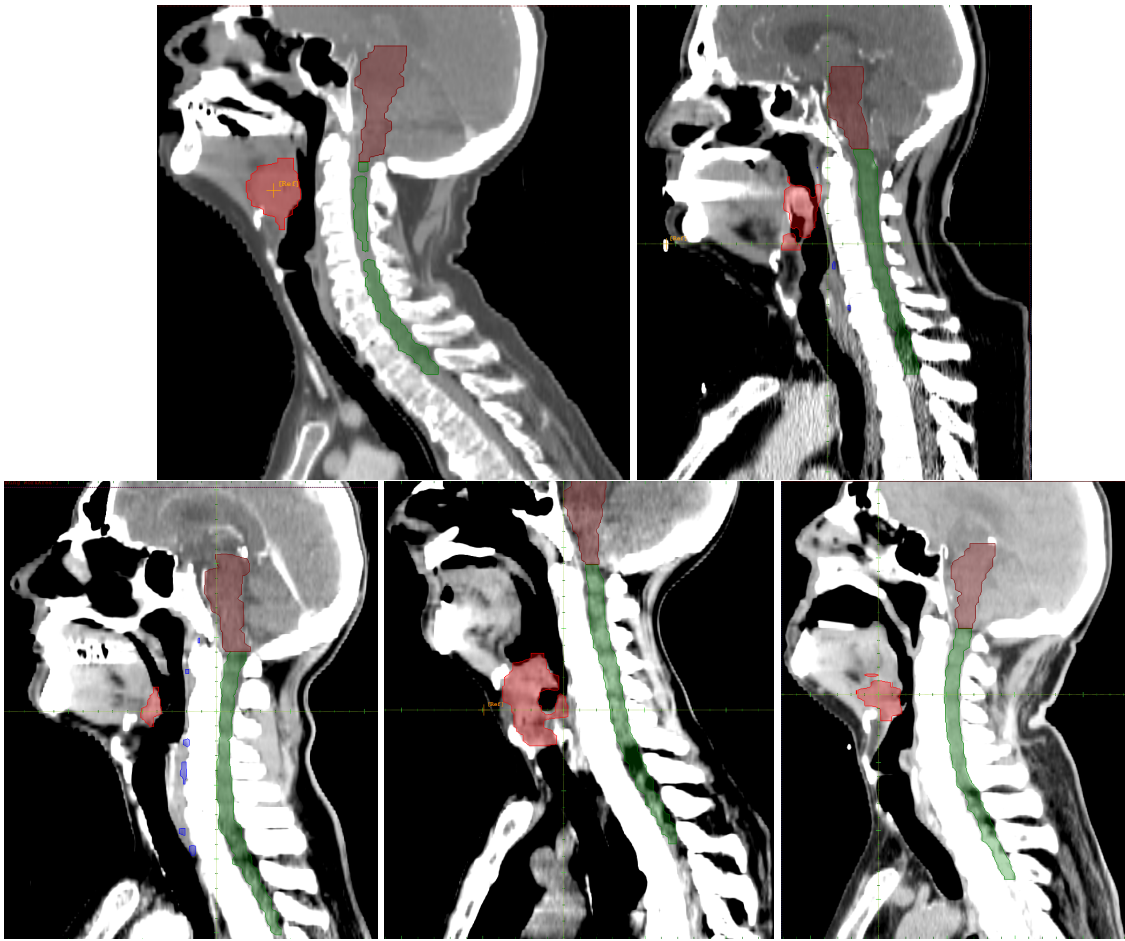


Figura 5.2: Corte sagital central de las tomografías de los 5 pacientes estudiados. De izquierda a derecha y de arriba a abajo: pacientes 1-5. En rojo, el GTV-T; en marrón, el tronco encefálico; y en verde, la médula espinal.

consume el TPS al realizar los cálculos y la disponibilidad horaria del centro. MIRS es un software que realiza los cálculos en un tiempo razonable al planificar con técnicas relativamente sencillas y con pocas estructuras marcadas. Sin embargo, las técnicas empleadas, salvo RB y quizás ConPas, utilizan muchas incidencias y para cada movimiento el TPS tuvo que calcular las distribuciones de dosis. Por otra parte, el centro cuenta con una sola estación de planificación, por lo que los cálculos tuvieron que realizarse fuera del horario de atención y/o planificaciones de pacientes del hospital. Si a todo esto se añade que fue necesario la colaboración de expertos médicos para el marcado de las estructuras y del físico médico del centro para el ajuste de los planes con ciertas garantías de calidad, la obtención de los datos ocupó un enorme lapso de tiempo. Cabe mencionar que las versiones posteriores del MIRS mejoran el aspecto del consumo de tiempo, por lo que se podría aumentar la cantidad de pacientes y obtener una estadística más adecuada.

Finalmente, los resultados y curvas fueron procesados con MATLAB 2018a.

## 5.2 Histogramas y método visual

Para cada técnica y paciente se obtuvieron las dosis y volúmenes en las 9 posiciones del isocentro en una dirección y 8 posiciones en las dos direcciones restantes (la planificación de referencia en el cero del sistema de coordenadas se realizó una vez, pues es común a los tres ejes), de modo que se realizaron 125 planificaciones por paciente (25 planes por técnica y paciente).

Las estructuras elegidas fueron el GTV-T, GTV-N, CTV, médula, tronco encefálico y parótidas. Para poder comparar las técnicas directamente, los DVH de los CTV de cada una fueron normalizados al 95% de la dosis y el 98% del volumen (Fig. 5.3), de modo que todas las curvas fueron reescaladas según esta normalización.

En las Figs. 5.4, 5.6, 5.8, 5.10 y 5.12 se representan respectivamente los DVH de los GTV de cada paciente con las cinco técnicas de estudio. En cada gráfica se muestra una ampliación de la zona gris del recuadro superior. Todas estas gráficas están entre el 90% y el 100% del volumen. Cada color se corresponde con una técnica y la curva más oscura representa la planificación de referencia realizada con esa técnica. El resto de curvas para un color determinado son los DVH para cada uno de los desplazamientos del isocentro. En general, para todos los pacientes ConPas y RB son las técnicas que presentan más cambios cuando se mueve el isocentro.

Análogamente, en las Figs. 5.5, 5.7, 5.9, 5.11 y 5.13 se representan respectivamente los DVH de los OAR de cada paciente en la dirección x o LAT. También se obtuvieron curvas para las direcciones LONG y AP, pero se muestran únicamente los resultados para x, ya que, a efectos prácticos, es a priori la más sensible a movimientos. De estas curvas, se puede observar que las parótidas son muy sensibles a los movimientos, algo a tener en cuenta para la protección de este OAR. La médula es también bastante sensible y el tronco encefálico apenas presenta cambios.

En la Tabla 5.1 se recogen las técnicas más robustas según el método de visualización de los DVH por paciente a partir del GTV-T y GTV-N conjuntamente y para todas las direcciones. Para ello, se le asignó un número distinto a cada técnica, se visualizaron los GTV en cada dirección y se ordenaron las técnicas de menor a mayor sensibilidad. Luego se promediaron los valores para las tres direcciones. Finalmente, se hizo lo mismo con los DVH de los OAR para corroborar lo obtenido con los GTV. Como puede observarse, la técnica más robusta es FIF seguida por los arcos de Limburgo y FPMS.

Tabla 5.1: Técnicas menos sensibles (o más robustas) a los movimientos según el método visual.

Paciente	Técnica menos sensible	2da. técnica menos sensible	3ra. técnica menos sensible
1	FPMS	FIF	Limburgo
2	FIF	Limburgo	RB
3	FIF	FPMS	Limburgo
4	FIF	Limburgo	FPMS
5	FIF	Limburgo	FPMS

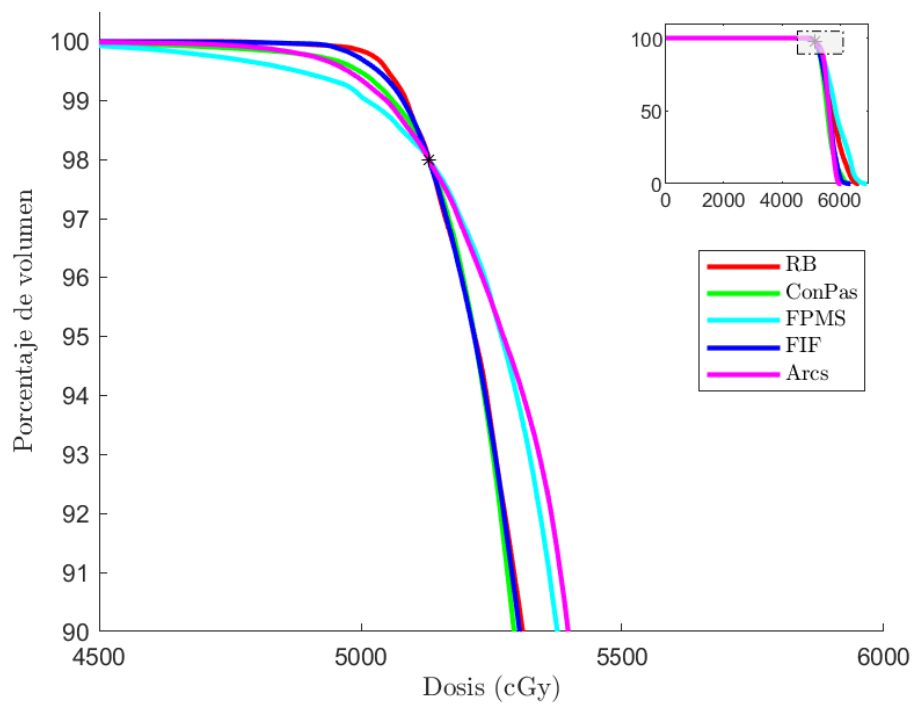


Figura 5.3: DVH del CTV para cada una de las técnicas. En la gráfica principal se representa la ampliación del recuadro gris. El asterisco representa el punto de normalización al 95% de la dosis y el 98% del volumen.

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

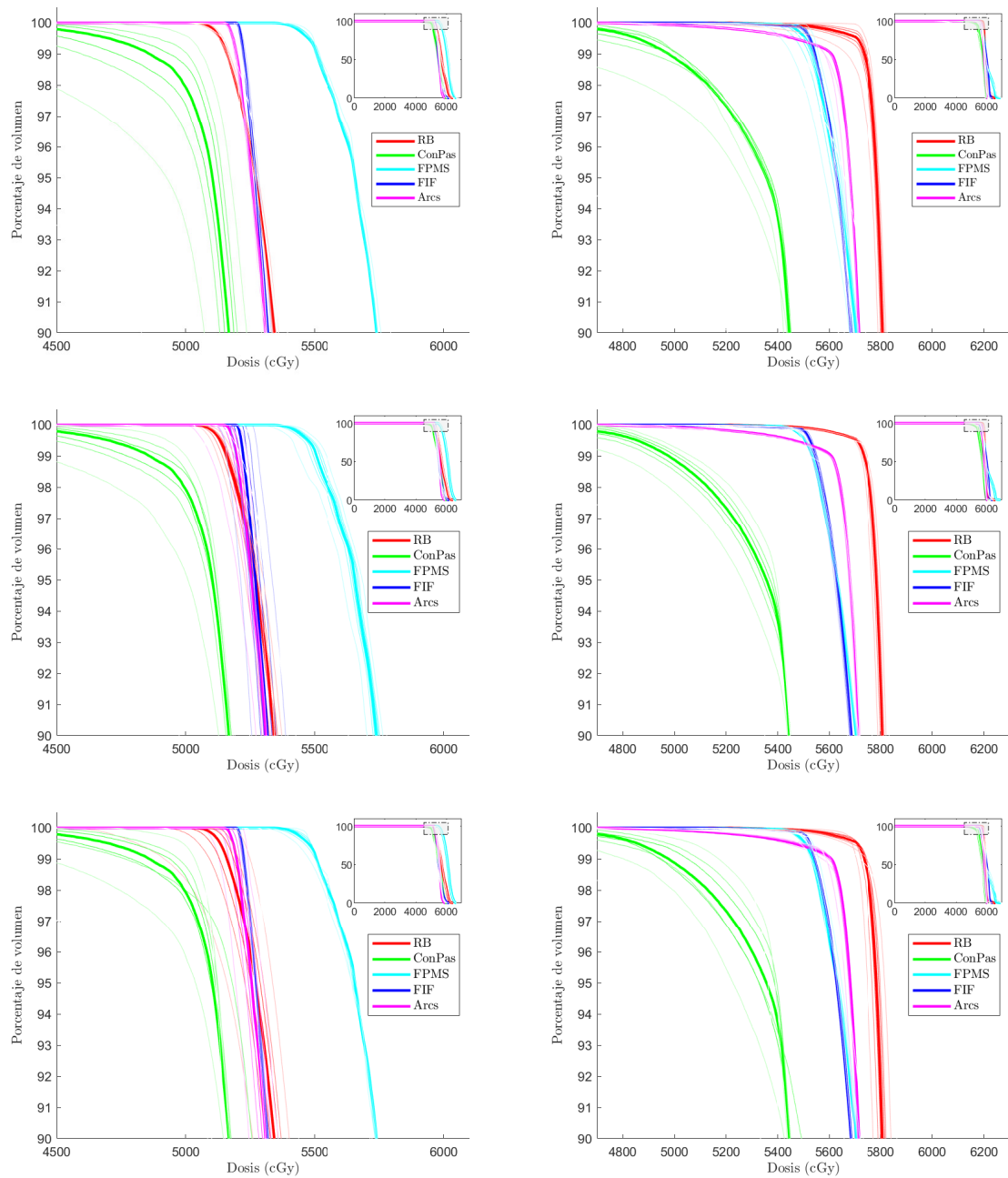


Figura 5.4: DVH del GTV-T (columna izquierda) y GTV-N (columna derecha) para cada técnica según las tres direcciones (LAT, LONG y AP) del paciente 1. La línea más oscura de cada color representa la planificación de referencia.



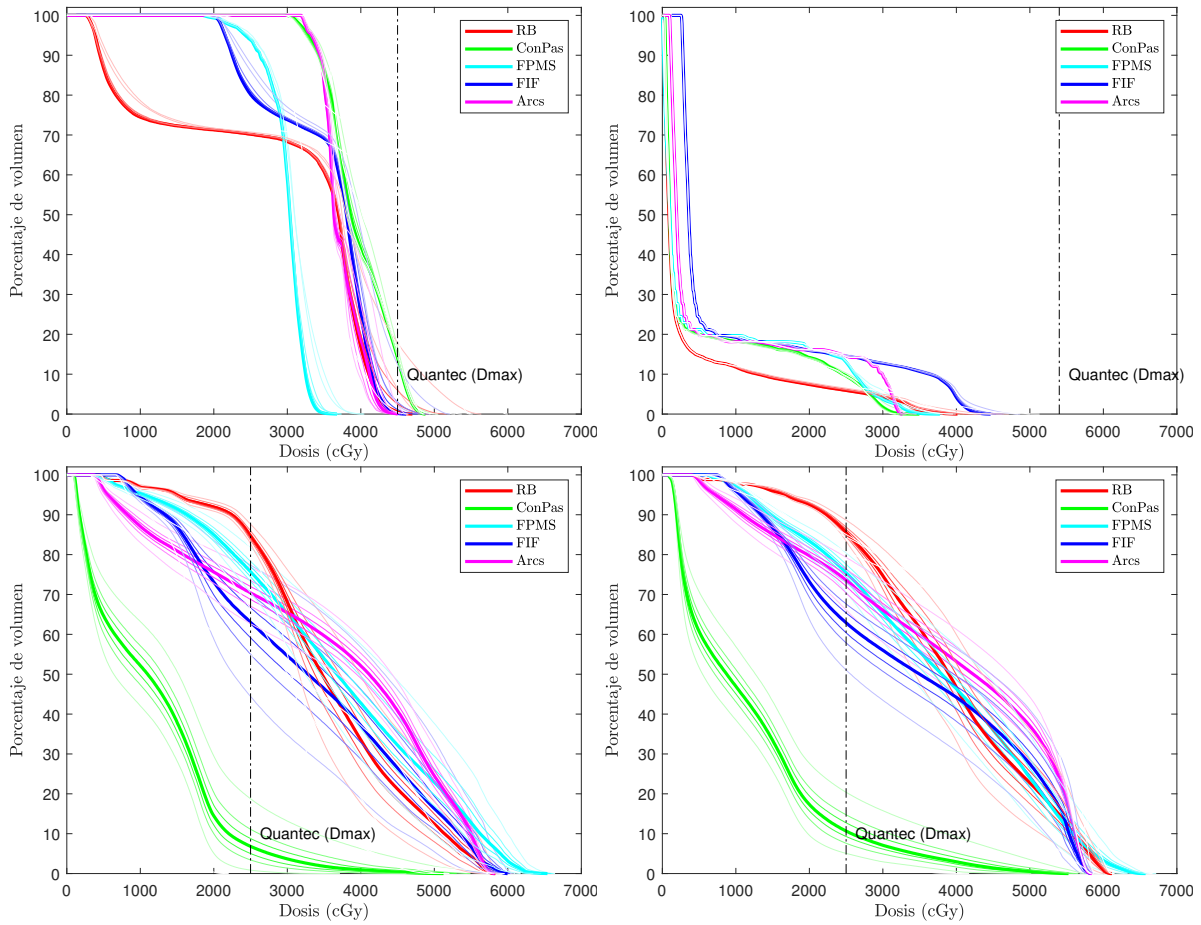


Figura 5.5: De izquierda a derecha y de arriba a abajo: DVH de médula, tronco encefálico, parótidas derecha e izquierda en la dirección LAT del paciente 1. La línea más oscura de cada color representa la planificación de referencia. En línea discontinua se representa el límite en dosis según QUANTEC.

