

## Reseñas de tesis doctorales

**Diego García Pinto\***

Comité de Redacción.

En este nuevo número os traemos la sección de reseñas de tesis con cuatro trabajos que fueron defendidos a lo largo del año 2021. Son de una calidad excelente por lo que os animo a todos a que leáis la sección.

Ober Van Gómez nos presenta su trabajo en el estudio de la posibilidad de relacionar la heterogeneidad tumoral, evaluada mediante análisis de textura, de imágenes 18F-FDG-PET/CT, con parámetros metabólicos y estadificación patológica. De este modo el uso de características cuantitativas extraídas de las imágenes y que den cuenta de esta heterogeneidad tumoral, podría permitir mejorar el poder predictivo de las imágenes médicas en oncología.

El trabajo de Samuel Ruiz consistió en el desarrollo y validación de un modelo que permita describir el crecimiento de esfereoides tumorales multicelulares utilizando herramientas Monte Carlo sencillas, de este modo sería posible analizar la diferencia entre los distintos esquemas de fraccionamiento en radioterapia y a su vez, poder comparar las capacidades predictivas de modelo de crecimiento clásicos.

Guadalupe Martín nos trae la investigación desarrollada sobre un método para abordar las limitaciones relativas al algoritmo de cálculo y a la calibración del haz en los tratamientos de radioterapia del cáncer de cabeza y cuello. Con este fin, se evaluó el aumento de exactitud de la dosis resultante de emplear el algoritmo avanzado AcurosXB con respecto al Algoritmo Analítico Anisotrópico. Sus resultados permitirían optimizar el procedimiento de calibración del haz y de este modo reducir sus incertidumbres.

Por último David Sevillano nos describe el trabajo realizado cuyo objetivo es posibilitar el trato individualizado de los pacientes en dos ámbitos: Radioterapia fraccionada y Radioterapia estereotáxica corporal. Para ello han desarrollado una serie de métodos que permite aplicar distintos protocolos de colocación del paciente y de caracterización y parametrización de las curvas de respiración. Los métodos propuestos permiten reducir los procedimientos de imagen e incluir el efecto de las variaciones inter e intrafracción del movimiento tumoral debido a la respiración.

Como en número anteriores, me gustaría dar la enhorabuena a los nuevos doctores y darles las gracias por compartir con nosotros su trabajo. Somos conscientes de que no se han incluido todas las tesis defendidas en el 2021, pero haremos todo lo posible para que aparezcan en el siguiente.

Un saludo a tod@s.

\* Facultad de Medicina, UCM, (garcia.pinto@med.ucm.es)



## Heterogeneidad tumoral en imágenes PET-CT / Tumor heterogeneity in PET-CT images

**Autor:** Ober Van Gómez López

**Directores:** Joaquín López Herraiz, José Manuel Udías Moinelo

Lectura: 28/01/2021. Universidad Complutense de Madrid.

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Los más frecuentes son el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y el de mama. La heterogeneidad tumoral (HT) está implicada en el fracaso terapéutico de estos y otros tumores, con peores resultados clínicos para tumores que son más heterogéneos. Esta heterogeneidad permite delimitar subregiones tumorales con diferente comportamiento biológico, las cuales se pueden apreciar en las imágenes médicas, tal como la tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada con fluorodesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT), que usualmente usa la mera inspección visual o parámetros metabólicos semicuantitativos tales como el valor de captación estándar máximo (SUV $_{\text{máx}}$ ) o volumen tumoral metabólico; los cuales aunque tienen valor pronóstico en varios cánceres, no dan cuenta de la HT. Sin embargo, el uso de características cuantitativas extraídas de las imágenes  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT y que den cuenta de esta HT, podría permitir mejorar el poder predictivo de las imágenes médicas en oncología.

Por otro lado, una inspección visual y semicuantitativa de la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT es útil en la diferenciación entre nódulos pulmonares solitarios (NPS) malignos y benignos; reduciendo así, el número de pacientes que van a biopsias quirúrgicas innecesarias. Aquí nuevamente, el uso de características cuantitativas derivadas de la imagen podría ayudar a construir modelos con mayor capacidad de predicción; lo cual es de gran importancia clínica.

