

ISSN 1576-6632

revista de

# FÍSICA MÉDICA

num.  
2

vol.  
21

año  
2020

publicación oficial de la sefm  
bajo el auspicio de la efomp



**Sociedad Española  
de Física Médica**



# Aproveche toda su capacidad para administrar tratamientos de SRS de alta precisión

La tecnología de radioterapia de alta definición HyperArc™ se ha diseñado para simplificar los tratamientos más complejos, como los tratamientos de SRS no coplanares. Utiliza funciones de última generación que le permitirán tratar varias metástasis simultáneamente, así como mejorar su capacidad para tratar a más pacientes, reducir la duración de los tratamientos, aumentar el rendimiento y maximizar la eficacia.

**Más información: [Varian.com/HyperArc](http://Varian.com/HyperArc)**

Información de seguridad: La radiación puede provocar efectos secundarios y no ser adecuada para todos los tipos de cáncer.

© 2018 Varian Medical Systems, Inc. Varian y Varian Medical Systems son marcas comerciales registradas e HyperArc es una marca comercial de Varian Medical Systems, Inc.

**varian**



[www.revistadefisicamedica.es](http://www.revistadefisicamedica.es)

**Director**

José Antonio Terrón León  
*Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla*

**Editora**

Ruth Rodríguez Romero  
*Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda*

**Editores asociados**

Julio Almansa López  
*Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*

Diego García Pinto  
*Universidad Complutense de Madrid. Madrid*

Luis Isaac Ramos  
*Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona*

María Asunción Ruíz López  
*Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga*

Rodolfo Alfonso Laguardia  
*Universidad de La Habana-InSTEC. Ciudad de La Habana*

Francisco Clemente Gutierrez  
*Hospital Universitario de Toledo*

Julia Garayoa Roca  
*Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

Jesús Cortés Rodicio  
*Hospital Universitario de Álava. Vitoria*

Ignasi Méndez Carot  
*Institute of Oncology Ljubljana. Eslovenia*

**Vocal de la SEFM**

Daniel Zucca Aparicio  
*Clínica Universidad de Navarra. Madrid*

**Comisión científica**

Facundo Ballester Pallarés  
*Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear.  
Universitat de València*

Edita:



[www.auladoc.com](http://www.auladoc.com)

**Periodicidad de publicación: Semestral (mayo y noviembre)**

Suscripción individual (anual: 30 €). Suscripción instituciones (anual: 60 €).

D Legal: M-28926-2000. ISSN 1576-6632.

Copyright de los textos originales 2019. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Dirección de correo electrónico de la revista: [revistafisicamedica@crein.com](mailto:revistafisicamedica@crein.com)

**Secretaría Técnica SEFM**  
Plaza Alquería de la Culla, 4. Oficina 804  
46910 Alfafar (Valencia)  
Tel. 960 11 06 54  
e-mail: [secretaria@sefm.es](mailto:secretaria@sefm.es)



# Junta Directiva de la SEFM

## Presidente

Damián Guirado Llorente

## Vicepresidenta

Mercè Beltrán Vilagrasa

## Secretaria

Naiara Fuentemilla Urio

## Tesorera

Teresa García Martínez

## Vocales

Daniel Zucca Aparicio

Manuel Vilches Pacheco

Ana María Tornero López

## Comisión deontológica e institucional

### Presidenta

Françoise Lliso Valverde  
*francoiselliso@gmail.com*

Bonifacio Tobarra González  
Feliciano García Vicente  
José Luis Carrasco Rodríguez  
José Antonio Miñano Herrero  
José Manuel de la Vega Fernández

## Comisión Científica

### Presidente

Facundo Ballester Pallarés  
*facundo.ballester@uv.es*

Manuel Buades Forner  
Pablo Carrasco de Fez  
María Amor Duch Guillen  
Faustino Gómez Rodríguez  
Núria Jornet Sala  
Antonio Miguel Lallena Rojo  
Josep María Martí Climent  
Carlos Montes Fuentes  
Juan José Morant Echevarne  
César Rodríguez Rodríguez  
*Consultor:* Antonio Brosed Serreta  
José Pérez Calatayud

## Comisión de Docencia

### Presidenta

Cristina Picón Olmos  
*comision\_docencia@sefm.es*

Esther Angulo Paín  
Rafael Colmenares Fernández  
Breixo Carmelo Portas Ferradás  
Antonio Otal Palacín  
Mercè Beltrán Vilagrasa

## Representantes

### Miembros de IOMP

Mercè Beltrán Vilagrasa, *Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona*  
Ana María Tornero López, *Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria*

### Delegados de EFOMP

Antonio López Medina, *Hospital do Meixoeiro. Vigo*  
Luis Brualla González, *Hospital General Universitario de Valencia*  
Rafael Colmenares Fernández, *Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

### Miembro de IHE

Julio Almansa López, *Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*

### Representantes en ESTRO

Sergio Lozares Cordero, *Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*  
Àngel Forner Forner (Suplente), *Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida*

### Representante en el Colegio Oficial de Físicos

María Luisa Chapel Gómez, *Hospital Universitario de Toledo*



SIEMENS

---

---



## Small cells don't have to lead to big problems.

Siemens answers help doctors detect diseases earlier, saving costs and extending lives.