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

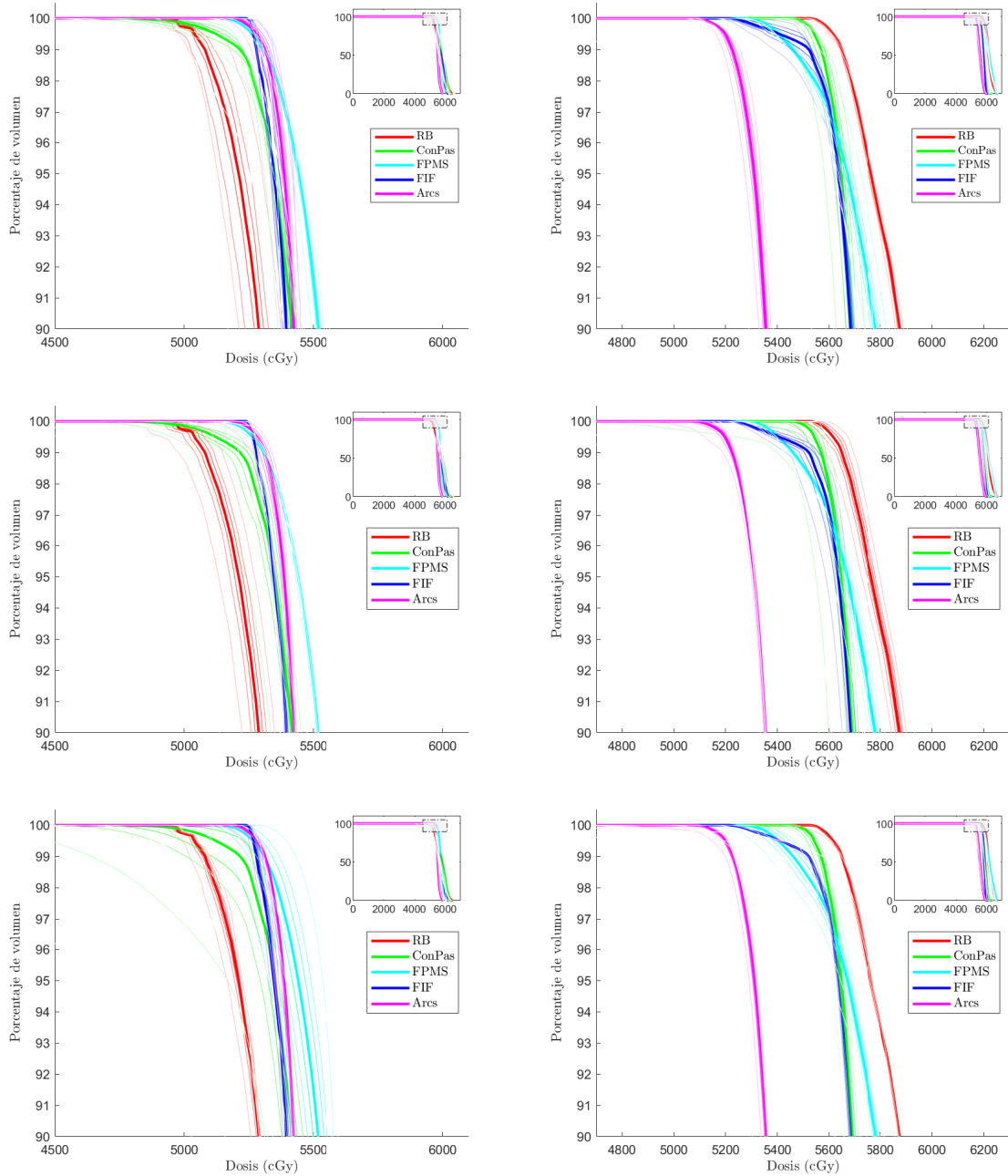


Figura 5.6: DVH del GTV-T (columna izquierda) y GTV-N (columna derecha) para cada técnica según las tres direcciones (LAT, LONG y AP) del paciente 2. La línea más oscura de cada color representa la planificación de referencia.

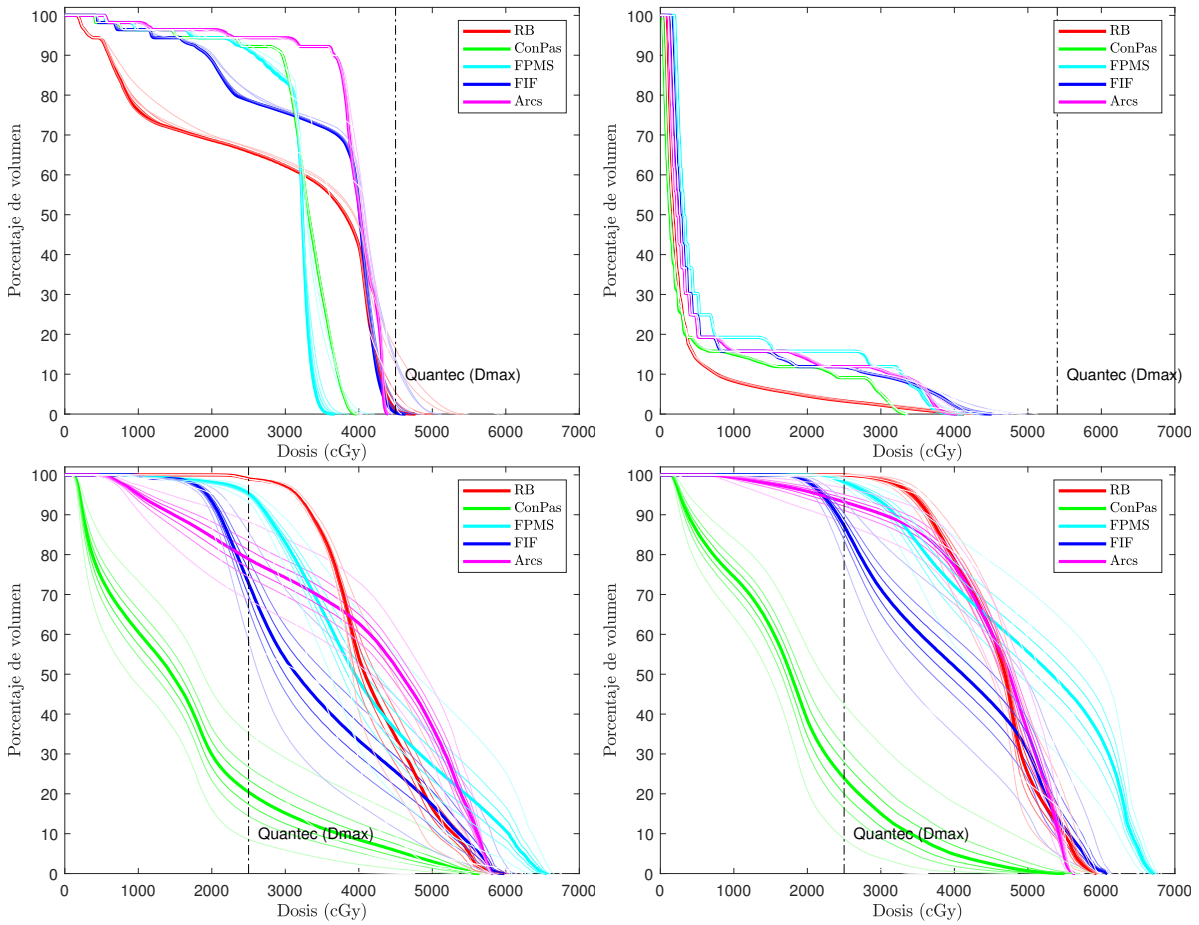


Figura 5.7: De izquierda a derecha y de arriba a abajo: DVH de médula, tronco encefálico, parótidas derecha e izquierda en la dirección LAT del paciente 2. La línea más oscura de cada color representa la planificación de referencia. En línea discontinua se representa el límite en dosis según QUANTEC.

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

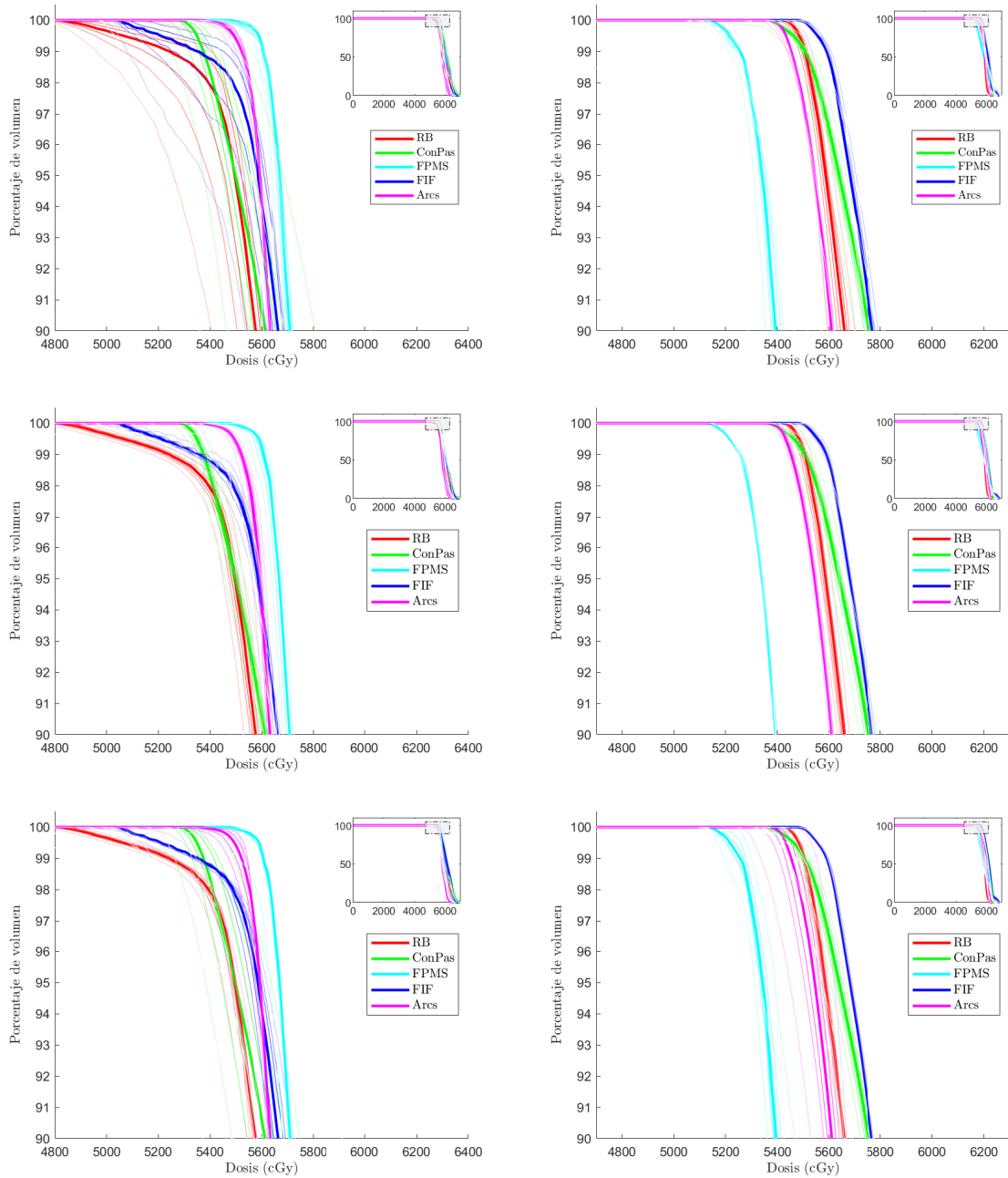


Figura 5.8: DVH del GTV-T (columna izquierda) y GTV-N (columna derecha) para cada técnica según las tres direcciones (LAT, LONG y AP) del paciente 3. La línea más oscura de cada color representa la planificación de referencia.

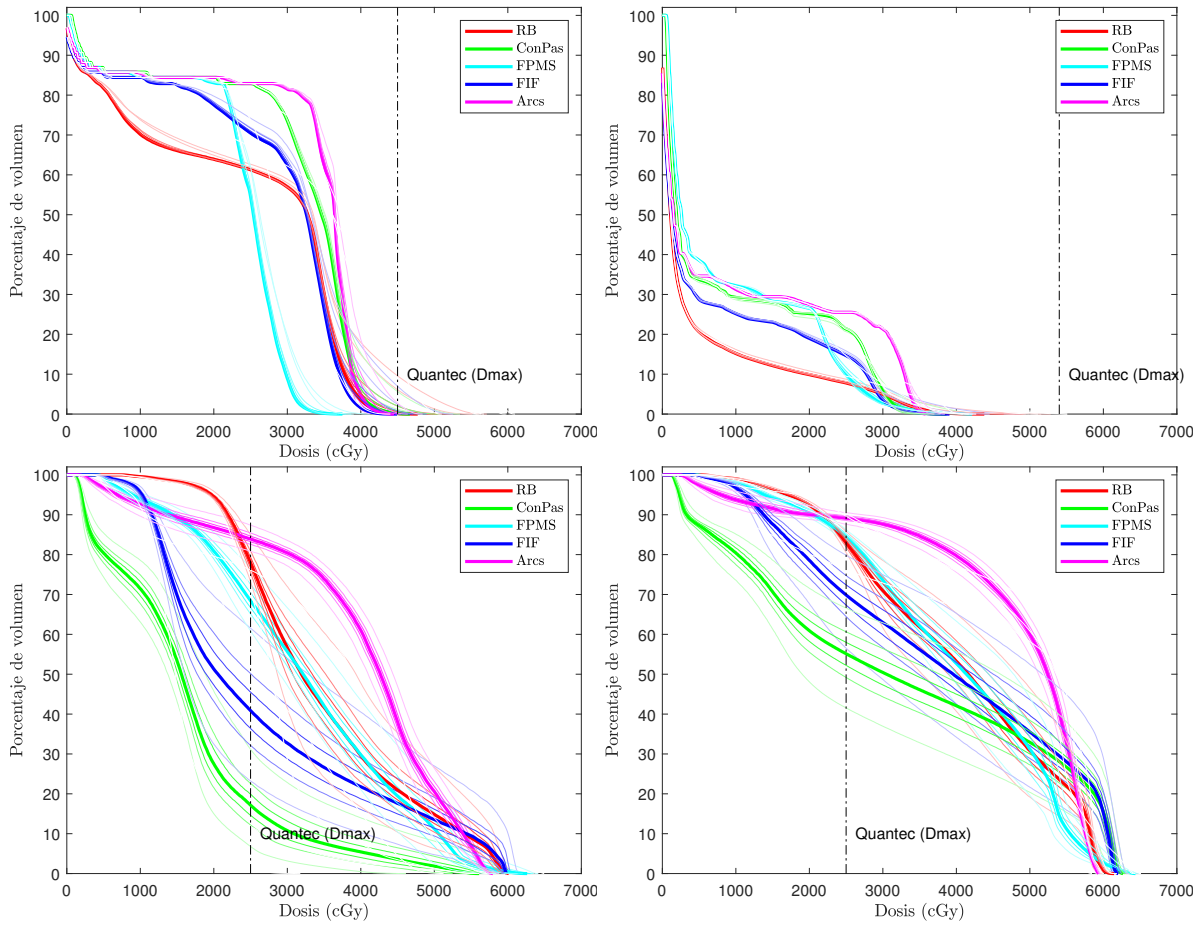


Figura 5.9: De izquierda a derecha y de arriba a abajo: DVH de médula, tronco encefálico, parótidas derecha e izquierda en la dirección LAT del paciente 3. La línea más oscura de cada color representa la planificación de referencia. En línea discontinua se representa el límite en dosis según QUANTEC.

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

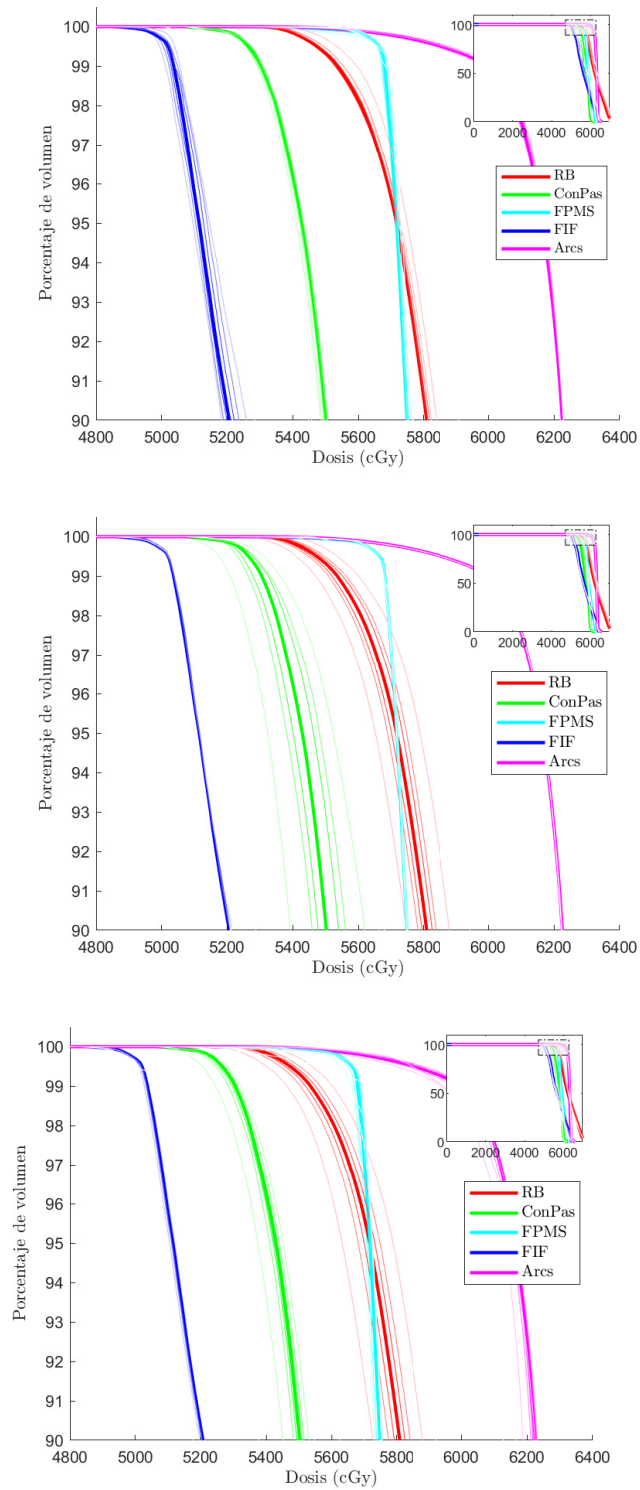


Figura 5.10: DVH del GTV-T para cada técnica según las tres direcciones (LAT, LONG y AP) del paciente 4. La línea más oscura de cada color representa la planificación de referencia.

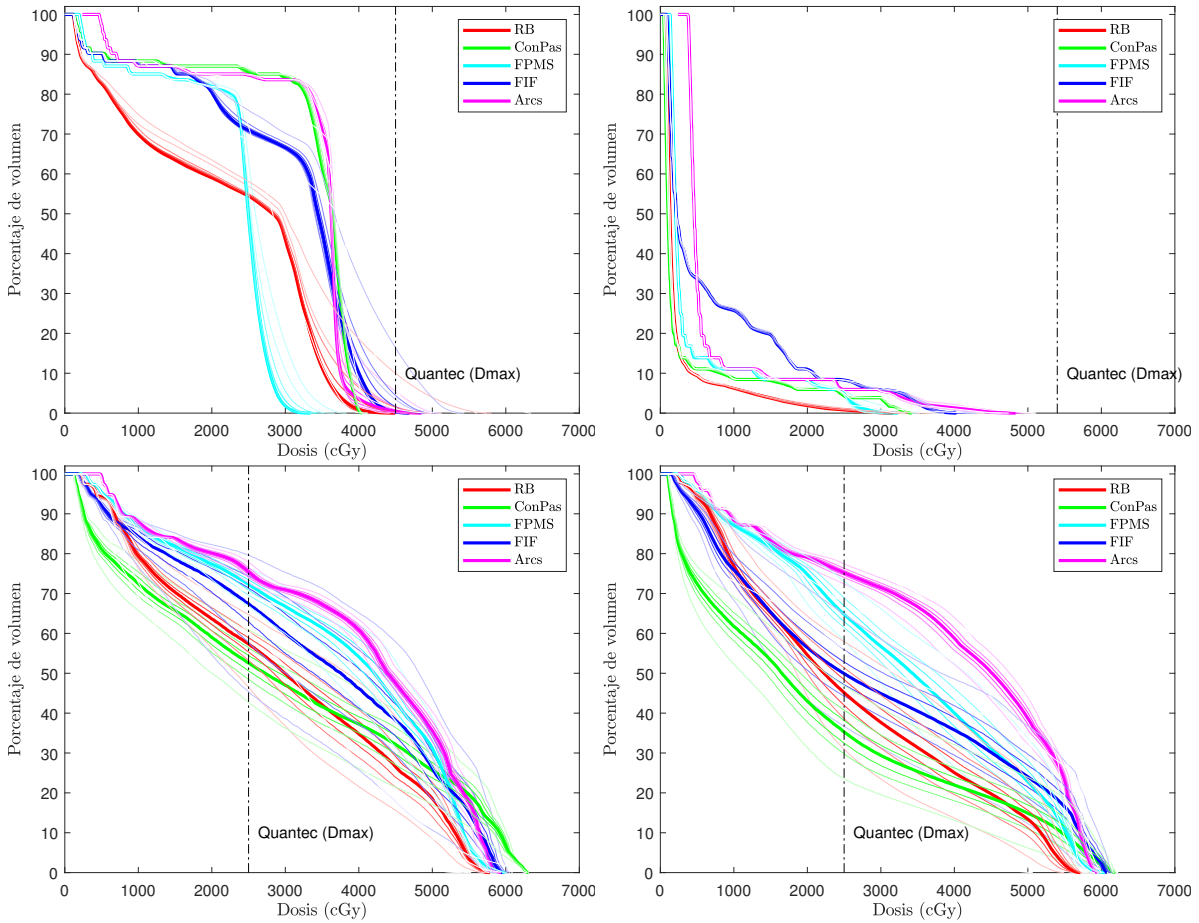


Figura 5.11: De izquierda a derecha y de arriba a abajo: DVH de médula, tronco encefálico, parótidas derecha e izquierda en la dirección LAT del paciente 4. La línea más oscura de cada color representa la planificación de referencia. En línea discontinua se representa el límite en dosis según QUANTEC. A diferencia de los otros pacientes, el número 4 no tiene irradiación de ganglios.

