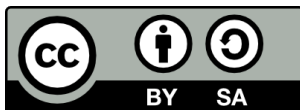


NOVA METODOLOGIA D'ANÀLISI DE
DISTRIBUCIONS DE DOSI PER ALGORISMES DE
CÀLCUL DE DOSI ABSORBIDA EN
RADIOTERÀPIA EXTERNA QUE SIMULEN EL
TRANSPORT DE RADIACIÓ EN MEDI

Diego Jurado Bruggeman



<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.ca>

Aquesta obra està subjecta a una llicència Creative Commons Reconeixement-CompartirIgual

Esta obra está bajo una licencia Creative Commons Reconocimiento-CompartirIgual

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike licence



TESI DOCTORAL

Nova metodologia d'anàlisi de distribucions de dosi per
algorismes de càlcul de dosi absorbida en radioteràpia externa
que simulen el transport de radiació en medi

Diego Jurado Bruggeman

2022



TESI DOCTORAL

Nova metodologia d'anàlisi de distribucions de dosi per
algorismes de càlcul de dosi absorbida en radioteràpia externa
que simulen el transport de radiació en medi

Diego Jurado Bruggeman

2022

Programa de doctorat en Biologia Molecular, Biomedicina i Salut

Dirigida per:

Joan Carles Vilanova Busquets
Rafael Fuentes Raspall

Tutora:

Elisabeth Pinart Nadal

Memòria presentada per optar al títol de doctor per la Universitat de Girona



El Dr. Joan Carles Vilanova, de la Universitat de Girona i metge especialista de Radiologia a la Clínica Girona i a l'Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI) i el Dr. Rafael Fuentes Raspall, de la Universitat de Girona i metge especialista d'Oncologia Radioteràpica a l'Institut Català d'Oncologia (ICO),

Declarem:

Que el treball titulat “Nova metodologia d’anàlisi de distribucions de dosi per algorismes de càlcul de dosi absorbida en radioteràpia externa que simulen el transport de radiació en medi”, que presenta en Diego Jurado Bruggeman per l’obtenció del títol de doctor per la Universitat de Girona (UdG), ha estat realitzat sota la nostra direcció. L’esmentada tesi aporta una nova manera de presentar les distribucions de dosi absorbida en radioteràpia externa obtingudes amb algorismes de càlcul avançats. Formalment es tradueix en una nova magnitud de quantificació de la dosi absorbida que permet la traçabilitat amb els algorismes anteriors, l’ús directe dels criteris i paràmetres d’anàlisi establerts per aquests algorismes previs, i també comporta una millora en el procés d’optimització dels plans de tractament.

I, perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signem aquest document,

Signatura,

Dr. Joan Carles Vilanova Busquets

Dr. Rafael Fuentes Raspall

Girona, 21 de novembre del 2022

**The answer to the great question...
of Life, the Universe, and Everything...is...forty-two**

Douglas Adams

Guia de l'autoestopista galàctic

Agraïments

A la meua família. Tot el que pugui dir serà insuficient per agrair-vos haver-me aguantat i entès durant aquest temps. Mireia, sense la teua comprensió i recolzament incondicional no hauria estat possible. Júlia i Jordi, sabeu que he intentat que no afectés al meu temps amb vosaltres però que de vegades -espero que poques- no ha estat sempre així. Gràcies per entendre-ho i, tal i com demanàveu a la carta als reis que em va arribar al cor, estaré amb vosaltres com us mereixeu quan això acabi. I gràcies als meus pares per haver-me educat com ho heu fet i acceptat sempre les meues decisions. Us estimo a tots.

Als companys i companyes, amics i amigues en alguns casos, del Servei de Física Mèdica i Protecció Radiològica de l'Institut Català d'Oncologia – Girona. Especialment, a en Carles Muñoz pel seu recolzament, acompanyament i per les llarguíssimes discussions sobre aquests temes sense les quals no hauria arribat a aquest punt.

A en Víctor Hernández, en Jordi Sáez i la Núria Jornet, que m'heu aguantat les dèries i ajudat a tirar endavant.

Als meus amics Carles, Gustau i Sheddad. Sou collonuts.

I, per últim i...perquè no? gràcies també a mi mateix. No ha estat fàcil portar i sobreposar-me a les susceptibilitats sobre el sentit i la utilitat del que estava fent. Tirar-ho endavant ha comportat moltes hores, molts dubtes, inseguretats i, sovint, sentir que tot era una fotesa i que no estic a l'alçada. Tot això encara hi és i hi serà, però aquí estem i seguirem fins on puguem (o fins on ens deixin).

Publicacions derivades de la tesi

Aquesta tesi es presenta com a compendi de dues publicacions:

Article 1

Jurado-Bruggeman D, Muñoz-Montplet C, Vilanova JC. A new dose quantity for evaluation and optimisation of MV photon dose distributions when using advanced algorithms: proof of concept and potential applications. *Phys Med Biol.* 2020 Nov 27;65(23):235020. doi: 10.1088/1361-6560/abb6bc.

Factor d'impacte (2020): 3.609. SJR (2020): 1.312. Q1 de les categories "Radiology, Nuclear Medicine & Imaging" i "Radiological and ultrasound technology" segons Scimago Journal & Country Rank.

Article 2

Jurado-Bruggeman D, Muñoz-Montplet C, Hernandez V, Saez J, Fuentes-Raspall R. Impact of the dose quantity used in MV photon optimization on dose distribution, robustness, and complexity. *Med Phys.* 2022 Jan;49(1):648-665. doi: 10.1002/mp.15389.

Factor d'impacte (2020): 4.071. SJR (2020): 1.473. Q1 de les categories "Radiology, Nuclear Medicine & Imaging", "Biophysics" i "Medicine (miscellaneous)" segons Scimago Journal & Country Rank.

Llistat d'abreviatures i acrònims

3DCRT	<i>3D conformal radiotherapy</i>
AAA	<i>analytical anisotropic algorithm</i>
AAPM	<i>American Association of Physicists in Medicine</i>
ADN	<i>Àcid desoxiribonucleic</i>
ART	<i>Adaptive radiotherapy</i>
AXB	<i>Acuros XB</i>
C/S	<i>Convolució/superposició</i>
CCC	<i>collapsed cone convolution</i>
CF	<i>Correction Factor</i>
CTV	<i>Clinical target volume</i>
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
$D_{m,m}$	<i>Dose to medium-in-medium</i>
D_{ref,m^*}	<i>Dose to reference-like medium</i>
DVH	<i>Dose-volume histogram</i>
$D_{w,m}$	<i>Dose to water-in-medium</i>
$D_{w,w}$	<i>Dose to water-in-water</i>
GTV	<i>Gross tumour volume</i>
HSRT	<i>Hipofractionated stereotactic radiotherapy</i>
HU	<i>Hounsfield units</i>
IAEA	<i>International Atomic Energy Agency</i>
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units</i>
IGRT	<i>Image guided radiotherapy</i>
IMRT	<i>Intensity modulated radiation therapy</i>
kV	<i>Kilovoltatge</i>
LBTE	<i>Linear Boltzmann transport equation</i>
LET	<i>Linear energy transfer</i>
MC	<i>Monte Carlo</i>
MCO	<i>Multi-criteria optimization</i>
MLC	<i>Multi-leaf collimator</i>
MV	<i>Megavoltatge</i>
NTCP	<i>Normal tissue complication probability</i>
OAR	<i>Organ at risk</i>
PET	<i>Positron emission tomography</i>
PTV	<i>Planning target volume</i>
RM	<i>Ressonància magnètica</i>
SABR	<i>Stereotactic ablative body radiotherapy</i>
SBRT	<i>Stereotactic body radiotherapy</i>

SGRT	<i>Surface guided radiotherapy</i>
SRS	<i>Stereotactic radiosurgery</i>
SRT	<i>Stereotactic radiotherapy</i>
TC	Tomografia computada
TCP	<i>Tumour control probability</i>
TERMA	<i>Total energy released per unit mass</i>
TPS	<i>Treatment planning system</i>
VMAT	<i>Volumetric modulated arc therapy</i>

Índex de figures

Figura 1. Acció directa i indirecta de la radiació ionitzant.	9
Figura 2. Corbes dosi-resposta pel control tumoral i les complicacions al teixit sa, i finestra terapèutica.....	10
Figura 3. Radioteràpia externa.....	12
Figura 4. Distribució de dosi per un únic feix de fotons, electrons i protons.....	12
Figura 5. Parts d'un accelerador lineal d'electrons de radioteràpia.	14
Figura 6. Fases del procés radioteràpic.....	14
Figura 7. Característiques de la distribució de dosi en funció de la profunditat del pacient (z) per un feix ample de fotons de MV.....	17
Figura 8. Necessitat de combinar diferents feixos de radiació des d'incidències diferents en tractaments amb fotons de MV.	18
Figura 9. Principals tècniques de tractament en radioteràpia externa amb fotons de MV.	19
Figura 10. Planificació directa i planificació inversa.	20
Figura 11. Esquema dels diferents processos que ha de considerar un algorisme de càlcul per fotons de MV.	25
Figura 12. Funcionament algorismes convolució/superposició.	27
Figura 13. Funcionament algorismes avançats.	28
Figura 14. Il·lustració de les diferents quantitats de dosi en os (medi format per cèl·lules aquoses dins estructures amb diferents densitats i composicions).....	31
Figura 15. SBRT pulmonar optimitzada per AAA $D_{w,w}$ i re-calculada amb Acuros XB $D_{m,m}$ i $D_{w,m}$	32
Figura 16. Pla calculat amb AAA $D_{w,w}$, Acuros XB $D_{m,m}$ i $D_{w,m}$ per un tumor cerebral on el PTV conté os.	33

Índex

Agraïments.....	i
Publicacions derivades de la tesi.....	iii
Llistat d'abreviatures i acrònims	v
Índex de figures.....	viii
Resum	1
Resumen	3
Summary.....	5
1. Introducció	8
1.1. Fonaments de la radioteràpia	8
1.1.1. Mecanisme d'acció.....	8
1.1.2. Tipus de radioteràpia	11
1.1.3. Modalitats de radioteràpia externa	11
1.1.4. Accelerador lineal d'electrons.....	13
1.2. Procés radioteràpic	14
1.2.1. Diagnòstic, decisió de tractament i prescripció	15
1.2.2. Preparació, immobilització i imatges per planificació.....	15
1.2.3. Delimitació volums tractament i risc.....	15
1.2.4. Planificació dosimètrica	16
1.2.5. Tractament.....	22
1.2.6. Objectes DICOM	24
1.3. Càlcul de la distribució de dosi absorbida	24
1.3.1. Requisits d'exactitud del càlcul de dosi.....	24
1.3.2. Algorismes de càlcul de dosi	25
1.3.3. Quantitats de dosi absorbida en ús clínic	29
1.3.4. Quantitat de dosi a adoptar	31
1.4. Consideracions clíniques associades als algorismes avançats i les quantitats de dosi absorbida	32
1.4.1. Aspectes generals.....	32
1.4.2. Maneig zones fredes i calentes associades a les heterogeneïtats.....	34
2. Hipòtesis	38
3. Objectius.....	40
4. Articles.....	42
4.1. Article 1.....	42
4.2. Article 2.....	62
5. Discussió general	82

5.1. Optimització amb algorismes avançats en termes de $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ seguint els criteris clàssics	82
5.2. Metodologia basada en D_{ref,m^*}	83
5.2.1. Significat de D_{ref,m^*}	83
5.2.2. Obtenció de D_{ref,m^*}	84
5.2.3. Característiques de D_{ref,m^*} i utilitat clínica	85
5.3. Altres àmbits potencials d'aplicació de D_{ref,m^*}	87
5.4. Fortaleses	88
5.5. Limitacions	89
5.6. Futurs treballs	89
6. Conclusions	92
7. Referències	94

Resum

Introducció

Actualment conviuen diferents tipus d'algorismes de càlcul de dosi per radioteràpia externa amb fotons de MV. Els més antics són els de convolució/superposició (C/S), que consideren tots els medis com a aigua de diferents densitats i reporten les dosis en aigua envoltada d'aigua ($D_{w,w}$). Posteriorment s'incorporen els algorismes avançats, que modelen detalladament el transport de radiació en el medi i permeten reportar la dosi en medi envoltat de medi ($D_{m,m}$) o en aigua envoltada de medi ($D_{w,m}$). Els algorismes avançats milloren en exactitud però, a diferència dels de C/S, els seus valors de dosi són sensibles a la composició atòmica del medi, el que requereix noves consideracions en l'anàlisi de les distribucions de dosi i en la optimització dels plans.

Objectiu

Proposar una metodologia d'anàlisi de les distribucions de dosi absorbida obtingudes amb algorismes que modelen el transport de radiació en el medi que possibiliti l'ús dels criteris i paràmetres establerts internacionalment pels algorismes previs. Avaluar si la metodologia proposada permet discernir si els valors de dosi alterats són deguts a efectes de la composició dels teixits o a una planificació sub-òptima.

Material i mètodes

Les dosis dels algorismes avançats s'expressen de forma que els seus valors no siguin sensibles a la composició atòmica, el que formalment implica introduir una nova quantitat de dosi que anomenem dosi en medi com de referència (D_{ref,m^*}). D_{ref,m^*} es vincula a un medi de referència i es defineix com la dosi absorbida en un vòxel d'aquest medi envoltat d'un medi amb la mateixa composició però amb les mateixes propietats de transport de radiació que l'original. Es desenvolupa una sistemàtica per derivar les distribucions de D_{ref,m^*} post-processant $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ aplicant un factor de correcció (CF) a cada vòxel que depèn de la seva composició. La obtenció dels CFs es fa dins del sistema de planificació amb dos maniquins virtuals amb densitat i composició variables. Es realitza una prova de concepte per l'algorisme avançat Acuros XB i un feix de 6 MV, comparant els resultats de D_{ref,m^*} , $D_{m,m}$, $D_{w,m}$ i $D_{w,w}$ de l'algorisme AAA de C/S en diversos casos. Per últim s'avalua el funcionament de D_{ref,m^*} i de la resta de quantitats en el procés d'optimització mitjançant tres casos representatius que s'optimitzen sobre el PTV seguint els criteris establerts per $D_{w,w}$ per aconseguir les mateixes distribucions de dosi. S'analitzen les diferències entre quantitats pel que fa a fluència de radiació, robustesa i complexitat.

Resultats

Els valors de $D_{w,w}$ de C/S no depenen de la composició del medi, però el modelatge del transport de radiació pot no complir els requisits d'exactitud en alguns casos. Els algorismes avançats resolen aquest punt, però els valors de dosi són sensibles a la composició del medi: $D_{m,m}$ presenta valors de dosi inferiors (-1% sistemàtic) i zones fredes en os (-4%) i metall (-10%), mentre que $D_{w,m}$ presenta zones calentes (10% os i 32% en metall). El mètode desenvolupat per obtenir D_{ref,m^*} és senzill i fàcil d'implementar. Les distribucions de D_{ref,m^*} mantenen les bondats del transport de radiació i no presenten aquestes zones fredes/calentes, el que habilita la seva avaluació amb els criteris establerts. En la optimització, intentar compensar les inhomogeneïtats de dosi de $D_{m,m}$ i $D_{w,m}$ introdueix compensacions de fluència que fan que els pacients es tractin de forma diferent i empitjoren inherentment la robustesa. D_{ref,m^*} és la quantitat més consistent en tots els casos, provinent dels algorismes avançats però sense necessitar aquestes compensacions extra, el que

fa que els plans siguin robustos de forma natural i que els pacients es continuïn tractant de forma similar.

Conclusions

Els valors de $D_{m,m}$ i $D_{w,m}$ dels algorismes avançats són sensibles a la composició del medi. Aquesta sensibilitat, diferent per $D_{m,m}$ i $D_{w,m}$, pot alterar les distribucions de dosi, impactar en el seu anàlisi i, durant la optimització, introduir compensacions de fluència que alteren les dosis impartides als pacients i empitjoren la robustesa. S'ha desenvolupat una nova sistemàtica d'anàlisi consistent en expressar les distribucions de dosi en termes de D_{ref,m^*} perquè els seus valors no depenguin de la composició del medi. Obtenir D_{ref,m^*} és factible, habilita l'ús dels criteris d'anàlisi establerts pels algorismes previs i discerneix si els valors de dosi alterats són deguts a efectes de composició o a un pla sub-òptim. D_{ref,m^*} permet obtenir plans robustos, recuperar les dosis impartides als pacients, possibilita la traçabilitat amb l'experiència clínica, facilita la transició als algorismes avançats i pot ser útil en planificació automàtica i activitats multicèntriques. Independentment, la distribució final s'ha de reportar en $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ per correlacionar amb els resultats clínics.

Resumen

Introducción

Actualmente coexisten diferentes tipos de algoritmos de cálculo de dosis para radioterapia externa con fotones de MV. Los más antiguos son los de convolución/superposición (C/S), que consideran todos los medios como agua de diferentes densidades y reportan las dosis en agua rodeada de agua ($D_{w,w}$). Posteriormente se incorporan los algoritmos avanzados, que modelan detalladamente el transporte de radiación en el medio y permiten reportar la dosis en medio rodeado de medio ($D_{m,m}$) o en agua rodeada de medio ($D_{w,m}$). Los algoritmos avanzados mejoran la exactitud pero, a diferencia de los de C/S, sus valores de dosis son sensibles a la composición atómica del medio, lo que requiere nuevas consideraciones en el análisis de las distribuciones de dosis y en la optimización de los planes.

Objetivo

Proponer una metodología de análisis de las distribuciones de dosis absorbida obtenidas con algoritmos que modelan el transporte de radiación en el medio que posibilite el uso de los criterios y parámetros establecidos internacionalmente para los algoritmos previos. Estudiar si la metodología propuesta permite discernir si los valores de dosis alterados se deben a efectos de la composición de los tejidos o a una planificación sub-óptima.

Material y métodos

Las dosis de los algoritmos avanzados se expresan de forma que sus valores no sean sensibles a la composición atómica, lo que formalmente conlleva introducir una nueva cantidad de dosis que nombramos dosis en medio como de referencia (D_{ref,m^*}). D_{ref,m^*} se vincula a un medio de referencia y se define como la dosis absorbida en un voxel de ese medio rodeado de un medio con su misma composición pero con las mismas propiedades de transporte de radiación que el original. Se desarrolla una sistemática para derivar las distribuciones de D_{ref,m^*} post-procesando $D_{w,m}$ o $D_{m,m}$ aplicando un factor de corrección (CF) en cada voxel que depende de su composición. La obtención de los CFs se realiza dentro del sistema de planificación con dos maniquís virtuales de densidad y composición variables. Se realiza una prueba de concepto para el algoritmo avanzado Acuros XB y un haz de 6 MV, comparando los resultados de D_{ref,m^*} , $D_{m,m}$, $D_{w,m}$ y $D_{w,w}$ del algoritmo AAA de C/S en diversos casos. Por último, se evalúa el funcionamiento de D_{ref,m^*} y de las otras cantidades en el proceso de optimización en tres casos representativos que se optimizan sobre el PTV con los criterios establecidos para $D_{w,w}$ para conseguir las mismas distribuciones de dosis. Se analizan las diferencias entre cantidades en cuanto a fluencia de radiación, robustez y complejidad.

Resultados

Los valores de $D_{w,w}$ de C/S no dependen de la composición del medio, pero el transporte de radiación puede no cumplir con los requisitos de exactitud en algunos casos. Los algoritmos avanzados resuelven este aspecto, pero los valores de dosis son sensibles a la composición del medio: $D_{m,m}$ presenta valores de dosis inferiores (-1% sistemático) y zonas frías en hueso (-4%) y metal (-10%), mientras que $D_{w,m}$ presenta zonas calientes

(10% en hueso y 32% en metal). El método desarrollado para obtener D_{ref,m^*} es sencillo y fácil de implementar. Las distribuciones de D_{ref,m^*} mantienen las bondades del transporte de radiación y no presentan estas zonas frías/calientes, habilitando su evaluación con los criterios establecidos. En la optimización, intentar compensar las inhomogeneidades de $D_{m,m}$ y $D_{w,m}$ introduce compensaciones de fluencia que hacen que los pacientes se traten de forma diferente y empeoran inherentemente la robustez. D_{ref,m^*} es la cantidad más consistente en todos los casos, obtenida con algoritmos avanzados per sin necesitar las compensaciones extra, lo que hace que los planes sean robustos de forma natural y que los pacientes se sigan tratando de forma similar.

Conclusiones

Los valores de $D_{m,m}$ y $D_{w,m}$ de los algoritmos avanzados son sensibles a la composición del medio. Esta sensibilidad, diferente para $D_{m,m}$ y $D_{w,m}$, puede alterar las distribuciones de dosis, impactar en su análisis y, durante la optimización, introducir compensaciones de fluencia que alteren las dosis impartidas a los pacientes y empeoren la robustez. Se ha desarrollado una nueva sistemática de análisis consistente en expresar las distribuciones de dosis en términos de D_{ref,m^*} para que sus valores no dependan de la composición del medio. Obtener D_{ref,m^*} es factible, habilita el uso de los criterios de análisis establecidos para los algoritmos previos y distingue si los valores de dosis alterados son debidos a efectos de composición o a un plan sub-óptimo. D_{ref,m^*} permite obtener planes robustos, recuperar las dosis impartidas a los pacientes, posibilita la trazabilidad con la experiencia clínica, facilita la transición a algoritmos avanzados y puede ser útil en planificación automática y actividades multicéntricas. Independientemente, la distribución final se tiene que reportar en $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ para correlacionar con los resultados clínicos.

Summary

Introduction

Different types of dose calculation algorithms for external beam radiation therapy with MV photons coexist nowadays. The oldest ones are convolution/superposition (C/S), which consider all media as water of different densities and report doses in water surrounded by water ($D_{w,w}$). Subsequently, advanced algorithms are incorporated, which model in detail the transport of radiation in the medium and allow reporting the dose in medium surrounded by medium ($D_{m,m}$) or in water surrounded by medium ($D_{w,m}$). Advanced algorithms improve accuracy but, unlike C/S algorithms, their dose values are sensitive to the atomic composition of the medium, which requires new considerations in the analysis of dose distributions and plan optimisation.

Purpose

To propose a methodology for analysing the absorbed dose distributions obtained with algorithms that model radiation transport in medium that allows using the criteria and parameters established internationally for previous algorithms. To study whether the proposed methodology makes it possible to discern whether the altered dose values are due to tissue composition effects or to a sub-optimal plan.

Materials and methods

The doses of advanced algorithms are expressed in such a way that their values are not sensitive to the atomic composition, which formally entails introducing a new dose quantity that we have named dose in reference-like medium (D_{ref,m^*}). D_{ref,m^*} is linked to a reference medium, and is defined as the absorbed dose in a voxel of that medium surrounded by a medium with the same composition but with the same radiation transport properties as the original. A methodology was developed to derive D_{ref,m^*} distributions by post-processing $D_{w,m}$ or $D_{m,m}$ and applying a correction factor (CF) to each voxel depending on its composition. The CFs were obtained within the planning system with two virtual dummies of varying density and composition. A proof of concept was performed for the advanced Acuros XB algorithm and a 6-VM beam, comparing the D_{ref,m^*} , $D_{m,m}$, $D_{w,m}$ and $D_{w,w}$ results of the AAA C/S algorithm in several cases. Finally, the performance of D_{ref,m^*} and the other quantities in the optimisation process was evaluated for three representative cases that were optimised over the PTV with the criteria established for $D_{w,w}$ to achieve the same dose distributions. The differences between quantities in terms of radiation fluence, robustness and complexity were analysed.