When diseases are caught early, they make less of an impact on everyone. That's because a large majority of today's healthcare costs go toward treating the late stages of diseases like cancer and heart disease. With Siemens advanced diagnostic technology, doctors

can accurately identify these killers earlier. So patients get the treatment they need sooner. Which helps save lives and cuts costs. Wherever there are tough health-care questions, we're answering them.

[siemens.com/answers](https://www.siemens.com/answers)

# VersaHD.

## Powered by high definition dynamic radiosurgery.

Versa HD™ with Monaco® gives you the clinical flexibility of high definition dynamic radiosurgery (HDRS) and conventional RT in a single platform. HDRS means you can deliver stereotactic treatments within standard RT time slots, regardless of anatomy or complexity. And, with advanced image guidance tools and up to 5x less transmission to non-targeted regions, you have assurance of end-to-end precision.

Discover how Versa HD can help you meet operational efficiencies while achieving better outcomes for patients.

[elekta.com/VersaHD](http://elekta.com/VersaHD)



Focus where it matters.

4513 371 1539 03.17

 Elekta

# Grupos de trabajo SEFM

## 1. Radioterapia adaptativa

<b>Coordinador</b>	Rafael García Mollá <i>Hospital General Universitario de Valencia</i>
<b>Miembros del grupo</b>	Françoise Lliso Valverde, <i>Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia</i> Jorge Bonaque, <i>Consortio Hospitalario Provincial de Castellón</i> María Carrasco, <i>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla</i> Patricia Sánchez Rubio, <i>Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda</i>

## 2. Radioterapia guiada por superficie

<b>Coordinador</b>	Benigno Barbés Fernández <i>IMED Hospitales. Murcia</i>
<b>Miembros del grupo</b>	Iago González Vecín, <i>Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria</i> Miguel Ángel de la Casa de Julián, <i>Hospital Universitario HM Sanchinarro. Madrid</i> Olivia Jordi Ollero, <i>Institut Català d'Oncologia (ICO). Barcelona</i> Ruth Rodríguez Romero, <i>Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda</i> Víctor Díaz Pascual, <i>Clínica Universidad de Navarra. Pamplona</i> Daniel Zucca Aparicio, <i>Clínica Universidad de Navarra. Madrid</i>

## 3. Infografías

<b>Coordinador</b>	Fernando Caudepón <i>Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona</i> Esther Angulo Paín <i>Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz</i>
<b>Miembros del grupo</b>	Hugo Pérez García, <i>Hospital Universitario Quirón Salud. Madrid</i> Agustín Santos Serra, <i>Consortio Hospitalario Provincial de Castellón</i>

## 4. Control de calidad de aceleradores lineales de uso médico

<b>Coordinadora</b>	Françoise Lliso Valverde <i>Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia</i>
<b>Miembros</b>	Miguel Martínez Albaladejo, <i>Royal Stoke University Hospital (NHS). Stoke on Trent, UK</i> Jaime Pérez-Alija, <i>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona</i> José Carlos Ramírez Ros, <i>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada</i> Ricardo Abdón Tortosa Olivar, <i>IMED Hospitales. Elche</i> Eva Ambroa Rey, <i>Consorti Sanitari de Terrassa. Barcelona</i> Pedro Almendral Manzano, <i>Hospital Universitario de Badajoz</i> Carlos Luis Ferrer Gracia, <i>Hospital Universitario La Paz. Madrid</i>

## 5. Control de calidad de sistemas de planificación de tratamiento

<b>Coordinador</b>	Alejandro García Romero, <i>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza</i>
<b>Miembros</b>	Francisco Clemente Gutiérrez, <i>Hospital Universitario de Toledo</i> Víctor Hernández Masgrau, <i>Hospital Sant Joan de Reus. Tarragona</i> Antonio Teijeiro García, <i>Hospital do Meixoeiro. Vigo</i> Daniel Morera Cano, <i>Instituto Oncológico. Red Asistencial Juaneda. Palma de Mallorca</i> Montserrat Baeza Trujillo, <i>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla</i> Mónica Ortiz Seidel, <i>Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla</i>