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

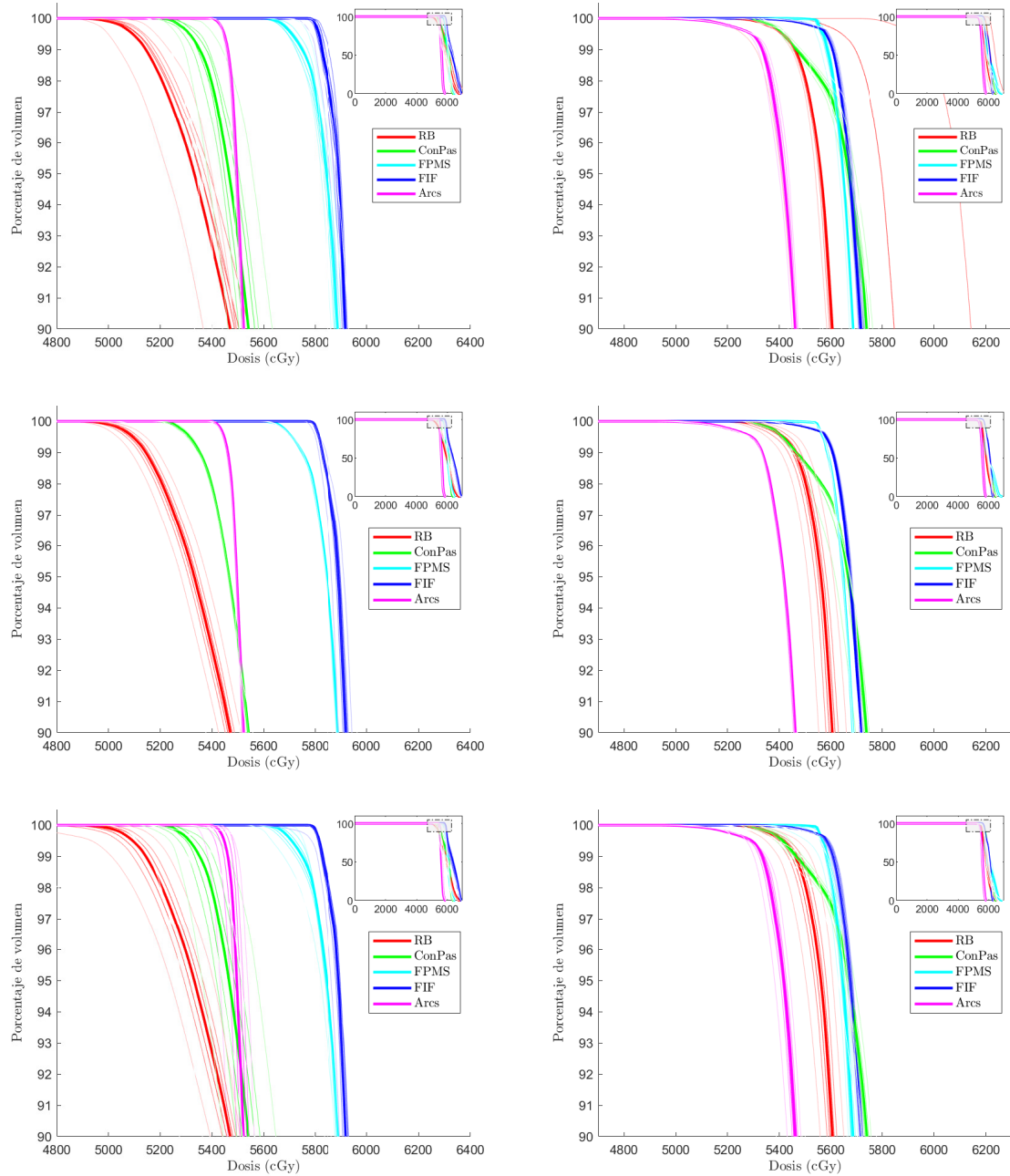


Figura 5.12: DVH del GTV-T (columna izquierda) y GTV-N (columna derecha) para cada técnica según las tres direcciones (LAT, LONG y AP) del paciente 5. La línea más oscura de cada color representa la planificación de referencia.



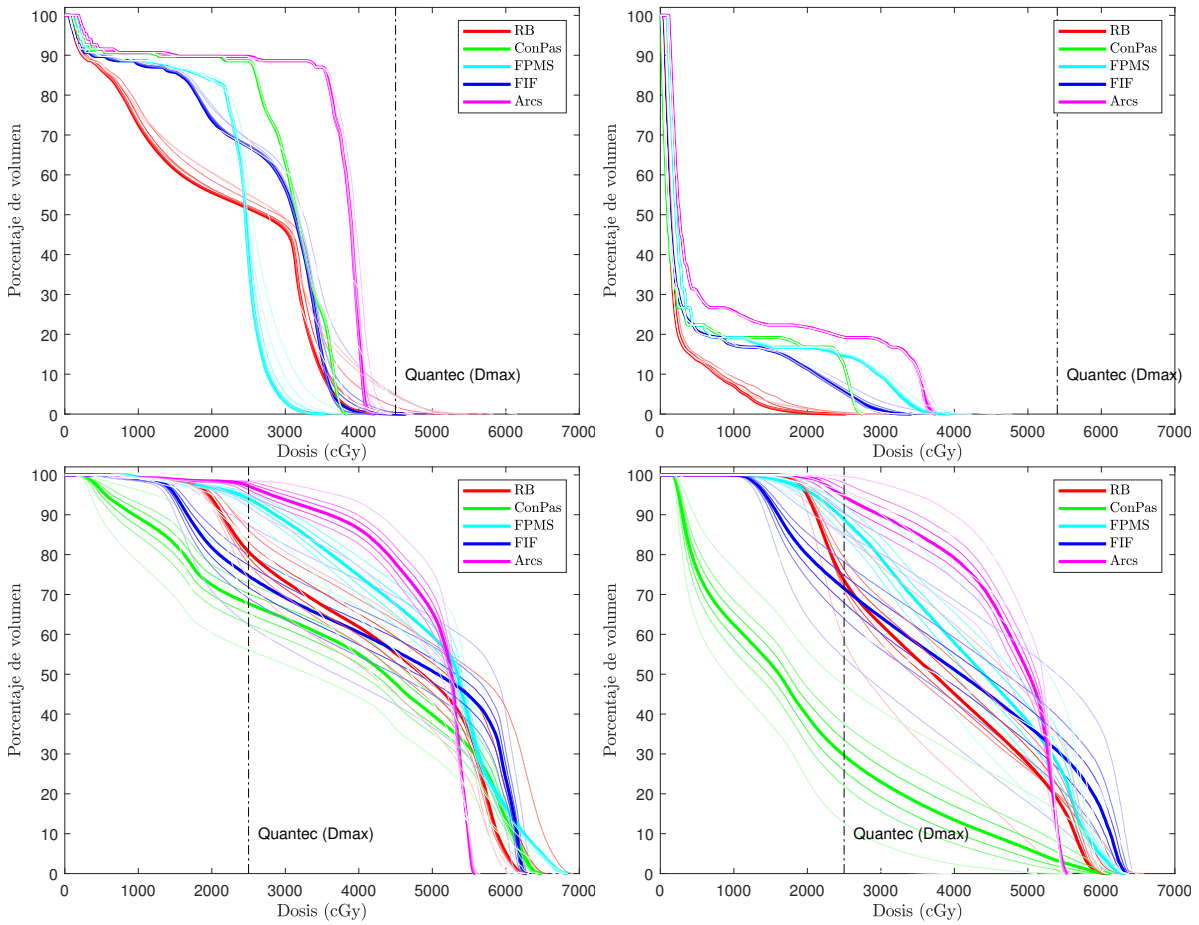


Figura 5.13: De izquierda a derecha y de arriba a abajo: DVH de médula, tronco encefálico, parótidas derecha e izquierda en la dirección LAT del paciente 5. La línea más oscura de cada color representa la planificación de referencia. En línea discontinua se representa el límite en dosis según QUANTEC.

### 5.3 Histogramas y gEUD

Como se vio en el capítulo anterior, la gEUD permite evaluar cuantitativamente distintas planificaciones entre sí a partir de los DVH de las estructuras.

En las Figs. 5.14-5.18 se representan, en función del desplazamiento del isocentro, las gEUD para cada técnica de los GTV en las tres direcciones y las parótidas y médula según la dirección LONG y LAT, respectivamente. Se tomaron estas últimas direcciones a modo representativo, pues son para las que se producen más variaciones en el valor de la gEUD ante cambios en la posición del isocentro. De estas gráficas, los GTV de los pacientes 1, 4 y 5 parecen variar suavemente con los movimientos, salvo ConPas para el paciente 1, ConPas y RB en la dirección AP para el paciente 4, y RB en LAT para el paciente 5. En particular, este último caso se debió a un problema con el punto de prescripción que, en las posiciones -1 mm y -2 mm, quedó muy cerca del bloqueo de médula, lo que en el TPS se traduce en un aumento de dosis. En el caso de los pacientes 2 y 3, las gEUD varían de forma más abrupta.

En las Tablas 5.3 y 5.4 se recogen las tres técnicas más robustas por paciente para cada una de las direcciones. Para evaluar esto, se tomó el promedio de las variaciones en gEUD por milímetro para cada técnica. La sensibilidad de la técnica viene dado por dicho valor.

Para evaluar la técnica menos sensible se halló una suerte de variación efectiva por milímetro a partir de la distancia euclídea con las variaciones en cada eje y el promedio para los dos GTV (Tabla 5.2). En otras palabras, se obtuvo la raíz cuadrada de la suma cuadrática de las variaciones en las tres direcciones, tanto para el GTV-T como el GTV-N, de acuerdo con las Tablas 5.3 y 5.4, y se halló la media de estos dos valores para cada paciente.

De estos resultados se desprende que las técnicas más robustas son la de Limburgo, FPMS y FIF, lo que está en consonancia con el método visual aplicado en la sección previa.

Tabla 5.2: Técnicas menos sensibles (o más robustas) a los movimientos en la dirección efectiva según la gEUD teniendo en cuenta tanto el GTV-T como el GTV-N.

Paciente		Técnica menos sensible	2da. técnica menos sensible	3ra. técnica menos sensible
1	Variación efectiva (cGy/mm)	FPMS 6,75	Limburgo 8,20	FIF 9,73
2	Variación efectiva (cGy/mm)	Limburgo 7,64	FPMS 14,8	RB 16,8
3	Variación efectiva (cGy/mm)	Limburgo 7,67	FPMS 14,8	RB 16,8
4	Variación efectiva (cGy/mm)	FPMS 4,23	Limburgo 6,15	FIF 8,79
5	Variación efectiva (cGy/mm)	Limburgo 5,92	FIF 11,4	FPMS 11,6

Tabla 5.3: Técnicas menos sensibles (o más robustas) a los movimientos en cada dirección según la gEUD para el GTV-T.

GTV-T				
Paciente	Dirección	Técnica menos sensible	2da. técnica menos sensible	3ra. técnica menos sensible
1	LAT Variación prom. (cGy/mm)	Limburgo 0,79	RB 2,48	FPMS 3,67
	LONG Variación prom. (cGy/mm)	FPMS 4,98	Limburgo 5,64	RB 6,89
	AP Variación prom. (cGy/mm)	FPMS 1,84	FIF 1,96	Limburgo 11,4
2	LAT Variación prom. (cGy/mm)	Limburgo 4,55	FPMS 4,70	FIF 14,6
	LONG Variación prom. (cGy/mm)	Limburgo 1,62	FPMS 1,78	FIF 2,92
	AP Variación prom. (cGy/mm)	FIF 2,51	Limburgo 6,76	RB 7,70
3	LAT Variación prom. (cGy/mm)	Limburgo 1,87	FPMS 4,01	FIF 18,4
	LONG Variación prom. (cGy/mm)	FIF 2,05	FPMS 2,20	Limburgo 2,26
	AP Variación prom. (cGy/mm)	FPMS 5,24	Limburgo 6,44	RB 7,68
4	LAT Variación prom. (cGy/mm)	Limburgo 0,86	FPMS 3,33	ConPas 3,53
	LONG Variación prom. (cGy/mm)	FPMS 0,81	Limburgo 1,05	FIF 3,63
	AP Variación prom. (cGy/mm)	FIF 2,28	FPMS 2,45	Limburgo 6,00
5	LAT Variación prom. (cGy/mm)	Limburgo 1,18	FPMS 5,96	FIF 7,74
	LONG Variación prom. (cGy/mm)	ConPas 1,44	FPMS 1,64	Limburgo 2,11
	AP Variación prom. (cGy/mm)	FPMS 2,34	Limburgo 8,59	RB 10,5

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Tabla 5.4: Técnicas menos sensibles (o más robustas) a los movimientos en cada dirección según la gEUD para el GTV-N.

GTV-N				
Paciente	Dirección	Técnica menos sensible	2da. técnica menos sensible	3ra. técnica menos sensible
1	LAT Variación prom. (cGy/mm)	Limburgo 1,50	FPMS 2,07	FIF 4,41
	LONG Variación prom. (cGy/mm)	FPMS 0,84	FIF 1,35	Limburgo 1,73
	AP Variación prom. (cGy/mm)	FIF 1,45	Limburgo 2,91	RB 4,84
2	LAT Variación prom. (cGy/mm)	Limburgo 2,78	RB 5,93	FIF 6,16
	LONG Variación prom. (cGy/mm)	Limburgo 2,46	FPMS 4,50	FIF 6,88
	AP Variación prom. (cGy/mm)	FIF 2,51	Limburgo 2,63	ConPas 3,78
3	LAT Variación prom. (cGy/mm)	Limburgo 2,52	RB 9,12	FIF 11,6
	LONG Variación prom. (cGy/mm)	Limburgo 0,74	FPMS 2,46	FIF 4,50
	AP Variación prom. (cGy/mm)	FIF 3,01	RB 4,40	ConPas 5,79
4	LAT Variación prom. (cGy/mm)	- <sup>a</sup>	-	-
	LONG Variación prom. (cGy/mm)	-	-	-
	AP Variación prom. (cGy/mm)	-	-	-
5	LAT Variación prom. (cGy/mm)	Limburgo 0,90	FIF 2,16	ConPas 4,96
	LONG Variación prom. (cGy/mm)	Limburgo 0,95	FPMS 1,38	ConPas 4,17
	AP Variación prom. (cGy/mm)	FIF 1,84	ConPas 2,28	Limburgo 2,61

<sup>a</sup>No aplica al paciente 4, pues no tiene el sistema linfático tomado por el tumor.

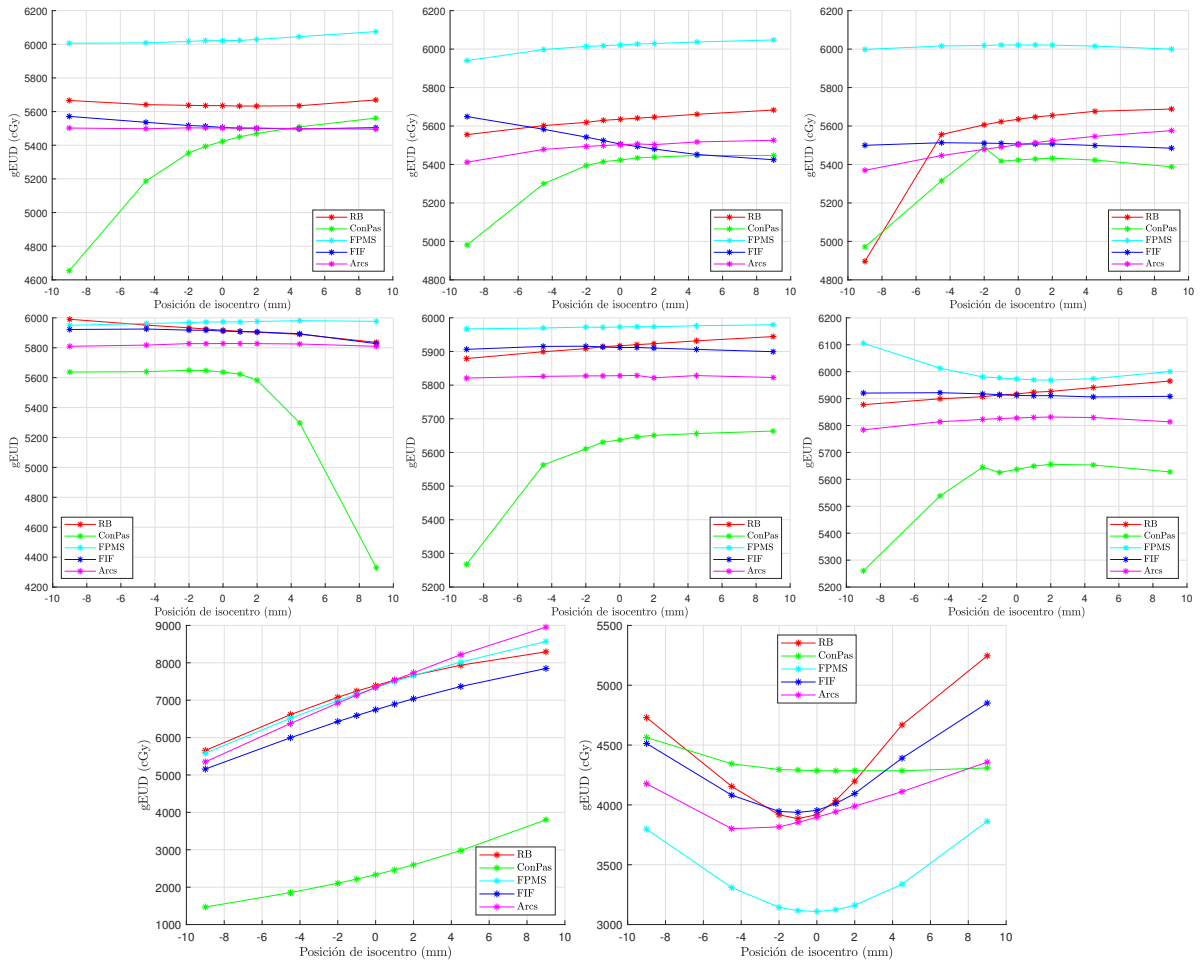


Figura 5.14: gEUD para el paciente 1. De izquierda a derecha y de arriba a abajo: GTV-T en las direcciones LAT, LONG y AP, respectivamente; GTV-N en las direcciones LAT, LONG y AP, respectivamente; parótidas según LONG; y médula según LAT.