Results

The values of $D_{w,w}$ from C/S do not depend on medium composition, but radiation transport may not be accurate enough in some cases. Advanced algorithms solve this issue, but their dose values are sensitive to medium composition: $D_{m,m}$ presents lower dose values (-1% systematic) and cold spots in bone (-4%) and metal (-10%), while $D_{w,m}$ presents hot spots (10% in bone and 32% in metal). The developed method to obtain D_{ref,m^*} is simple and easy to implement. D_{ref,m^*} distributions keep radiation transport accuracy and their dose values get rid of these hot/cold zones, thus enabling the evaluation with the established criteria. In optimisation, attempting to compensate for

the inhomogeneities of $D_{m,m}$ and $D_{w,m}$ introduces fluence compensations that cause patients to be treated differently and inherently worsen robustness. D_{ref,m^*} is the most consistent quantity in all cases, obtained with advanced algorithms but without needing extra compensations. This produces naturally robust plans and patients are still treated similarly.

Conclusions

$D_{m,m}$ and $D_{w,m}$ values of advanced algorithms are sensitive to medium composition. This sensitivity, different for $D_{m,m}$ and $D_{w,m}$, can alter the dose distributions, impact their analysis and, during optimisation, introduce fluence compensations that affect the doses delivered to the patients and worsen robustness. A new analysis system has been developed to express the dose distributions in terms of D_{ref,m^*} so that their values do not depend on medium composition. Obtaining D_{ref,m^*} is feasible, enables the use of the analysis criteria established for previous algorithms, and distinguishes whether altered dose values are due to compositional effects or to a sub-optimal plan. D_{ref,m^*} allows for robust plans, keeps of doses delivered to patients, enables traceability to clinical experience, facilitates the transition to advanced algorithms, and can be useful in automated planning and multicentre activities. Regardless, the final dose distribution must be reported in $D_{m,m}$ or $D_{w,m}$ to correlate with clinical outcomes..

1. Introducció

1.1. Fonaments de la radioteràpia

La radioteràpia és una modalitat de tractament mitjançant l'ús de radiacions ionitzants. S'aplica principalment en el tractament del càncer, tot i que també es fa servir en certes patologies benignes com la neuràlgia del trigemin, neuromes acústics o malformacions arteriovenoses; en la prevenció de queloides, restenosi vascular o ossificació heterotòpica; i en tractaments antiàlgics i hemostàtics.¹

En oncologia, la radioteràpia és una de les tres principals modalitats juntament amb la cirurgia i la quimioteràpia. Pot tenir un paper en totes les fases de la malaltia, incloent el tractament radical amb finalitat curativa, el seu ús com a part d'una estratègia combinada amb cirurgia, quimioteràpia o les noves molècules emergents (immunoteràpia), el tractament pal·liatiu per millorar el control dels símptomes en pacients no curables, i també com a teràpia profilàctica quan es fa de forma preventiva. D'una o altra manera, un 50% dels pacients amb càncer es beneficien de la radioteràpia durant el seu curs de tractament.^{2,3}

1.1.1. Mecanisme d'acció

El mecanisme d'acció principal de la radioteràpia es basa en l'ús de les radiacions ionitzants per danyar la cadena d'àcid desoxiribonucleic (ADN) de les cèl·lules canceroses o per acumular-hi lesions subletals en diferents orgànuls citoplasmàtics, produint-ne la mort o incapacitant-la per reproduir-se. A banda, en els darrers anys s'està creant evidència científica de que les radiacions ionitzants també poden alterar el funcionament del sistema immunitari perquè actuï sobre les cèl·lules tumorals.⁴

L'eina terapèutica utilitzada és la radiació, que es defineix com l'energia emesa des d'una font i es propaga per l'espai en forma d'ona o partícula^{5,6}. En el seu trajecte, pot interaccionar amb els diferents elements materials amb que es troba i, si té prou energia, pot produir ionitzacions que alteren l'equilibri de càrregues i indueixen reaccions químiques. Aquestes radiacions es classifiquen com a ionitzants.

Les reaccions químiques induïdes per les radiacions ionitzants en les cèl·lules poden tenir efectes biològics si danyen l'ADN. Això pot produir-se de forma directa si la interacció és en el propi ADN, o indirecta si el dany a l'ADN el fan els radicals lliures altament reactius que es generen a partir de la radiòlisi de l'aigua (constituent principal de la cèl·lula) o d'altres molècules orgàniques, tal i com es mostra en la figura 1.^{7,8} Els danys poden tenir diferents conseqüències per la cèl·lula en funció del grau de reparació que s'acabi produint. Si la reparació és completa, la cèl·lula podrà seguir el seu cicle vital amb normalitat. Si la reparació és incompleta o defectuosa, hi hauran mutacions o aberracions cromosòmiques que poden ser viables o no. En cas que siguin viables, la cèl·lula sobreviurà però els canvis poden produir senescència, diferenciació prematura, mutacions o carcinogènesis.⁷⁻¹⁰ Per contra, si no són viables la cèl·lula morirà per apoptosi o necrosi.

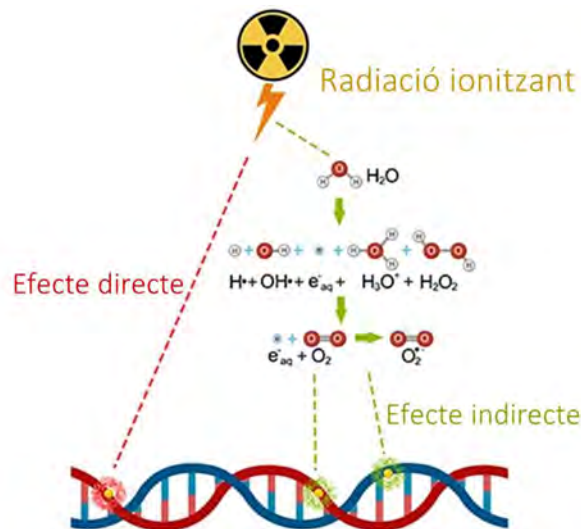


Figura 1. Acció directa i indirecta de la radiació ionitzant. En l'acció directa, la radiació ionitzant danya directament l'ADN. En l'acció indirecta, la radiació ionitzant interacciona amb l'aigua, trencant-ne els enllaços i generant radicals lliures que poden arribar a l'ADN i danyar-lo. Adaptat de Gong et. al.¹¹

A banda del dany sobre l'ADN, les radiacions ionitzants també poden modificar el comportament del sistema immunitari mitjançant la inhibició de punts de control immunitari.⁴ Aquests punts determinen si s'actua o no sobre les cèl·lules, de manera que la seva inhibició comporta l'acció del sistema immunitari i la mort cel·lular.

La probabilitat de que es produeixi un resultat o altre en la cèl·lula depèn, entre d'altres factors, de la dosi de radiació que se li hagi administrat.¹² La dosi absorbida D es defineix a partir de l'energia impartida ε per la radiació en un volum V de massa m com:¹³

$$D = \frac{\varepsilon}{m} \quad (1)$$

La unitat de dosi absorbida és el gray (Gy), que correspon a un joule per kilogram. Per valors baixos de dosi, el dany global és baix i el resultat més probable és la reparació cel·lular total, tot i que sempre hi ha una probabilitat no nul·la de que la reparació sigui defectuosa o inviable. A mida que augmenta la dosi també augmenten el dany acumulat i la probabilitat de reparació no complerta fins que, si la dosi és prou elevada, el dany és generalment tan elevat que el més probable és que la cèl·lula no sigui viable i mori.

Per un determinat valor de dosi absorbida, l'efecte final depèn de factors propis tant de la cèl·lula com de la radiació ionitzant.⁸

Pel què fa a la influència de la radiació, el dany cel·lular és més elevat amb partícules pesades com els protons, partícules α o neutrons, que amb la resta, ja que transfereixen molta energia en distàncies petites -transferència lineal d'energia (LET) alta- i generen un nombre molt elevat de ionitzacions al seu pas fent que l'acció directa sigui més probable si la partícula passa per l'ADN. Per contra, en partícules de baixa LET com els electrons o la radiació electromagnètica (fotons de RX, radiació γ , etc.) les ionitzacions es dispersen per tota la cèl·lula, fent que predomini l'acció indirecta i el dany associat sigui potencialment menor a igualtat de dosi absorbida.

Introducció

Pel que fa als factors cel·lulars, influeixen el tipus de cèl·lula, el grau de proliferació i diferenciació (major efecte si alta proliferació i baixa diferenciació), la fase del cicle cel·lular (fases G2 i M més sensibles), el grau de vascularització i oxigenació (més sensible quan més alt), el ritme de reparació cel·lular, el grau de resposta del sistema immunitari (algunes cèl·lules tumorals inhibeixen els punts de control immunitari per no ser atacades) i altres factors químics com la presència de citostàtics. Tot això fa que els efectes de la radiació ionitzant siguin més severes en les cèl·lules tumorals que en les cèl·lules sanes, ja que tenen un major ritme de proliferació, una baixa diferenciació, és més probable que es trobin en fase mitòtica i tenen els mecanismes de reparació alterats.

Aquest efecte diferencial sobre les cèl·lules tumorals habilita una finestra terapèutica de dosis de radiació on l'eliminació de les cèl·lules canceroses és superior a la pèrdua de cèl·lules sanes i la relació risc-benefici del tractament és favorable. En tots els casos, l'objectiu és maximitzar la probabilitat de control tumoral (TCP) i minimitzar el risc de complicacions al teixit sa (NTCP). Aquest balanç es pot optimitzar mitjançant la dosi de prescripció i el seu fraccionament, i amb diversos factors que permeten modificar i eixamplar la diferència entre TCP i NTCP.^{11,14,15} La figura 2 il·lustra aquestes situacions. La resposta tumoral es pot incrementar amb l'ús de factors radiosensibilitzants específics pels tumors com reduir la reparació de l'ADN, manipular el cicle cel·lular, reduir la hipòxia, alterar l'angiogènesi, o la modulació epigenètica. Pel que fa als teixits sans, l'impacte es pot reduir triant el tipus de radioteràpia i la tècnica més adequada que en minimitzi l'exposició, fraccionant el tractament de forma que es puguin reparar entre les diferents sessions de tractament, o amb l'ús de factors radioprotectors específics pels teixits sans.

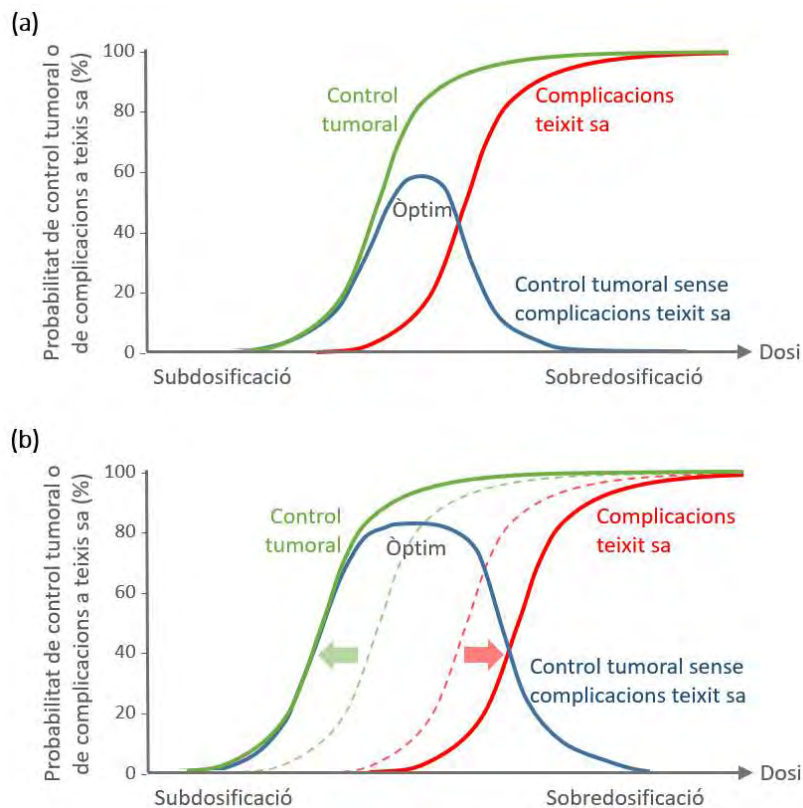


Figura 2. Corbes dosi-resposta pel control tumoral i les complicacions al teixit sa, i finestra terapèutica. La regió òptima de tractament és per les dosis en què es maximitza el control tumoral i es minimitzen les complicacions. En situació normal (a) i en introduir factors modificadors de la resposta tumoral i/o de les complicacions a la radiació que permeten eixamplar i millorar la finestra terapèutica (b). Elaboració pròpia.

Es pot considerar que la radioteràpia afecta només a les cèl·lules irradiades i que els seus efectes són locals, tot i que també hi ha evidència d'efectes sistèmics vinculats a l'acció del sistema immunitari, com l'efecte *bystander* (apoptosi induïda en cèl·lules veïnes)^{7,16} o l'efecte *abscopal* (resposta post-radioteràpia en lesions no tractades)¹⁷. Aquestes interaccions entre la radioteràpia i el sistema immunitari estan generant múltiples línies de treball que aportaran millores en els tractaments en un futur. Actualment, però, la seva rellevància és secundària i els tractaments es basen en els efectes locals. En conseqüència, els diferents tipus de radioteràpia, modalitats i tècniques que s'utilitzen es centren en fer arribar una quantitat de radiació ionitzant a les cèl·lules tumorals suficientment alta com per eliminar-les, alhora que es minimitza tot el possible la que arriba a les cèl·lules dels teixits i òrgans sans del voltant.

1.1.2. Tipus de radioteràpia

Els diferents tipus de radioteràpia es diferencien en com es fa arribar la radiació a la zona d'interès.^{5,18} Podem distingir:

- Radioteràpia externa. La radiació es produeix fora del pacient i s'hi fa incidir fins al tumor.
- Radioteràpia interna. La radiació s'emet des de dins del pacient, en contacte o molt a prop del tumor. La radiació ha de ser poc penetrant per tractar la zona propera a la emissió i irradiar el mínim possible els teixits sans del voltant. Les fonts de radiació han de tenir una mida el més reduïda possible per fer-les arribar a les zones d'interès, pel que acostumen a ser isòtops radioactius o, si la radiació es genera artificialment, dispositius miniaturitzats. Podem distingir:
 - Braquiteràpia. La font es posiciona dins el cos, en contacte amb el tumor. Això es pot fer aprofitant les cavitats naturals (ginecologia, orofaringe, etc.) o implantant quirúrgicament petites llavors amb isòtops radioactius o catèters que permeten la introducció de les fonts.
 - Teràpia metabòlica. S'administra per via oral o endovenosa l'isòtop radioactiu escollit inserit en una molècula que es metabolitza, s'acumula en la zona desitjada i hi emet la radiació.
 - Radioteràpia intraoperatòria. S'administra sobre el llit tumoral en el propi acte quirúrgic d'extirpació del tumor per prevenir possibles recurrències.

La radioteràpia interna es restringeix a alguns tumors específics i requereix una logística més complicada, pel que el seu ús és més reduït i es concentra en alguns centres.¹⁸ Aquesta tesi es centra en la radioteràpia externa, que és la modalitat de tractament més estesa.

1.1.3. Modalitats de radioteràpia externa

En radioteràpia externa la radiació es genera fora del pacient, el que permet produir-la de forma artificial amb el tipus de partícula i energia desitjats.⁵ En tots els casos, la radiació s'ha de poder dirigir cap al pacient perquè incideixi sobre la zona planificada,

Introducció

conformant-la prèviament perquè no s'irradiïn els teixits sans circumdants. La figura 3 ho il·lustra de forma esquematitzada.

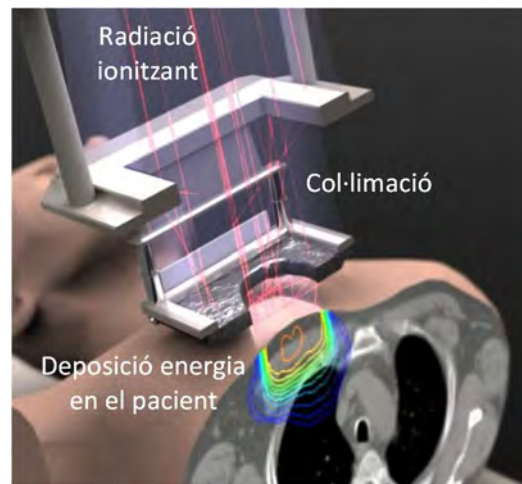


Figura 3. Radioteràpia externa. La radiació ionitzant, electrons en aquest cas, es genera fora del pacient i es fa incidir sobre la zona planificada, eliminant prèviament la que arribaria directament al teixit sa del voltant. Un cop arriba al pacient, diposita la seva energia per obtenir els efectes biològics desitjats. Adaptat de Rogers.¹⁹

Els tipus de radiació que s'utilitzen són diversos. Els principals són: fotons (radiació electromagnètica), electrons i protons.^{5,20,21} Cadascuna d'aquestes partícules té unes característiques específiques pel que fa a com es distribueix la dosi en l'espai a mida que van penetrant dins del pacient, tal i com es mostra esquemàticament en la figura 4. En tots els casos, l'efecte de variar l'energia canvia el grau de penetració del feix però no modifica la forma característica de la distribució de dosi.

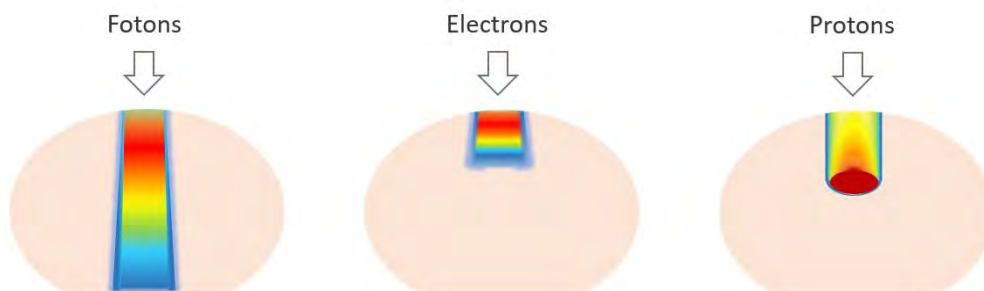


Figura 4. Distribució de dosi per un únic feix de fotons, electrons i protons. Si s'augmenta o disminueix l'energia, també ho fa la penetració del feix però es manté la forma característica per cada partícula. Elaboració pròpia.

Els fotons reparteixen la dosi al llarg de tot el seu trajecte. La dosi assoleix el seu màxim als pocs centímetres d'entrar (zona de build-up) i després decreix suaument ja que el feix té cada vegada menys energia disponible per transferir. Augmentar l'energia fa que la distància fins arribar al màxim de dosi augmenti i alenteix la caiguda posterior de les dosis, mentre que disminuir l'energia del feix té l'efecte contrari. Els feixos de fotons de MV, que acostumen a trobar-se entre els 6 i els 18 MV, permeten tractar tumors d'un ample ventall de profunditats salvant la pell. També s'utilitzen energies molt menors, del rang del kV per tractar lesions superficials, però el seu ús és residual.

Els electrons concentren la dosi de forma relativament homogènia a la zona propera a l'entrada. Es fan servir en tractaments superficials que estiguin prop de la pell i es tria l'energia en funció de la profunditat màxima que es vulgui tractar.

Els protons concentren la deposició de dosi en una profunditat concreta que depèn de la seva energia (pic de Bragg). La dosi és molt menor abans d'arribar a aquesta profunditat i es pot negligir quan es supera. En general, els tractaments amb protons permeten dosis inferiors als teixits sans en comparació amb la resta, però requereixen la modulació constant de l'energia per tractar els punts del tumor a diferents profunditats i també presenten noves incerteses.^{20,22} Tenen també avantatges des del punt de vista de la deposició de dosis en la cèl·lula, tal i com s'ha comentat prèviament, però el seu ús és més limitat degut a que les unitats de tractament i els centres dedicats són considerablement més costosos, tot i que el número d'instal·lacions i d'indicacions està en expansió.

Aquesta tesi es centra en l'ús de fotons de MV en radioteràpia externa, que constitueixen la modalitat principal de tractament en la majoria de casos.

1.1.4. Accelerador lineal d'electrons

L'accelerador lineal d'electrons s'encarrega de generar els fotons de MV i administrar el tractament. Les parts essencials es mostren a la figura 5 per un accelerador en C, que són els més utilitzats a nivell global. El feix de fotons de MV es genera al capçal, es conforma i es fa incidir sobre el pacient.

La generació dels fotons es realitza accelerant electrons en línia recta i fent-los incidir en un blanc de nombre atòmic elevat que s'interposa entre els electrons i el pacient. En aquesta col·lisió es desacceleren i emeten part de la seva energia cinètica en forma de fotons que s'utilitzaran pel tractament.

El feix de fotons es conforma a la forma desitjada abans que incideixi sobre el pacient amb un sistema de col·limació format per unes mandíbules i un col·limador multi-làmines (MLC). Les mandíbules delimiten camps rectangulars i el MLC permet obtenir formes més complexes mitjançant dos conjunts enfrontats de làmines contigües de tungstè (amplades típiques de 0.25 a 0.5 cm) que es posicionen individualment dins del feix.

Els girs i moviments que permet l'accelerador permeten orientar el feix per fer-lo incidir des de la direcció planificada: rotació del braç en un pla paral·lel a l'estatíu en que s'aguanta; rotació del sistema de col·limació sobre si mateix; i rotació i desplaçaments de la taula on es troba estirat el pacient. Tots aquests eixos de rotació coincideixen en un únic punt de l'espai anomenat isocentre, que és on s'acostuma a posicionar el tumor del pacient.

Per últim, la unitat incorpora dispositius que permeten adquirir imatges del pacient i relacionar-les amb la disposició de la màquina. D'aquesta manera es pot comprovar la concordança entre el tractament que planificat i el que s'impartirà. Els sistemes d'imatge més habituals en aquest tipus d'acceleradors són el dispositiu d'imatge portal que obté la imatge amb el propi feix de radiació i un conjunt tub-detector de RX que permet

Introducció

adquirir imatges tant bidimensionals (radiografies o escòpia) com tridimensionals (tomografia computada de feix cònic anomenada CBCT).