El proceso de extraer y relacionar características de imagen (CI) con variables clínicas o biológicas se denomina "Radiómica". Algunos parámetros radiómicos como la textura, se han relacionado directamente con la HT. Esta tesis investigó las relaciones entre HT, evaluada mediante análisis de textura (AT) de imágenes  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT, con parámetros metabólicos y estadificación patológica según el Joint Committee on Cancer (AJCC) en pacientes con NSCLC. También se exploró el rendimiento diagnóstico de diferentes criterios metabólicos, morfológicos y clínicos para la clasificación del NPS. Además, se usaron CI extraídas de estudios  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT de pacientes con cáncer de

mama recurrente/metastásico, para construir modelos predictivos de la respuesta a la quimioterapia; combinando varios métodos de selección de características y clasificadores de aprendizaje automático (machine learning). Para esto, se registraron variables como edad, sexo, características histopatológicas, estadio tumoral y respuesta al tratamiento. Las lesiones se segmentaron para obtener volúmenes de interés (VOI), que permitieron extraer parámetros metabolismo y texturales. En los pacientes con NSCLC se buscaron correlaciones estadísticas entre las diferentes variables. Para clasificar los NPS se utilizó una inspección visual (captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG o no) y varias combinaciones de tamaño del nódulo y SUV $_{\text{máx}}$  y se construyó un modelo predictivo de regresión logística. Las pacientes con cáncer de mama se clasificaron como respondedoras o no al tratamiento; de acuerdo con los criterios PET de respuesta en tumores sólidos (PERCIST). Los resultados del estudio mostraron que la HT en NSCLC se correlaciona con los parámetros metabólicos, y ambos a su vez, se asocian con el diámetro macroscópico del tumor y la estadificación AJCC (factor clínico pronóstico importante). Algunas características de textura no tienen una relación lineal con los parámetros metabólicos, haciéndolas más sensibles a la definición del volumen tumoral; lo que debe tenerse en cuenta antes de introducirlos en la práctica clínica. En pacientes con SPN, los métodos semicuantitativos no mejoraron la sensibilidad del análisis visual (Se = 95%), el cual tiene sin embargo una especificidad muy limitada. El modelo logístico desarrollado alcanzó el mejor rendimiento diagnóstico global (Se = 87.5% y Sp = 46.7%), este a diferencia de otros, utilizó la variable SUV $_{\text{máx}}$ , que resultó ser una variable independiente para predecir malignidad. Los modelos radiómicos pudieron predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico. De los cuales, la combinación entre el método de selección de variables LASSO\* y el clasificador de aprendizaje automático Random Forest tuvo el rendimiento predictivo más alto en la cohorte de validación (0.91 $\pm$ 0.05), aunque otras

\* Operador de Selección y Contracción Mínima Absoluta.

combinaciones también mostraron un rendimiento significativo. Esta investigación comparativa puede ser una referencia importante en la identificación de métodos de aprendizaje automático confiables y efectivos

para el pronóstico basado en radiómica en esta clase de pacientes, mostrando el gran potencial de la radiómica con PET/TC.



## Modelo computacional de esferoides tumorales multicelulares

**Autor:** Samuel Ruiz Arrebola

**Directores:** Damián Guirado Llorente, Mercedes Villalobos Torres

Lectura: 26/07/2021. Universidad de Granada.

### Propósito

El objetivo de este trabajo fue el desarrollo y validación de un modelo en red basado en agentes que describiera el crecimiento de esferoides tumorales multicelulares utilizando herramientas Monte Carlo sencillas, que también simulase la evolución de estos esferoides cuando son irradiados, y que nos permitiese analizar la diferencia entre distintos esquemas de fraccionamiento en radioterapia en diferentes situaciones, además de poder comparar las capacidades predictivas de diferentes modelos matemáticos de crecimiento clásicos.