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

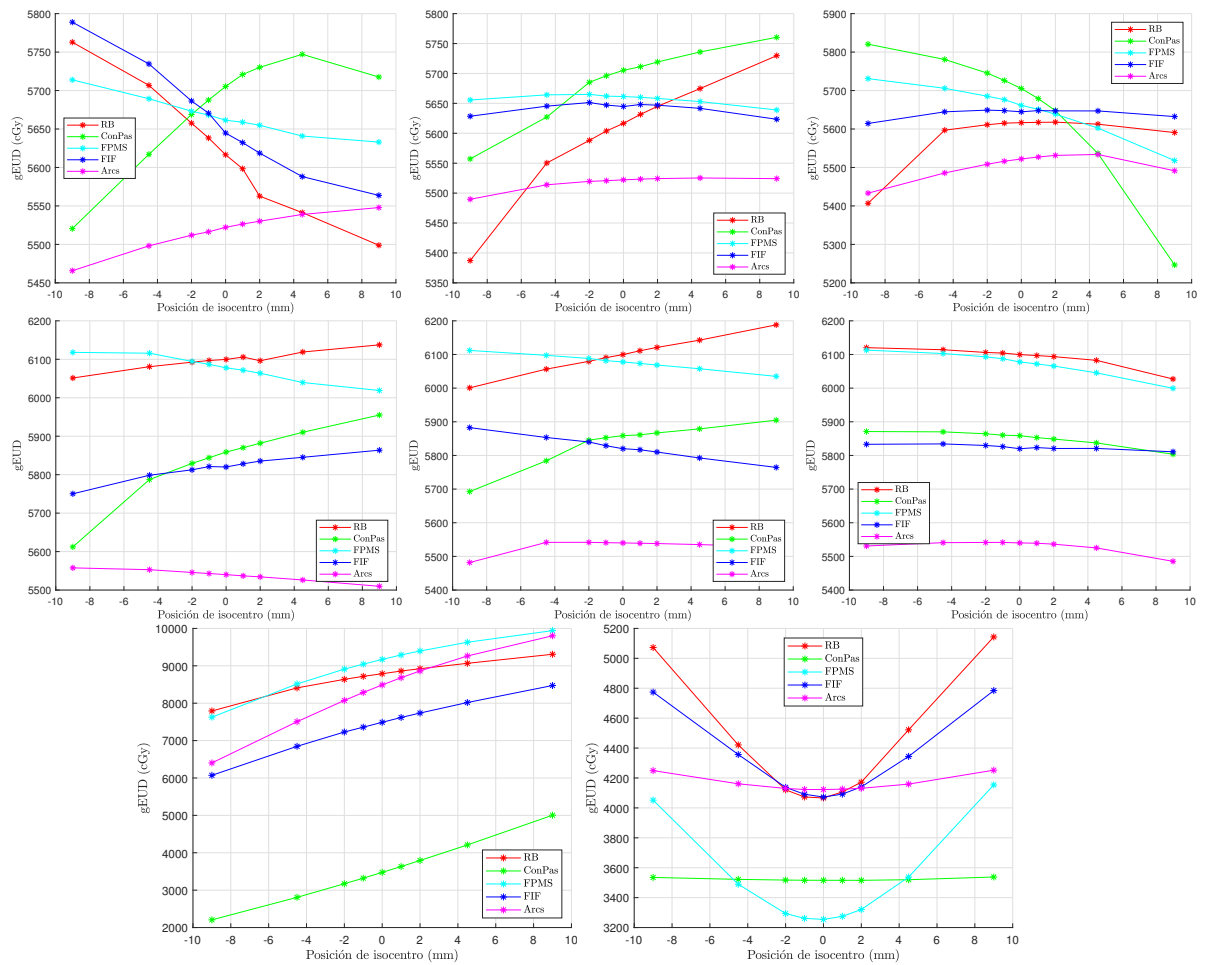


Figura 5.15: gEUD para el paciente 2. De izquierda a derecha y de arriba a abajo: GTV-T en las direcciones LAT, LONG y AP, respectivamente; GTV-N en las direcciones LAT, LONG y AP, respectivamente; parótidas según LONG; y médula según LAT.

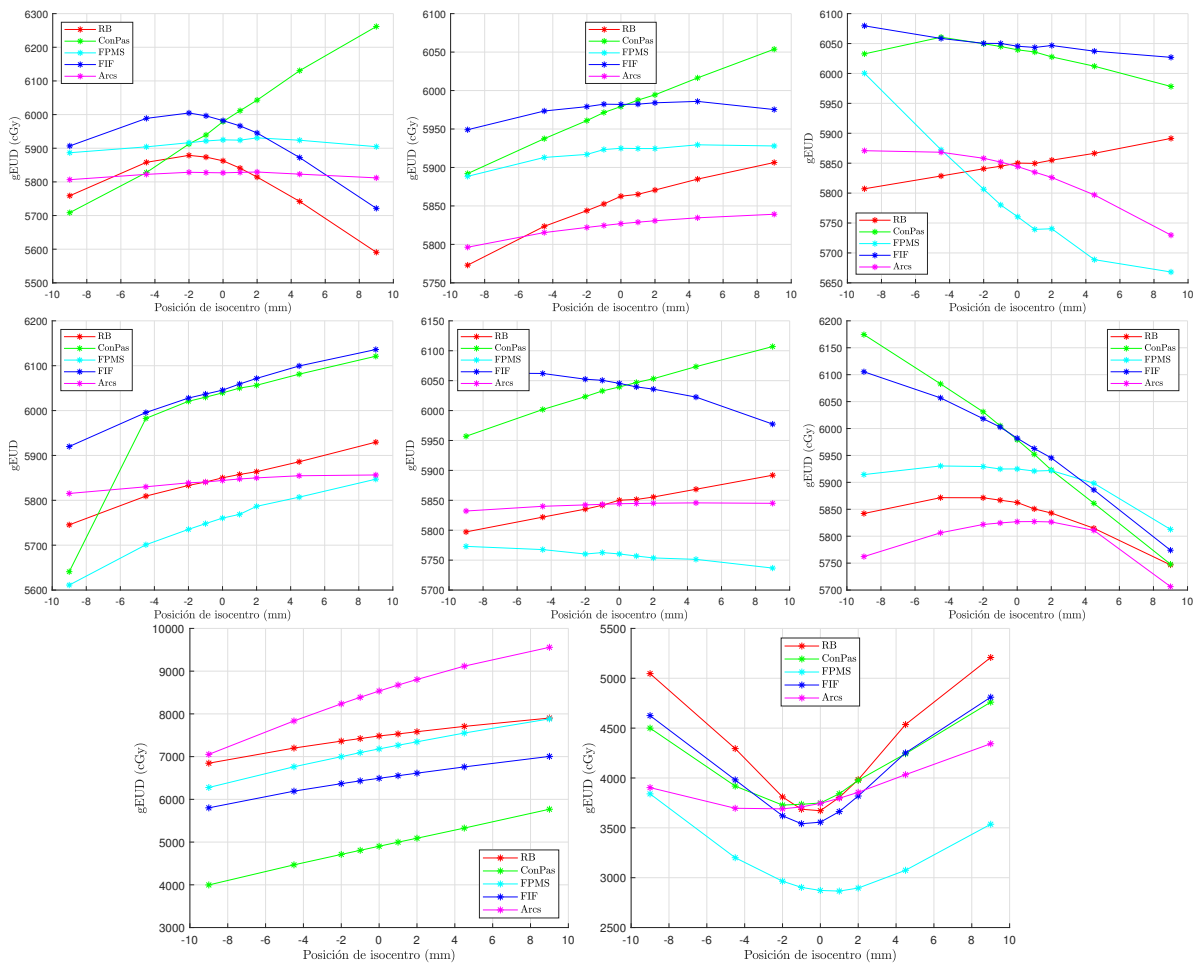


Figura 5.16: gEUD para el paciente 3. De izquierda a derecha y de arriba a abajo: GTV-T en las direcciones LAT, LONG y AP, respectivamente; GTV-N en las direcciones LAT, LONG y AP, respectivamente; parótidas según LONG; y médula según LAT.

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

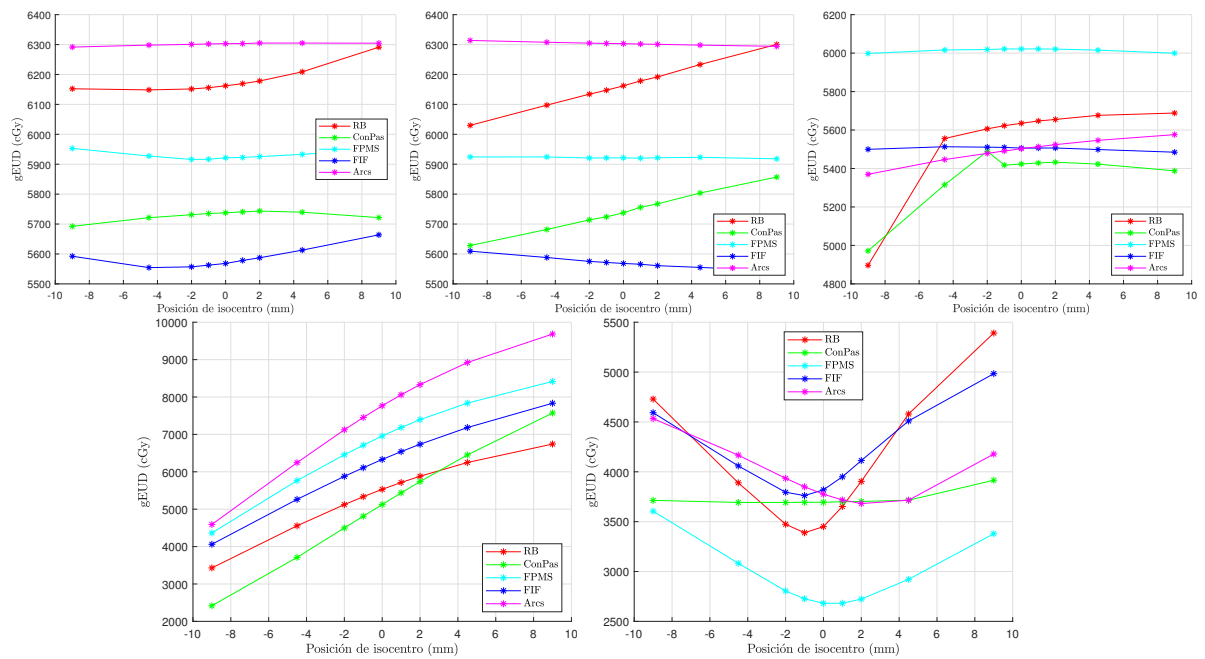


Figura 5.17: gEUD para el paciente 4. De izquierda a derecha y de arriba a abajo: GTV-T en las direcciones LAT, LONG y AP, respectivamente; parótidas según LONG; y médula según LAT.



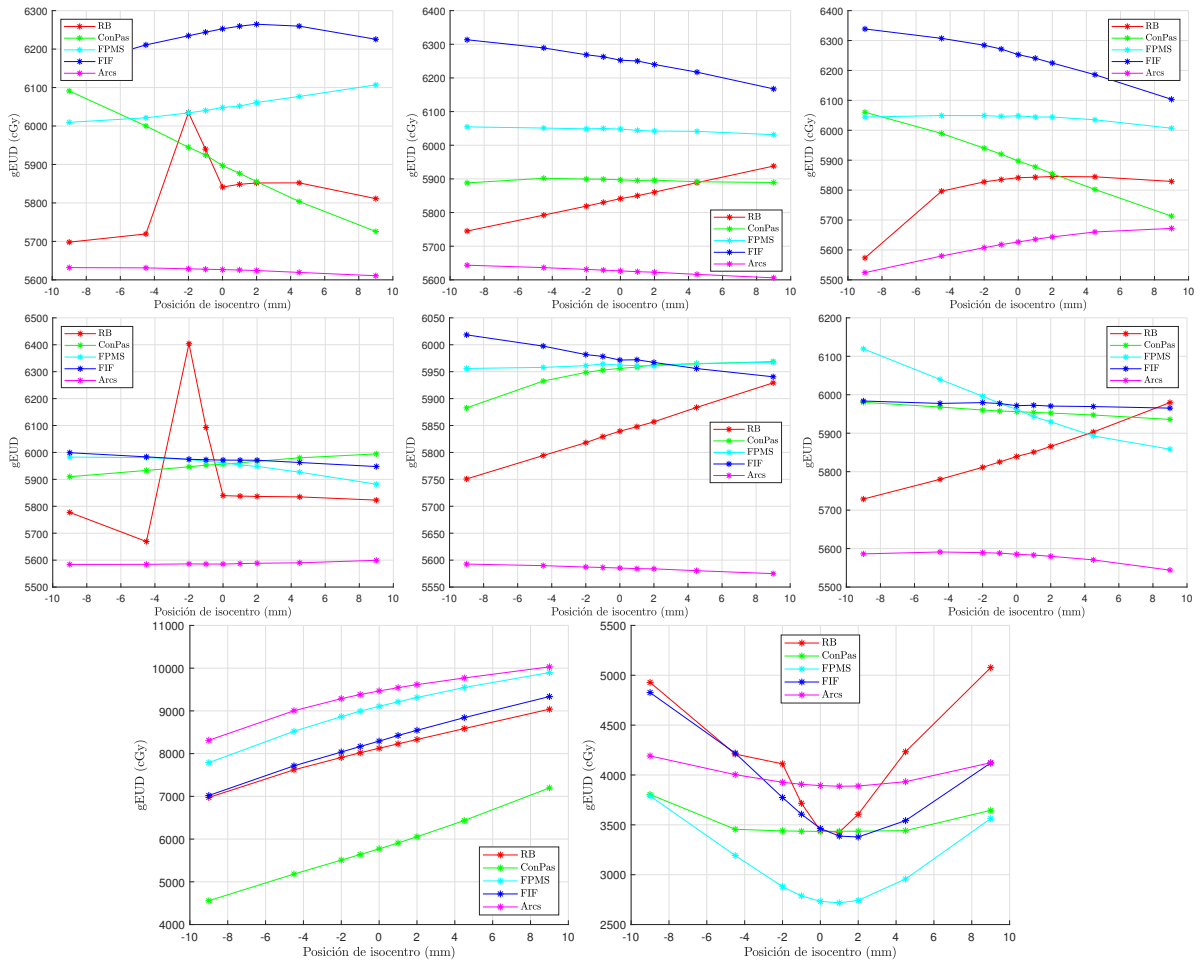


Figura 5.18: gEUD para el paciente 5. De izquierda a derecha y de arriba a abajo: GTV-T en las direcciones LAT, LONG y AP, respectivamente; GTV-N en las direcciones LAT, LONG y AP, respectivamente; parótidas según LONG; y médula según LAT.

## 5.4 Histogramas y diferencias de volumen

De acuerdo con este método, se determinaron las diferencias porcentuales de volumen en los DVH de los GTV con respecto al 98% del volumen y 95% de la dosis prescrita en el plan original.

En las Figs. 5.19-5.23 se representan estas diferencias porcentuales. Análogamente al método de la gEUD, se puede ver qué técnica es más sensible ante los movimientos del isocentro, pero, además, se puede estudiar cual de ellas tiene la menor pérdida de volumen de los GTV debido a esos desplazamientos. En otras palabras, para cada paciente se estimaron los rangos de sensibilidad para los que la pérdida de cobertura volumétrica de los DVH no fuese mayor al 3%. Para estimar estos rangos, se supuso que la distribución de posiciones del isocentro sigue una distribución normal centrada en 0 y con 1 SD de 3 mm en las tres direcciones espaciales. Luego se tomó un promedio de los rangos de cada eje y los dos GTV para cada una de las técnicas con el fin de obtener la probabilidad de que la dosis cubra al menos el 95% del volumen del cubo conformado por las posiciones del isocentro en los tres ejes (18 mm x 18 mm x 18 mm).

En general, de las Figs. 5.19-5.23, todos los pacientes, salvo el 4, parecen mostrar menor sensibilidad y pocos puntos para el GTV-N en los que las pérdidas de volumen están por debajo del límite inferior. En el caso del GTV-T, los pacientes 1, 4 y 5 son los que presentan menor cantidad de puntos en los que no se cumple el criterio del 3%.

En la Tabla 5.5 se recogen las probabilidades de cada técnica y para cada paciente según el criterio descrito.

Tabla 5.5: Técnicas más robustas para cada paciente según el criterio del 3%. Los porcentajes correspondientes indican la probabilidad, según una distribución normal, de que las diferencias volumétricas entre planes de una misma técnica no estén por debajo del 95%.

Paciente		Técnica más robusta	2da. técnica más robusta	3ra. técnica más robusta
1	Probabilidad	FPMS 0,98	FIF 0,95	RB 0,94
2	Probabilidad	FPMS 0,95	RB 0,95	Limburgo 0,90
3	Probabilidad	ConPas 0,91	FPMS 0,91	Limburgo 0,90
4	Probabilidad	Limburgo 0,96	RB 0,95	ConPas 0,88
5	Probabilidad	FPMS 0,98	ConPas 0,92	Limburgo 0,93

De esta tabla, si se tiene en cuenta la totalidad de los pacientes, se puede ver que la técnica FPMS es la que tiene menos pérdida de volumen al moverse el isocentro y a priori parece que Limburgo le sigue en este criterio.

Una manera más sencilla de visualizar estos rangos de sensibilidad según los ejes de coor-

denadas se encuentra en las Figs. 5.24 y 5.25. Estos resultados también se recogen en la Tabla 5.6. Nótese que la línea discontinua representa la SD o margen de  $\pm 3$  mm elegido en este trabajo para CCC (véase Sec. 4.3).

En la misma Tabla 5.6 se recogen las estimaciones de la probabilidad de cobertura de volumen en cada eje teniendo en cuenta ambos GTV y, por lo tanto, de dichos valores se desprende la robustez de cada una de las técnicas en cada dirección.

Tabla 5.6: Rangos de sensibilidad para cada técnica según la diferencia volumétrica en los DVH de los GTV con el criterio del 3% teniendo en cuenta todos los pacientes.