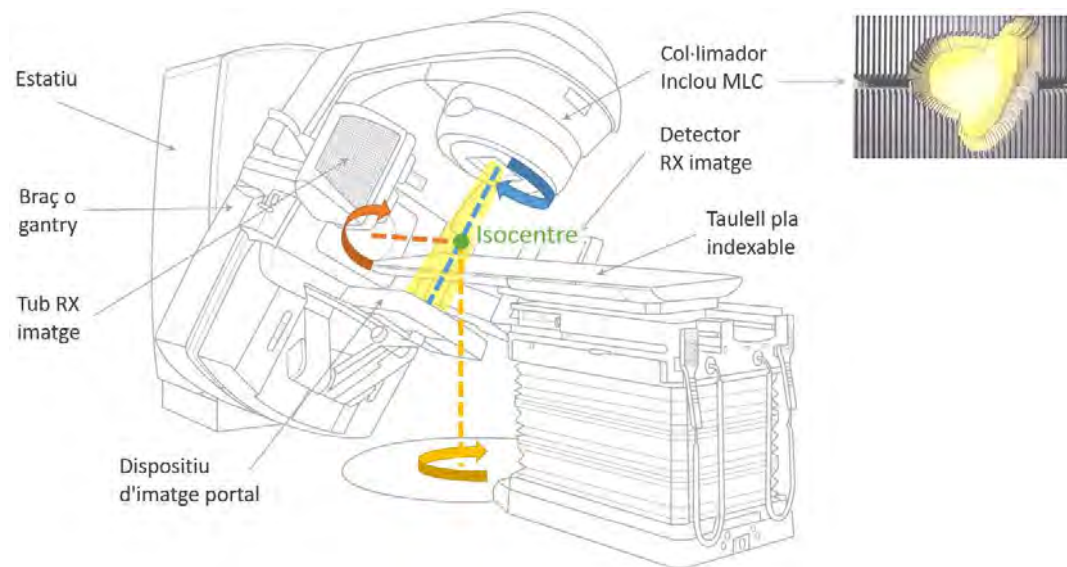


Figura 5. Parts d'un accelerador lineal d'electrons de radioteràpia. Adaptat de WHO.²³

Existeixen altres tipus d'acceleradors al mercat amb dissenys diferents. Alguns exemples són el Accuray CyberKnife™ que utilitza un braç robotitzat per sustentar i orientar la part emissora de fotons, o els acceleradors en anell com l'Accuray Tomotherapy™ o el Varian Halcyon™ que la munten sobre un cilindre de manera similar als aparells de tomografia computada (TC) de diagnòstic. Es comercialitzen també acceleradors en anell com l'Elekta Unity™ o el ViewRay MRIdian™ que incorporen una ressonància magnètica (RM) com a dispositiu d'imatge. L'objecte d'aquesta tesi és aplicable a qualsevol tipus d'accelerador que es consideri.

1.2. Procés radioteràpic

El tractament radioteràpic és local i s'ha d'adaptar a les característiques geomètriques i funcionals de cada pacient. Això requereix dividir el procés en diferents fases des de que es decideix fer el tractament fins que s'administra (figura 6).^{18,21}

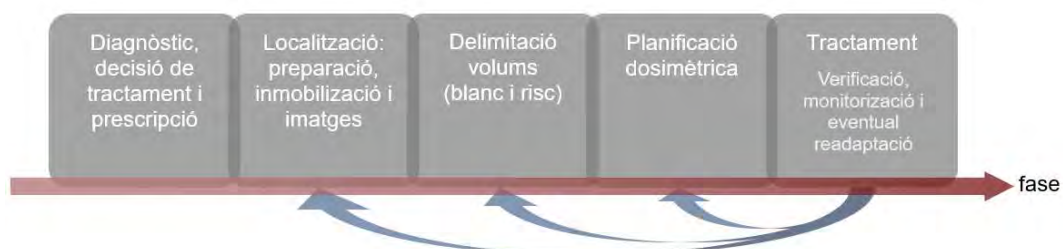


Figura 6. Fases del procés radioteràpic. Les fletxes mostren possibles adaptacions als canvis que es puguin anar produint durant el tractament. Elaboració pròpia.

Seguidament, es descriuran aquestes fases des del punt de vista de procés, deixant a banda les consideracions i comprovacions que s'han de realitzar per garantir la seguretat del tractament.

1.2.1. Diagnòstic, decisió de tractament i prescripció

El primer pas és el diagnòstic de la malaltia i la seva extensió. Per fer-ho es disposa d'una àmplia bateria de proves que inclouen biòpsies, anàlisis, marcadors tumorals i tècniques d'imatge com la TC, la RM o la tomografia per emissió de positrons (PET).

Seguidament es valora el cas i es consensua l'abordatge terapèutic considerant totes les opcions disponibles. Normalment això es realitza en un grup multidisciplinari format per els/les diferents especialistes que inclou l'oncòleg radioteràpic.

Si es decideix fer tractament amb radiacions ionitzants, l'oncòleg radioteràpic realitza la prescripció del tractament, que especifica la dosi absorbida que ha de rebre el volum blanc, el seu fraccionament i, també, les limitacions als òrgans circumdants per prevenir i minimitzar el risc d'aparició de toxicitats.²⁴

1.2.2. Preparació, immobilització i imatges per planificació

En aquesta fase s'adquireixen les imatges del pacient amb les que es planificarà el tractament. Les imatges han de proporcionar informació de la forma, ubicació i moviment tant del tumor com dels òrgans a protegir, i han de permetre la caracterització dels materials que es trobarà la radiació per poder realitzar el càlcul de la distribució de dosi absorbida. Habitualment s'utilitzen imatges de TC ja que s'obtenen amb radiacions ionitzants i representen un mapa de la seva atenuació en el pacient, el que permet establir més fàcilment la relació entre el nivell de gris i els paràmetres de composició necessaris per fer els càlculs de dosi.⁵ També es poden utilitzar imatges de RM, però obtenir la informació necessària pels càlculs és més complex i el seu ús és més reduït.

Les imatges s'han d'adquirir en la posició en què el pacient estarà a l'accelerador perquè la planificació posterior sigui el més representativa possible de la situació de tractament. Qualsevol diferència podria comportar deformacions, desplaçaments, etc. del tumor o dels òrgans que farien que l'escenari de planificació i de tractament diferissin geomètricament, el que tindria conseqüències clíniques. Per facilitar el compliment d'aquest requisit, s'introdueixen una sèrie d'elements a l'hora d'adquirir les imatges: la taula del TC ha de ser plana com la de l'accelerador, el pacient s'immobilitza sobre la taula amb diferents dispositius específics que també s'utilitzaran pel tractament i, si és pertinent, s'intenta controlar també l'estat d'emplenament/buidament d'alguns òrgans interns com la bufeta o el recte.

Per últim, cal vincular les coordenades espacials del pacient amb les de l'accelerador perquè el tractament s'imparteixi on toca. El més freqüent és utilitzar marques externes o tatuatges indicant els eixos de coordenades, tot i que també hi ha altres sistemes que utilitzen marques infraroges o la superfície tridimensional del pacient.

1.2.3. Delimitació volums tractament i risc

Sobre les imatges adquirides, l'oncòleg radioteràpic delimita els volums de tractament i els òrgans de risc (OAR). Això es pot fer de forma manual contornejant tall a tall o amb l'ajut d'eines de segmentació automàtica. Si les imatges no permeten identificar convenientment alguns volums, bé per falta de contrast específic o perquè es necessita

Introducció

informació funcional, es poden emprar altres modalitats d'imatge que aportin la informació que falta i fusionar-les (p.ex.: RM magnètica en tumors cerebrals o PET en tumors pulmonars).

Pel que fa als volums blanc, el consens de la International Commission on Radiation Units (ICRU)²⁵ estableix tres tipus principals de volum a contornejar. El primer és el *gross tumor volume* (GTV), que correspon al tumor macroscòpic. El segon és el *clinical target volume* (CTV), que correspon al volum on pot haver-hi malaltia subclínica. Si hi ha tumor macroscòpic present, el CTV engloba el GTV per tenir en compte la possible disseminació de cèl·lules tumorals. Per tant, l'objectiu clínic és irradiar el CTV amb la dosi prescrita en totes les sessions de tractament. Per poder garantir-ho s'han de considerar totes les incerteses geomètriques del procés: variabilitat dels volums depenent de si els delimita una persona o una altra, variacions en el posicionament del pacient entre la planificació i les diferents sessions de tractament, etc.²⁶ En aquest context es defineix el tercer volum, el *planning target volume* (PTV), que engloba aquestes incerteses en un marge addicional que s'aplica sobre el CTV. D'aquesta manera, si la planificació es realitza sobre el PTV s'assegura que el CTV rebrà el tractament prescrit.

Als OARs també se'ls pot aplicar un marge addicional per les incerteses en cas que sigui prioritari no superar els límits prescrits.

1.2.4. Planificació dosimètrica

En aquesta etapa els tècnics dosimetrists i els físics mèdics dissenyen el tractament utilitzant un sistema de planificació de tractaments (TPS). El TPS és un programa informàtic que té accés a les imatges i volums de les fases anteriors, té caracteritzat l'accelerador que farà el tractament, i incorpora algorismes de càlcul de dosi on s'han modelat els feixos de radiació que s'utilitzaran. El programa permet configurar els feixos que es vulgui -amb les seves incidències, energies, pesos i conformacions- i estimar la distribució de dosi absorbida en el pacient que en resultaria, conformant el que s'anomena el pla de tractament.

En la planificació dosimètrica s'intenta obtenir el millor pla possible pel pacient en qüestió. Es poden utilitzar diferents tècniques, estratègies d'optimització i, per avaluar la qualitat dels plans, s'han de fer una sèrie de consideracions específiques sobre diferents aspectes.

1.2.4.1. Característiques distribucions de dosi en fotons de MV

La forma en que la radiació deposita la seva energia depèn de les interaccions entre la radiació i la matèria que constitueix al pacient. Per fotons de MV poden haver-hi diversos tipus d'interaccions. L'efecte Compton (xoc fotó incident-electró atòmic amb alliberament de l'electró i desviació del fotó) és predominant en materials semblants a aigua però, especialment a mida que augmenta el número de protons dels àtoms (número atòmic Z), també poden haver-hi altres efectes com el fotoelèctric (xoc fotó incident-electró atòmic amb alliberament de l'electró i desaparició del fotó) o la producció de parells (xoc fotó incident-nucli atòmic amb conversió del fotó en un parell electró-positró). El balanç entre aquests efectes també es veu influït per l'energia dels

fotons, tenint que la probabilitat d'efecte fotoelèctric s'incrementa quan es baixa l'energia i que la de producció de parells s'incrementa quan es puja.

En qualsevol cas, els fotons depositen la dosi de manera indirecta: alliberen partícules carregades (electrons majoritàriament i positrons) al seu pas i els hi transfereixen energia. Aquesta energia generalment no s'absorbeix en el mateix lloc de la interacció i no contribueix a la dosi absorbida en aquest punt, si no que les partícules carregades alliberades cedeixen la seva energia cinètica al medi del pacient de forma gradual a través de les col·lisions que tenen amb els seus àtoms al llarg de tot el seu recorregut (típicament alguns cm). Aquestes col·lisions poden produir excitacions, emissió de radiació de frenada, o ionitzacions poc energètiques o amb energia suficient com per recórrer alguns mm i produir més ionitzacions (raigs δ). El resultat de la interacció dels fotons amb el pacient és, doncs, generar una fluència de partícules carregades que seran les responsables de depositar de la dosi.

La distribució de dosi final és el resultat de combinar el transport dels fotons incidents amb la generació i transport de les partícules carregades. La figura 7 mostra els diferents fenòmens que tenen lloc i les característiques de la distribució de dosi resultant en funció de la profunditat per un feix ample de fotons de MV que incideix perpendicularment al pacient. Es distingeixen les regions típiques de "buildup" a l'entrada en la que encara no s'ha constituït l'equilibri electrònic i la dosi s'incrementa amb la profunditat fins que s'assoleix l'equilibri electrònic i la dosi arriba al seu valor màxim al cap d'uns centímetres, la regió de decreixement suau de la dosi deguda a la pèrdua gradual d'energia del feix de fotons, i la regió de "bulldown" de sortida on la dosi baixa abruptament.

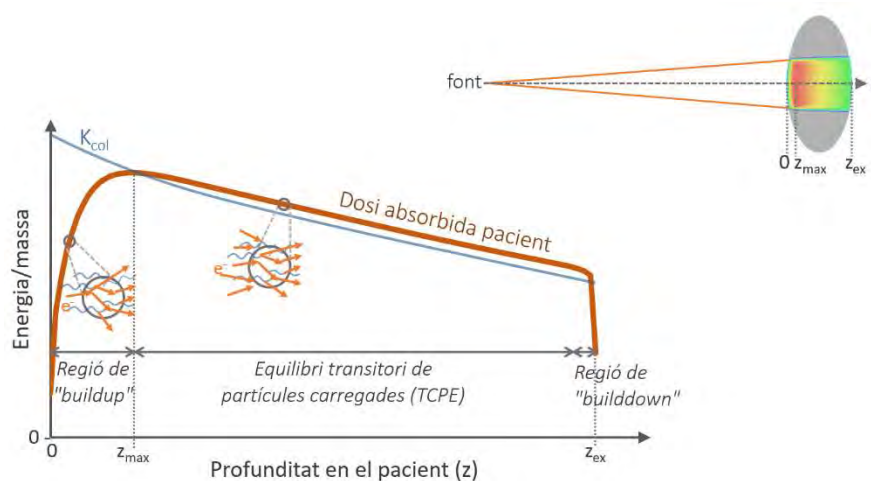


Figura 7. Característiques de la distribució de dosi en funció de la profunditat del pacient (z) per un feix ample de fotons de MV. Els fotons entren al pacient, col·lisionen amb els seus àtoms i alliberen partícules carregades (principalment electrons) que surten amb una certa energia cinètica (K_{col}). A mida que el feix de fotons penetra en el pacient, cada vegada disposa de menys quantitat d'energia per alliberar i transferir a les partícules carregades, pel que K_{col} decreix amb la profunditat. Si ens fixem en el volum on es vol determinar la dosi, a prop de l'entrada entren menys partícules carregades en el volum (provinents d'interaccions anteriors) que no pas en surten. A mida que es penetra en el pacient, cada vegada hi ha més partícules carregades alliberades prèviament que entren, resultant en un increment de la dosi amb la profunditat en tota aquesta zona (regió de "buildup"). Quan les partícules carregades que entren i que surten del volum s'igualen, s'assoleix l'anomenat equilibri electrònic (CPE) i el punt de màxima dosi (z_{max}). A partir de z_{max} l'equilibri electrònic no és estricte ja que el nombre de partícules que entren al volum és lleugerament superior al de les que surten, tenint l'anomenat equilibri transitori de partícules carregades

Introducció

(TCPE) i valors de dosi decreixents suaument amb la profunditat. Prop de la sortida hi ha la regió de “bulldown” on la dosi baixa més abruptament per la falta d’equilibri electrònic originada pel dèficit de partícules entrants provinents de profunditats superiors. Adaptat de la IAEA.⁶

1.2.4.2. Tècniques de tractament radioteràpia externa amb fotons de MV

Les tècniques de tractament estan condicionades per les característiques de la distribució de dosi. Per fotons de MV, la dosi es reparteix des de que entra fins que surt del pacient tal i com s’ha mostrat a l’apartat anterior, amb valors més elevats prop de l’entrada que van disminuint gradualment fins la sortida. En conseqüència, les dosis poden ser significatives abans d’arribar al tumor, al propi tumor i als teixits que hi ha darrera. La solució per millorar la conformació de la dosi al volum blanc i disminuir-la a la resta de teixits passa per afegir feixos amb altres incidències que evitin solapaments i/o els òrgans més sensibles. D’aquesta manera tots els feixos contribueixen a acumular dany al tumor alhora que es reparteix la dosi als teixits sans i es redueix el risc d’efectes secundaris.^{5,20,21} La figura 8 ho mostra de forma simplificada.

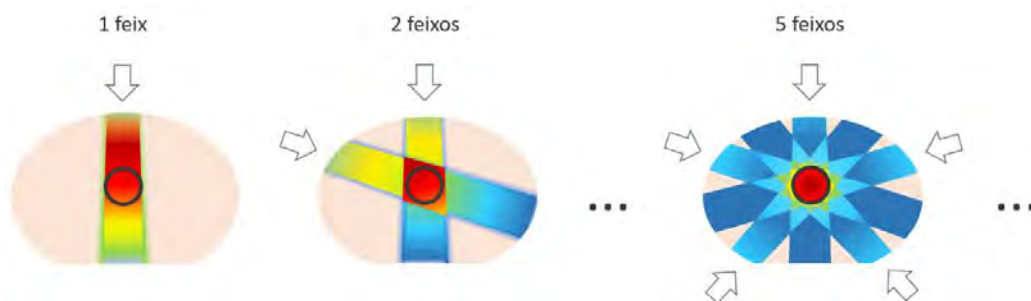


Figura 8. Necessitat de combinar diferents feixos de radiació des d’incidències diferents en tractaments amb fotons de MV. Cada feix danya el teixit durant tot el seu recorregut: abans del tumor, dins i després. Afegir feixos evitant solapament comporta que tots contribueixin a danyar el tumor alhora que es disminueix la dosi als teixits sans circumdants. Elaboració pròpia.

El número de feixos i la seva configuració es pot fer seguint diferents consideracions, donant lloc a diferents tècniques de tractament. Per ordre històric i creixent en complexitat, les tècniques principals són (figura 9):

- Radioteràpia conformada tridimensional (3DCRT). Es fan servir feixos amb incidències estàtiques que es conformen per cobrir el volum blanc des de la direcció considerada. Totes les parts del feix tenen la mateixa intensitat o, com a molt, es pot fer que un extrem en tingui més que l’altre (forma de falca).
- Radioteràpia d’intensitat modulada (IMRT). Refinament de la 3DCRT en què es poden definir diferents nivells d’intensitat de la radiació en diferents parts del feix. Aquesta modulació de la intensitat permet millorar la conformació de la dosi al volum blanc, adaptant-la fins i tot a les concavitats que pugui presentar. La modulació es pot aconseguir obrint i tancant parts del feix amb el MLC, bé amb passos discrets (step & shoot) o de forma contínua (sliding windows).
- Arc teràpia modulada volumètrica (VMAT). Refinament de la IMRT en què el número de feixos i incidències s’incrementa fins tenir un arc de irradiació contínua al voltant del pacient. Cada orientació del feix dins l’arc pot tenir una conformació, una taxa de dosi (quantitat de radiació emesa en un temps determinat) i una

velocitat de gir del braç diferents. Es poden utilitzar un o més arcs amb recorregut total o parcial. La VMAT comporta una millora en la conformació al voltant del volum blanc, dosis més baixes als OARs i una reducció del temps de tractament ja que el temps total dels arcs acostuma a ser menor que el requerit per posicionar i impartir feixos individuals.

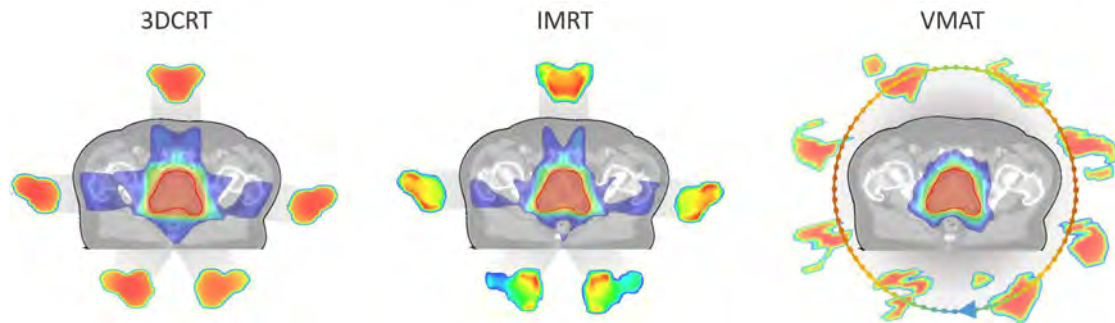


Figura 9. Principals tècniques de tractament en radioteràpia externa amb fotons de MV. Per cadascuna, es visualitza la distribució de dosi i la disposició dels camps amb la seva conformació i intensitat. La 3DCRT fa servir feixos amb incidències estàtiques, conformats al volum blanc i amb intensitat uniforme o modificada en forma de falca. La IMRT de feix estàtic evoluciona la 3DCRT utilitzant intensitats de radiació diferents en les diferents parts del feix, millorant la conformació i permetent tractar volums amb concavitats. La VMAT amplia el número de feixos fins tenir un arc (o més) d'irradiació contínua on la conformació, la taxa de dosi i la velocitat de gir del braç poden variar per cada angulació, millorant així la conformació i reduint les dosis elevades als OARs circumdants i el temps de tractament. Elaboració pròpia.

Existeixen també les anomenades tècniques estereotàctiques, on la prescripció busca impartir dosis ablatives al tumor en una única o un número molt reduït de sessions.^{5,27,28} En aquestes condicions, la finestra terapèutica s'estreta (figura 2) fent que sigui prioritari minimitzar les dosis als teixits sans perquè el tractament sigui viable. Això implica tractar volums petits, reduir al màxim les incerteses i utilitzar una tècnica de tractament que garanteixi una alta conformació i una forta caiguda de la dosi fora del volum blanc. Per aconseguir-ho s'utilitzen les tècniques anteriors (3D-CRT, IMRT, VMAT) augmentant el número de feixos i evitant solapaments tant d'entrada com de sortida amb l'ajut de girs de taula. Aquestes tècniques estereotàctiques tenen diferents denominacions en funció la localització i el fraccionament. Per tumors intracranials hi ha la *stereotactic radiosurgery* (SRS) si es fa en una sessió i la *stereotactic radiotherapy* (SRT) o la *hipofraccionated stereotactic radiotherapy* (HSRT) si es fa en més sessions; i per tumors fora del crani indistintament la *stereotactic body radiotherapy* (SBRT) o la *stereotactic ablative body radiotherapy* (SABR).

1.2.4.3. Optimització de distribucions de dosi i planificació directa/inversa

La finalitat del procés d'optimització és obtenir el millor pla de tractament possible. En fotons de MV, l'enfocament es centra en aconseguir la millor distribució de dosi per tractar el PTV en l'escenari de planificació. Es tracta d'un procés iteratiu d'assaig i error on es van ajustant les variables associades al pla fins aconseguir complir amb els objectius i restriccions especificats.

Introducció

Pel volum blanc, aquests objectius i restriccions inclouen la prescripció de dosi i els graus de conformació i homogeneïtat que s'han d'assolir. Pels òrgans de risc les limitacions s'estableixen a la prescripció i es procura que les dosis siguin el més baixes possible.

Els graus de llibertat que s'han d'anar ajustant són el número de feixos i les seves direccions d'incidència (combinació angles braç i taula), energies, conformacions, nivells d'intensitat en els diferents punts, pesos (grau de contribució d'un camp respecte als altres), taxes de dosi i velocitats de gir si escau. Les proves amb diferents configuracions de totes aquestes variables es poden fer seguint diferents estratègies que es classifiquen en dos grans blocs: la planificació directa i la planificació inversa. La figura 10 mostra les diferències conceptuals i procedimentals entre ambdós tipus de planificació.