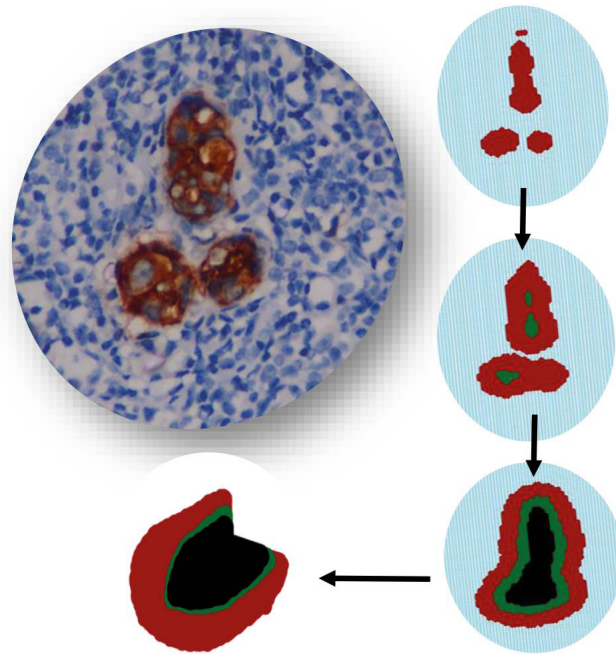
### Métodos

El modelo computacional consta de celdas situadas en los vértices de una cuadrícula cúbica. Se incluyen diferentes estados celulares (proliferativo, hipóxico y muerte celular), reglas de evolución celular gobernadas por 14 parámetros y la influencia de la distancia al medio de cultivo. Se cultivaron alrededor de 200 esferoides de la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7; parte de ellos fueron irradiados a diferentes dosis y otros fueron usados como datos de control. Los datos experimentales se utilizaron para ajustar los parámetros en el proceso de sintonización del modelo y para su validación. Como aplicación, reproducimos micro metástasis de cáncer de mama a partir de una imagen de microscopio, y las simulaciones de su evolución nos permitieron comparar su crecimiento con el de agregados tumoral del mismo número de células iniciales. Estas metástasis y agregados fueron sometidos a diferentes esquemas de fraccionamiento. Además, usamos los esferoides simulados como datos pseudo-experimentales para estudiar tanto la capacidad

predictiva como retrospectiva (ajustando a la totalidad de las curvas de crecimiento y también a parte de ellas) de los modelos clásicos de crecimiento exponencial, Gompertz, logístico, potencial y Bertalanffy.

### Resultados

Los esferoides simulados mostraron características de crecimiento y estructurales, como el tamaño de las diferentes regiones en las que se dividen (proliferativa, hipóxica y núcleo necrótico), que se corresponden con los esferoides experimentales. Además, la relación entre el radio del núcleo necrótico y el radio total del esferoide, así como el número de células, proliferativas e hipóxicas, en función del volumen, coinciden para los esferoides experimentales y simulados. La variabilidad estadística del modelo Monte Carlo no describió todo el rango de volúmenes observados para los esferoides experimentales. Suponiendo que los parámetros del modelo varían dentro de distribuciones gaussianas, se obtuvo una muestra de esferoides que sí reproducía los hallazgos experimentales. Los esferoides irradiados simulados también mostraron un crecimiento adecuado desde el día de la irradiación, imitando razonablemente el crecimiento de los esferoides experimentales. La fracción de supervivencia calculada de los esferoides simulados muestra muy buena concordancia con los datos experimentales. En las simulaciones de patrones reales de micrometástasis, hemos observado diferencias en su evolución tras someterse a diferentes esquemas de fraccionamiento, respecto a agregados únicos de igual número de células. En cuanto a los modelos clásicos, el modelo de Gompertz proporcionó los mejores ajustes para todas las curvas de crecimiento, es decir resultó ser el que tenía las mejores



**Fig. 1.** La imagen superior izquierda muestra un grupo de tres micrometástasis de una paciente con carcinoma de mama. El tamaño del grupo de micrometástasis es de 1.7 mm. El resto de imágenes muestran la simulación mediante el modelo computacional de la micrometástasis. Pueden verse tres etapas diferentes de crecimiento en imágenes 2D y una imagen 3D, imagen inferior izquierda, de las últimas etapas de crecimiento.

capacidades para describir los datos de crecimiento simulados, arrojando un mejor valor promedio de  $\chi^2$  por grado de libertad, un orden de magnitud menor que los encontrados para los otros modelos. Los modelos de Gompertz y Bertalanffy dieron una capacidad de predicción retrospectiva similar. En lo que se refiere al poder de predicción prospectivo, el modelo de Gompertz mostró, con mucho, el mejor desempeño.