GTV-T					
Dirección	RB	ConPas	FPMS	FIF	Limburgo
LAT	[0, 2]	$(-3, 3)^b$	[-1, 2]	[-2, 1]	[-4,5, 4,5]
LONG	[-4,5, 9]	$(-3, 4,5]$	[-4,5, 9]	[-1, 3]	[-2, 9]
AP	$(-3, 9]$	[-4,5, 2]	[-4,5, 3]	[-4,5, 3]	[-1, 3]
GTV-N					
Dirección	RB	ConPas	FPMS	FIF	Limburgo
LAT	[-4,5, 4,5]	$(-3, 4,5]$	[-4,5, 3]	[-4,5, 3]	[-4,5, 4,5]
LONG	[-9, 9]	$(-3, 4,5]$	[-9, 9]	[-2, 4,5]	[-4,5, 9]
AP	[-2, 9]	[-4,5, 9]	[-9, 9]	[-9, 4,5]	[-9, 2]
Probabilidad de cobertura con GTV-T+GTV-N					
Dirección	RB	ConPas	FPMS	FIF	Limburgo
LAT	0,87	0,91	0,88	0,85	0,95
LONG	0,99	0,90	0,97	0,85	0,95
AP	0,89	0,92	0,96	0,95	0,86

<sup>b</sup>  $\pm 3$  mm son límites obtenidos por interpolación lineal.

De acuerdo con la Fig. 5.24 y la Tabla 5.6, para el GTV-T la técnica de Limburgo es más robusta en la dirección LAT, RB y FPMS en la dirección LONG, y RB en la dirección AP.

Por otro lado, para el GTV-N RB y Limburgo son igualmente sensibles en la dirección LAT, RB y FPMS en LONG, y FPMS en AP (Fig. 5.24 y Tabla 5.6).

De la propia Tabla 5.6, se puede decir que Limburgo es más robusta en la dirección LAT, con un 95% de cubrir al menos el 95% del volumen, RB en LONG con un 99% y FPMS en AP con un 96%.

Finalmente, de acuerdo con el método descrito en esta sección se puede afirmar que FPMS y Limburgo son las técnicas más robustas ante movimientos del isocentro, de modo que mantengan al menos el 95% de la probabilidad de cobertura de la región estudiada.

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

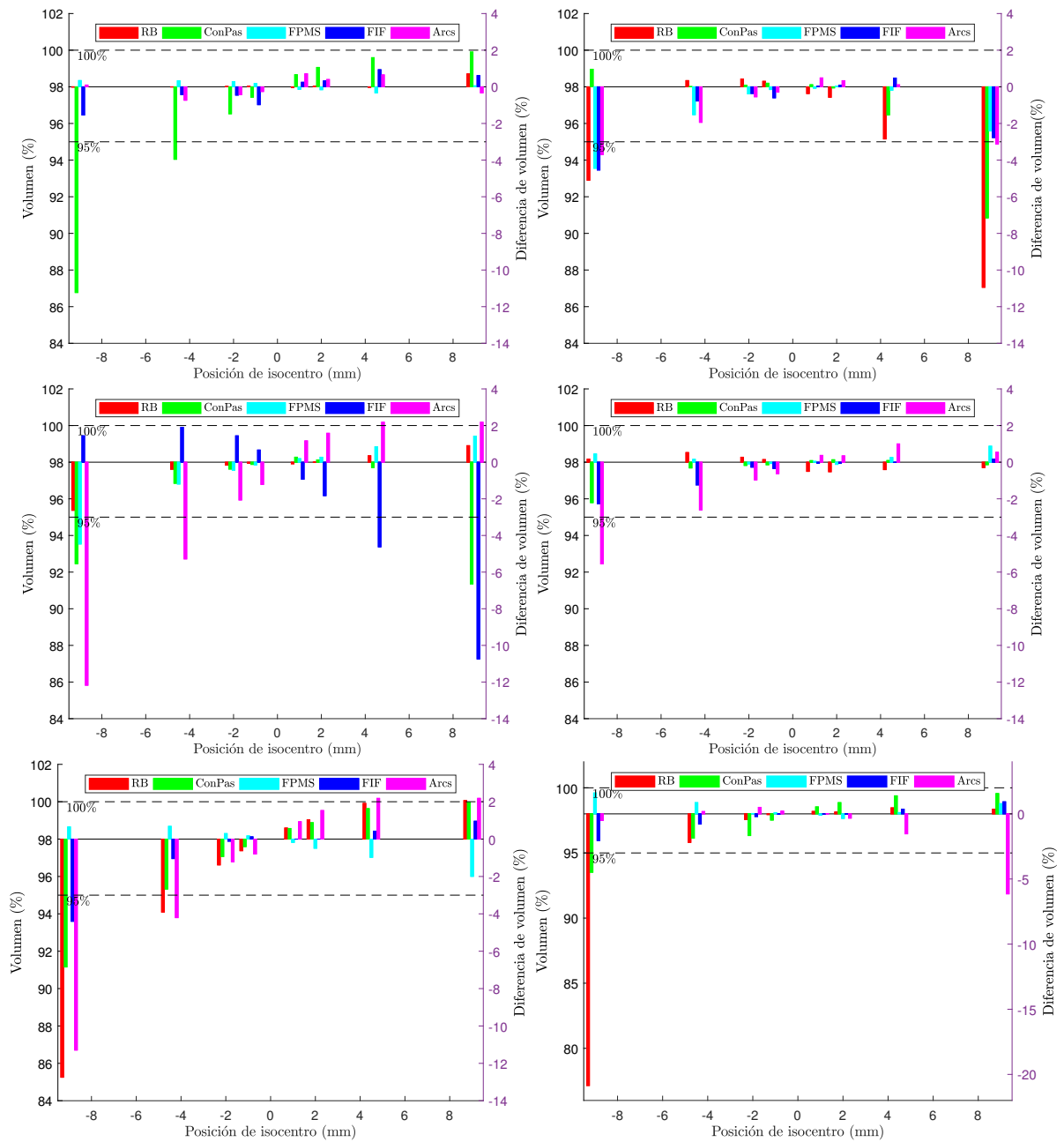


Figura 5.19: Diferencias volumétricas en el GTV-T (columna izquierda) y GTV-N (columna derecha) en las tres direcciones del paciente 1 para cada técnica con respecto al 98% del volumen. Las líneas discontinuas representan el 100% (superior) y el 95% (inferior) del volumen.

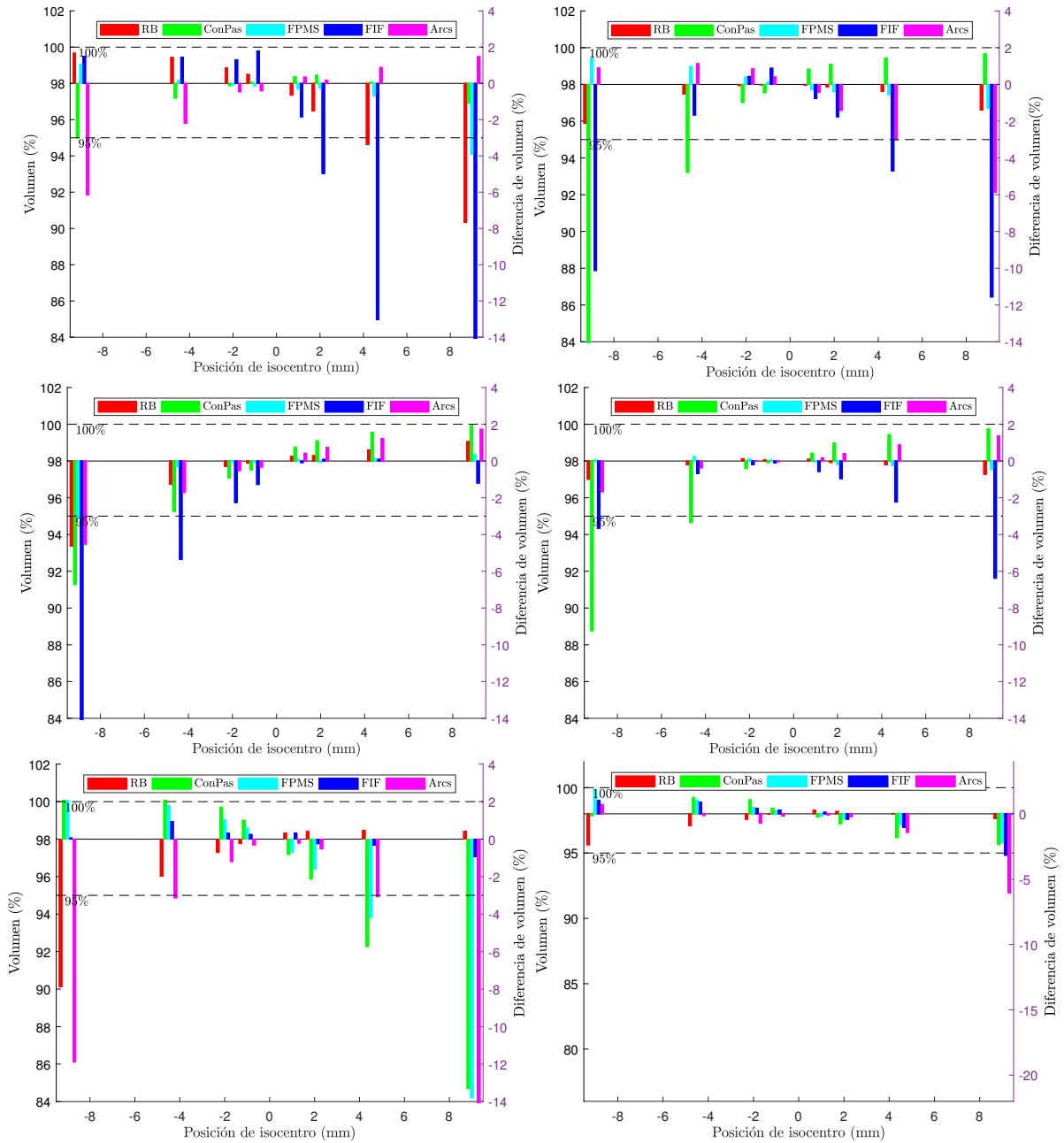


Figura 5.20: Diferencias volumétricas en el GTV-T (columna izquierda) y GTV-N (columna derecha) en las tres direcciones del paciente 2 para cada técnica con respecto al 98% del volumen. Las líneas discontinuas representan el 100% (superior) y el 95% (inferior) del volumen.

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

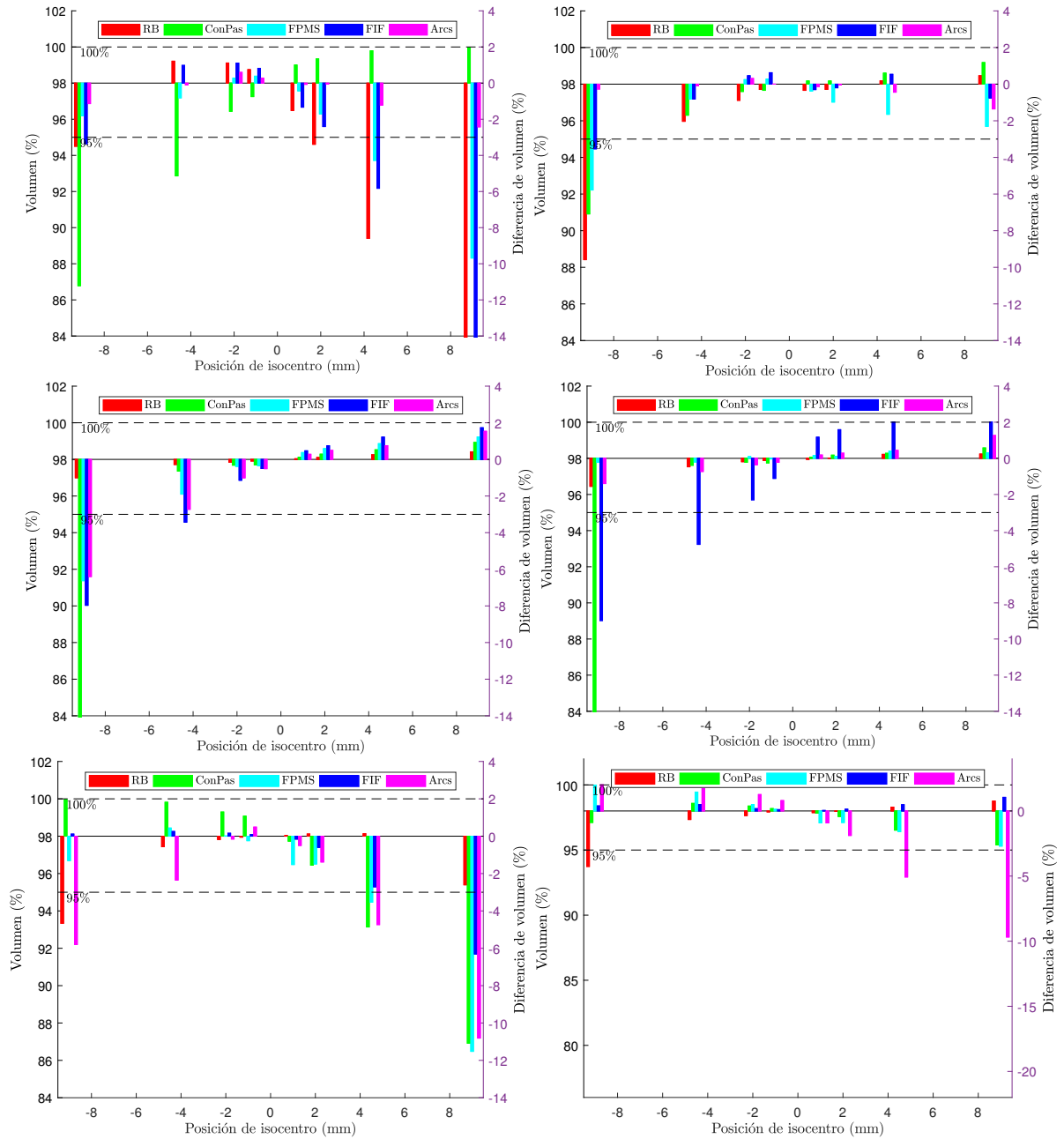


Figura 5.21: Diferencias volumétricas en el GTV-T (columna izquierda) y GTV-N (columna derecha) en las tres direcciones del paciente 3 para cada técnica con respecto al 98% del volumen. Las líneas discontinuas representan el 100% (superior) y el 95% (inferior) del volumen.

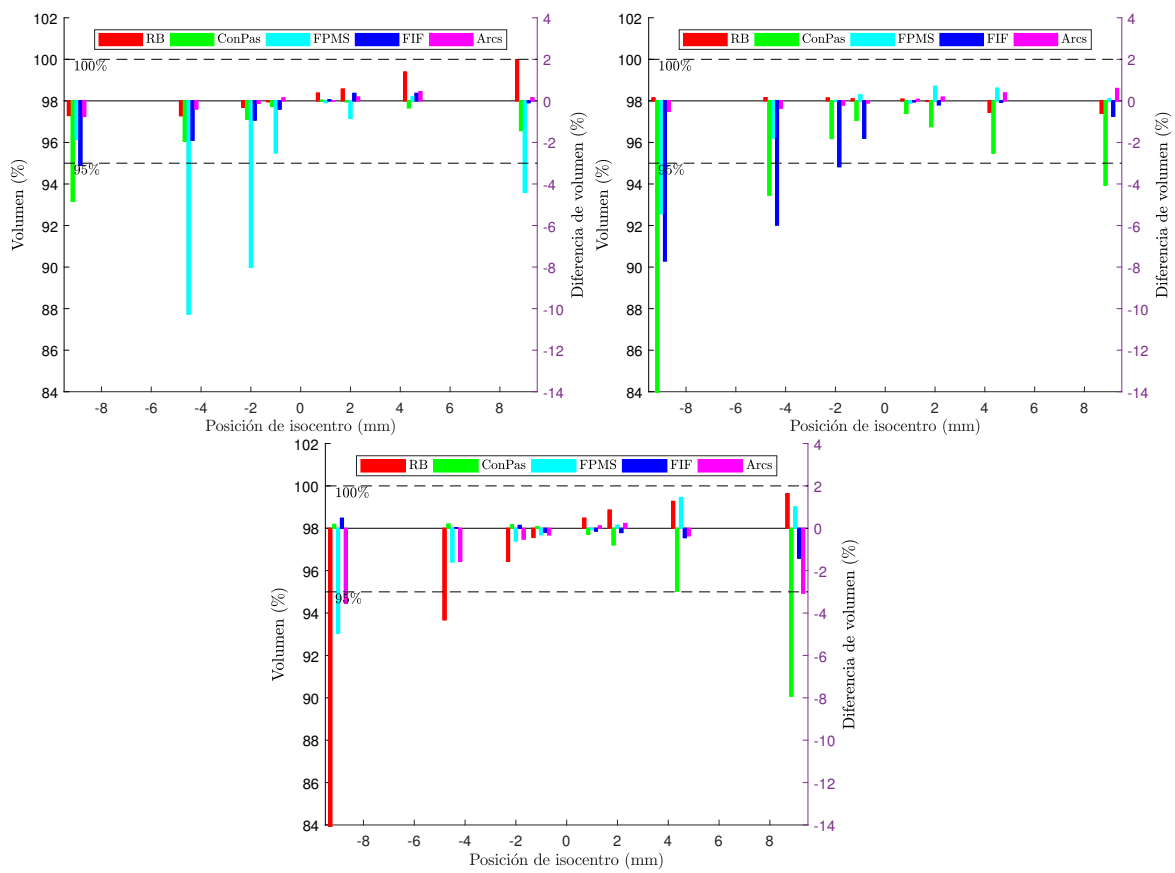


Figura 5.22: Diferencias volumétricas en el GTV-T en las tres direcciones del paciente 4 para cada técnica con respecto al 98% del volumen. Las líneas discontinuas representan el 100% (superior) y el 95% (inferior) del volumen.