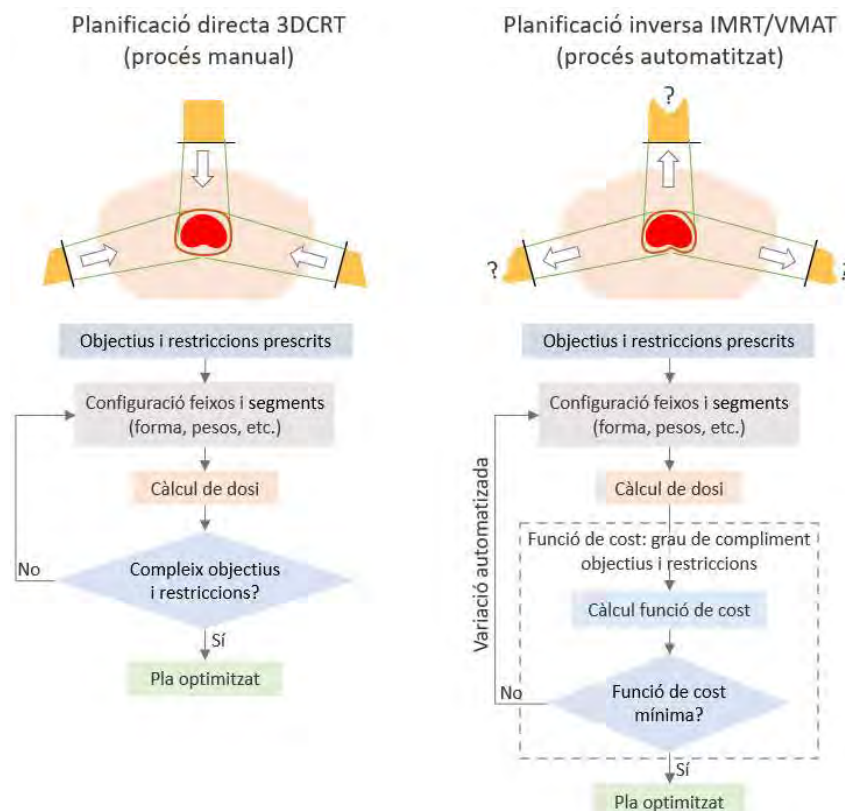


Figura 10. Planificació directa i planificació inversa. En la planificació directa, utilitzada en 3DCRT, la configuració dels feixos, els seus ajustos i l'avaluació del grau de compliment amb els objectius i restriccions es realitza de forma manual fins aconseguir el pla optimitzat. En la planificació inversa, utilitzada en IMRT i VMAT, es defineixen els objectius i les restriccions i el sistema proporciona el pla optimitzat de forma automatitzada. L'avaluació de l'efecte dels ajustos realitzats es realitza mitjançant una funció de cost que incorpora els requisits que s'han de complir i penalitza les desviacions. Elaboració pròpia.

La planificació directa és un procés manual en què la persona que realitza la planificació configura el pla, el calcula, i avalua el grau de compliment amb els objectius i restriccions.^{5,21} Si el resultat no és acceptable o creu que hi ha marge de millora, modifica algun o alguns dels aspectes del pla, el calcula, comprova si el resultat millora o empitjora, i va repetint el procés fins arribar al pla final. Aquest tipus de planificació s'utilitza en 3DCRT.

En tècniques d'intensitat modulada (IMRT, VMAT) hi ha més graus de llibertat i el número de combinacions possibles s'eleva exponencialment, el que impossibilita realitzar la

optimització de forma manual en un temps raonable. En aquest context s'introdueix la planificació inversa, que automatitza tot el procés i l'inverteix, ja que es parteixen dels objectius i restriccions perquè el sistema retorni el pla optimitzat.^{5,21,29,30} Durant el procés, s'ajusten les configuracions dels diferents feixos, es calcula la distribució de dosi i s'avalua internament mitjançant l'anomenada funció de cost. La funció de cost integra tots els requeriments amb les seves prioritats i computa les desviacions per retornar un valor que indica el grau d'assoliment (valor ideal 0). El sistema es guia pel resultat de la funció a l'hora de modificar el pla, mantenint els canvis que l'apropen als requisits d'optimització i descartant els que l'allunyen. Aquest procés iteratiu es manté fins que la funció de cost convergeix, s'estabilitza i arriba a un mínim, obtenint finalment el pla optimitzat. La configuració inicial de camps, la seqüència de canvis i la definició de la funció de cost, depenen del TPS considerat.

Un dels problemes associats a l'optimització és la impossibilitat de saber amb certesa si existeix o no algun altre pla millor que l'obtingut. Aquest és un fet inherent al procés ja que, matemàticament, es tracta d'un problema convex i no es poden determinar a priori ni el número total de solucions ni la seva relació per poder discernir si el mínim de la funció de cost és global o local.^{29,31}

Un aspecte important del procés és que alguns objectius poden ser contradictoris entre si o difícils de complir alhora (p. ex. demanar una dosi elevada al PTV i una dosi màxima menor a un OAR que s'hi solapi). En aquest context de presa de decisions amb múltiples criteris s'aplica el concepte d'òptim de Pareto que estableix que, a partir de cert punt, millorar un dels aspectes implica empitjorar-ne d'altres. Aquest fet es contempla en alguns TPS amb el que es coneix com a optimització multi-criteri (MCO), en què es troben les solucions òptimes de Pareto pels diferents objectius i es permet la navegació entre elles per decidir el millor compromís clínic.^{30,32}

Per últim, recentment s'ha introduït la planificació automàtica, on es passa del cas prescrit al pla optimitzat sense cap intervenció directa. Alguns TPS ja implementen aquest tipus de planificació i el seu ús s'està estenent per les millores d'eficiència i consistència que aporta.³⁰ El sistema utilitzat per l'automatització depèn del sistema considerat, tenint des de llibreries de casos de referència, a *machine learning*, o algorismes que automatitzen tots els passos del procés.

1.2.4.4. Avaluació dels plans de tractament

L'avaluació de la qualitat del pla de tractament s'acostuma a centrar en la seva distribució de dosi teòrica, però també s'han de considerar altres factors que poden fer que aquesta distribució difereixi de la impartida finalment al pacient. Entre aquests factors hi ha les incerteses en el càlcul de dosi, la capacitat de la màquina per irradiar el pla, i l'efecte de les diferències en el posicionament i l'anatomia del pacient respecte la planificació.³³ Tots aquests aspectes es recullen en l'avaluació de la distribució de dosi, robustesa i complexitat del pla per tenir una visió àmplia de la seva qualitat:

- Distribució de dosi. La distribució tridimensional es valora visualment tall a tall de forma qualitativa. La valoració quantitativa es fa mitjançant histogrames dosi-volum (DVH) que recullen el número de vòxels dins d'un cert volum amb un determinat valor de dosi. Els DVH col·lapsen la informació tridimensional de la

Introducció

distribució per permetre la seva quantificació objectiva, però es perd la correlació espacial necessària per valorar l'impacte de possibles pèrdues de cobertura local o la presència de zones calentes i fredes en funció de la seva ubicació. Alguns punts concrets dels DVH es prenen com a referència per establir o calcular els diferents criteris de compliment dels objectius i les restriccions. Aquests paràmetres derivats del DVH i els valors que han de prendre estan definits, consensuats i estandarditzats a nivell internacional tant pels volums blanc (ICRU)^{25,34,35} com pels OARs (QUANTEC²⁴ o altres específics).

- Robustesa. Avalua l'impacte en la distribució de dosi d'escenaris de tractament diferents al nominal de planificació. En fotons de MV els escenaris rellevants són deguts principalment a incerteses geomètriques i, en particular, al posicionament en la unitat de tractament.²⁶ Tot i que aquestes incerteses es contemplen en el PTV sobre el que es planifica, hi poden haver situacions amb canvis de dosis al GTV/CTV superiors a les acceptables. És aconsellable, doncs, avaluar la robustesa del pla simulant els diferents escenaris que es poden produir i estudiar-ne l'efecte en la distribució de dosi.
- Complexitat. Proporciona informació de com el pla produeix la distribució de dosi. Permet estimar si el TPS treballa en condicions on l'algorisme de càlcul és fiable (obertures grans i regulars, nivell de conformació baix, etc.) i també el grau de dificultat que tindrà l'accelerador per irradiar el pla amb precisió (velocitats i acceleracions dels elements mòbils, demanda de sincronitzacions entre paràmetres, etc.). En la literatura hi ha definits diferents paràmetres i índex que permeten quantificar aquests aspectes.³⁶

Totes aquestes vessants de la qualitat del pla s'han de contemplar en el procés de planificació per obtenir un pla amb una bona distribució de dosi, robust en tots els escenaris i el menys complex possible. En el cas de planificació inversa, això comporta la seva incorporació a la funció de cost per arribar a l'equilibri desitjat. Alguns TPS implementen penalitzacions per complexitat.³⁷ Pel que fa a la robustesa, només hi ha un sistema comercialitzat que faci optimització robusta sobre el GTV/CTV per fotons de MV (el PTV no és necessari en aquest context)³⁸, a diferència dels tractaments amb protons on la optimització robusta és la norma donada la seva elevada sensibilitat a les incerteses.

1.2.5. Tractament

L'última fase que considerem és la de l'administració del tractament per part dels tècnics de radioteràpia, que es pot plantejar de forma convencional o adaptativa.

En el plantejament convencional, l'escenari de cada sessió ha de ser el més semblant possible al de planificació pel que fa a la col·locació del pacient, a la forma i disposició dels seus volums, i als moviments que es puguin produir. Qualsevol discrepància superior a la tolerància establerta es corregeix actuant sobre l'escenari de tractament per forçar que es correspongui amb el de planificació.

El procediment de col·locació i verificació previ a la sessió de tractament comença amb el posicionament de la superfície externa del pacient mitjançant marques externes o

sistemes de radioteràpia guiada per la superfície (SGRT)³⁹ que detecten la superfície tridimensional del pacient i la comparen amb la de referència.

Seguidament, s'adquireixen imatges internes per avaluar la concordança dels volums interns i, en cas de discrepància, corregir el posicionament amb desplaçaments i rotacions de taula o, si no és suficient, tornar a preparar i posicionar el pacient. Aquesta part es coneix com radioteràpia guiada per la imatge (IGRT)²⁸ i es pot realitzar també durant i després del tractament per garantir que tota la sessió s'ha administrat de forma correcta. Existeixen diferents sistemes d'imatge i el seu ús depèn de la disponibilitat en la unitat de tractament i del protocol establert per la localització tumoral considerada. En general, els acceleradors disposen d'imatge bidimensional de MV o de RX i tridimensional de RX (figura 5). Altres sistemes d'ús més minoritari utilitzen altres modalitats d'imatge, com els ultrasons per la pròstata o la RM per teixits tous.

Malgrat totes aquestes verificacions i opcions disponibles, hi ha casos en que els canvis anatòmics o funcionals són massa grans i requereixen canviar d'estratègia. Alguns exemples són tractaments ginecològics on els volums es deformen i desplacen entre fraccions degut als diferents estats d'emplenament/buidament dels òrgans circumdants, o casos de cap i coll on l'anatomia canvia a mida que avança el tractament per la pèrdua de pes o la reducció dels volums com a resposta al tractament. En tots aquests casos, és convenient plantejar la radioteràpia adaptativa (ART)⁴⁰, on la planificació s'adapta a l'escenari de tractament i no a l'inrevés. L'ART implica realitzar totes les fases del procés radioteràpic des de l'adquisició d'imatges en un temps clínicament acceptable, que pot arribar a ser de l'ordre d'alguns minuts en el cas extrem d'adaptació a la fracció en curs. Per fer-ho, es requereixen més recursos i eines que permetin reduir el temps total del procés i relacionar totes les adaptacions entre si per determinar la dosi final al pacient. En aquest context, les diferents eines d'automatització del procés prenen especial rellevància per millorar l'eficiència i la rapidesa del procés.

Tant en el plantejament convencional com en l'adaptatiu hi poden haver moviments durant la realització del tractament que comprometin les dosis rebudes pel pacient, com el moviment respiratori en tumors pulmonars o desplaçaments del gas rectal que modifiquin la posició de tumors de pròstata. Existeixen diferents dispositius que permeten monitoritzar aquests moviments intrafracció (de forma directa o indirecta) i garantir que el tractament només s'administri quan el tumor està dins la zona especificada. Això també permet definir estratègies de tractament que tinguin en compte el moviment i que s'adaptin a les seves fases, reduint així el marge CTV-PTV necessari si no es considerés. D'aquesta manera apareixen les tècniques de *gating* en què es tracta una fase del moviment, i de *tracking* on el feix de radiació fa un seguiment actiu del tumor al llarg de tot el seu recorregut.

Per últim, cal remarcar que el procés radioteràpic requereix un programa de garantia de qualitat per assegurar la seguretat i la correcta administració del tractament. Dins de tots els controls que es realitzen, poder conèixer la dosi que s'ha acabat administrant al pacient és cabdal per valorar el resultat final. La dosimetria *in vivo* permet quantificar la dosi rebuda pel pacient en la sessió de tractament, el que també serveix per detectar errors i assistir en possibles adaptacions.⁴¹ La seva implementació ha estat limitada per diferents motius, però la tecnologia actual ha permès desenvolupar sistemes que faciliten

Introducció

la seva adopció en la pràctica clínica. Aquests sistemes monitoritzen tots els pacients de forma automatitzada, en recullen la informació necessària (imatges CBCT, registres de la màquina i, idealment, imatge portal de la dosi transmesa), reconstrueixen la distribució de dosi de la sessió, analitzen les diferències amb la referència, i alerten si algun aspecte està fora de tolerància.

1.2.6. Objectes DICOM

L'entrellaçament de les fases del procés requereix que les dades tinguin un format que garanteixi la seva transferència i interoperabilitat entre els sistemes implicats. L'estàndard *digital imaging and Communications in medicine* (DICOM) es va implementar amb aquesta finalitat per les imatges mèdiques i disposa d'una extensió específica per radioteràpia, anomenada DICOM-RT, que afegeix diversos objectes en forma de fitxers informàtics.⁴² Els objectes DICOM més rellevants en radioteràpia són els de les imatges, el de les estructures, el de la prescripció, el del pla, el de la distribució de dosi i els registres del tractament administrat.

Els objectes d'imatge inclouen totes les imatges utilitzades i generades durant el procés: imatges planificació (TC, etc.), imatges de referència per verificacions, imatges de verificació a l'accelerador. Els registres entre les diferents imatges també es tracten com a objectes DICOM. L'objecte del conjunt d'estructures, que està vinculat a les imatges, conté els contorns i informació diversa dels volums blanc, els OARs i altres volums auxiliars que s'hagin contornejat. L'objecte del pla, que referencia a les imatges i a la prescripció, inclou tota la informació del pla necessària pel tractament (camps i configuració, accessoris, etc.). L'objecte de la distribució de dosi, que està vinculat al pla, conté la distribució de dosi generada pel TPS en forma de matriu tridimensional on cada element representa la dosi d'un element de volum (vòxel). Per últim, els objectes de registre del tractament administrat contenen les dades concretes del tractament impartit (data i hora, accelerador, feixos irradiats, etc.).

1.3. Càlcul de la distribució de dosi absorbida

Per poder tractar al pacient amb la dosi prescrita és fonamental calcular la distribució de dosi de la forma més precisa possible. Per fer-ho, el TPS utilitza algorismes de càlcul que modelen el transport de radiació i la deposició de la dosi. Existeixen diferents tipus d'algorismes que difereixen en la forma de realitzar aquests modelatges i, per tant, poden donar resultats diferents en determinades situacions. Per una banda, les diferències en el transport comporten diferències en la forma de la distribució de dosi i, per l'altra, les diferències en la deposició de dosi donen lloc a diferents quantitats de dosi que poden discrepar entre si. És important que totes aquestes variacions no sobrepassin un cert llindar per evitar conseqüències clíniques.

1.3.1. Requisits d'exactitud del càlcul de dosi

La incertesa de la dosi administrada al pacient s'ha de restringir per garantir que els pacients es tractin en condicions en que l'índex terapèutic sigui favorable. El requisit d'exactitud, doncs, s'estableix per contenir la variabilitat de TCP i NTCP resultant de les variacions de dosi dins de nivells clínicament acceptables.

En base a això, l'ICRU determina que la incertesa total en la dosi, incloent la planificació i l'administració del tractament, no ha de sobrepassar el 5% i que l'associada específicament a l'algorisme de càlcul de dosi ha d'estar dins del 2-3%.⁴³ Aquest valor és coherent amb les recomanacions d'altres organitzacions, com el requeriment del 2-3% pels TPSs del document TRS-430 de la International Atomic Energy Agency (IAEA),⁴⁴ o l'objectiu del 1-2% pels càlculs de dosi en heterogeneïtats del Task Group 65 de la American Association of Physicists in Medicine (AAPM).⁴⁵

A banda d'aquests valors per les incerteses, la IAEA també estableix que qualsevol desviació sistemàtica de dosis s'ha de controlar a un nivell de 1-2%.⁴⁶

1.3.2. Algorismes de càlcul de dosi

Els algorismes de càlcul estimen la distribució de dosi en el pacient per un pla de tractament determinat. Per fer-ho, han de caracteritzar els feixos utilitzats, els teixits i materials que es trobarà la radiació, i combinar-ho tot per predir tant el transport de la radiació (atenuació i dispersió) com la deposició de la seva energia en el pacient.⁴⁷ La figura 11 mostra esquemàticament els diferents processos que ha de considerar un algorisme per fotons de MV.

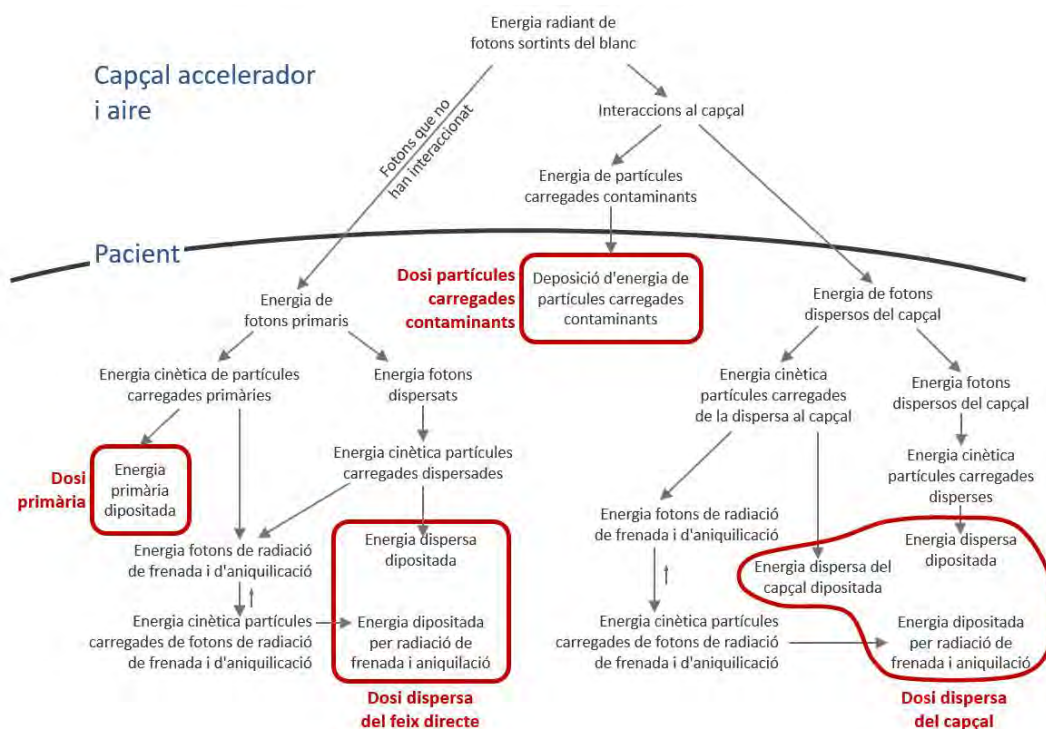


Figura 11. Esquema dels diferents processos que ha de considerar un algorisme de càlcul per fotons de MV. La radiació generada per l'accelerador interacciona amb el pacient, alliberant i generant partícules carregades que dipositen la dosi transferint la seva energia cinètica als àtoms que es troben en el seu recorregut. Segons l'origen de les partícules carregades, la dosi total es pot descompondre en quatre components: dosi primària, dosi de dispersió del feix directe, dosi de contaminació de partícules carregades i dosi de dispersió en el capçal. Adaptat d'Ahnesjö i Aspradakis.⁴⁷

Els fotons emesos per l'accelerador interaccionen per diferents mecanismes amb la matèria amb que es troben, bé sigui del pacient, el propi capçal de l'accelerador, o altres elements com la taula, immobilitzadors, etc. Aquestes interaccions, tal i com s'ha explicat en l'apartat 1.2.4.1, generen una fluència de partícules carregades que transferiran la

Introducció

seva energia cinètica al pacient en forma de dosi absorbida. Segons l'origen d'aquestes partícules carregades, es poden considerar quatre components de la dosi total: dosi primària si provenen directament de fotons provinents del blanc; dosi de dispersió del feix directe si provenen de fotons del feix directe dispersats en el pacient; dosi de contaminació de partícules carregades si provenen directament del capçal; i dosi de dispersió en el capçal si provenen de fotons dispersos en el capçal.

L'algorisme ha de considerar tots aquests processos i components i, alhora, ha de ser sensible al medi material que es consideri. Diferents densitats o composicions del medi (heterogeneïtats) poden afectar a les interaccions que tindran els fotons i a la generació de partícules carregades, alterant-ne el transport, la transferència d'energia i, en definitiva, modificant la distribució de dosi. La informació del medi s'obté habitualment de la imatge del TC de planificació, relacionant el nivell de gris dels diferents punts amb les característiques que necessita l'algorisme en qüestió. Aquestes característiques també es poden especificar manualment en el TPS pel volum que es desitgi i queden recollides a l'objecte DICOM d'estructures.

Els algorismes de càlcul han evolucionat constantment al llarg del temps, fent-se cada vegada més complexes i exactes dins de temps de càlcul clínicament acceptables. Els avenços s'han produït tant en la modelització de la radiació que arriba al pacient (fluència primària de fotons, contaminació fotònica i electrònica del capçal, MLC, etc.) com en la distribució de dosi que produeix en el pacient, especialment en casos amb heterogeneïtats. Els algorismes moderns es poden classificar en dos grans grups: convolució/superposició (C/S) i avançats.

1.3.2.1. Algorismes de convolució/superposició (C/S)

Aquests algorismes es basen en l'ús de *kernels* (nuclis) de dosi pre-càlculats que descriuen la distribució de dosi tridimensional en aigua resultant de la interacció de fotons primaris en un punt.⁴⁸ El *kernel* té en compte els diferents processos de propagació de la radiació i de deposició de l'energia descrits anteriorment. La figura 12 en mostra l'esquema de funcionament.