## Conclusiones

El modelo desarrollado permite describir el crecimiento de esferoides tumorales multicelulares *in vitro*, incluso si son sometidos a irradiación. Reproduce muy bien la variabilidad experimental y permite aumentar el período de seguimiento con respecto a los períodos habituales en los experimentos. La flexibilidad del modelo permite variar tanto los agentes implicados (tipos de células, características del medio, etc.) como las reglas que rigen el crecimiento del esferoide. Se pueden estudiar situaciones más generales, por ejemplo, vascularización tumoral, efectos de la radioterapia sobre tumores sólidos o la validez de los modelos matemáticos de crecimiento tumoral. De todos los modelos analizados, el modelo de Gompertz muestra

el mejor poder predictivo. La flexibilidad del modelo también permite reproducir diferentes patrones de micro metástasis y tumores localizados, y someterlos a diferentes fracciones de radioterapia. Se han encontrado diferencias en el comportamiento de metástasis y agregados irradiados. Conclusiones: El modelo desarrollado permite describir el crecimiento de esferoides tumorales multicelulares *in vitro*, incluso si son sometidos a irradiación. Reproduce muy bien la variabilidad experimental y permite aumentar el período de seguimiento con respecto a los períodos habituales en los experimentos. La flexibilidad del modelo permite variar tanto los agentes implicados (tipos de células, características del medio, etc.) como las reglas que rigen el crecimiento del esferoide. Se pueden estudiar situaciones más generales, por ejemplo, vascularización tumoral, efectos de la radioterapia sobre tumores sólidos o la validez de los modelos matemáticos de crecimiento tumoral. De todos los modelos analizados, el modelo de Gompertz muestra el mejor poder predictivo. La flexibilidad del modelo también permite reproducir diferentes patrones de micro metástasis y tumores localizados, y someterlos a diferentes fracciones de radioterapia. Se han encontrado diferencias en el comportamiento de metástasis y agregados irradiados.



## Incremento de exactitud en la dosis en tratamientos de ORL mediante el algoritmo Acuros y calibración optimizada del haz sin filtro aplanador