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

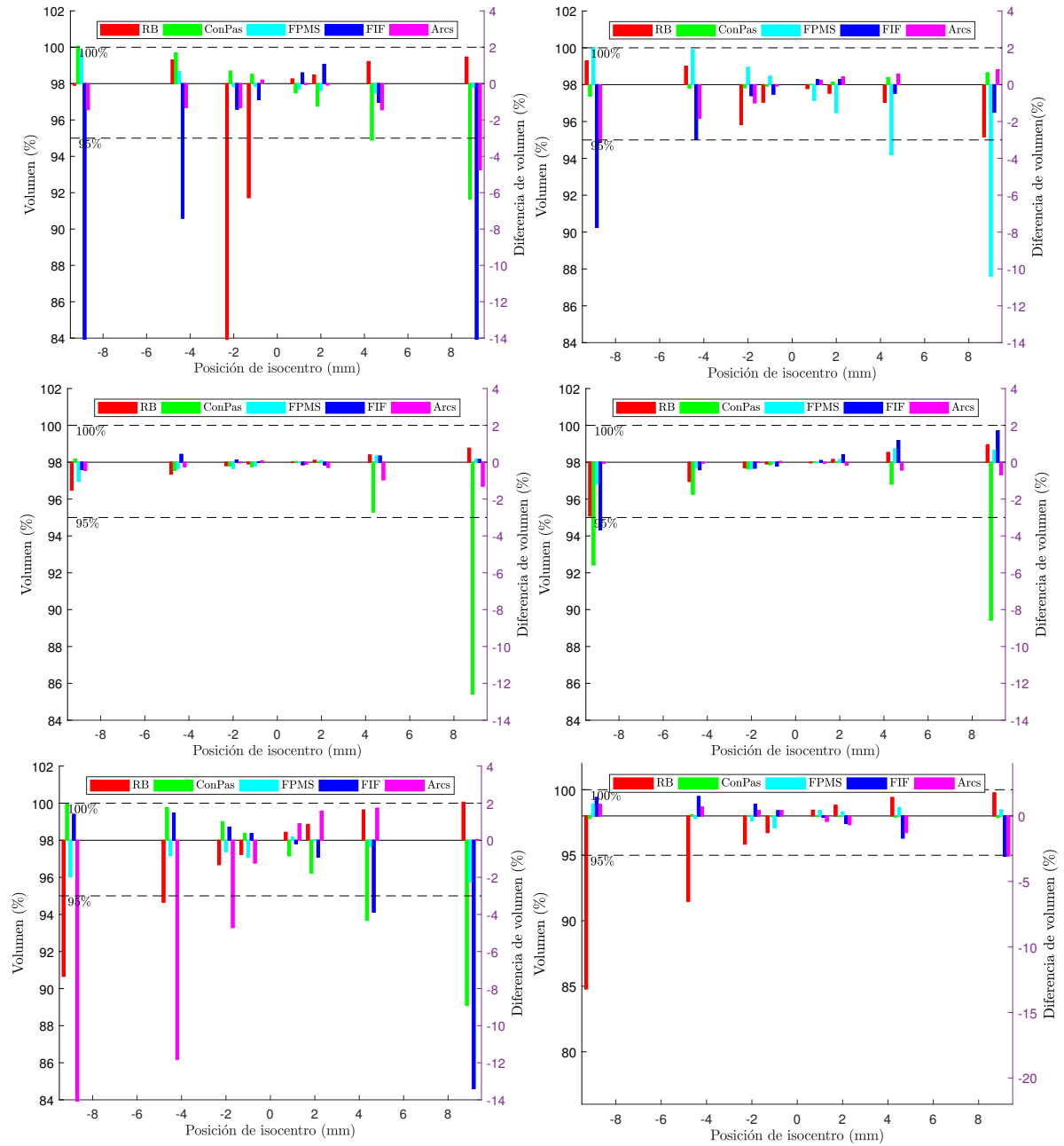


Figura 5.23: Diferencias volumétricas en el GTV-T (columna izquierda) y GTV-N (columna derecha) en las tres direcciones del paciente 5 para cada técnica con respecto al 98% del volumen. Las líneas discontinuas representan el 100% (superior) y el 95% (inferior) del volumen.



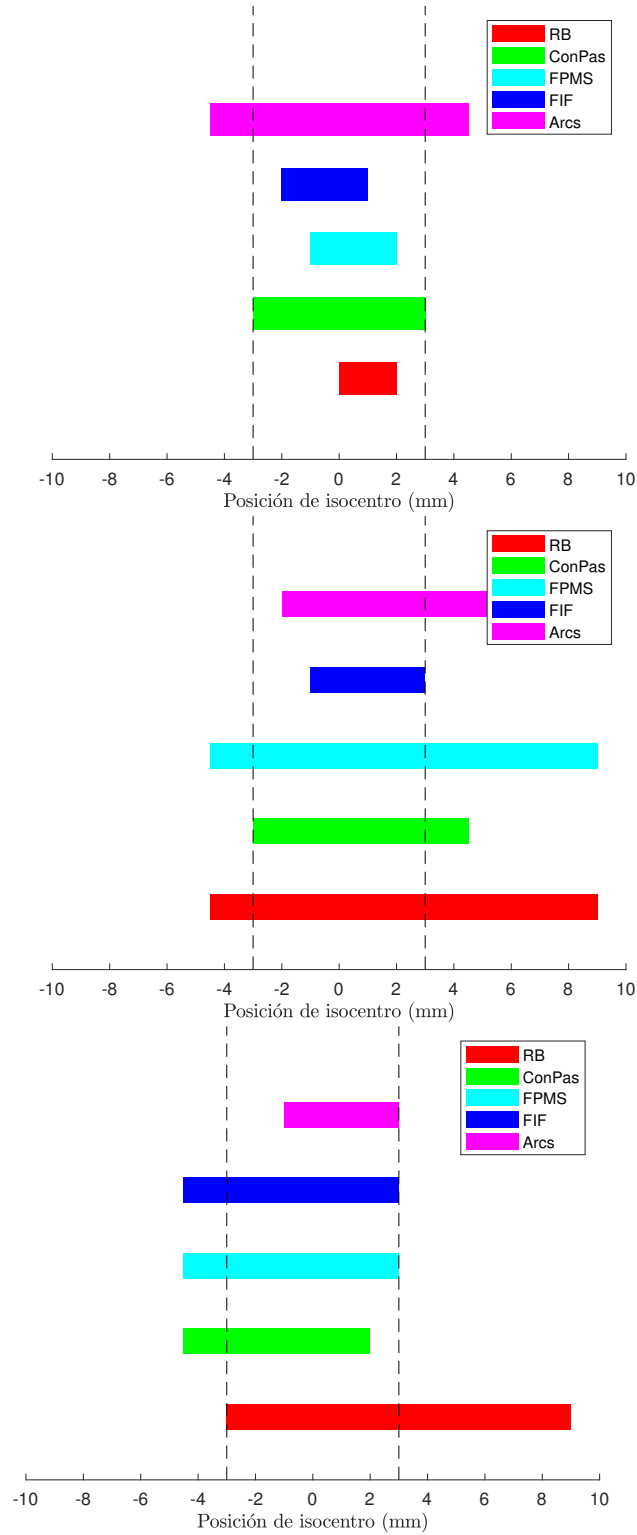


Figura 5.24: Rangos de sensibilidad para el GTV-T en las tres direcciones para todos los pacientes si se aplica una limitación del 3%.

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

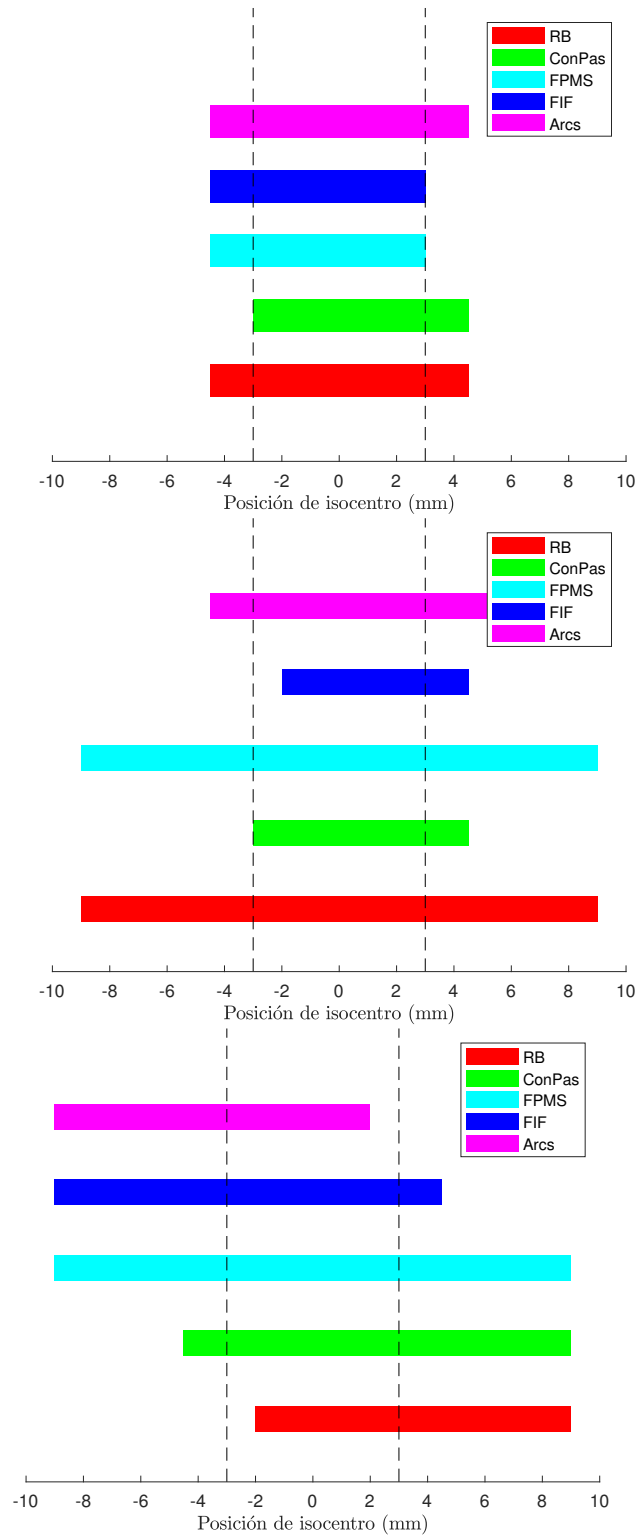


Figura 5.25: Rangos de sensibilidad para el GTV-N en las tres direcciones para todos los pacientes si se aplica una limitación del 3%.

# 6

## CONCLUSIÓN

**E**n el presente trabajo, a partir de cinco pacientes de la base de datos del TCIA, se estudió la sensibilidad o robustez de cinco técnicas de radioterapia conformada en 3D para cabeza y cuello, como alternativa a la IMRT, ante los potenciales movimientos traslacionales de los pacientes durante un tratamiento. Para ello, en el planificador se generaron intencionalmente desplazamientos del isocentro en los tres ejes de coordenadas del sistema de referencia fijo al paciente y se ajustaron las dosis a las del plan original, de modo que los planes obtenidos fuesen equivalentes a los de un paciente que se movió con respecto a los campos de irradiación.

Las estructuras sanas y enfermas de estos pacientes fueron marcadas por los médicos del servicio. A continuación, conjuntamente con el físico médico del centro se planificaron las distribuciones de dosis con todas la técnicas y se obtuvieron los datos de dosis y volumen en cada estructura de la zona a tratar en 9 posiciones distintas y para cada dirección del sistema de ejes, de modo que se generaron 25 planificaciones por paciente y técnica, o 125 planificaciones por paciente.

A partir de estos resultados, se procedió a analizarlos mediante tres métodos:

1. Visualización de los DVH del GTV-T y GTV-N.
2. Cálculo de la gEUD en todas las estructuras y determinación de la variabilidad de estos valores con respecto a los desplazamientos.
3. Determinación de las diferencias volumétricas respecto del 98% del volumen y 95% de la dosis al CTV para cada uno de los planes desplazados.

De acuerdo con el método visual, las técnicas menos sensibles a movimientos del isocentro fueron FIF, arcos de Limburgo y FPMS. Esta selección se basó en la visualización cualitativa

## 6. CONCLUSIÓN

---

de la dispersión de los DVH de las planificaciones correspondientes a los desplazamientos del isocentro con respecto a la planificación de referencia para cada una de las técnicas. A priori se esperaba un resultado de este tipo, pues son técnicas que utilizan muchas incidencias, de modo que cualquier pérdida de volumen en alguno de los campos puede ser compensada por otros.

Según la gEUD, las técnicas que presentaron mayor variación con respecto a los desplazamientos fueron Limburgo, FPMS y FIF, lo que está en consonancia con lo obtenido del método de visualización de los DVH. De igual modo, las técnicas ConPas y RB, al tener pocos campos, son más sensibles a los movimientos. Cualquier pérdida o ganancia de dosis se manifiesta de forma general para todos los campos.

De igual modo, las diferencias volumétricas arrojaron un resultado similar en cuanto a robustez, pero ligeramente distinto en relación a los rangos de sensibilidad, de modo que, en este caso, las técnicas más robustas y con un mejor margen de cobertura fueron FPMS, Limburgo y RB. No obstante, en este método se observó que, según la dirección, hay técnicas mejores que otras. Para la dirección LAT, Limburgo fue la más robusta, mientras que para LONG y AP fueron RB y FPMS, respectivamente.

Por otra parte, las Tablas 5.2 y 5.5 parecen indicar una cierta dependencia con el paciente y, por ende, de la localización del tumor y tamaño del GTV-T y GTV-N. Para los pacientes 1 y 3, la menos sensible fue FPMS, y para el resto de pacientes fue Limburgo. Sin embargo, la segunda técnica más robusta varía entre FPMS, Limburgo, FIF y RB.

En general, los resultados parecen indicar que tanto FPMS como la técnica de arcos de Limburgo son las menos sensibles a movimientos, de forma que proporcionan una mayor robustez a la hora de planificar un tratamiento de cabeza y cuello. Además, si se añade que, de acuerdo con Herrassi et al. (2013), FPMS (en ese trabajo no se estudiaron arcos como los de Limburgo) es la técnica que mejores resultados arroja en relación a la cobertura de los volúmenes de tratamiento, esto la convierte en una buena opción a la IMRT.

Finalmente, si bien este trabajo permite estimar la sensibilidad de las técnicas estudiadas y aporta una manera de abordar el análisis de la robustez de las mismas, no se incluye el tratamiento de las incertidumbres implicadas en el proceso, especialmente las vinculadas al TPS, de modo que estas estén cuantificadas al hablar de sensibilidades y márgenes de tolerancia para cada una de las técnicas. Por otra parte, cabe mencionar que estos errores sistemáticos están presentes en todos los tratamientos. De igual modo, para estudiar la dependencia de la técnica con respecto al tumor o al paciente, habría que aumentar la estadística de pacientes y corroborar si las sensibilidades se mantienen. Este estudio no solo aportaría las limitaciones que se derivan de su aplicación y que se suman a las propias limitaciones del equipo, sino que permitiría una mejora sustancial de los tratamientos de radioterapia en cabeza y cuello en aquellos centros clínicos que no disponen de técnicas avanzadas como IMRT. No obstante, el análisis de un conjunto de pacientes estadísticamente significativo implica una escala de tiempo y un plan de trabajo que excede a la presente tesis, pero podría ser abordado con un plazo de tiempo mayor y una

---

sistematización del cálculo que no es posible alcanzar con un TPS como el MIRS.





## APÉNDICE

### Aceleradores lineales clínicos

Los aceleradores lineales o *linacs* para tratamientos de RT se basan en el mismo principio de un acelerador lineal de partículas. Su funcionamiento sigue el siguiente esquema (Fig. A.1): se generan electrones por emisión termoiónica en un cátodo dentro del cañón de electrones; son acelerados en línea recta hasta una cierta energía en la guía de onda al interactuar con un campo electromagnético de radiofrecuencias ( $\sim 5$  MW y 3 GHz); y, finalmente, se aprovechan para hacerlos incidir directamente sobre el paciente (RT con electrones) o sobre un blanco para generar fotones con los que realizar el tratamiento (RT con fotones). En general, en el caso clínico, los electrones alcanzan energías que van desde los 4 MeV hasta los 22 MeV.

Un *linac* está constituido esencialmente por:

- Fuente de alimentación: genera la alta tensión de corriente directa que necesita el modulador.
- Modulador de pulsos: produce pulsos de alta tensión del orden de los microsegundos para el cañón de electrones y el generador de radiofrecuencias.
- Generador de radiofrecuencias: a través de un *klystron* o un magnetrón produce pulsos de microondas de corta duración e impulsa a los electrones por la guía de onda.
- Cañón de electrones: proporciona por emisión termoiónica una nube electrónica para ser acelerados posteriormente en paquetes en la guía aceleradora.
- Guía de onda o aceleradora: conjunto de cavidades al vacío que permite acelerar a los electrones inyectados desde el cañón.

- Sistema de transporte de electrones: conjunto de dispositivos necesarios para llevar los electrones desde el final de la guía o sección relativista al blanco, en el caso de RT con fotones, o al paciente, en el caso de RT con electrones.
- Cabezal de tratamiento: permite la salida del haz de radiación para el tratamiento.

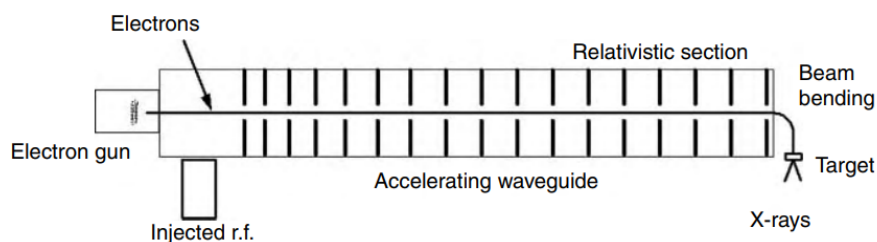


Figura A.1: Esquema de un acelerador lineal para generar rayos X (Loverock et al., 2007).

Cada una de estas partes se describe con más detalle en Loverock et al. (2007). De cara a este trabajo, conviene detenerse un poco más en el último de los componentes: el cabezal del acelerador.

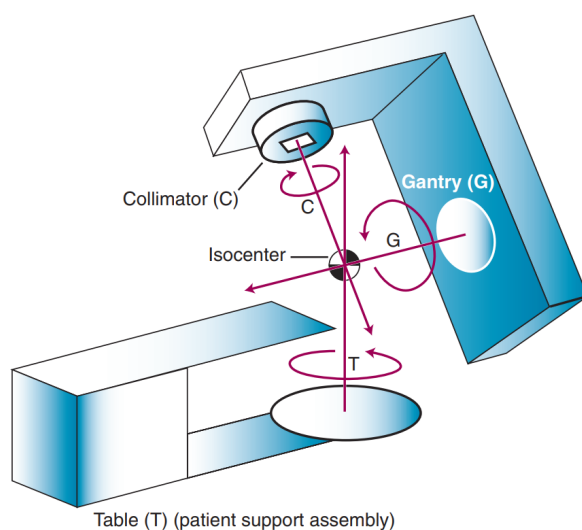


Figura A.2: Geometría de una unidad de teleterapia. En la imagen se representan *gantry*, colimador, isocentro y camilla/mesa para los pacientes (Bourland, 2012).

El cabezal de tratamiento, junto con la guía de onda, se halla en el llamado *gantry* o "brazo" del acelerador, que puede rotar alrededor del paciente para conseguir distintas incidencias del haz (Fig. A.2). El punto espacial sobre el que gira el *gantry* y por donde pasa el haz de radiación central se denomina isocentro. En general, el cabezal está constituido por los siguientes componentes: colimadores primario y secundario, carrusel para seleccionar el modo de radiación (blanco de alto



Z para fotones o lamina dispersora para electrones), cámaras monitoras para medir la dosis y bandeja para cuñas o bloques conformadores (Fig. A.3).

Los dispositivos modernos en lugar de bloques incluyen un colimador multiláminas (MLC) para conformar mejor los campos. El MLC es un dispositivo a continuación del colimador secundario que consiste en un conjunto de láminas individuales, generalmente de tungsteno, que se pueden mover y configurar para que bloqueen el haz y se ajusten a la forma del volumen a irradiar (Fig. A.4).

Otro artilugio necesario en el tratamiento es la camilla sobre el que se posiciona el paciente (Fig. A.2). Las más comunes suelen tener 4 grados de libertad (altura, giro sobre el eje normal al suelo que pasa por el centro del *gantry* en su posición cero y desplazamientos longitudinal y transversal al eje de la camilla), pero las más sofisticadas incluyen 2 grados más (cabeceo o *pitch* y giro sobre eje de la camilla o *roll*).