Per poder utilitzar els *kernels* s'ha de conèixer la energia que alliberen els fotons primaris en els diferents punts del pacient. Aquesta *energia total alliberada per unitat de massa* (TERMA) es calcula en cada punt a partir de l'absorció de la fluència primària de fotons a mida que penetra en el pacient. Seguidament, s'aplica el *kernel* a cada punt ponderant pel valor del TERMA corresponent i es superposen totes les contribucions per obtenir la distribució de dosi final.^{47,48}

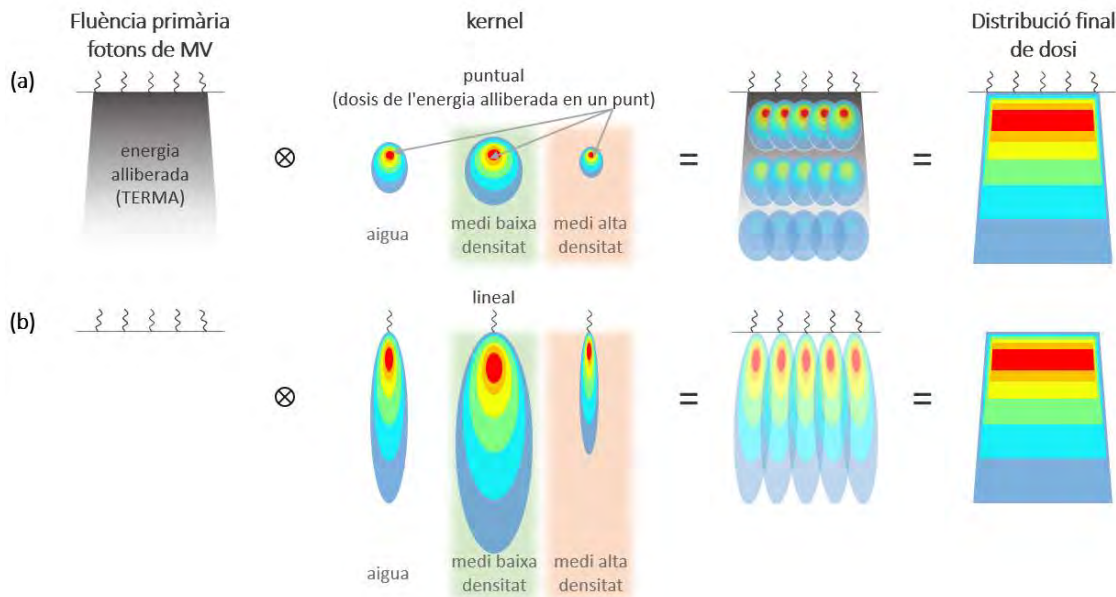


Figura 12. Funcionament algorismes convolució/superposició. En *kernels* puntuals (a), es calcula l'energia alliberada per unitat de massa (TERMA) per part dels fotons primaris en cada punt, on s'hi aplica el *kernel* puntual i es superposen tots per obtenir la distribució de dosi. Les heterogeneïtats es consideren en el TERMA i, depenent de l'algorisme, el *kernel* es re-escala en funció de la densitat electrònica en relació a l'aigua que hi hagi en aquell punt. Els *kernels* lineals (b) són una pre-convolució de *kernels* puntuals en la direcció del feix i s'apliquen directament en els diferents punts d'incidència en el pacient. Els diferents algorismes segueixen diferents estratègies a l'hora d'aplicar els *kernels*, sobretot pel que fa al seu re-escalament en les heterogeneïtats. Elaboració pròpia.

Els *kernels* es calculen en aigua mitjançant simulacions Monte Carlo per feixos monoenergètics i es combinen per ajustar-se a l'espectre energètic del feix considerat. En aigua, les interaccions dels fotons es poden considerar quasi exclusivament degudes a efecte Compton (proporcional a la densitat electrònica) i, per tant, les heterogeneïtats es consideren com a aigua de diferents densitats. L'algorisme obté la densitat electrònica del medi de cada punt a partir del nivell de gris de la imatge i efectua les correccions corresponents re-escalant el TERMA, i els *kernels* si escau, en funció de la densitat electrònica del medi considerat respecte la de l'aigua.

Els diferents algorismes de C/S adopten simplificacions en els *kernels* i en el maneig de les heterogeneïtats per minimitzar el temps de càlcul. Els que són purament de convolució empen un *kernel* invariant en tots els punts, el que redueix dràsticament el temps de càlcul a expenses de pèrdua d'exactitud en alguns casos com en pulmó.⁴⁹ Els algorismes tipus *pencil-beam* utilitzen *kernels* lineals, que es poden entendre com una pre-convolució de *kernels* puntuals en la direcció d'incidència del feix, divideixen el feix en subfeixos amb diferents incidències i apliquen els *kernels* a cada subfeix (figura 12.b). Els algorismes de superposició més sofisticats presenten diferents modificacions sobre els *kernels* en funció del punt considerat per millorar-ne la precisió, com escalar-los en les diferents direccions en funció de la densitat electrònica del medi; inclinar-los per tenir en compte la orientació dels fotons incidents; utilitzar diferents *kernels* per la radiació primària, la dispersa i la contaminació; o considerar l'enduriment del feix amb la profunditat.

Introducció

Els algorismes de C/S més utilitzats són l'*analytical anisotropic algorithm* (AAA) i el *collapsed cone convolution* (CCC). AAA és un algorisme tipus *pencil-beam* implementat en el TPS Eclipse de Varian Medical Systems (Palo Alto, CA, EEUU) que escala el *kernel* en profunditat i en 16 direccions laterals a diferents profunditats per tenir en compte les heterogeneïtats.³⁷ CCC està implementat en diversos TPSs i utilitza *kernels* puntuals que consideren l'angle dels fotons incidents i les variacions en l'espectre del feix amb la profunditat i la distància a l'eix central.⁵⁰ Per reduir els temps de càlcul, el *kernel* es divideix en cons sortints del punt considerat i les seves dosis es col·lapsen en les direccions dels seus eixos. CCC considera més detalladament l'efecte de les heterogeneïtats en les diferents direccions de l'espai i els seus resultats són, generalment, millors que AAA.⁵¹ A banda, CCC permet transportar els fotons en medis diferents a l'aigua si s'utilitzen els coeficients d'atenuació específics.

Els algorismes utilitzats en el procés d'optimització mitjançant planificació inversa acostumen a ser de convolució simples ja que la prioritat és la rapidesa encara que sigui en detriment de la precisió en alguns casos. Aquest és el cas del *multi-resolution dose calculation* o el *Fourier-transform dose calculation* utilitzats en Eclipse que utilitzen un *kernel* puntual invariant i no escalable en les heterogeneïtats.³⁷

Les distribucions obtingudes amb aquests algorismes compleixen els requisits d'exactitud en teixits semblants a aigua, però poden no fer-ho si hi ha heterogeneïtats.^{45,49,52}

1.3.2.2. Algorismes avançats que simulen el transport de radiació en medi

Els algorismes avançats suposen un pas endavant en exactitud de càlcul. Consideren els diferents medis i simulen detalladament el transport i la deposició de l'energia considerant tots els tipus d'interacció (no només Compton com C/S). Aquests algorismes es divideixen en dos categories: simulacions Monte Carlo (MC)⁵³ i els que resolen l'equació lineal de transport de radiació de Boltzmann (LBTE)⁵⁴. Ambdós tipus es basen en principis físics bàsics i els apliquen a un nombre elevat d'events però difereixen en l'enfocament, que és microscòpic en MC i macroscòpic en LBTE.

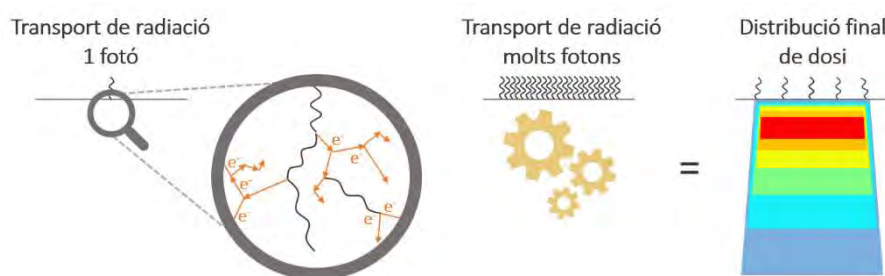


Figura 13. Funcionament algorismes avançats. Es simula el transport de radiació en el medi per un número molt elevat de partícules de radiació ionitzant. En Monte Carlo es simula per cada partícula individualment. En LBTE es considera estadísticament a nivell macroscòpic mitjançant l'equació lineal de transport de Boltzmann, que es resol per mètodes numèrics. Elaboració pròpia.

Els algorismes MC simulen les trajectòries de partícules individuals a nivell atòmic, considerant totes les possibles interaccions i quantificant els intercanvis d'energia en els diferents punts per obtenir la distribució de dosi en el medi. Aquests processos són aleatoris amb probabilitats governades per les seccions eficaces d'interacció, pel que és necessari simular un número molt elevat de partícules incidents per reduir el soroll

estadístic. Habitualment, la fluència de partícules provinents del capçal està pre-calculada i codificada en l'anomenat espai de fases i s'utilitzen múltiples estratègies per accelerar les simulacions, com les tècniques de reducció de variància o la condensació d'històries.

Els algorismes LBTE obtenen una solució determinista de l'equació de transport de Boltzmann, que descriu els efectes de la propagació de la radiació en la matèria des d'un punt de vista macroscòpic. En realitat, es solucionen varies equacions de transport acoblades entre elles corresponents a la fluència primària de fotons, a la de fotons dispersos i a la dels electrons alliberats. La dosi en cada punt es determina a partir de la fluència d'electrons mitjançant les seccions eficaces d'interacció macroscòpiques del medi corresponent. La solució numèrica de les equacions passa per discretitzar les variables espacials, angulars i energètiques i resoldre l'equació de forma iterativa.

En ambdós tipus d'algorisme, la caracterització del medi en cada punt es realitza mitjançant la densitat màssica i la composició atòmica obtingudes del nivell de gris de la imatge. En aquest cas, les diferents heterogeneïtats poden correspondre's a diferències de densitat o de composició.

La precisió d'aquests algorismes està determinada per diversos factors. Tots han de modelar les diferents interaccions mitjançant seccions eficaces i han de identificar i caracteritzar els diferents medis. En MC s'afegeix el soroll estadístic i l'efecte de les diferents aproximacions utilitzades per reduir els temps de càlcul. Malgrat tot, MC es considera l'algorisme de càlcul de referència.

Tot i haver aparegut abans que els de C/S, la implementació d'aquests algorismes en els TPSs ha estat tardana degut a les seves exigències a nivell computacional. Van estar restringits a l'àmbit de la recerca fins voltants de 2010, quan l'augment de la velocitat de processament dels ordinadors va permetre assolir temps de càlcul compatibles amb l'ús clínic. Diversos sistemes incorporen algorismes MC i el TPS Eclipse incorpora l'algorisme Acuros XB (AXB) de tipus LBTE.^{37,55}

Les solucions de MC i LBTE conflueixen si s'utilitzen les mateixes seccions eficaces i les aproximacions efectuades són comparables.⁵⁶ En tots els escenaris, els resultats són compatibles entre si i són consistentment millors que els de C/S.⁵⁷⁻⁶¹ Aquesta superioritat fa que estiguin explícitament indicats en les situacions més sensibles com els camps petits, heterogeneïtats, implants metàl·lics o marcapassos.^{35,62,63}

1.3.3. Quantitats de dosi absorbida en ús clínic

S'ha vist com els diversos tipus d'algorismes tracten de forma diferent el transport de radiació (atenuació i dispersió) i la deposició de la seva energia. Això pot donar lloc a diferents distribucions de dosi, tant pel que fa a la seva forma com pel que fa als valors en cada punt ja les dosis es poden expressar de diferents maneres.

Per clarificar-ho, és il·lustratiu partir de la definició de dosi absorbida presentada en l'equació 2. Per radiació fotònica i en condicions d'equilibri de raigs δ (veure apartat 1.2.4.1), la dosi absorbida D en un vòxel correspon a l'energia perduda per les partícules carregades primàries en la seva massa.¹³ En el cas general en què el medi del vòxel (m_v)

Introducció

i el medi adjacent que l'envolta (ma) siguin diferents, el valor de D depèn d'ambdós medis ($D_{mv,ma}$):

$$D_{mv,ma} \stackrel{\delta-eq}{=} \int_0^{E_{max}} \Phi_{E,ma}^{prim} \left[\frac{S_{el}(E)}{\rho} \right]_{mv} dE \quad (2)$$

On $\Phi_{E,ma}^{prim}$ és la fluència primària d'electrons en el medi adjacent per cada energia E entre 0 i E_{max} , i $[S_{el}(E)/\rho]_{mv}$ és el poder màssic de frenada per col·lisions dels electrons en el medi del vòxel. Aquesta expressió mostra perquè diferents transports de radiació i combinacions de medis adjacents i de vòxel poden retornar valors de dosi diferents: el transport de fotons i electrons fins el vòxel afecta $\Phi_{E,ma}^{prim}$; diferents medis adjacents poden presentar diferents interaccions amb la radiació i produir diferents $\Phi_{E,ma}^{prim}$; i, per últim, el valor de $[S_{el}(E)/\rho]_{mv}$ depèn del medi escollit per reportar la dosi.

Pel que fa al transport de radiació fins al vòxel, les diferències entre algorismes poden afectar a la forma de la distribució de dosi. Aquestes diferències són inherentment més grans entre els algorismes de C/S ja cadascun utilitza una modelització diferent, mentre que els avançats consideren els principis físics implicats de forma més precisa i, en conseqüència, la seva variabilitat és menor.

Pel que fa a la deposició de dosi, les diferents combinacions de medis adjacents i del propi vòxel donen lloc a les diferents quantitats per expressar la dosi:^{55,64}

- Dosi aigua en aigua ($D_{w,w}$). Quantitat reportada pels algorismes de C/S que ho modelen tot en aigua de diferents densitats.
- Dosi a medi en medi ($D_{m,m}$). Reportada per algorismes avançats, que modelen el transport en medi. Una excepció és l'algorisme tipus MC de Viewray, on tots els materials es consideren aigua de diferents densitats i $D_{m,m}$ passa a ser $D_{w,w}$. L'algorisme CCC de C/S es considera que reporta una quantitat semblant a $D_{m,m}$, tot i que és un híbrid que calcula el transport de fotons en medi i deposita la dosi amb un *kernel* d'aigua.
- Dosi aigua en medi ($D_{w,m}$). Reportada per algorismes avançats que transporten en medi. En MC s'obté a partir de $D_{m,m}$ post-processant els valors de cada vòxel amb la relació de poders màssics de frenada entre l'aigua i el medi.⁶⁵

Els valors de $D_{w,w}$ no són sensibles a les heterogeneïtats ja que la composició atòmica és la mateixa a tot arreu (aigua) i, segons el teorema de Fano, si hi ha CPE els valors de dosi són independents de la densitat (l'energia impartida varia amb la densitat en la mateixa proporció i el quocient entre ambdues es manté constant).⁶⁶ Per contra, els valors de $D_{m,m}$ i $D_{w,m}$ sí són sensibles a les composicions atòmiques dels medis. En teixits semblants a l'aigua les tres quantitats presenten diferències petites. En múscul el valor de $D_{m,m}$ és un 1% inferior a la resta i en teixit adipós $D_{w,m}$ és un 2.5% més baixa. Les diferències s'accentuen en teixits d'alt número atòmic com l'os on, en el cas més extrem d'os cortical, els valors de $D_{w,m}$ pugen un 10-11% i els valors de $D_{m,m}$ baixen un 4%, arribant a tenir diferències del 14% entre ambdues quantitats. En materials metàl·lics com els de les

pròtesis o implants les diferències poden ser inclús superiors. La figura 14 il·lustra el comportament d'aquestes quantitats en os.

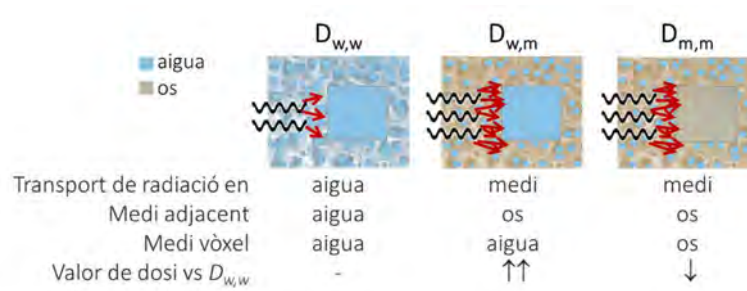


Figura 14. Il·lustració de les diferents quantitats de dosi en os (medi format per cèl·lules aquoses dins estructures amb diferents densitats i composicions). El transport de radiació dels fotons fins al vòxel (ones negres) es pot calcular a través d'aigua o de medi de diferents densitats. La deposició de l'energia en el vòxel depèn de la seva composició i de la fluència electrònica generada en el medi adjacent (fletxes vermelles). Diferents combinacions dels medis implicats resulten en diferents quantitats de dosi. $D_{w,w}$: transport en aigua i deposició de dosi en aigua envoltada d'aigua. $D_{w,m}$: transport en medi i deposició de dosi en aigua envoltada de medi. $D_{m,m}$: transport en medi i deposició de dosi en medi envoltat de medi. Elaboració pròpia.

1.3.4. Quantitat de dosi a adoptar

La qüestió de quina quantitat utilitzar en la pràctica clínica és complexa. La experiència clínica de la que es disposa s'ha obtingut majoritàriament a partir d'algorismes de C/S amb $D_{w,w}$, tot i que també s'hi barreja $D_{m,m}$ de CCC. La transició a algorismes avançats, però, implica adoptar $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$. Els experiments dels efectes en os i les consideracions radiobiològiques (composició aquosa de la cèl·lula i efecte indirecte de la radiació predominant en fotons) apunten a l'adopció de $D_{w,m}$, que representaria la "veritable" dosi rebuda per les cèl·lules blanc.⁶⁷ En canvi, $D_{m,m}$ representa la "veritable" dosi rebuda pel vòxel, constituït per un medi promig dels diferents medis reals que conté (cèl·lules aquoses, estructures connectives i de suport, etc.). La determinació d'aquest medi a partir dels números CT presenta incerteses elevades^{68,69} i, a banda, si la resolució fos prou elevada $D_{m,m}$ es transformaria en $D_{w,m}$ en les cèl·lules blanc.⁷⁰

Aquest debat està molt influenciat per factors tècnics. Els algorismes tipus MC computen $D_{m,m}$ de forma natural. No hi ha algorismes MC comercialitzats que computin $D_{w,m}$ dinàmicament de forma inherent durant les simulacions tal i com proposa Andreo⁵³ i, per tant, $D_{w,m}$ s'obté transformant $D_{m,m}$ mitjançant factors que afegeixen incertesa al resultat final. Un altre factor tècnic és el de la configuració dels TPSs, que s'acostuma a fer en aigua i afavoriria $D_{w,m}$. En aquest sentit, el TG-329 de la AAPM intenta redreçar la situació perquè la configuració es faci en termes de dosi a múscul i sigui coherent per $D_{m,m}$.⁵⁵

Pel que fa a la mesurabilitat, els protocols de mesura estan basats en aigua. La única quantitat directament mesurable és $D_{w,m}$, que incorpora les variacions reals de la fluència electrònica introduïda pel medi adjacent ($D_{w,w}$ no ho fa i $D_{m,m}$ requereix factors tèorics o calculats amb simulacions MC per corregir les lectures i considerar el medi del vòxel).^{64,68,70,71} Això té repercussió pel que fa als estudis sobre l'exactitud dels algorismes ja que es realitzen comparant les dosis calculades amb les "reals" mesurades. Aquestes comparacions s'han de fer utilitzant la mateixa quantitat de dosi per no introduir un biaix, pel que sovint s'han d'aplicar factors sobre les mesures o sobre els càlculs perquè tot

Introducció

estigui reportat en la mateixa quantitat, fet que afegeix incertesa a la comparació i, en conseqüència, a la estimació de l'exactitud de l'algorisme.

Tenint en compte tots aquests aspectes, les recomanacions d'ús clínic són diverses. El document ICRU-91 per tractaments estereotàctics o el TG-203 de la AAPM sobre marcapassos recomanen tímidament $D_{w,m}$ per motius radiobiològics.^{35,63} Per contra, els assaigs clínics de la NRG/RTOG recomanen $D_{m,m}$ des del 2016⁷² i, recentment, la recomanació s'ha estès als assaigs a nivell mundial per motius de consistència i harmonització principalment tècnics.⁶⁴ En conseqüència, sembla que la correlació de les dosis amb els resultats clínics es farà prospectivament a partir de $D_{m,m}$ i que aquesta serà la quantitat que finalment adoptarà per la comunitat.

En qualsevol cas, les tres quantitats presentades conviuen actualment en la pràctica clínic i es consideren en aquesta tesi.

1.4. Consideracions clíniques associades als algorismes avançats i les quantitats de dosi absorbida

1.4.1. Aspectes generals

La superioritat i creixent disponibilitat dels algorismes avançats està afavorint la seva extensió en detriment dels algorismes de C/S. La figura 15 mostra amb un exemple com els algorismes de C/S poden desviar-se dels avançats i no complir amb els requisits d'exactitud en alguns casos.

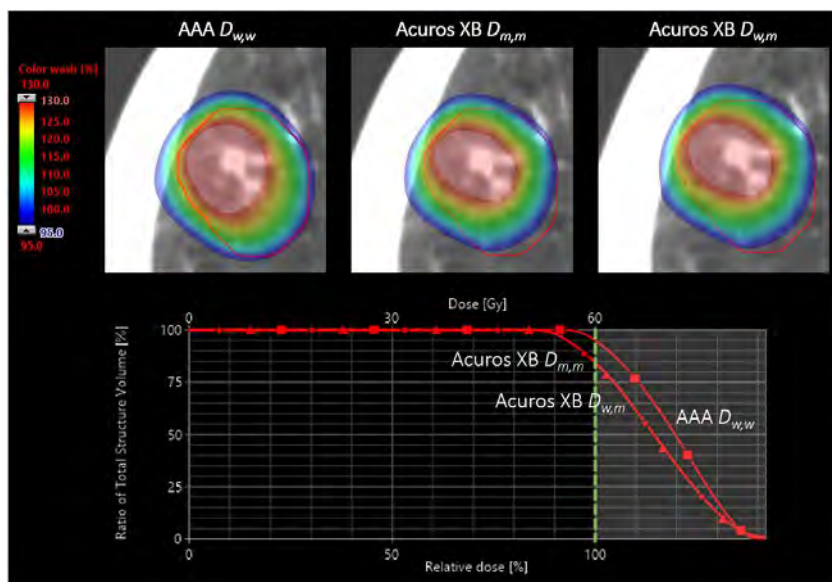


Figura 15. SBRT pulmonar optimitzada per AAA $D_{w,w}$ i re-calculada amb Acuros XB $D_{m,m}$ i $D_{w,m}$. La prescripció de dosi és de 60 Gy al 95% del PTV. Per cada algorisme-quantitat de dosi es mostra la distribució de dosi en un tall representatiu i el DVH acumulatiu del PTV, que representa el % del volum amb una dosi igual o superior al valor de dosi considerat. La línia discontinua del DVH correspon a la dosi de prescripció i la zona marcada als valors de dosi acceptats. AAA mostra una bona cobertura i compleix amb la prescripció. El recàlcul amb Acuros XB revela que, en realitat, la cobertura no és adequada i que el PTV rep dosis inferiors a les prescrites en algunes zones. La composició del pulmó fa que les distribucions reportades amb $D_{m,m}$ i $D_{w,m}$ pràcticament coincideixin. Elaboració pròpia.