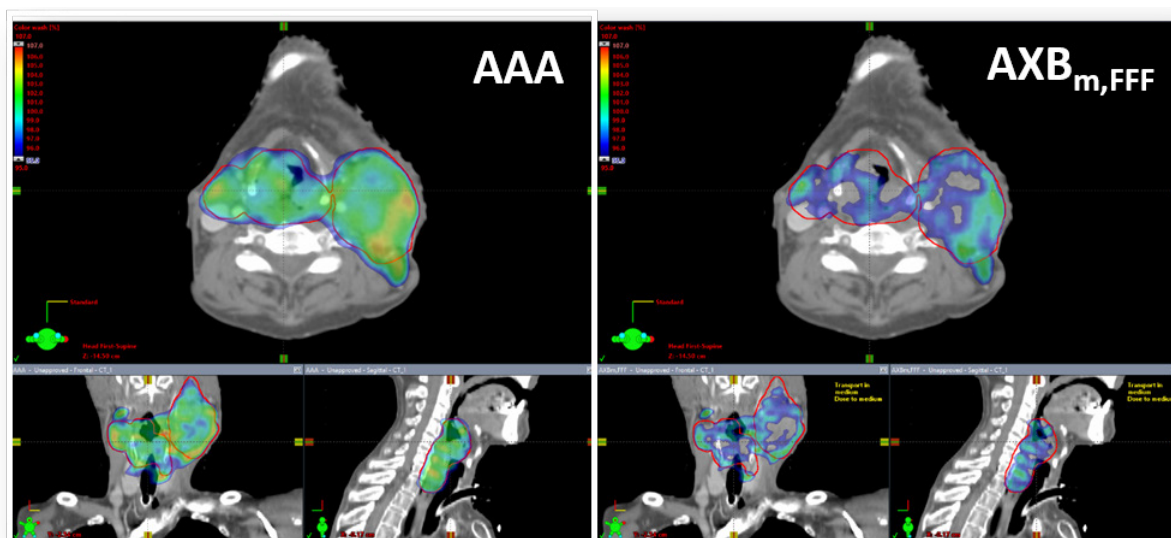
**Autor:** Guadalupe Martín Martín

**Director:** Eduardo Guibelalde del Castillo

Lectura: 20/12/2021. Universidad Computense de Madrid.

La Radioterapia Externa es un componente crucial en el tratamiento de los cánceres de la región de Cabeza y Cuello (ORL). Una de las opciones para aumentar la efectividad del tratamiento radioterápico es incrementar la exactitud de la dosis, ya que existe una relación directa entre dicho aumento y la tasa de curación de tumores en fase temprana. La mayoría de los algoritmos de cálculo de dosis actuales son incapaces de calcular con exactitud la dosis en las zonas de alta heterogeneidad presentes en esta localización. Asimismo, la introducción de tecnologías avanzadas, como la de aceleradores con haces sin filtro aplanador (FFF), puede suponer una opción superior para estos tratamientos por su capacidad de reducir el tiempo de tratamiento y la radiación de fuga en los/as pacientes. Sin embargo, la elevada tasa de dosis que producen estos haces y el perfil en forma de pico de su haz de radiación, dan lugar a un aumento de los efectos de recombinación de iones y de volumen parcial en las

cámaras de ionización, que pueden afectar la exactitud de su calibración. La presente tesis doctoral investiga un método para abordar las limitaciones relativas al algoritmo de cálculo y a la calibración del haz en los tratamientos de radioterapia del cáncer de ORL que emplean la técnica de arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) y haces sin filtro aplanador. Para este propósito se evaluó el aumento de exactitud de la dosis resultante de emplear el algoritmo avanzado AcurosXB (AXB) en lugar del Algoritmo Analítico Anisotrópico (AAA), comúnmente empleado en los tratamientos actuales, y de optimizar el procedimiento de calibración del haz a fin de reducir sus incertidumbres. Para ello se realizó un estudio retrospectivo con 20 pacientes de cáncer de ORL a los que se les aplicó el cambio de algoritmo (del AAA al AXB) y una calibración del haz FFF más robusta que la calibración de dosis estándar. Los resultados mostraron un incremento en la exactitud de la dosis en torno a un 3% y una infradosificación en



**Fig. 1.** Ejemplo ilustrativo de la reducción significativa de la cobertura tumoral por la isodosis del 95% de la dosis de prescripción al cambiar del algoritmo AAA al algoritmo AXBm y aplicar las correcciones adicionales propuestas en la calibración del haz FFF.

el tumor de hasta un 6% al aplicar dicha metodología. Se recomienda, por tanto, cambiar del algoritmo AAA al algoritmo AXB, en su modo de notificación de dosis al medio, y aplicar las correcciones adicionales propuestas para la calibración del haz FFF en los tratamientos del cáncer de ORL que empleen dicha tecnología. Esto

garantizará un incremento en la exactitud de la dosis de aproximadamente un 3%, un aumento similar de la dosis del tratamiento y una mayor fiabilidad en los ensayos clínicos en los que se basan las decisiones para futuros pacientes.



## Estudio y caracterización de las incertidumbres geométricas presentes en el proceso radioterápico. Manejo individualizado de las incertidumbres

**Autor:** David Sevillano Martínez

**Directores:** Margarita Chevalier del Río, Feliciano García Vicente

Lectura: 17/12/2021. Universidad Complutense de Madrid.