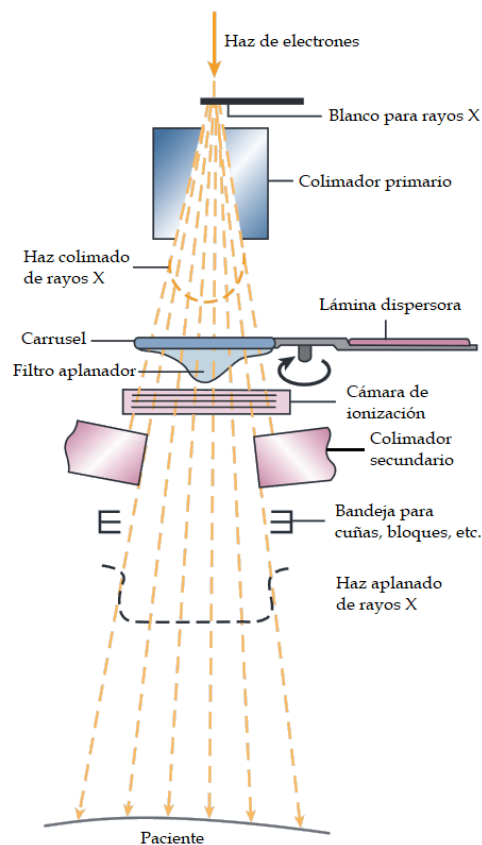


Figura A.3: Componentes de un cabezal de tratamiento en modo de fotones (adaptado de Zeman et al., 2014).

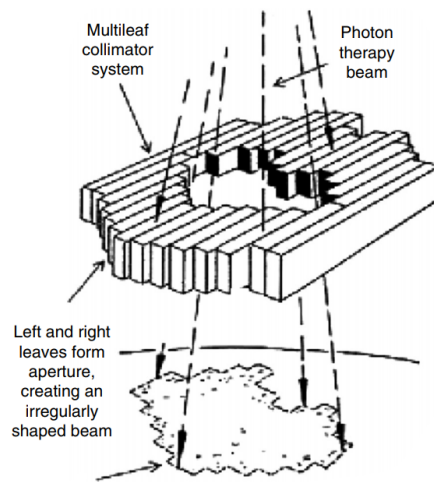


Figura A.4: Esquema de un MLC y su proyección sobre un paciente (Taşkın et al., 2010).

## BIBLIOGRAFÍA

- Abramowitz, M. (1964). Elementary analytical methods. In M. Abramowitz & I. A. Stegun (Eds.), *Handbook of Mathematical Functions with Formulas, Graphs, and Mathematical Tables*. Department of Commerce, Washington, DC.
- Anderson, D. W. (1984). *Absorption of Ionizing Radiation*. University Park Press, Baltimore, MD.
- Andreo, P., Burns, D. T., Nahum, A. E., Seuntjens, J., & Attix, F. H. (2017). *Fundamentals of Ionizing Radiation Dosimetry*. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim.
- Antolak, J. A. & Rosen, I. I. (1999). Planning target volumes for radiotherapy: How much margin is needed? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *44*(5), 1165–70.
- Attix, F. H. (2004). *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim.
- Augusto, R. S., Mendonca, T. M., Wenander, F., Penescu, L., Orecchia, R., Parodi, K., Ferrari, A., & Stora, T. (2016). New developments of  $^{11}\text{C}$  post-accelerated beams for hadron therapy and imaging. *Nucl. Instrum. Meth. B*, *376*(8), 374–78.
- Austin-Seymour, M., Kalet, I., McDonald, J., Kromhout-Schiro, S., Jacky, J., Humel, R. T. T., & Unger, J. (1995). Three dimensional planning target volumes: a model and a software tool. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *33*(5), 1073–80.
- Bakiu, E., Telhaj, E., Kozma, E., Ruçi, F., & Malkaj, P. (2013). Comparison of 3D CRT and IMRT treatment plans. *Acta Inform. Med.*, *21*(3), 211–2.
- Baltas, D., Sakelliou, L., & Zamboglou, N. (2007). *The Physics of Modern Brachytherapy for Oncology*. Taylor & Francis, Boca Raton, FL.
- Balter, J. M., Haken, R. K. T., Lawrence, T. S., Lam, K. L., & Robertson, J. M. (1996). Uncertainties in CT-based radiation therapy treatment planning associated with patient breathing. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *36*(1), 167–74.
- Beaudoin, L. (1968). Analytical approach to the solution of the dosimetry in heterogeneous media. Master's thesis, University of Toronto, Canada.
- Bel, A., van Herk, M., & Lebesque, J. V. (1996). Target margins for random geometrical treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Med. Phys.*, *23*(9), 1537–45.
- Bentel, G. C., Marks, L. B., Hendren, K., & Brizel, D. M. (1997). Comparison of two head and neck immobilization systems. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *38*(4), 867–73.
- Bentzen, S. M., Constine, L. S., Deasy, J. O., Eisbruch, A., Jackson, A., Marks, L. B., Haken, R. K. T., & Yorke, E. D. (2010). Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic

- (QUANTEC): An introduction to the scientific issues. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 76(3-Supp.), 3–9.
- Bethe, H. A. (1930). Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie. *Ann. Phys.*, 397(3), 325–400.
- Bethe, H. A. & Maximon, L. C. (1954). Theory of Bremsstrahlung and Pair Production. I. Differential Cross Section. *Phys. Rev.*, 93(4), 768–84.
- Bhabha, H. J. (1936). The scattering of positrons by electrons with exchange on Dirac's theory of the positron. *Proc. Math. Phys.*, 154(881), 195–206.
- Bhandare, N., Jackson, A., Eisbruch, A., Pan, C. C., Flickinger, J., Antonelli, P., & Mendenhall, W. M. (2010). Radiation therapy and hearing loss. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 76(3-Supp.), 50–7.
- Boon, I. S., Yong, T. P. T. A., & Boon, C. S. (2018). Assessing the role of artificial intelligence (AI) in clinical oncology: Utility of machine learning in radiotherapy target volume delineation. *Medic.*, 5(4), 131/1–12.
- Bosch, W. R., Straube, W. L., Matthews, J. W., & Purdy, J. A. (2015). Head-neck-cetuximab. the cancer imaging archive. <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/Head-Neck+Cetuximab>. Online; accessed 2019-10-22.
- Bourland, J. D. (2012). Radiation oncology physics. In L. L. Gunderson & J. E. Tepper (Eds.), *Clinical Radiation Oncology*. Elsevier, Philadelphia, PA.
- Bragg, W. H. (1910). The consequence of the corpuscular hypothesis of the  $\gamma$  and x rays, and the range of  $\beta$  rays. *Philos. Mag.*, 20(117), 385–416.
- Bragg, W. H. (1936). An ionization method for the absolute measurement of  $\gamma$ -ray energy. *Proc. R. Soc. Lond. A*, 156, 578–96.
- Brenner, D. J. (2008). The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining iso-effective doses at large doses per fraction. *Semin. Radiat. Oncol.*, 18(14), 234–39.
- Burlin, T. E. (1966). A general theory of cavity ionisation. *Br. J. Radiol.*, 39(466), 727–34.
- Burman, C., Kutcher, G. J., Emami, B., & Goitein, M. (1991). Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 21(1), 123–35.
- Caraman, A., Buzea, C. G., Ojica, S., Oprea, M., Zara, A. D., & Iancu, D. T. (2016). A comparison between 3D conformal radiotherapy, intensity modulated radiotherapy and volumetric modulated arc therapy techniques for head and neck cancer. *J. Adv. Res. Phys.*, 6(1), 1–5.
- Caravatta, L., Macchia, G., Mattiucci, G. C., Sainato, A., Cernusco, N. L. V., Mantello, G., Tommaso, M. D., Trignani, M., Paoli, A. D., Boz, G., Friso, M. L., Fusco, V., Nicola, M. D., Morganti, A. G., & Genovesi, D. (2014). Inter-observer variability of clinical target volume delineation in radiotherapy treatment of pancreatic cancer: a multi-institutional contouring experience. *Radiat. Oncol.*, 9(1).
- Chang, D. S., Lasley, F. D., Das, I. J., Mendonca, M. S., & Dynlacht, J. R. (2014). *Basic Radiotherapy Physics and Biology*. Springer, New York.

- Choi, B. & Deasy, J. O. (2002). The generalized equivalent uniform dose function as a basis for intensity-modulated treatment planning. *Phys. Med. Biol.*, *47*(20), 3579–89.
- Clark, K., Vendt, B., Smith, K., Freymann, J., Kirby, J., Koppel, P., Moore, S., Phillips, S., Maffitt, D., Pringle, M., Tarbox, L., & Prior, F. (2013). The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository. *J. Digit. Imag.*, *26*(6), 1045–57.
- Conde-Moreno, A. J., Feuvret, L., Noel, G., Calugaru, V., Ferrand, R., Delacroix, S., & Mazon, J.-J. (2004). La protonterapia: indicaciones y perspectivas. *Rev. Oncol.*, *6*(7), 403–14.
- Cooper, J. S., Porter, K., Mallin, K., Hoffman, H. T., Weber, R. S., Ang, K. K., Gay, E. G., & Langer, C. J. (2009). National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-Year Update. *Head & Neck*, *31*(6), 748–58.
- Cozzi, L., Fogliata, A., Bolsi, A., Nicolini, G., & Bernier, J. (2004). Three-dimensional conformal vs. intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancer patients: comparative analysis of dosimetric and technical parameters. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *58*(2), 617–24.
- Cunningham, J. R. (1972). Scatter-air ratios. *Phys. Med. Biol.*, *17*(1), 42–51.
- Dale, R. G. (1985). The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br. J. Radiol.*, *58*(690), 515–28.
- Davies, H., Bethe, H. A., & Maximon, L. C. (1954). Theory of Bremsstrahlung and Pair Production. II. Integral Cross Section for Pair Production. *Phys. Rev.*, *93*(4), 788–95.
- Davisson, C. M. & Evans, R. D. (1952). Gamma-ray absorption coefficients. *Rev. Mod. Phys.*, *24*(2), 79–106.
- de Boer, H. C. J., van Sörnsen de Koste, J. R., Creutzberg, C. L., Visser, A. G., Levendag, P. C., & Heijmen, B. J. M. (2001). Electronic portal image assisted reduction of systematic set-up errors in head and neck irradiation. *Radiother. Oncol.*, *61*(3), 299–308.
- Deasy, J. O., Moiseenko, V., Marks, L., Chao, K. S. C., Nam, J., & Eisbruch, A. (2010). Radiotherapy dose–volume effects on salivary gland function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *76*(3-Supp.), 58–63.
- Delaney, G., Jacob, S., Featherstone, C., & Barton, M. (2005). The role of radiotherapy in cancer treatment. *Cancer*, *104*(6), 1129–37.
- Eisbruch, A., Ship, J. A., Dawson, L. A., Kima, H. M., Bradford, C. R., Terrell, J. E., Chepeha, D. B., Teknos, T. N., Hogikyan, N. D., Anzai, Y., Marsh, L. H., Haken, R. K. T., & Wolf, G. T. (2003). Salivary gland sparing and improved target irradiation by conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. *World J. Surg.*, *27*(7), 832–37.
- Emami, B., Lyman, J., Brown, A., Cola, L., Goitein, M., Munzenrider, J. E., Shank, B., Solin, L. J., & Wesson, M. (1991). Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *21*(1), 109–22.
- Engelsman, M., Damen, E. M. F., de Jaegera, K., van Ingen, K. M., & Mijnheer, B. J. (2001a). The effect of breathing and set-up errors on the cumulative dose to a lung tumor. *Radiother. Oncol.*, *60*(1), 95–105.

- Engelsman, M., Remeijer, P., van Herk, M., Lebesque, J. V., Mijnheer, B. J., Damen, E. M. F., & Damen, M. F. (2001b). Field size reduction enables iso-NTCP escalation of tumor control probability for irradiation of lung tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *60*(5), 1290–8.
- Evans, R. D. (1955). *The Atomic Nucleus*. McGraw-Hill, New York.
- Fano, U. (1963). Penetration of protons, alpha particles, and mesons. *Ann. Rev. Nucl. Part. Sci.*, *13*(1), 1–66.
- Fogliata, A., Cozzi, L., Bieri, S., & Bernier, J. (1999). Critical appraisal of a conformal head and neck cancer irradiation avoiding electron beams and field matching. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *45*(5), 1331–38.
- Fowler, J. F. (1989). The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br. J. Radiol.*, *62*(740), 579–94.
- Fraass, B., Doppke, K., Hunt, M., Kutcher, G., Starkschall, G., Stern, R., & van Dyke, J. (1998). Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 53. *Med. Phys.*, *25*(10), 1773–829.
- Franzese, C., Fogliata, A., Franceschini, D., Clerici, E., D'Agostino, G., Navarria, P., Mancosua, P., Tomatis, S., Cozzi, L., & Scorsetti, M. (2016). Treatment: Outcome and toxicity of volumetric modulated arc therapy in oropharyngeal carcinoma. *Anticancer Res.*, *36*(7), 3451–457.
- Ghaffari, H., Molana, S., Arbabi, F., Sanei, M., Hashemi, E., Tajvidi, M., Rostami, A., Tavakol, A., Kiani, P., & Fazli, Z. (2018). Evaluation of patient setup accuracy and determination of optimal setup margin for external beam radiation therapy using electronic portal imaging device. *Cancer Ther. Oncol. Int. J.*, *11*(2), 1–8.
- Gilbeau, L., Octave-Prignot, M., Loncol, T., Renard, L., Scalliet, P., & Grégoire, V. (2001). Comparison of setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors. *Radiother. Oncol.*, *58*(2), 155–62.
- Ginestet, C., Malet, C., Cohen, A., Lafay, F., & Carrie, C. (2000). Impact of tissues heterogeneities on monitor units calculation and ICRU dose point: analysis of 30 cases of prostate cancer treated with 18-MV photons after three-dimensional planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *48*(2), 529–34.
- Giraud, P., Elles, S., Helfre, S., Rycke, Y. D., Servois, V., Carette, M.-F., Alzieu, C., Bondiau, P.-Y., Dubray, B., Touboul, E., Housset, M., Rosenwald, J.-C., & Cosset, J.-M. (2002). Conformal radiotherapy for lung cancer: different delineation of the gross tumor volume (GTV) by radiologists and radiation oncologists. *Radiother. Oncol.*, *62*(1), 27–36.
- Goitein, M. & Schultheiss, T. E. (1985). Strategies for treating possible tumor extension: Some theoretical considerations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *11*(8), 1519–28.
- Gray, L. H. (1929). The absorption of penetrating radiation. *Proc. R. Soc. Lond. A*, *122*, 647–68.
- Gupta, T., Agarwal, J., Jain, S., Phurailatpam, R., Kannan, S., Ghosh-Laskar, S., Murthy, V., Budrukhar, A., Dinshaw, K., Prabhash, K., Chaturvedi, P., & D'Cruz, A. (2012). Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation the-

- rapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized controlled trial. *Radiother. Oncol.*, 104(3), 343–8.
- Gupta, T., Chopra, S., Kadam, A., Agarwal, J. P., Devi, P. R., Ghosh-Laskar, S., & Dinshaw, K. A. (2007). Assessment of three-dimensional set-up errors in conventional head and neck radiotherapy using electronic portal imaging device. *Radiat. Oncol.*, 2(1), 2–44.
- Götz, U. & Chiricuta, I. C. (1999). HNO-Lokalrezidiv. “Zwiebelschalen”-Technik bei Vorbelastung des Rückenmarks. *Blätt. Konformat.-Strahlenther.*, 1(3).
- Götz, U. & Chiricuta, I. C. (2000a). Das HNO-Standard-Konzept. “Standard”-Techniken für Zielvolumina mit bis zu drei Etagen. *Blätt. Konformat.-Strahlenther.*, 2(4).
- Götz, U. & Chiricuta, I. C. (2000b). Schilddrüsenkarzinom. Mehrfelder-Technik für ein 4-Etagen-Zielvolumen. *Blätt. Konformat.-Strahlenther.*, 2(5).
- Haken, R. K. T., Balter, J. M., Marsh, L. H., Robertson, J. M., & Lawrence, T. S. (1997). Potential benefits of eliminating planning target volume expansions for patient breathing in the treatment of liver tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 38(3), 613–17.
- Hamilton, C. S. & Ebert, M. A. (2005). Volumetric Uncertainty in Radiotherapy. *Clinic. Oncol.*, 17(6), 456–64.
- Haug, E. (1975). Bremsstrahlung and Pair Production in the Field of Free Electrons. *Zeitsch. Naturforsch.*, 30a(9), 1099–1113.
- Heitler, W. (1954). *The Quantum Theory of Radiation*. Oxford University Press, Dover, NY.
- Herrassi, M. Y., Bentayeb, F., & Malisan, M. R. (2013). Comparative study of four advanced 3d-conformal radiation therapy treatment planning techniques for head and neck cancer. *J. Med. Phys.*, 38(2), 98–105.
- Hess, C. F., Kortmann, R.-D., Jany, R., Hamberger, A., & Bamberg, M. (1995). Accuracy of field alignment in radiotherapy of head and neck cancer utilizing individualized face mask immobilization: a retrospective analysis of clinical practice. *Radiother. Oncol.*, 34(1), 69–72.
- Hollebeek, R., Newcomer, M., Mayers, G., Delgado, B., Shukla, G., Maughan, R., & Dolney, D. (2012). A new technology for fast two-dimensional detection of proton therapy beams. *Phys. Res. Int.*, 2012, 1–11.
- Hu, X., He, W., Wen, S., Feng, X., Fu, X., Liu, Y., & Pu, K. (2016). Is IMRT superior or inferior to 3DCRT in radiotherapy for NSCLC? A meta-analysis. *PLoS One*, 11(4), 1–15.
- Hubbell, J. H. (1994). Bibliography of Photon Total Cross Section (Attenuation Coefficient) Measurements 10 ev to 13.5 Gev, 1907-1993. National Institute of Standards and Technology.
- Hubbell, J. H., Coursey, J. S., Hwang, J., & Zucker, D. S. (2003). Bibliography of Photon Total Cross Section (Attenuation Coefficient) Measurements. <http://physics.nist.gov/photons>. Online; accessed 2019-03-08.
- Hurkmans, C. W., Remeijer, P., Lebesque, J. V., & Mijnheer, B. J. (2001). Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. *Radiother. Oncol.*, 58(2), 105–20.

- IAEA (2016). Accuracy requirements and uncertainties in radiotherapy. IAEA Human Health Series No. 31. International Atomic Energy Agency, Vienna.
- IAEA (2017). Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy. IAEA Technical Reports Series No. 483. International Atomic Energy Agency, Vienna.
- IAEA (2019). Directory of Radiotherapy Centers (DIRAC). <https://dirac.iaea.org/Data/Country>. Online; accessed 2019-05-10.
- IARC (2019). Global cancer observatory. <http://gco.iarc.fr/today>. Online; accessed 2019-10-26.
- ICRP (2000). Prevention of accidental exposure of patients undergoing radiation therapy. ICRP Publication 86. International Commission on Radiological Protection.
- ICRU (1954). Recommendations of the International Commission on Radiological Units. Seventh International Congress of Radiology, Copenhagen. *Br. J. Radiol.*, 27, 243–45.
- ICRU (1980). Fundamental quantities and units for ionizing radiation. Report 33. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD.
- ICRU (1984). Stopping Powers for Electrons and Positrons. Report 37. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD.
- ICRU (1993). Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. Report 50. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD.
- ICRU (1999). Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Report 62. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD.
- ICRU (2004). Prescribing, Recording, and Reporting Electron-Beam Therapy. Report 71. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD.
- ICRU (2007). Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. Report 78. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD.
- ICRU (2010). Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). Report 83. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD.
- ICRU (2011). Fundamental quantities and units for ionizing radiation (revised). Report 85a. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD.
- Ikushima, K., Arimura, H., Jin, Z., Yabu-uchi, H., Kuwazuru, J., Shioyama, Y., Sasaki, T., Honda, H., & Sasaki, M. (2017). Computer-assisted framework for machine-learning-based delineation of GTV regions on datasets of planning CT and PET/CT images. *J. Radiat. Res.*, 58(1), 123–34.
- IMRT-CWG (2001). Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 51(4), 880–914.
- Johns, H. E. & Cunningham, J. R. (1974). *The Physics of Radiology*. Charles C Thomas, Springfield, IL.