Tot i suposar un pas endavant, l'adopció d'algorismes avançats introdueix nous reptes lligats a la sensibilitat dels seus valors de dosi amb la composició atòmica dels medis, fet que no passava amb els algorismes de C/S. A més, la magnitud i el sentit d'aquesta sensibilitat depèn de si es reporta en termes de $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$, tenint valors de dosi consistents i coherents per cada quantitat individualment, però que poden diferir entre si i amb els algorismes previs més enllà del rang de variabilitat acceptable.

La figura 16 mostra un exemple d'aquestes diferències en un cas típic on el PTV conté os degut a l'expansió CTV-PTV. El cas està optimitzat per AAA -insensible a la heterogeneïtat del PTV- i utilitza una fluència uniforme de fotons per obtenir una dosi uniforme en el volum. Les diferències amb AXB no són significatives pel que fa a transport, però sí pel que fa a la resposta de la dosi de l'os en relació al teixit cerebral. En aquest cas, una fluència uniforme de fotons no es correspon amb una distribució de dosi homogènia, ja que els valors de $D_{m,m}$ en os són més baixos i els de $D_{w,m}$ més alts. A banda, $D_{m,m}$ mostra una desviació sistemàtica entre el 1-2% en el teixit tou degut a que s'identifica com a múscul i té també una resposta diferent per aquesta quantitat.

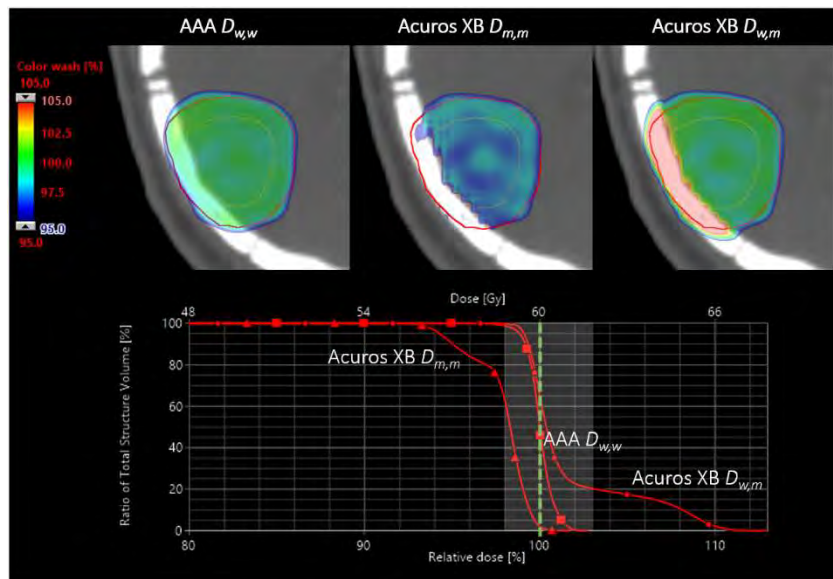


Figura 16. Pla calculat amb AAA $D_{w,w}$, Acuros XB $D_{m,m}$ i $D_{w,m}$ per un tumor cerebral on el PTV conté os. La prescripció de dosi és de 60 Gy homogenis al PTV. Per cada algorisme-quantitat de dosi es mostra la distribució de dosi en un tall representatiu i el DVH acumulatiu del PTV, que representa el % del volum amb una dosi igual o superior al valor considerat. La línia discontinua del DVH correspon a la dosi de prescripció i la zona marcada a l'objectiu de variabilitat de les dosis dins el PTV (entre 98% i 103% de la dosi prescrita). El pla està optimitzat per AAA, que mostra una bona cobertura i una homogeneïtat de dosi dins de paràmetres. Els re-càlculs amb Acuros XB discrepen tant amb AAA com entre si es reporta $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$. $D_{m,m}$ és més fred en general i presenta valors significativament més baixos en os que afecten la cobertura i la homogeneïtat a valors no acceptables. Per contra, $D_{w,m}$ és semblant a AAA en teixit tou i manté la cobertura, però presenta zones calentes en os que fan que no es compleixi el criteri d'homogeneïtat. Elaboració pròpia.

La desviació sistemàtica de $D_{m,m}$ en múscul quedaria imbuïda en la normalització a la dosi de prescripció, tot i que llavors les dosis impartides als pacient serien 1-2% majors. Per evitar aquestes discrepàncies, el TG-329 de la AAPM recomana que les prescripcions es facin a múscul i proporciona instruccions per configurar els TPSs perquè així sigui fins i tot en algorismes de C/S.⁵⁵ Això aporta coherència si els volums de tractament es poden considerar com a múscul i si la correlació entre les dosis de prescripció i els resultats

clínic es van determinar utilitzant $D_{m,m}$. No és així i s'introdueix un biaix si les dosis de prescripció es van establir utilitzant alguna altra quantitat de dosi o si el volum blanc està format per algun altre medi, com seria el cas dels tractaments ossis.

1.4.2. Maneig zones fredes i calentes associades a les heterogeneïtats

Com procedir amb les zones fredes i calentes que apareixen en les quantitats de dosi dels algorismes avançats requereix noves consideracions. Cal tenir present que els criteris d'avaluació i d'acceptació de les distribucions de dosi guien la presa de decisions en el procés d'optimització del pla i que aquests criteris estan establerts a partir de les característiques dels algorismes de C/S. En els algorismes avançats, les inhomogeneïtats en la distribució de dosi distorsionen la seva avaluació, especialment quan la prescripció demana irradiar el volum blanc amb una dosi homogènia, i es plantegen dubtes de com encarar la situació. Es poden plantejar dues opcions:

1. Corregir les inhomogeneïtats en la distribució de dosi introduïdes per les diferents composicions atòmiques dels medis per reproduir les característiques de les distribucions de dosi dels algorismes previs, sobretot pel que fa a homogeneïtat i cobertura. Les correccions s'efectuen introduint variacions locals en la fluència fotònica que compensen les diferències, afegint fluència on les dosis són més baixes o reduint-la on són més altes. D'aquesta forma s'assoleixen aparentment els objectius d'homogeneïtat i cobertura clàssics en la distribució de dosi, però el pacient es tracta de forma substancialment diferent a com s'hauria fet prèviament amb els algorismes de C/S (fluència homogènia). Les conseqüències clíniques i tècniques d'aquestes diferències estan poc estudiades. Des del punt de vista clínic, compensacions d'aquesta magnitud podrien afectar teòricament al TCP/NTCP⁷³. Aquest aspecte es discuteix qualitativament en articles com el de *Megias et al.*⁷⁴ o *Hardcastle et al.*⁷⁵ per $D_{m,m}$ en tractaments holocranials o de cap i coll respectivament, desaconsellant aquest enfocament per evitar un possible augment de les toxicitats, i també en el de *Kry et al.*⁶⁴ a nivell més general. Des d'un punt de vista més tècnic, però també amb possibles repercussions clíniques, *Sterpin*⁷⁶ demostra mitjançant un maniquí virtual que compensar els efectes de $D_{m,m}$ en os comporta inherentment un empitjorament de la robustesa. Tots aquests estudis es centren en $D_{m,m}$ i os, i només *Sterpin* aporta dades quantitatives pel que fa a robustesa. Manca informació en la resta de medis per $D_{m,m}$ i no hi ha cap treball que estudiï l'ús de $D_{w,m}$.
2. Acceptar les inhomogeneïtats en la distribució de dosi introduïdes per les diferents composicions atòmiques dels medis. Aquest escenari és el més coherent amb el previ a la irrupció dels algorismes avançats i, tot i que les dosis impartides als pacients són més semblants a les de les planificacions amb algorismes de C/S, la gestió de les diferències entre les distribucions de dosi calculades amb ambdós tipus d'algorismes comporten una sèrie d'aspectes no resolts:
 - o Adequació dels criteris d'avaluació clàssics pels volums blanc (ICRU-83³⁴, etc.) perquè es puguin aplicar independent d'aquests efectes quantitat de dosi – medi, especialment pel que fa a homogeneïtat i conformació. Només així es pot avaluar amb objectivitat la qualitat de la distribució de dosi i dirimir si les

zones calentes i fredes són resultat d'aquests efectes o d'una optimització sub-òptima. Aquesta adaptació de les mètriques es planteja en alguns treballs en termes generals però sense realitzar cap proposta concreta.^{74,75}

- o Adequació dels criteris d'avaluació dels òrgans de risc (QUANTEC²⁴, etc.). Per fer-ho, cal avaluar si la seva composició fa que les mètriques siguin sensibles a la quantitat de dosi i , en cas de ser-ho, si les diferències són consistents entre tots els pacients. Si es compleixen ambdós requisits es pot plantejar un re-escalament i una aplicació directa, però si no es compleixen (composició heterogènia, etc.) es necessiten estratègies més complexes no tractades en cap treball.
- o Optimització dels plans pels algorismes avançats però sense que la quantitat de dosi utilitzada introdueixi variacions locals de fluència per compensar aquestes inhomogeneïtats en la distribució de dosi. A la literatura només l'article d'Sterpin⁷⁶ tracta aquest punt i planteja dos formes d'aconseguir-ho: optimitzar robustament o sobre-escriure la composició dels medis que siguin sensibles a la quantitat considerada. Ambdues opcions presenten inconvenients. Per una banda, sobre-escriure la composició dels medis amb aquest objectiu pot minvar l'exactitud del càlcul. Per que fa a l'optimització robusta, consisteix en incorporar les incerteses geomètriques en el procés de planificació inversa, plantejant cada escenari geomètric possible de forma individual i després considerant l'efecte total conjunt.²⁶ El concepte de PTV és, per tant, innecessari i la optimització es realitza directament sobre el CTV de manera que, si és relativament homogeni i les heterogeneïtats es troben fora del CTV, teòricament l'optimització utilitzarà una fluència uniforme en cada escenari malgrat que la visualització del pla final en l'escenari específic de planificació pugui ser una distribució de dosi inhomogènia. La optimització robusta és l'estàndard en els tractaments de protons, però no està implementada per fotons. S'hi afegeix el fet que el temps requerit per la optimització robusta és significativament superior a la tradicional basada en PTV i, a més a més, el temps s'incrementaria encara més si s'utilitzessin algorismes avançats. Per tant, es planteja com a solució a nivell teòric per implementar en un futur però no és una solució actualment viable.

Veiem com es dona la circumstància aparentment paradoxal que distribucions de dosi semblants entre algorismes avançats i de C/S poden comportar tractaments diferents i que pot ser necessari que difereixin significativament per tractar als pacients de forma similar. La primera opció pot ser disruptiva i emascarar canvis significatius sota una aparença similar. La segona opció és la més segura, prudent i continuista però introdueix nous problemes relacionats amb l'avaluació de la distribució de dosi. Ambdues opcions són tècnicament viables en alguns TPSs. En planificació inversa tots fan servir algorismes de C/S simples per reduir el temps d'optimització (veure apartat 1.3.2.1). Per tant, la situació d'entrada és la segona però alguns sistemes permeten introduir algorismes avançats en parts del procés i obtenir un resultat final corresponent a la primera opció.³⁷ La disponibilitat d'aquestes eines i la contínua millora dels temps de càlcul que permetrà utilitzar a curt termini els algorismes avançats internament en la optimització faciliten i

Introducció

afavoreixen l'adopció de la primera opció. És necessari, doncs, avançar en la resolució dels aspectes a considerar presentats per la segona opció.

En aquesta tesi, l'objectiu general és obtenir una nova metodologia d'anàlisi de les distribucions de dosi dels algorismes avançats que aïlli l'efecte de la composició del medi en els valors de dosi i permeti tractar-les de la mateixa manera que les dels algorismes de C/S previs. Per fer-ho, es desenvolupa un procediment per desfer aquests efectes en cada vòxel que, formalment, correspon a una nova quantitat de dosi. D'aquesta manera, per la quantitat original es treballaria en l'escenari de distribucions de dosis inhomogènies de la segona opció presentada, alhora que per la nova quantitat es solucionarien totes les qüestions presentades: l'avaluació del volum blanc es podria fer amb les mètriques clàssiques, es podrien aplicar directament les limitacions a OARs i la optimització es podria fer amb algorismes avançats sense que introdueixin compensacions de fluència no desitjades.

Els articles de la tesi desenvolupen i avaluen el funcionament de la metodologia proposada.

En el primer article, "*A new dose quantity for evaluation and optimisation of MV photon dose distributions when using advanced algorithms: proof of concept and potential applications*", es presenta la nova quantitat de dosi i es demostra teòricament el seu funcionament. Es proporciona una metodologia fàcil d'implementar per la seva obtenció i es realitza una prova de concepte per diferents casos en un entorn clínic realista. Es comenten també els potencials àmbits d'ús de la nova quantitat.

En el segon article, "*Impact of the dose quantity used in MV photon optimization on dose distribution, robustness, and complexity*", s'estudia en detall quina influència tenen les quantitats de dosi en la optimització dels plans si es segueixen estrictament els criteris clàssics d'avaluació i acceptació. Es completa l'estudi de les conseqüències de treballar amb les quantitats de dosi proporcionades directament pels algorismes avançats en l'escenari de la primera opció (correcció inhomogeneïtat de dosi), que només s'havia efectuat quantitativament per $D_{m,m}$ i os pel que fa a robustesa.⁷⁶ En aquest article s'afegeix $D_{w,m}$, es consideren la resta de medis i s'estudien tots els vessants de la qualitat del pla. Es considera l'ús de la nova quantitat presentada en el primer article en igualtat de condicions per estudiar el seu comportament en el procés d'optimització i comprovar si soluciona els problemes plantejats en l'escenari de la segona opció.

2. Hipòtesis

- La sensibilitat del càlcul de la distribució de dosi absorbida amb les característiques del medi/teixit considerat és més gran per un algorisme que modelitza el transport de radiació en el medi que per un algorisme tradicional que el modelitza en aigua.
- La sensibilitat del càlcul de la distribució de dosi absorbida amb les característiques del medi/teixit considerat és diferent si les dosis s'expressen en termes de dosi en aigua o en medi

3. Objectius

- Objectiu principal: proposar una sistemàtica d'anàlisi de les distribucions de dosi absorbida obtingudes amb algorismes que modelen el transport de radiació en el medi que possibiliti l'ús dels criteris i paràmetres establerts internacionalment pels algorismes previs.
- Objectiu secundari: estudiar si la metodologia proposada permet discernir si els valors de dosi alterats són deguts a efectes de la composició dels teixits o a una planificació sub-òptima.

4. Articles

4.1. Article 1

Jurado-Bruggeman D, Muñoz-Montplet C, Vilanova JC. A new dose quantity for evaluation and optimisation of MV photon dose distributions when using advanced algorithms: proof of concept and potential applications. *Phys Med Biol*. 2020 Nov 27;65(23):235020. doi: 10.1088/1361-6560/abb6bc.

Factor d'impacte (2020): 3.609. SJR (2020): 1.312. Q1 de les categories "Radiology, Nuclear Medicine & Imaging" i "Radiological and ultrasound technology" segons Scimago Journal & Country Rank.

Jurado-Bruggeman D, Muñoz-Montplet C, Vilanova JC. A new dose quantity for evaluation and optimisation of MV photon dose distributions when using advanced algorithms: proof of concept and potential applications. *Phys Med Biol*. 2020 Nov 27;65(23):235020.

<https://doi.org/10.1088/1361-6560/abb6bc>

© 2020 Institute of Physics and Engineering in Medicine

Abstract

Advanced algorithms used in MV photon radiotherapy model radiation transport in any media. They represent a step forward but introduce new uncertainties and questions, including whether to report the doses to water ($D_{w,m}$) or medium ($D_{m,m}$) voxels, and the impact of fluence changes introduced by surrounding media. These aspects can compromise consistency between both reporting modes and with previous algorithms in which clinical experience is based. This study introduces a new dose quantity, the dose-to-reference-like medium, to overcome the aforementioned shortcomings. It is linked to a reference medium, water in this study (D_{w,m^*}), and defined as the absorbed dose in a voxel of this reference medium surrounded by a reference-like medium with the same radiation transport characteristics as the original one. We propose to derive D_{w,m^*} distributions by post-processing $D_{w,m}$ or $D_{m,m}$ applying a correction factor (CF) to each voxel which depends on its composition. We present and justify a simple and straightforward method to obtain CFs that only involves two phantoms with the same density: one with the considered composition and the other with that of the reference medium. A proof of concept was performed in a clinical environment for Acuros XB (AXB) advanced algorithm and 6 MV photon beams. The CFs were derived for the tissues characterised in Acuros. D_{w,m^*} was compared to $D_{w,m}$, $D_{m,m}$, and $D_{w,w}$ from AAA analytical algorithm for some virtual and clinical cases. All the previous quantities presented limitations that can be solved by D_{w,m^*} . This new quantity allows the applicability of evaluation parameters, traceability to clinical experience, and isolation of heterogeneity effects to identify optimum plans, offering useful characteristics for plan evaluation and optimisation in clinical practice. Additionally, it also has potential applications in automated treatment planning and multi-centre activities such as clinical trials, audits, benchmarking, and shared models for automation

Keywords

radiotherapy, algorithms, dose-to-water, dose-to-medium, dose-to-reference-like medium, Acuros XB

4.2. Article 2

Jurado-Bruggeman D, Muñoz-Montplet C, Hernandez V, Saez J, Fuentes-Raspall R. Impact of the dose quantity used in MV photon optimization on dose distribution, robustness, and complexity. *Med Phys*. 2022 Jan;49(1):648-665. doi: 10.1002/mp.15389.

Factor d'impacte (2020): 4.071. SJR (2020): 1.473. Q1 de les categories "Radiology, Nuclear Medicine & Imaging", "Biophysics" i "Medicine (miscellaneous)" segons Scimago Journal & Country Rank.

Jurado-Bruggeman D, Muñoz-Montplet C, Hernandez V, Saez J, Fuentes-Raspall R. Impact of the dose quantity used in MV photon optimization on dose distribution, robustness, and complexity. *Med Phys*. 2022 Jan;49(1):648-665.

<https://doi.org/10.1002/mp.15389>

© 2021 American Association of Physicists in Medicine

Abstract

Purpose

Convolution/superposition algorithms used in megavoltage (MV) photon radiotherapy model radiation transport in water, yielding dose to water-in-water ($D_{w,w}$). Advanced algorithms constitute a step forward, but their dose distributions in terms of dose to medium-in-medium ($D_{m,m}$) or dose to water-in-medium ($D_{w,m}$) can be problematic when used in plan optimization due to their different dose responses to some atomic composition heterogeneities. Failure to take this into account can lead to undesired overcorrections and thus to unnoticed suboptimal and unrobust plans. Dose to reference-like medium (D_{ref,m^*}) was recently introduced to overcome these limitations while ensuring accurate transport. This work evaluates and compares the performance of these four dose quantities in planning target volume (PTV)-based optimization.

Methods

We considered three cases with heterogeneities inside the PTV: virtual phantom with water surrounded by bone; head and neck; and lung. These cases were planned with volumetric modulated arc therapy (VMAT) technique, optimizing with the same setup and objectives for each dose quantity. We used different algorithms of the Varian Eclipse treatment planning system (TPS): Acuros XB (AXB) for $D_{m,m}$ and $D_{w,m}$, and Analytical Anisotropic Algorithm (AAA) for $D_{w,w}$. D_{ref,m^*} was obtained from $D_{m,m}$ distributions using an in-house software considering water as the reference medium (D_{w,m^*}). The optimization process consisted of: (1) common first optimization, (2) dose distribution computed for each quantity, (3) re-optimization, and (4) final calculation for each dose quantity. The dose distribution, robustness to patient setup errors, and complexity of the plans were analyzed and compared.

Results

The quantities showed similar dose distributions after the optimization but differed in terms of plan robustness. The cases with soft tissue and high-density heterogeneities followed the same pattern. For AXB $D_{m,m}$, cold regions appeared in the heterogeneities after the first optimization. They were compensated in the second optimization through local fluence increases, but any positional mismatch impacted robustness, with clinical target volume (CTV) variations from the nominal scenario around +3% for bone and up to +7% for metal. For AXB $D_{w,m}$ the pattern was inverse (hot

regions compensated by fluence decreases) and more pronounced, with CTV dose variations around -7% for bone and up to -17% for metal. Neither AXB D_{w,m^*} nor AAA $D_{w,w}$ presented these dose inhomogeneities, which resulted in more robust plans. However, $D_{w,w}$ differed markedly from the other quantities in the lung case because of its lower radiation transport accuracy. AXB $D_{m,m}$ was the most complex of the four dose quantities and AXB D_{w,m^*} the least complex, though we observed no major differences in this regard.

Conclusions

The dose quantity used in MV photon optimization can affect plan robustness. $D_{w,w}$ distributions from convolution/superposition algorithms are robust but may not provide sufficient radiation transport accuracy in some cases. $D_{m,m}$ and $D_{w,m}$ from advanced algorithms can compromise robustness because their different responses to some composition heterogeneities introduce additional fluence compensations. D_{ref,m^*} offers advantages in plan optimization and evaluation, producing accurate and robust plans without increasing complexity. D_{ref,m^*} can be easily implemented as a built-in feature of the TPS and can facilitate and simplify the treatment planning process when using advanced algorithms. Final reporting can be kept in $D_{m,m}$ or $D_{w,m}$ for clinical correlations.

Keywords

dose-to-medium, dose-to-reference-like medium, dose-to-water, optimization, robustness

5. Discussió general

Hem aprofundit en l'estudi de les conseqüències d'utilitzar directament $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ dels algorismes avançats en el procés de planificació, mostrant i quantificant els nous problemes que es poden introduir, i desenvolupat una nova metodologia que els soluciona de forma consistent.

5.1. Optimització amb algorismes avançats en termes de $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ seguint els criteris clàssics

Hem mostrat que tècnicament és possible optimitzar les distribucions de dosi amb algorismes avançats en termes de $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ de forma que compleixin els mateixos criteris que els definits pels algorismes previs, però que el resultat pot ser inherentment no robust i comportar inconsistències clíniques que facin que els pacients es tractin de forma diferent. La causa subjacent és la introducció d'ajustaments locals de la fluència de radiació per compensar la diferent resposta en dosi front a certes heterogeneïtats de la composició del medi i obtenir una distribució de dosi homogènia en tot el PTV, tal i com es mostra en les figures 2, 4 i 5 del segon article. En alguns treballs això es comenta en la discussió com a possibilitat teòrica per $D_{m,m}$ i os, però no s'havia estudiat ni quantificat per altres medis ni per $D_{w,m}$.^{74,75} Aquestes compensacions difereixen en sentit i magnitud per $D_{m,m}$ i $D_{w,m}$ i, en pacients reals, poden ser de +4% en os i +10% en metall per $D_{m,m}$, mentre que per $D_{w,m}$ es troben entre el -10% i el -30% respectivament.