En el tratamiento radioterápico aparecen múltiples incertidumbres que limitan su precisión. Dependiendo del tipo de tratamiento y de su localización, las fuentes de incertidumbre y la manera de manejarlas diferirán.

En tratamientos convencionales es posible caracterizar la población de pacientes para obtener los márgenes necesarios entre el volumen blanco clínico (CTV en sus siglas en inglés) y el volumen blanco de planificación (PTV, en sus siglas en inglés) de cara a asegurar un correcto cubrimiento del tumor. Esta metodología realiza generalidades sobre nuestra población que implican sobreestimaciones en la cobertura obtenida.

En el caso de tumores afectados por el movimiento respiratorio, la práctica general es utilizar un volumen intermedio entre el CTV y PTV, llamado volumen blanco interno (ITV en inglés), que representa la envolvente de todas las posiciones en las que se puede encontrar el tumor.

La definición de ITV depende de la tecnología disponible, pudiendo hacerse mediante imágenes TC en fases forzadas de inspiración y espiración (TCIE) o mediante TC 4D. En el primer caso, se pueden originar errores debido al estado no natural de respiración al que se somete al paciente. En el segundo caso, las variaciones inter e intrafracción del movimiento respiratorio disminuyen su eficacia, no existiendo ningún método que permita incluir estos efectos en la definición de ITV.

Esta tesis propone métodos para la caracterización de la población de pacientes y para posibilitar el trato individualizado de los pacientes en dos ámbitos: Radioterapia fraccionada y Radioterapia estereotáxica corporal (SBRT en sus siglas en inglés).

Así, se desarrolló un método basado en estadística de Bayes que permite aplicar distintos protocolos de colocación del paciente dependiendo de su reproducibilidad en el posicionamiento. De esta manera, es posible decidir qué pacientes deben ser sometidos a correcciones diarias durante el tratamiento y en cuáles es posible aplicar un protocolo offline. Este método permite reducir los procedimientos de imagen entre un 25% y un 40% dependiendo de la localización a tratar y de los márgenes aplicados.

En el ámbito de la SBRT se realizaron dos acciones: proponer un método de definición de ITV basado en imágenes planares y presentar un método que permita caracterizar y parametrizar las curvas de respiración obtenidas. Al poder parametrizar el movimiento respiratorio, será posible incluir variaciones inter e intrafracción del movimiento respiratorio que pueden tener gran incidencia en la definición de ITV. En la primera se emplearon imágenes fluoroscópicas planares obtenidas mediante el equipo de CBCT para obtener el movimiento tumoral y se comparó con la amplitud de movimiento observada con el TCIE. Entre ambos métodos se encontraron grandes variaciones en la definición de ITV (diferencias de más de 5mm en el 49% de los pacientes).

Finalmente, se caracterizaron las curvas respiratorias obtenidas mediante imágenes planares mediante dos métodos: uno basado en funciones coseno y mediante la transformada discreta de coseno (DCT).

Esta caracterización permite incluir variabilidades del movimiento respiratorio susceptibles de ocurrir durante el tratamiento y así estimar el ITV que sería necesario para asegurar una correcta cobertura del tumor.

Se encontró que la DCT es capaz de reproducir la distribución de posiciones del tumor correctamente. Asimismo, la variabilidad de la posición base del tumor es responsable de los mayores incrementos en el ITV (40% en comparación con el 9% del que es causante la variabilidad de la amplitud). Por otro lado, estos incrementos no son uniformes a lo largo de nuestra población siendo, por tanto, muy dependientes de las características individuales de cada paciente.

En esta tesis se concluyó, por tanto, que es posible en radioterapia externa fraccionada caracterizar

a nuestra población de pacientes de manera que podamos aplicar la estrategia más apropiada a cada paciente permitiendo una gestión de los recursos más eficiente. Asimismo, se demuestra que la definición de ITV a partir de TCIE no representa correctamente el movimiento real del tumor. Por último, se ha desarrollado un método que permite, basado en datos de nuestra población, incluir el efecto de las variaciones inter e intrafracción del movimiento tumoral debido a la respiración en la definición de ITV del paciente.