- Joiner, M. & van der Kogel, A. (2009). *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold, London.
- Kearney, V., Chan, J. W., Valdes, G., Solberg, T. D., & Yom, S. S. (2018). The application of artificial intelligence in the IMRT planning process for head and neck cancer. *Oral Oncol.*, *87*, 111–16.
- Kirkpatrick, J. P., van der Kogel, A. J., & Schultheiss, T. E. (2010). Radiation dose–volume effects in the spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *76*(3-Supp.), 42–9.
- Kirsner, S. M., Kudchadker, R. J., Prado, K. L., Ha, C. S., Wilder, R. B., & Cox, J. D. (2003). Clinical implications of incorporating heterogeneity corrections in mantle field irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *55*(4), 1135–42.
- Kissick, M. W. & Fakhraei, S. (2016). *Lectures on Radiation Dosimetry Physics*. Medical Physics Publishing, Madison, WI.
- Klein, E. E., Hanley, J., Bayouth, J., Yin, F-F., Simon, W., Dresser, S., Serago, C., Aguirre, F., Ma, L., Arjomandy, B., & Liu, C. (2009). Quality assurance of medical accelerators: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 142. *Med. Phys.*, *36*(9), 4197–212.
- Klenov, G. I. & Khoroshkov, V. S. (2016). Hadron therapy: history, status, prospects. *Phys. Usp.*, *59*(8), 807–25.
- Kristensen, C. A., Kjær-Kristoffersen, F., Sapru, W., Berthelsen, A. K., Loft, A., & Specht, L. (2007). Nasopharyngeal carcinoma. Treatment planning with IMRT and 3D conformal radiotherapy. *Acta Oncol.*, *46*(2), 214–20.
- Kroos, J. M. (2014). An SDE Approach to Cancer Therapy Including Stem Cells. Master's thesis, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Germany.
- Kuraev, E. A., Bystritskiy, Y. M., Shatnev, M., & Tomasi-Gustafsson, E. (2010). Bremsstrahlung and pair production processes at low energies: Multidifferential cross section and polarization phenomena. *Phys. Rev. C*, *81*(055208), 1–9.
- Kutcher, G. J. & Burman, C. (1989). Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue radiation: The effective volume method. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *16*(6), 1623–30.
- Kutcher, G. J., Burman, C., Brewster, L., Goitein, M., & Mohan, R. (1991). Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *21*(1), 137–46.
- Källman, P., Agren, A., & Brahme, A. (1992). Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int. J. Radiat. Biol.*, *62*(2), 249–62.
- Larson, K. B. & Prasad, S. C. (1978). Absorbed-Dose Computations for Inhomogeneous Media in Radiation-Treatment Planning Using Differential Scatter-Air Ratios. In *Proceedings of the Annual Symposium on Computer Applications in Medical Care*, (pp. 93–9).
- Lee, N., Akazawa, C., Akazawa, P., Quivey, J. M., Tang, C., Verhey, L. J., & Xia, P. (2004). A forward-planned treatment technique using multisegments in the treatment of head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *59*(2), 584–94.

- Lee, R. N., Milstein, A. I., Strakhovenko, V. M., & Schwartz, O. Y. (2006). Electron–positron pair production and bremsstrahlung at intermediate energies in the field of heavy atoms. *Rad. Phys. Chem.*, *75*(8), 868–73.
- Lemoigne, Y. & Caner, A. (Eds.). (2007). *Proceedings of the NATO Advanced Study Institute on Physics of Modern Radiotherapy & Brachytherapy Archamps*, NATO Science for Peace and Security, Archamps. Springer.
- Leunens, G., Menten, J., Weltens, C., Verstraete, J., & van der Schueren, E. (1993). Quality assessment of medical decision making in radiation oncology: variability in target volume delineation for brain tumours. *Radiother. Oncol.*, *29*(2), 169–75.
- Li, J., Tang, X.-B., Wang, B.-H., Chen, X.-M., Chen, D., & Chai, L. (2016). Comparison between Dual Arc VMAT and 7F-IMRT in the protection of hippocampus for patients during whole brain radiotherapy. *J. X-Ray Scien. Tech.*, *24*(3), 457–66.
- Li, X. A., Alber, M., J. O. Deasy, A. J., Jee, K. W. K., Marks, L. B., Martel, M. K., Mayo, C., Moiseenko, V., Nahum, A. E., Niemierko, A., Semenenko, V. A., & Yorke, E. D. (2012). The use and QA of biologically related models for treatment planning: Report of the AAPM Therapy Physics Committee Task Group No. 166. *Med. Phys.*, *36*(9), 1386–409.
- Lin, C., Donaldson, S. S., Meza, J. L., Anderson, J. R., Lyden, E. R., Brown, C. K., Morano, K., Laurie, F., Arndt, C. A., Enke, C. A., & Breneman, J. C. (2012). Effect of radiotherapy techniques (IMRT vs. 3D-CRT) on outcome in patients with intermediate-risk rhabdomyosarcoma enrolled in COG D9803 - a report from the Children’s Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *82*(5), 1764–70.
- Liu, H. & Chang, J. Y. (2011). Proton therapy in clinical practice. *Chin. J. Cancer*, *30*(5), 315–26.
- Loverock, L., Williams, P., Thwaites, D., McKenzie, A., & Mayles, P. (2007). Linear accelerators. In P. Mayles, A. Nahum, & J.-C. Rosenwald (Eds.), *Handbook of radiotherapy physics: theory and practice*. Taylor & Francis, Boca Raton, FL.
- Lustberg, T., van Soest, J., Gooding, M., Peressutti, D., Aljabar, P., van der Stoep, J., van Elmpt, W., & Dekker, A. (2018). Clinical evaluation of atlas and deep learning based automatic contouring for lung cancer. *Radiother. Oncol.*, *126*(2), 312–17.
- Lyman, J. T. (1985). Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat. Res.*, *104*(2-Supp.), 13–9.
- Lyman, J. T. & Wolbarst, A. B. (2002). Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose–volume histograms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *13*(1), 103–9.
- Mayo, C., Martel, M. K., Marks, L. B., Flickinger, J., Nam, J., & Kirkpatrick, J. (2010a). Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *76*(3-Supp.), 28–35.
- Mayo, C., Yorke, E., & Merchant, T. E. (2010b). Radiation associated brainstem injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *76*(3-Supp.), 36–41.

- McKenzie, A. L. (2000a). How should breathing motion be combined with other errors when drawing margins around clinical target volumes? *Br. J. Radiol.*, 73(873), 973–77.
- McKenzie, A. L., van Herk, M., & Mijnheer, B. (2000b). The width of margins in radiotherapy treatment plans. *Phys. Med. Biol.*, 45(11), 3331–42.
- McKenzie, A. L., van Herk, M., & Mijnheer, B. (2002). Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiother. Oncol.*, 62(3), 299–307.
- Miften, M., Wiesmeyer, M., Monthofer, S., & Krippner, K. (2000). Implementation of FFT convolution and multigrid superposition models in the FOCUS RTP system. *Phys. Med. Biol.*, 45(4), 817–33.
- Mohan, R., Mageras, G. S., Baldwin, B., Brewster, L. J., Kutcher, G. J., Leibel, S., Burman, C. M., Ling, C. C., & Fuks, Z. (1992). Clinically relevant optimization of 3D conformal treatments. *Med. Phys.*, 19(4), 933–44.
- Møller, C. (1932). Zur Theorie des Durchgangs schneller Elektronen durch Materie. *Ann. Phys.*, 406(5), 531–85.
- Moncharmont, C., Vallard, A., Guy, J.-B., Prades, J.-M., Rancoule, C., & Magné, N. (2017). Real-life efficacy of volumetric modulated arc therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Euro. Ann. Otorhinolar.*, 134(3), 165–9.
- NCS (2005). Quality assurance of 3-D treatment planning systems for external photon and electron beams. Report 15. Netherlands Commission on Radiation Dosimetry, Delft.
- Newhauser, W. D. & Zhang, R. (2015). The physics of proton therapy. *Phys. Med. Biol.*, 60(8), R155–209.
- Niemierko, A. (1997). Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med. Phys.*, 24(1), 103–10.
- Niemierko, A. (1999). A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD). *Med. Phys.*, 26(6), 1101.
- Niemierko, A. (2006). Biological optimization. In T. Bortfeld, R. Schmidt-Ullrich, W. D. Neve, & D. E. Wazer (Eds.), *Image-Guided IMRT*. Springer-Verlag, Berlin.
- Parker, B. C., Shiu, A. S., Maor, M. H., Lang, F. F., Liu, H. H., White, R. A., & Antolak, J. A. (2002). PTV margin determination in conformal SRT of intracranial lesions. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 3(3), 176–89.
- Pawlicki, T., Scanderbeg, D. J., & Starkschall, G. (2016). *Hendee's Radiation Therapy Physics*. Wiley-Liss, New York.
- Podgorsak, E. B. (2005). *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. International Atomic Energy Agency, Vienna.
- Podgorsak, E. B. (2010). *Radiation Physics for Medical Physicists*. Springer-Verlag, Berlin.
- Portaluri, M., Fucilli, F. I. M., Castagna, R., Bambace, S., Pili, G., Tramacere, F., Russo, D., & Francavilla, M. C. (2006). Three-dimensional conformal radiotherapy for locally advanced (stage II and worse) head-and-neck cancer: Dosimetric and clinical evaluation. *Int. J.*

- Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 66(4), 1036–43.
- Rabinowitz, I., Broomberg, J., Goitein, M., McCarthy, K., & Leong, J. (1985). Accuracy of radiation field alignment in clinical practice. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 11(10), 1857–67.
- RCR, SCoR, & IPEM (2008). On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy. The Royal College of Radiologists, London.
- Roeske, J. C., Forman, J. D., Mesina, C. F., He, T., Pelizzari, C. A., Fontenla, E., Vijayakumar, S., & Chen, G. T. (1995). Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 33(5), 1321–29.
- Rohrlich, F. & Carlson, B. C. (1954). Positron-electron differences in energy loss and multiple scattering. *Phys. Rev.*, 91(1), 38–44.
- Rosenwald, J.-C., Rosenberg, I., & Shentall, G. (2007). Patient dose computation for photon beams. In P. Mayles, A. Nahum, & J.-C. Rosenwald (Eds.), *Handbook of radiotherapy physics: theory and practice*. Taylor & Francis, Boca Raton, FL.
- SEFM (2013). *Fundamentos de Física Médica Vol. 4: Radioterapia externa II. Dosimetría clínica, algoritmos de cálculo, sistemas de planificación y control de calidad*. ADI, Madrid.
- SEFM (2016). *Fundamentos de Física Médica Vol. 8: Radiobiología y principios de Oncología*. ADI, Madrid.
- Segedin, B. & Petric, P. (2016). Uncertainties in target volume delineation in radiotherapy – are they relevant and what can we do about them? *Radiol. Oncol.*, 50(3), 254–62.
- Spencer, L. V. & Attix, F. H. (1955). A theory of cavity ionization. *Radiat. Res.*, 3(3), 239–54.
- Stroom, J. C., de Boer, C. J., Huizinga, H., & Visser, A. G. (1999a). Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 43(4), 905–19.
- Stroom, J. C., Koper, P. C. M., Korevaar, G. A., van Os, M., Janssen, M., de Boer, H. C. J., Levendag, P. C., & Heijmen, B. J. M. (1999b). Internal organ motion in prostate cancer patients treated in prone and supine treatment position. *Radiother. Oncol.*, 51(3), 237–48.
- Taşkın, Z. C., Smith, J. C., Romeijn, H. E., & Dempsey, J. F. (2010). Optimal multileaf collimator leaf sequencing in IMRT treatment planning. *Operat. Res.*, 58(3), 674–90.
- Thwaites, D. I., Mijnheer, B. J., & Mills, J. A. (2005). Quality assurance of external beam radiotherapy. In E. B. Podgorsak (Ed.), *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. International Atomic Energy Agency, Vienna.
- Uehling, E. A. (1954). Penetration of heavy charged particles in matter. *Ann. Rev. Nucl. Part. Sci.*, 4(1), 315–50.
- van der Veen, J. & Nuyts, S. (2017). Can intensity-modulated-radiotherapy reduce toxicity in head and neck squamous cell carcinoma? *Cancers*, 9(12), 135.
- van Dyk, J. (1999). *The Modern Technology of Radiation Oncology, Vol 1*. Medical Physics Publishing, Madison, WI.

- van Dyk, J. (2012). MO-D-BRB-01: Accuracy requirements and uncertainties in radiation therapy: A preview of an upcoming IAEA report. *Med. Phys.*, *39*(6), 3866.
- van Herk, M. (2004). Errors and margins in radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.*, *14*(1), 52–64.
- van Herk, M., Remeijer, P., & Lebesque, J. V. (2002). Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *52*(5), 1407–22.
- van Herk, M., Remeijer, P., Rasch, C., & Lebesque, J. V. (2000). The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *47*(4), 1121–35.
- van Herk, M., Witte, M., van der Geer, J., Schneider, C., & Lebesque, J. V. (2003a). Biologic and physical fractionation effects of random geometric errors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *57*(5), 1460–71.
- van Herk, M., Witte, M., van der Geer, J., Schneider, C., & Lebesque, J. V. (2003b). Modeling the effect of treatment uncertainties in radiotherapy on tumor control probability for different tumor cell density configurations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *55*(2), 447.
- Vanneste, B. G. L., van Limbergen, E. J., van Lin, E. N., van Roermund, J. G. H., & Lambin, P. (2016). Prostate cancer radiation therapy: what do clinicians have to know? *BioMed Res. Int.*, *2016*, 1–14.
- Vinod, S. K., Jameson, M. G., Min, M., & Holloway, L. C. (2016). Uncertainties in volume delineation in radiation oncology: A systematic review and recommendations for future studies. *Radiother. Oncol.*, *121*(2), 169–79.
- Weiss, E. & Hess, C. F. (2003). The impact of gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV) definition on the total accuracy in radiotherapy. *Strahlenther. Onkol.*, *179*(1), 21–30.
- Weltens, C., Menten, J., Feron, M., Bellon, E., Demaerel, P., Maes, F., den Bogaert, W. V., & van der Schueren, E. (2001). Interobserver variations in gross tumor volume delineation of brain tumors on computed tomography and impact of magnetic resonance imaging. *Radiother. Oncol.*, *60*(1), 49–59.
- Wiggenraad, R., Mast, M., van Santvoort, J., Hoogendoorn, M., & Struikmans, H. (2005). ConPas: a 3-D conformal parotid gland-sparing irradiation technique for bilateral neck treatment as an alternative to IMRT. *Strahlenther. Onkol.*, *181*(10), 673–82.
- Wu, Q., Mohan, R., & Niemierko, A. (2000). IMRT optimization based on the generalized equivalent uniform dose (EUD). In *Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, volume 1, (pp. 710–3).
- Wu, Q., Mohan, R., Niemierko, A., & Schmidt-Ullrich, R. (2002). Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *52*(1), 224–35.
- Xu, D., Li, G., Li, H., & Jia, F. (2017). Comparison of IMRT versus 3D-CRT in the treatment of esophagus cancer. *Medicine*, *96*(31), 1–7.

- Zahra, N. (2006). Mesure de la dose physique par films radiochromiques et simulation Monte Carlo pour l'hadronthérapie. Master's thesis, Université Claude Bernard Lyon-I, France.
- Zeman, E. M., Schreiber, E. C., & Tepper, J. E. (2014). Basics of radiation therapy. In J. E. Niederhuber, J. O. Armitage, J. H. Doroshow, M. B. Kastan, & J. E. Tepper (Eds.), *Abeloff's Clinical Oncology*. Elsevier, Philadelphia, PA.
- Zhang, L., Garden, A. S., Lo, J., Ang, K. K., Ahamad, A., Morrison, W. H., & Dong, L. (2006). Multiple regions-of-interest analysis of setup uncertainties for head-and-neck cancer radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, *64*(5), 1559–69.

## SIGLAS Y ACRÓNIMOS

<b>3D-CRT</b>	Radioterapia conformada en 3D.
<b>CCC</b>	Cáncer de cabeza y cuello.
<b>ConPas</b>	<i>Conformal Parotid-Gland Sparing</i> . Técnica de 3D-CRT para cabeza y cuello.
<b>CPE</b>	Equilibrio de partículas cargadas.
<b>CTV</b>	Volumen que incluye al GTV y/o la enfermedad subclínica microscópica.
<b>DVH</b>	Histograma dosis-volumen.
<b>EBRT</b>	Radioterapia de haz externo.
<b>FIF</b>	<i>Field-in-Field</i> . Técnica de 3D-CRT para cabeza y cuello.
<b>FPMS</b>	<i>Forward-Planned Multisegment</i> . Técnica de 3D-CRT para cabeza y cuello.
<b>gEUD</b>	Dosis uniforme equivalente generalizada.
<b>GTV</b>	Volumen grueso del tumor que es palpable o visible.
<b>GTV-T</b>	GTV del tumor.
<b>GTV-N</b>	GTV de los ganglios o sistema linfático.
<b>ICRU</b>	Puede referirse a la <i>International Commission on Radiation Units</i> o a la referencia ICRU, que es un punto de prescripción característico del PTV.
<b>IMRT</b>	Radioterapia de intensidad modulada.
<b>ITV</b>	Volumen que incluye al CTV y un margen interno que tiene en cuenta movimientos fisiológicos y cambios en el propio CTV.

<b>Kerma</b>	Energía cinética transferida por unidad de masa.
<b>LQ</b>	Modelo lineal-cuadrático de la radiobiología.
<b>Linac</b>	Acelerador lineal.
<b>MLC</b>	Colimador de multiláminas.
<b>MU</b>	Unidad de monitor.
<b>NTCP</b>	Probabilidad de complicaciones de tejido sano.
<b>OAR</b>	Órgano de riesgo.
<b>PCPE</b>	Equilibrio parcial de partículas cargadas.
<b>PRV</b>	Volumen para OAR con márgenes que incluyen movimientos e incertidumbres.
<b>PTV</b>	Volumen de tratamiento con márgenes para asegurar la entrega de la dosis al CTV.
<b>QUANTEC</b>	<i>Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic.</i> Niveles de tolerancia para OAR.
<b>RT</b>	Radioterapia.
<b>RE</b>	Equilibrio de radiación.
<b>RB</b>	<i>Revised Bellinzona.</i> Técnica de 3D-CRT para cabeza y cuello.
<b>SF</b>	Fracción de supervivencia celular.
<b>TCIA</b>	<i>The Cancer Imaging Archive.</i>
<b>TCP</b>	Probabilidad de control tumoral.
<b>TCPE</b>	Véase PCPE.
<b>TPS</b>	Sistema de planificación de tratamiento.
<b>VMAT</b>	Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada. Es una forma de IMRT mediante un giro continuo del <i>gantry</i> del <i>linac</i>