Des d'una perspectiva dosimètrica, aquestes compensacions amaguen les possibles diferències amb els algorismes de C/S i, des del punt de vista clínic, comporten l'administració de dosis diferents als pacients. A més, el diferent sentit en el comportament d'ambdues quantitats fa que les dosis impartides en les zones de les compensacions siguin més altes si s'han calculat amb $D_{m,m}$ i més baixes si s'ha fet amb $D_{w,m}$. És important ser conscients de la possible presència d'aquests efectes i tenir-los en compte al valorar les distribucions, ja que és probable que els valors de referència s'hagin obtingut utilitzant algorismes i quantitats de dosi que no els presenten.⁶⁴

En l'escenari nominal de tractament corresponent al de la planificació, si les heterogeneïtats de composició es troben en el PTV però no formen part del CTV (p. ex.: tumor en contacte amb la calota o amb la mandíbula) les compensacions afectaran al teixit sa inclòs en el marge CTV-PTV i a la probabilitat de que hi apareguin toxicitats, amb un increment del NTCP per $D_{m,m}$ i una reducció per $D_{w,m}$. Per contra, si formen part del CTV on es troben les cèl·lules tumorals (p. ex.: tractaments ossis), el que hi haurà és una diferència en el control tumoral amb un TCP més alt per $D_{m,m}$ i més baix per $D_{w,m}$. Pel que fa als OARs amb composició òssia, valors de dosi similars en les mètriques d'avaluació impliquen fluències diferents que comporten NTCP reals més alts per $D_{m,m}$ i més baixos per $D_{w,m}$.

En escenaris diferents al nominal la robustesa es pot deteriorar de forma inherent per aquestes quantitats ja que les distribucions de dosi canvien si hi ha algun desajust entre

les posicions de les compensacions de fluència i les heterogeneïtats per les que compensen. Sterpin⁷⁶ ho adverteix i il·lustra en un maniquí virtual amb una heterogeneïtat extrema d'os cortical. Nosaltres hem utilitzat casos clínics reals i hem replicat aquests resultats, ahora que hem inclòs altres materials i quantitats de dosi. En els escenaris desplaçats, les inhomogeneïtats locals de la fluència provoquen dos efectes: afecten a teixits adjacents que en l'escenari nominal tenien una fluència diferent i, addicionalment, l'heterogeneïtat sobre la que s'aplicava deixa de tenir la compensació de fluència i torna al seu valor de dosi diferent de la resta. Si els desplaçaments fan que les compensacions s'introdueixin en el CTV, per $D_{m,m}$ hi apareixen zones calentes que incrementen els màxims ($D_{2\%}$) entre el +3% per os i el +7% per metall mentre que per $D_{w,m}$ apareixen zones fredes que baixen els mínims ($D_{98\%}$) entre el -7% i el -17% pels mateixos materials. Això podria incrementar el TCP per $D_{m,m}$ i disminuir-lo per $D_{w,m}$. Per contra, si els desplaçaments fan que es moguin al teixit sa del voltant les zones calentes de $D_{m,m}$ empitjoren el NTCP i les fredes de $D_{w,m}$ el milloren.

Pel que fa a la complexitat, cap estudi havia estudiat el paper de la quantitat de dosi. L'impacte no és gran pels diferents índex estudiats, tot i que influeix en algunes característiques del pla. L'optimització per $D_{m,m}$ considera les heterogeneïtats que afecten (dosis més baixes) com a *boosts* simultanis que cal escalfar mentre que per $D_{w,m}$ aquestes heterogeneïtats s'han de refredar tapant-les amb el MLC.

5.2. Metodologia basada en D_{ref,m^*}

Hem demostrat que es necessita un enfocament diferent si es volen optimitzar els plans utilitzant algorismes avançats sense introduir variacions en la resposta clínica ni problemes addicionals de robustesa. La optimització robusta sobre el CTV podria ser la solució, però no és una opció viable a curt termini per la seva manca de disponibilitat i per l'increment de temps que comporta. Si es manté la optimització sobre el PTV i no es vol renunciar als algorismes avançats, la solució ha d'estar lligada a l'avaluació dels plans sense la distorsió dels efectes que s'han presentat. Una opció seria l'adaptació dels criteris per tenir-los en compte, però és una tasca complexa que requereix un estudi exhaustiu. La opció adoptada a la tesi consistent en adaptar les distribucions de dosi dels algorismes avançats perquè no presentin aquests efectes hem demostrat que funciona. Formalment, implica l'expressió de les dosis en una nova quantitat D_{ref,m^*} que permet l'avaluació de les distribucions de manera convencional i, d'aquesta forma, es pot utilitzar per avaluar els plans i guiar la presa de decisions durant el procés d'optimització.

5.2.1. Significat de D_{ref,m^*}

D_{ref,m^*} es vincula a un medi *ref* concret que s'estableix com a referència. El seu valor correspon a la dosi absorbida en un vòxel compost per aquest medi de referència envoltat per un medi m^* que presenta ahora el mateix comportament que el de referència i les mateixes característiques de transport que el medi que l'envolta realment.

L'objectiu d'aquesta quantitat de dosi és obtenir distribucions de dosi amb els algorismes avançats sense que els seus valors es vegin afectats per les heterogeneïtats de la composició atòmica. Per aconseguir aquesta resposta plana és necessari que la

Discussió general

composició atòmica sigui la mateixa en el medi *ref* del vòxel i en l'adjacent m^* ja que, llavors, segons el teorema de Fano els valors de dosi seran independents de la densitat si hi ha CPE. Per tant, el medi m^* adjacent al vòxel s'encarrega de:

- Garantir que la radiació es transporti correctament fins al vòxel.
- Proveir la fluència de partícules carregades secundàries al vòxel com si estigués envoltant del mateix medi de referència (mateixa composició atòmica), compensant (afegint o traient) qualsevol diferència en fluència i espectre que pugui introduir el medi real respecte el de referència.

El medi m^* és un medi fictici ja que no existeix cap medi real que presenti aquestes característiques simultàniament per qualsevol heterogeneïtat.

L'elecció del medi de referència té una repercussió limitada. Per coherència, hauria d'estar vinculat al medi de deposició de la quantitat escollida per reportar finalment la dosi que, alhora, hauria de coincidir amb la de les dades clíniques de referència utilitzades per fer la prescripció. Això implica triar aigua si es parteix i es reporta $D_{w,m}$ o $D_{w,w}$ (p. ex.: assaigs previs, ICRU 91³⁵, QUANTEC²⁴) i múscul si es fa amb $D_{m,m}$ (p. ex.: assaigs recents de la NRG/RTOG⁷², consens del Global Harmonization Group for clinical trials⁶⁴). Donada la resposta plana de D_{ref,m^*} en les heterogeneïtats, la única diferència entre utilitzar aigua o múscul és un factor sistemàtic del 1% (relació de dosis aigua/múscul) en tota la distribució de dosi. Aquest factor no afecta significativament a les aplicacions de D_{ref,m^*} perquè quedaria absorbit i corregit en la normalització a la quantitat triada per reportar finalment la dosi, complint així amb les indicacions de la IAEA pel que fa a desviacions sistemàtiques.⁴⁶

Si es tria l'aigua com a medi de referència, la quantitat D_{w,m^*} resultant és diferent de $D_{w,w}$ donat que el transport de radiació no es veu afectat en cap situació, inclús en presència de materials que interaccionen de forma diferent a l'aigua com els elements d'elevat número atòmic on hi ha un increment de l'efecte fotoelèctric i de la producció de parells. Seguint amb l'aigua com a medi referència, l'enfocament que porta a D_{w,m^*} és conceptualment similar a l'adoptat per *Reynaert et al.*⁷⁷, que proposa convertir les distribucions de dosi reportades amb $D_{m,m}$ a una quantitat similar a $D_{w,w}$ utilitzant paràmetres físics teòrics. Aquest treball és posterior a l'inici dels treballs de la tesi. A més, l'objectiu es centra en MC (que reporta inherentment en $D_{m,m}$) i la finalitat és substituir $D_{w,m}$ per una quantitat basada en aigua que recuperi la traçabilitat als algorismes previs. No considera $D_{w,m}$ ni tampoc fa consideracions sobre l'aplicabilitat a l'avaluació ni a l'optimització dels plans. El plantejament adoptat a la tesi és més general i compren més aplicacions, tot i que en el cas d'aigua ambdós treballs conflueixen.

5.2.2. Obtenció de D_{ref,m^*}

El mètode desenvolupat per obtenir D_{ref,m^*} és senzill, exacte i fàcil d'implementar en els TPSs. Parteix de les distribucions de dosi en termes de $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ i les post-processa aplicant un factor de correcció (CF) a cada vòxel depenent de la seva composició que relaciona el seu valor original amb el de D_{ref,m^*} que li correspondria. D'aquesta manera es garanteix l'exactitud del transport de radiació ja que la distribució original s'obté amb algorismes avançats mentre que el CF compensa les diferències en la fluència de

partícules carregades introduïda per medis diferents al de referència. Els valors dels CFs depenen de la composició atòmica del vòxel, del feix de radiació considerat i de la quantitat de dosi inicial.

Els CFs no es poden obtenir mitjançant teories de cavitat perquè no només es canvia el medi del vòxel si no també el del medi que l'envolta, però sí es poden obtenir mitjançant principis dosimètrics i quantitats bàsiques. En el primer article hem obtingut les expressions teòriques corresponents i, en el cas de $D_{m,m}$, la proposta coincideix amb la de *Reynaert et al.*⁷⁷ per os. Aquest enfocament teòric, però, no és pràctic i comporta incerteses importants que poden afectar a la exactitud del resultat final: coneixement de l'espectre detallat del feix, valors de les quantitats bàsiques que es necessiten per cadascuna de les energies de l'espectre i combinar-ho tot.

Hem desenvolupat un mètode alternatiu que permet superar aquests inconvenients de forma simple i directa. Totes les dades s'obtenen de distribucions de dosi calculades dins del TPS, el que garanteix que els resultats són exactes per l'algorisme gràcies a la consistència interna en el modelatge del feix, dels medis, i en els valors de dosi. A més, hem demostrat que els CFs obtinguts amb aquest procediment són matemàticament equivalents als del procediment purament teòric.

La validesa dels CFs es pot garantir en les condicions suposades per la seva obtenció, és a dir, que l'espectre de partícules carregades sigui el considerat i que hi hagi equilibri de raigs δ . Pel que fa a l'espectre de partícules carregades, es pot considerar que no canvia significativament ni en el rang de profunditats típics en radioteràpia ni en funció de la mida de camp, incloent penombres i camps petits.⁷⁸ En quant a l'equilibri de raigs δ , pot veure's compromès en les regions de build-up/build-down on no hi ha equilibri electrònic i en les interfícies entre teixits. Degut al petit rang dels raigs δ , l'efecte en les interfícies es limita a un màxim de 2-3 mm i queda diluït si s'utilitzen vòxels de 2 mm o més.⁷⁹ L'equilibri electrònic es pot veure afectat també en presència de camps magnètics com els que hi ha en els acceleradors amb RM. En qualsevol cas, tots aquests efectes es poden ignorar en primera aproximació i utilitzar els CFs en tots els vòxels.

Aquest sistema per expressar les distribucions de dosi en termes de D_{ref,m^*} es pot implementar fàcilment en els TPSs. La obtenció dels CFs només s'ha de fer pels materials purs i es podria automatitzar durant la configuració de l'algorisme pels feixos de la unitat de tractament. En l'ús clínic, l'algorisme ja ha d'identificar el material de cada vòxel a partir de la imatge de planificació i només s'hauria d'afegir un pas perquè recuperi el CF corresponent. A partir d'aquí i una vegada hagi finalitzat el càlcul amb $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$, es podria reportar D_{ref,m^*} en qualsevol moment de forma pràcticament immediata.

5.2.3. Característiques de D_{ref,m^*} i utilitat clínica

D_{ref,m^*} combina els punts forts de les altres quantitats de dosi i n'evita els febles. Com $D_{m,m}$ i $D_{w,m}$, el transport de radiació presenta les bondats dels algorismes avançats i, com $D_{w,w}$, els seus valors de dosi són estables i consistents amb el medi de referència triat, independentment de les composicions reals del vòxel i del medi que l'envolta. Aquestes característiques no estan presents simultàniament en cap de les altres quantitats de dosi i ofereixen una sèrie d'avantatges en la planificació dels tractaments:

Discussió general

- Exactitud del transport de radiació. S'obté amb algorismes avançats i, a diferència de $D_{w,w}$, l'exactitud és la més alta disponible.
- En l'escenari de planificació amb algorismes avançats on no es volen corregir les diferències en els valors de dosi deguts a heterogeneïtats en composició:
 - Avaluació de les distribucions de dosi sense les distorsions ocasionades per les heterogeneïtats en $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$. Aquesta característica permet complir els objectius de la tesi. Sense aquestes distorsions es poden aplicar directament els paràmetres d'avaluació dissenyats per les característiques de les distribucions dels algorismes de C/S.^{24,34,35} A més, es pot determinar directament si un pla que en $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ no compleix objectius és per causa d'aquests efectes o perquè el pla no és encara òptim. A la literatura no hi cap altra manera de discernir ambdues situacions de forma directa. No existeixen adaptacions dels paràmetres d'avaluació (criteris ICRU, índex d'homogeneïtat, conformitat, etc.) per $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ que contemplin aquest efecte. La resta d'alternatives presenten problemes. Recalculer els plans amb algorismes de C/S podria comprometre el transport de radiació i altres tècniques complexes com l'anàlisi de textures o la dosimètrica podrien ajudar però ni està provada la seva sensibilitat a aquests efectes, ni estan disponibles pel seu ús rutinari.
 - Optimització amb D_{ref,m^*} permet obtenir directament plans robustos sense incrementar la complexitat. L'avaluació de les distribucions de dosi guia el procés d'optimització i, si es fa sense les distorsions de les heterogeneïtats en els valors de dosi, s'eviten de forma natural les compensacions de fluència que afectaven la robustesa i la complexitat. Aquest comportament fa que l'*aproximació de núvol estàtic de dosi* (el CTV rep la dosi prescrita sempre que estigui dins del PTV) sigui vàlida més enllà que per $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$.²⁶ Tal i com s'ha comentat prèviament, l'alternativa seria realitzar optimització robusta sobre el CTV, però no està disponible per fotons i, a més, s'hauria de fer amb algorismes avançats que són més lents. Queda pendent investigar en el futur quins resultats donaria aquesta optimització robusta i com es compararia amb la optimització amb D_{ref,m^*} sobre PTV.
- Si, malgrat tot, es volgués treballar en l'escenari de planificació on sí es volen corregir les diferències en els valors de dosi deguts a heterogeneïtats en composició, expressar les dosis en termes de D_{ref,m^*} en algun moment del procés d'avaluació serviria per detectar directament l'existència de compensacions de fluència i els seus problemes associats. En base a això, es podria quantificar la desviació respecte l'altre escenari i es podrien prendre les decisions que pertoquin.

En tots els casos, les propietats de D_{ref,m^*} faciliten la presa de decisions en el procés de planificació. El diàleg amb les/les oncòlegs radioteràpics també es veu simplificat, ja que l'avaluació es fa de la manera tradicional sense cap canvi ni adaptació i s'objectiva l'acceptació de planificacions que en termes de $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ presenten distorsions de dosi degudes a efectes del medi. A més, pels usuaris dels algorismes de C/S l'adopció de D_{ref,m^*} facilitaria la transició als avançats donat el comportament més similar. I, pels usuaris dels algorismes avançats, presenta els avantatges que s'han comentat i, de pas, es millora i

s'assegura la consistència ja que s'eviten les decisions contradictòries que potencialment es podrien donar depenent de si s'utilitzés $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$.

La proposta d'ús de D_{ref,m^*} és:

- Optimitzar els plans i avaluar les distribucions de dosi en termes de D_{ref,m^*} .
- Reportar la distribució de dosi final en $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ independentment de les inhomogeneïtats de dosi.

D'aquesta manera es treballa en l'escenari plantejat com a desitjable de no corregir les inhomogeneïtats de dosi degudes exclusivament a la diferent resposta de $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ en certes heterogeneïtats de composició i es solucionen tots els problemes derivats presentats a l'apartat 1.4. D_{ref,m^*} garanteix que el pla està correctament optimitzat i que no hi haurà sobre-correccions que puguin comprometre el resultat clínic i la robustesa ni incrementar la complexitat. Per contra, D_{ref,m^*} no té significat radiobiològic i, tot i que pot servir per connectar amb les dades clíniques obtingudes amb els algorismes anteriors, els algorismes avançats estan guanyant terreny i és alguna de les seves quantitats la que s'ha d'utilitzar per relacionar amb els resultat clínics. En aquest context, si les distribucions finals $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ no compleixen alguns dels objectius mentre que D_{ref,m^*} sí ho fa es pot garantir que és degut a aquests efectes i el pla es pot considerar òptim. A més, l'avaluació en termes de D_{ref,m^*} permet avaluar les distribucions amb els paràmetres habituals sense més consideracions. Si es fes sobre $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ s'haurien d'adaptar els criteris a les inhomogeneïtats de dosi considerant la composició dels volums avaluats. Això es podria fer si la composició fos estable entre pacients, cas d'OARs amb composició òssia com les còclees o la mandíbula, però en la majoria de casos la variabilitat entre pacients és elevada tant en els volums blanc com en els de risc i no es podrien utilitzar factors de pas universals.^{80,81}

5.3. Altres àmbits potencials d'aplicació de D_{ref,m^*}

Hi ha altres àmbits a banda de l'avaluació i la optimització de les distribucions de dosi on l'adopció de D_{ref,m^*} també pot ser d'utilitat.

Un d'ells és la planificació automàtica que es troba en ràpida expansió. En planificació manual, els efectes que hem vist ja són problemàtics de gestionar sense l'ajut de D_{ref,m^*} tot i que, en darrera instància, la persona que planifica els podria considerar si està alerta i n'és conscient. Això es complica quan el procés s'automatitza del tot, ja que no hi ha una supervisió directa sigui quin sigui el sistema adoptat: algorismes que automatitzen el procés manual, mètodes heurístics, llibreries de casos, models basats en coneixement o eines de *machine learning* o similars.⁸² Una possible opció seria incloure i gestionar tots aquests efectes dins dels models, però això requeriria solucionar d'alguna altra forma les dificultats associades que hem mostrat. L'adopció de D_{ref,m^*} dins d'aquests sistemes podria suposar una solució simple i robusta fàcil d'implementar.

L'ús de D_{ref,m^*} també pot ser d'utilitat en activitats multicèntriques, com els assaigs clínics, auditories, intercomparacions, estudis retrospectius o models compartits per l'automatització. En aquests entorns poden conuiudiverses quantitats de dosi i això pot

comprometre la consistència i la significança d'alguns resultats.^{74,83-86} D_{ref,m^*} i els CFs utilitzats podrien servir de nexa per expressar-ho tot en la quantitat que es desitgi i prescindir d'aquest factor, garantint així la consistència. Això es podria fer de forma massiva sense necessitat de re-calcular. En el cas dels assaigs clínics o estudis retrospectius, permetria estudiar també la correlació dels resultats clínics amb la quantitat de dosi i podria ajudar a posar llum sobre la quantitat que s'hauria de fer servir en la pràctica clínica en base al seu poder predictiu enlloc de a factors purament tècnics.

5.4. Fortaleses

Hem identificat els aspectes del pla que es poden veure afectats quan es planifica amb algorismes avançats i es força que les distribucions de dosi compleixin els mateixos criteris que les dels algorismes previs. Els hem estudiat i n'hem quantificat l'impacte en casos reals per les dues quantitats de dosi pròpies d'aquests algorismes. Prèviament al nostre estudi s'havia demostrat el potencial empitjorament de la robustesa per $D_{m,m}$ i os amb un maniquí virtual.⁷⁶ Hem confirmat aquest resultat, hem afegit casos clínics i més materials, i hem completat l'estudi per $D_{w,m}$. Pel que fa a l'impacte clínic, durant el temps en que s'ha desenvolupat la tesi han aparegut algunes publicacions que, des d'un punt de vista qualitatiu i conceptual, adverteixen que planificar d'aquesta forma amb $D_{m,m}$ podria tenir conseqüències clíniques.^{74,75} Hem quantificat les diferències de dosi i demostrat que poden repercutir en el TCP i el NTCP per $D_{m,m}$ i $D_{w,m}$. En definitiva, hem completat i ampliat la informació dels altres estudis, demostrant que aquest escenari de planificació no és l'adequat i que s'han d'acceptar les inhomogeneïtats de dosi degudes a heterogeneïtats de composició.

La metodologia d'avaluació proposada està pensada per facilitar la planificació en l'escenari que s'accepten aquestes inhomogeneïtats en la distribució de dosi. La principal fortalesa és la solució simple, ràpida i directa de tots els problemes que apareixen degut a aquesta causa, el que permet treballar de la forma habitual sense més consideracions. D'aquesta manera, es pot utilitzar també en el procés d'optimització per obtenir de forma natural plans amb distribucions de dosi fiables, més robustos i menys complexes.

Tot i que no ha estat desenvolupada per treballar en l'escenari de planificació contrari on es corregeixen les inhomogeneïtats de dosi produïdes per les heterogeneïtats de composició, la metodologia també pot ser-hi d'utilitat per detectar els casos on l'impacte d'aquests efectes fos potencialment significatiu i, a partir d'aquí, es podrien prendre les accions que es considerin.

Un altre punt fort és que habilita la traçabilitat amb els algorismes previs. Assisteix en la presa de decisions del procés de planificació entre totes les parts implicades (dosimetristes, físics, oncòlegs radioteràpics, automatització) i facilita així la transició als algorismes avançats de forma segura i comprensible.

La metodologia és fàcil d'implementar en qualsevol TPS. En aquesta tesi tot s'ha realitzat en l'entorn del TPS de Varian per Acuros XB, però es podria fer en qualsevol altre sistema i algorisme avançat. Els resultats serien equivalents i, com que el mètode és autoconsistent, tot seria igualment exacte dins l'algorisme pel feix considerat.

5.5. Limitacions

La principal limitació és que, de moment, la metodologia només és aplicable a fotons de MV. En tractaments amb protons i ions pesants també es treballa amb algorismes avançats i els efectes dels diferents medis tenen encara més rellevància tant per la resposta clínica com per la robustesa. En tractaments amb fotons de baixa i mitjana energia, com és el cas de la braquiteràpia o la radioteràpia intraoperatòria, els efectes es potencien degut a la major probabilitat d'efecte fotoelèctric i la seva dependència amb la Z dels materials. En principi, les característiques de D_{ref,m^*} podrien ser beneficioses per la planificació de tractaments amb aquests altres tipus de radiacions, però les consideracions que s'han de fer queden fora del nostre camp d'expertesa i no s'han considerat (LET dels protons, teories de cavitat petita/mitjana per braquiteràpia, etc.).

Totes les proves s'han fet per un feix de fotons de 6 MV d'un accelerador Varian TrueBeam i per l'algorisme Acuros XB amb els materials que utilitza. Pel que fa a l'energia, la metodologia en si n'és independent, però sí en depenen les diferències de dosi en funció de la composició del medi, els CFs i el seu impacte en els diferents aspectes del pla. L'energia de 6 MV és la més estesa a nivell mundial⁶⁸ però també se'n poden utilitzar d'altres (típicament fins els 18 MV). De la mateixa manera, tampoc hem avaluat la variabilitat entre feixos de la mateixa energia d'acceleradors diferents. Pel que fa a l'algorisme, Acuros XB és l'únic en ús clínic de tipus LBTE. La resta d'algorismes avançats són de tipus MC, pel que els resultats per $D_{m,m}$ no haurien de variar mentre que per $D_{w,m}$ podrien diferir lleugerament ja que hi ha algunes diferències entre les $D_{w,m}$ de LBTE i de MC.^{37,87} Per últim, en relació als materials caracteritzats, altres algorismes poden incloure altres materials o modelar els considerats per Acuros XB amb composicions diferents. En qualsevol cas, tot i que això impactaria sobre els CFs, les distribucions resultants en termes de D_{ref,m^*} no s'haurien de veure afectades.

La darrera limitació és que metodologia es basa en l'ús dels CFs per derivar D_{ref,m^*} i la seva validesa pot quedar compresa en les regions de build-up/build-down, en les interfícies entre teixits amb diferent composició, o en camps magnètics com els de l'accelerador amb RM. En general, l'efecte global es pot ignorar per les mides de vòxel i els volums utilitzats en la majoria de situacions, però podria ser rellevant en casos amb volums petits i en que es requereixi una resolució espacial del càlcul elevada.

5.6. Futurs treballs

El principal objectiu és que la comunitat utilitzi la metodologia per fotons de MV. Per aconseguir-ho és important que s'implementi en els TPSs, pel que planegem contactar amb els proveïdors que disposen d'algorismes avançats perquè la incorporin com a opció en l'optimització i avaluació dels plans. En funció de l'evolució d'aquest punt, seguida o paral·lelament voldríem aprofundir en alguns aspectes concrets i desenvolupar les aplicacions potencials que hem esmentat en l'apartat 5.3.

Hem vist que optimitzar en termes de D_{ref,m^*} sobre el PTV permet obtenir plans robustos, però la solució conceptualment ideal és la d'optimitzar de forma robusta sobre el CTV. En aquest sentit ens agradaria comparar exhaustivament les dues maneres de procedir:

Discussió general

optimització ordinària sobre el PTV amb D_{ref,m^*} versus optimització robusta sobre el CTV amb $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$.

Per altra banda, les proves fetes han estat sobre casos aïllats a mode de prova de concepte. Voldríem analitzar el comportament en grups amplis de pacients en localitzacions com el cap i coll, dels que ja hem caracteritzat les diferències i les distorsions dels algorismes avançats front als de C/S.⁸⁰

Un altre aspecte que voldríem analitzar és la repercussió de la quantitat de dosi en la planificació automàtica, tant en els models utilitzats com en el resultat final, i el paper que hi podria jugar D_{ref,m^*} .

Pel que fa als resultats clínics, contactarem amb els grups que gestionen els assaigs clínics de radioteràpia a nivell internacional per presentar-los i oferir-los les eines desenvolupades.

Si es consolidés la metodologia, hi hauria multitud d'aspectes a explorar com la variabilitat entre algorismes, altres materials, feixos d'altres acceleradors o energies, etc.

Per últim, voldríem explorar l'aplicabilitat en protons i ions pesants i en braquiteràpia, on creiem que podria ser d'utilitat. En protons i ions pesants la robustesa és clau i, tot i que hi ha varies incerteses implicades, l'associada als efectes del medi és important.^{26,88} En braquiteràpia la robustesa no és un problema tant important, però sí que ho són les dependències dels valors de dosi amb les heterogeneïtats.

6. Conclusions

Els valors de $D_{m,m}$ i $D_{w,m}$ dels algorismes avançats són sensibles a la composició del medi. Aquesta sensibilitat és diferent per $D_{m,m}$ i $D_{w,m}$ i pot alterar les distribucions de dosi, impactant en la seva avaluació i optimització. Les zones fredes i calentes que poden aparèixer per aquest motiu quan la irradiació es fa de forma uniforme alteren els paràmetres d'avaluació dissenyats pels algorismes previs que reporten $D_{w,w}$. Hem demostrat des d'un punt de vista global que corregir aquestes inhomogeneïtats de dosi en la optimització amb $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ per complir amb els criteris establerts (sobretot d'homogeneïtat) no és desitjable, ja que s'introdueixen compensacions de fluència que repercuteixen en la robustesa i en les dosis impartides als pacients. Acceptar dosis inhomogènies requereix un canvi en la metodologia d'anàlisi i optimització.

S'ha desenvolupat una nova sistemàtica d'anàlisi consistent en expressar les distribucions de dosi dels algorismes avançats en termes de D_{ref,m^*} . Aquesta nova quantitat de dosi manté les bondats dels algorismes avançats en el transport de radiació alhora que presenta valors de dosi independents de la composició del medi. La seva obtenció és factible, senzilla i fàcil d'implementar amb la metodologia proposada. L'adopció de D_{ref,m^*} en l'anàlisi de les distribucions de dosi permet seguir utilitzant els criteris d'avaluació existents sense cap adaptació i dirimir si les inhomogeneïtats en $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ que pugui presentar un pla són degudes a aquests efectes o a un pla sub-òptim que s'ha de seguir optimitzant. L'ús de D_{ref,m^*} en la optimització resulta en plans robusts sense incrementar la complexitat i les dosis impartides als pacients es mantenen en relació a la pràctica clínica històrica. D_{ref,m^*} també pot ser d'utilitat en la planificació automàtica i activitats multicèntriques com els assaigs clínics o les auditories. Les distribucions de dosis finals s'han de reportar en termes de $D_{m,m}$ o $D_{w,m}$ per correlacionar amb els resultats clínics, independentment de les inhomogeneïtats que puguin presentar.

7. Referències

1. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2018.
2. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: Estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005;104(6):1129-1137. doi:10.1002/cncr.21324
3. Lievens Y, Borrás JM, Grau C. Provision and use of radiotherapy in Europe. *Mol Oncol*. 2020;14(7):1461-1469. doi:10.1002/1878-0261.12690
4. Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, Drake CG. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):e498-e509. doi:10.1016/S1470-2045(15)00007-8
5. Gibbons JP. *Khan's The Physics of Radiation Therapy*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2019. Accessed May 26, 2021. <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/ovid/2704>
6. Podgorsak EB, ed. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. International Atomic Energy Agency; 2005.
7. Desouky O, Ding N, Zhou G. Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation. *J Radiat Res Appl Sci*. 2015;8(2):247-254. doi:10.1016/j.jrras.2015.03.003
8. Joiner MC, van der Kogel AJ, eds. *Basic Clinical Radiobiology*. 5th ed. CRC Press; 2018. doi:10.1201/9780429490606
9. Torras MG, Canals E, Jurado-Bruggeman D, et al. Clinical Audit of the Radiotherapy Process in Rectal Cancer: Clinical Practice Guidelines and Quality Certification Do Not Avert Variability in Clinical Practice. *Transl Oncol*. 2018;11(3). doi:10.1016/j.tranon.2018.03.015
10. Islam MT. Radiation interactions with biological systems. *Int J Radiat Biol*. 2017;93(5):487-493. doi:10.1080/09553002.2017.1286050
11. Gong L, Zhang Y, Liu C, Zhang M, Han S. Application of radiosensitizers in cancer radiotherapy. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:1083-1102. doi:10.2147/IJN.S290438
12. Joiner M, Kogel A van der, eds. *Basic Clinical Radiobiology*. 5th ed. CRC Press; 2018.
13. Seltzer SM, Bartlett DT, Burns DT, et al. *ICRU Report 85: Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation*. Vol 11.; 2011. doi:10.1093/jicru/ndr011
14. Chang DS, Lasley FD, Das IJ, Mendonca MS, Dynlacht JR. Therapeutic Ratio. In: *Basic Radiotherapy Physics and Biology*. Springer International Publishing; 2014:277-

282. doi:10.1007/978-3-319-06841-1_27
15. Chargari C, Magne N, Guy JB, et al. *Optimize and Refine Therapeutic Index in Radiation Therapy: Overview of a Century*. Vol 45. W.B. Saunders Ltd; 2016. doi:10.1016/j.ctrv.2016.03.001
 16. Marín A, Martín M, Liñán O, et al. Bystander effects and radiotherapy. *Reports Pract Oncol Radiother*. 2015;20(1):12. doi:10.1016/J.RPOR.2014.08.004
 17. Demaria S, Ng B, Devitt ML, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(3):862-870. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.09.012
 18. Halperin EC, Wazer DE, Pérez CA, Brady LW. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 7th ed. Wolters Kluwer; 2018. Accessed May 27, 2021. <https://shop.lww.com/Perez---Brady-s-Principles-and-Practice-of-Radiation-Oncology/p/9781496386793>
 19. Rogers DWO. Monte Carlo techniques in radiotherapy. *Phys Canada*. 2002;58(2):63-70. Accessed October 25, 2022. <https://nrc-publications.canada.ca/eng/view/object/?id=8e5fc54f-2f25-470c-9b17-b9b41c6668f2>
 20. Wolbarst AB, Karellas A, Krupinsky EA, Hendee WR, eds. *Advances in Medical Physics: 2010*. 1st ed. Medical Physics Pub Corp; 2010. Accessed May 28, 2021. <https://www.amazon.com/Advances-Medical-Physics-Anthony-Wolbarst/dp/1930524501>
 21. Barrett A, Morris S, Dobbs J, Roques T. *Practical Radiotherapy Planning*. 4th ed. CRC Press; 2009. Accessed May 28, 2021. <https://www.routledge.com/Practical-Radiotherapy-Planning/Barrett-Morris-Dobbs-Roques/p/book/9780340927731>
 22. Paganetti H. *Proton Beam Therapy*. IOP Publishing; 2017. doi:10.1088/978-0-7503-1370-4ch1
 23. *Technical Specifications of Radiotherapy Equipment for Cancer Treatment*. 1st ed. World Health Organization; 2021. Accessed January 19, 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240019980>
 24. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 SUPPL.). doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.040
 25. ICRU. *ICRU Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU 50)*. Vol os32.; 1999. doi:10.1093/jicru/os32.1.Report62
 26. Unkelbach J, Alber M, Bangert M, et al. Robust radiotherapy planning. *Phys Med Biol*. 2018;63(22). doi:10.1088/1361-6560/aae659
 27. SABR UK Consortium. SABR UK Consortium (2019) Stereotactic Ablative Body

Referències

- Radiation Therapy (SABR): A Resource. 2019;(January). <https://www.sabr.org.uk/wp-content/uploads/2019/04/SABRconsortium-guidelines-2019-v6.1.0.pdf>.
28. Meyer JL, ed. *IMRT, IGRT, SBRT: Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy*. 2nd ed. S. Karger AG; 2011. doi:10.1159/isbn.978-3-8055-9681-7
 29. Oelfke U, Nill S, Wilkens JJ. Physical optimization. In: *Image-Guided IMRT*. Springer Berlin Heidelberg; 2006:31-45. doi:10.1007/3-540-30356-1_4
 30. Hussein M, Heijmen BJM, Verellen D, Nisbet A. Automation in intensity modulated radiotherapy treatment planning-a review of recent innovations. *Br J Radiol*. 2018;91(1092):20180270-20180270. doi:10.1259/bjr.20180270
 31. Deasy JO. Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints. *Med Phys*. 1997;24(7):1157-1161. doi:10.1118/1.598017
 32. Breedveld S, Craft D, van Haveren R, Heijmen B. Multi-criteria optimization and decision-making in radiotherapy. *Eur J Oper Res*. 2019;277(1):1-19. doi:10.1016/j.ejor.2018.08.019
 33. Hernandez V, Hansen CR, Widesott L, et al. What is plan quality in radiotherapy? The importance of evaluating dose metrics, complexity, and robustness of treatment plans. *Radiother Oncol*. 2020;153:26-33. doi:10.1016/j.radonc.2020.09.038
 34. ICRU. *ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT)*.; 2010. doi:10.1093/jicru/10.1.Report83
 35. ICRU. *ICRU Report 91, Prescribing, Recording, and Reporting of Stereotactic Treatments with Small Photon Beams*.; 2017. doi:10.1007/s00066-018-1416-x
 36. Hernandez V, Saez J, Pasler M, Jurado-Bruggeman D, Jornet N. Comparison of complexity metrics for multi-institutional evaluations of treatment plans in radiotherapy. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2018;5:37-43. doi:10.1016/j.phro.2018.02.002
 37. Varian Medical Systems. *Eclipse Photon and Electron Algorithms Reference Guide*.; 2017.
 38. RaySearch Laboratories. *RayStation 4.5 User Manual*.; 2014.
 39. Freisleder P, Kügele M, Öllers M, et al. Recent advanced in Surface Guided Radiation Therapy. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):187. doi:10.1186/s13014-020-01629-w
 40. Brock KK. Adaptive Radiotherapy: Moving Into the Future. *Semin Radiat Oncol*. 2019;29(3):181-184. doi:10.1016/j.semradonc.2019.02.011

41. Olaciregui-Ruiz I, Beddar S, Greer P, et al. In vivo dosimetry in external beam photon radiotherapy: Requirements and future directions for research, development, and clinical practice. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2020;15:108-116. doi:10.1016/j.phro.2020.08.003
42. Law MYY, Liu B. Informatics in radiology: DICOM-RT and its utilization in radiation therapy. *Radiographics.* 2009;29(3):655-667. doi:10.1148/rg.293075172
43. ICRU. *ICRU Report 24: Determination of Absorbed Dose in a Patient Irradiated by Beams of X or Gamma Rays in Radiotherapy Procedures.*; 1976. doi:10.2214/ajr.118.4.938
44. IAEA. *Commissioning and Quality Assurance of Computerized Planning Systems for Radiation Treatment of Cancer, Technical Reports Series No 430.*; 2004.
45. Papanikolaou N, Battista J, Boyer A, et al. Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. AAPM Report No. 85, Task Group No 65 of the Radiation Therapy Committee of the American Association of Physicists in Medicine. Published online January 1, 2004.
46. *Accuracy Requirements and Uncertainties in Radiotherapy.* International Atomic Energy Agency; 2016. <https://www.iaea.org/publications/10668/accuracy-requirements-and-uncertainties-in-radiotherapy>
47. Ahnesjö A, Aspradakis MM. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys Med Biol.* 1999;44(11):R99. doi:10.1088/0031-9155/44/11/201
48. Oelkfe U, Scholz C. Dose Calculation Algorithms. In: *New Technologies in Radiation Oncology.* Springer-Verlag; 2006:187-196. doi:10.1007/3-540-29999-8_15
49. Papanikolaou N, Stathakis S. Dose-calculation algorithms in the context of inhomogeneity corrections for high energy photon beams. *Med Phys.* 2009;36(10):4765-4775. doi:10.1118/1.3213523
50. Ahnesjö A. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Med Phys.* 1988;16(4):577-592.
51. Hasenbalg F, Neuenschwander H, Mini R, Born EJ. Collapsed cone convolution and analytical anisotropic algorithm dose calculations compared to VMC++ Monte Carlo simulations in clinical cases. *Phys Med Biol.* 2007;52(13):3679-3691. doi:10.1088/0031-9155/52/13/002
52. Knöös T, Wieslander E, Cozzi L, et al. Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Phys Med Biol.* 2006;51(22):5785-5807. doi:10.1088/0031-9155/51/22/005
53. Andreo P. Monte Carlo simulations in radiotherapy dosimetry. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):121. doi:10.1186/s13014-018-1065-3

Referències

54. Bedford JL. Calculation of absorbed dose in radiotherapy by solution of the linear Boltzmann transport equations. *Phys Med Biol.* 2019;64(2):02TR01. doi:10.1088/1361-6560/aaf0e2
55. Kry SF, Feygelman V, Balter P, et al. AAPM Task Group 329: Reference dose specification for dose calculations: dose-to-water or dose-to-muscle? *Med Phys.* Published online December 28, 2019:mp.13995. doi:10.1002/mp.13995
56. Vassiliev ON, Wareing TA, Davis IM, et al. Feasibility of a Multigroup Deterministic Solution Method for 3D Radiotherapy Dose Calculations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(1):220. doi:10.1016/j.IJROBP.2008.04.057
57. Vassiliev ON, Wareing TA, McGhee J, Failla G, Salehpour MR, Mourtada F. Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams. *Phys Med Biol.* 2010;55(3):581. doi:10.1088/0031-9155/55/3/002
58. Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Cozzi L. Accuracy of Acuros XB and AAA dose calculation for small fields with reference to RapidArc[®] stereotactic treatments. *Med Phys.* 2011;38(11):6228-6237. doi:10.1118/1.3654739
59. Bush K, Gagne IM, Zavgorodni S, Ansbacher W, Beckham W. Dosimetric validation of Acuros XB with Monte Carlo methods for photon dose calculations. *Med Phys.* 2011;38(4):2208-2221. doi:10.1118/1.3567146
60. Han T, Mikell JK, Salehpour M, Mourtada F. Dosimetric comparison of Acuros XB deterministic radiation transport method with Monte Carlo and model-based convolution methods in heterogeneous media. *Med Phys.* 2011;38(5):2651-2664. doi:10.1118/1.3582690
61. Bueno M, Duch MA, Jurado-Bruggeman D, Agramunt-Chaler S, Muñoz-Montplet C. Experimental verification of Acuros XB in the presence of lung-equivalent heterogeneities. *Radiat Meas.* 2017;106. doi:10.1016/j.radmeas.2017.01.006
62. Reft C, Alecu R, Das IJ, et al. Dosimetric considerations for patients with HIP prostheses undergoing pelvic irradiation. Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 63. *Med Phys.* 2003;30(6):1162-1182. doi:10.1118/1.1565113
63. Miften M, Mihailidis D, Kry SF, et al. Management of radiotherapy patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators: A Report of the AAPM TG-203†. *Med Phys.* Published online December 1, 2019. doi:10.1002/mp.13838
64. Kry SF, Lye J, Clark CH, et al. Report dose-to-medium in clinical trials where available; a consensus from the global Harmonisation group to maximize consistency. *Radiother Oncol.* 2021;159:106-111. doi:10.1016/j.radonc.2021.03.006
65. Siebers J V., Keall PJ, Nahum AE, Mohan R. Converting absorbed dose to medium

- to absorbed dose to water for Monte Carlo based photon beam dose calculations. *Phys Med Biol.* 2000;45(4):983-995. doi:10.1088/0031-9155/45/4/313
66. Andreo P, Burns DT, Nahum AE, Seuntjens JP, Attix FH. *Fundamentals of Ionizing Radiation Dosimetry.* WILEY-VCH; 2017.
 67. Walters BRB, Kramer R, Kawrakow I. Dose to medium versus dose to water as an estimator of dose to sensitive skeletal tissue. *Phys Med Biol.* 2010;55(16):4535-4546. doi:10.1088/0031-9155/55/16/S08
 68. Andreo P. Dose to 'water-like' media or dose to tissue in MV photons radiotherapy treatment planning: still a matter of debate. *Phys Med Biol.* 2015;60(1):309-337. doi:10.1088/0031-9155/60/1/309
 69. Walters BR. Application of efficient Monte Carlo photon beam simulations to dose calculations in voxelized human phantoms. 2017;(2017). doi:https://doi.org/10.26481/dis.20171214bw
 70. Younes T, Chauvin M, Delbaere A, et al. Towards the standardization of the absorbed dose report mode in high energy photon beams. *Phys Med Biol.* 2021;66(4):045009. doi:10.1088/1361-6560/abd22c
 71. Shaw M, Lye J, Alves A, et al. Measuring the dose in bone for spine stereotactic body radiotherapy. *Phys Medica Eur J Med Phys.* 2021;84:265-273. doi:10.1016/J.EJMP.2021.03.011
 72. Gladstone DJ, Kry SF, Xiao Y, Chetty IJ. Dose Specification for NRG Radiation Therapy Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(5):1344-1345. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.03.044
 73. Chetty IJ, Curran B, Cygler JE, et al. Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Med Phys.* 2007;34(12):4818-4853. doi:10.1118/1.2795842
 74. Megias D, Phillips M, Clifton-Hadley L, et al. Dose specification for hippocampal sparing whole brain radiotherapy (HS WBRT): considerations from the UK HIPPO trial QA programme. *Br J Radiol.* 2017;90(1071):20160829. doi:10.1259/bjr.20160829
 75. Hardcastle N, Montaseri A, Lydon J, et al. Dose to medium in head and neck radiotherapy: Clinical implications for target volume metrics. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2019;11:92-97. doi:10.1016/j.phro.2019.08.005
 76. Sterpin E. Potential pitfalls of the PTV concept in dose-to-medium planning optimization. *Phys Med.* 2016;32(9):1103-1110. doi:10.1016/j.ejmp.2016.08.009
 77. Reynaert N, Crop F, Sterpin E, Kawrakow I, Palmans H. On the conversion of dose to bone to dose to water in radiotherapy treatment planning systems. *Phys*

Referències

- Imaging Radiat Oncol.* 2018;5:26-30. doi:10.1016/j.phro.2018.01.004
78. IAEA. *Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy, Technical Reports Series No. 483*; 2017. Accessed April 5, 2020. <https://www.iaea.org/publications/11075/dosimetry-of-small-static-fields-used-in-external-beam-radiotherapy>
79. Ma CM, Li J. Dose specification for radiation therapy: dose to water or dose to medium? *Phys Med Biol.* 2011;56(10):3073-3089. doi:10.1088/0031-9155/56/10/012
80. Muñoz-Montplet C, Marruecos J, Buxó M, et al. Dosimetric impact of Acuros XB dose-to-water and dose-to-medium reporting modes on VMAT planning for head and neck cancer. *Phys Medica.* 2018;55:107-115. doi:10.1016/j.ejmp.2018.10.024
81. Muñoz-Montplet C, Fuentes-Raspall R, Jurado-Bruggeman D, Agramunt-Chaler S, Onsès-Segarra A, Buxó M. Dosimetric Impact of Acuros XB Dose-to-Water and Dose-to-Medium Reporting Modes on Lung Stereotactic Body Radiation Therapy and Its Dependency on Structure Composition. *Adv Radiat Oncol.* 2021;6(4):100722. doi:10.1016/J.ADRO.2021.100722
82. Moore KL. Automated Radiotherapy Treatment Planning. *Semin Radiat Oncol.* 2019;29(3):209-218. doi:10.1016/J.SEMRADONC.2019.02.003
83. Palmer AL, Nash D, Kearton JR, Jafari SM, Muscat S. A multicentre 'end to end' dosimetry audit of motion management (4DCT-defined motion envelope) in radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2017;125(3):453-458. doi:10.1016/j.radonc.2017.09.033
84. Lehmann J, Alves A, Dunn L, et al. Dosimetric end-to-end tests in a national audit of 3D conformal radiotherapy. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2018;6:5-11. doi:10.1016/j.phro.2018.03.006
85. Lee J, Patel R, Eaton D, Clark C. PO-1025 The impact of dose to medium on the results of a national spine SBRT dosimetry audit. *Radiother Oncol.* 2019;133:S568. doi:10.1016/S0167-8140(19)31445-8
86. Panettieri V, Ball D, Chapman A, et al. Development of a multicentre automated model to reduce planning variability in radiotherapy of prostate cancer. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2019;11:34-40. doi:10.1016/j.phro.2019.07.005
87. Delbaere A, Younes T, Vieilleveigne L. On the conversion from dose-to-medium to dose-to-water in heterogeneous phantoms with Acuros XB and Monte Carlo calculations. *Phys Med Biol.* 2019;64(19):195016. doi:10.1088/1361-6560/ab3df3
88. Feng H, Shan J, Anderson JD, et al. Per-voxel constraints to minimize hot spots in linear energy transfer-guided robust optimization for base of skull head and neck cancer patients in IMPT. *Med Phys.* 2022;49(1):632-647. doi:10.1002/MP.15384