## 6. Evaluación y seguimiento del control de calidad en medicina nuclear (en colaboración con: SEPR, SEMNiM)

<b>Coordinador</b>	Carlos Montes Fuentes <i>Hospital Universitario de Salamanca</i>
<b>Miembros</b>	David Álvarez Llorente, <i>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo</i> Cristina González Ruiz, <i>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid</i> Josep María Martí Climent, <i>Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona</i> José Antonio Terrón León, <i>Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla</i> Aurora Vicedo González, <i>Hospital General Universitario. Valencia</i>

## 7. Tomosíntesis en mama (en colaboración con: SEPR, SEDIM)

<b>Coordinadora</b>	Margarita Chevalier del Rio <i>Departamento de Radiología. Universidad Complutense de Madrid</i>
<b>Miembros (por parte de la SEFM)</b>	Manuel Buades Forner, <i>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia</i> María Luisa Chapel Gómez, <i>Hospital Universitario de Toledo</i> Oliver Díaz Montesdeoca, <i>Departamento de Visión por Computador y Robótica. Universidad de Girona</i> Julia Garayoa Roca, <i>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid</i> Santiago Miquélez Alonso, <i>Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona</i> Teresa Montserrat Fuertes, <i>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo</i>

## 8. Pruebas de aceptación de equipos de diagnóstico por la imagen (en colaboración con: FENIN, SEPR, SERAM)

<b>Miembros (por parte de la SEFM)</b>	Rosa Gilarranz López, <i>Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid</i> Fernando Sierra Díaz, <i>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid</i> José Luis Carrasco Rodríguez, <i>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga</i>
--	--

## 9. Interrupción de tratamientos (en colaboración con: SEOR)

<b>Miembros (por parte de la SEFM)</b>	Gustavo Pozo, <i>Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid</i> José de la Vega, <i>Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada</i>
--	--

## 10. Foro sanitario conjunto CSN – SEFM - SEPR

<b>Miembros (por parte de la SEFM)</b>	Damián Guirado Llorente, <i>Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada</i> Mercè Beltrán Vilagrassa, <i>Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona</i> Daniel Zucca Aparicio, <i>Clínica Universidad de Navarra. Madrid</i>
--	--



# Índice

---

<b>Editorial</b>	<b>9</b>
<b>Artículos científicos</b>	
Diseño de un modelo para la estimación de la dosis recibida por los colectivos cercanos a los pacientes sometidos a tratamiento de restos de Ca. de tiroides con $I^{131}$ <i>Juan Miguel Granado Olmedo, Cristina González Ruiz, Juan Miguel Becerro Morgado, Álvaro Soza Marañón</i>	<b>11</b>
Estudio de la emisión de radiación de frenado mediante simulaciones mixtas con el código Monte Carlo PENELOPE <i>Pedro Antonio García Higuera, Salvador García Pareja, Francisco Javier Casado Villalón</i>	<b>21</b>
Análisis dosimétrico de las incertidumbres derivadas del movimiento y las variaciones de densidad evaluadas con Radioterapia Guiada por la Imagen en Radioterapia Esterotáxica de pulmón <i>José Bea Gilabert, José Domingo Lago Martín, Enrique López Muñoz, Verónica González Vidal, Paola Antonini Bolumburu, Miguel Ángel Berenguer Francés, Luis María Larrea Rabassa</i>	<b>31</b>
Corrección de atenuación en equipos PET-RM. Comparación de métodos mediante simulación Monte Carlo <i>José Pablo Cabello García, Roser Sala-Llonch, Raúl Tudela Fernández, Domènec Ros Puig, Javier Pavía Segura, Aida Niñerola Baizán</i>	<b>43</b>
Validación de un algoritmo de obtención de biomarcadores de imágenes dinámicas de perfusión en tomografía computarizada <i>Félix Navarro Guirado, José A Martín-Viera Cueto, Mar Roca Sogorb, Ángel Alberich Bayarri</i>	<b>53</b>
<b>Reseñas de tesis doctorales</b>	<b>67</b>
<b>Revisión de artículos</b>	<b>71</b>

# Colección FUNDAMENTOS DE FÍSICA MÉDICA

¡YA ESTÁ COMPLETA!

## Objetivos de la colección:

01

Cubrir gran parte del programa teórico de formación de la especialidad, lide RFH.

02

Uniformizar los conocimientos teóricos de base para todos los especialistas en formación.

03

Armonizar el léxico y la terminología en el ámbito de la Física Médica.



En su conjunto, los diez libros van dirigidos a especialistas en formación en la especialidad de RFH, (fundamentalmente los residentes de primero y segundo año de la especialidad), así como a titulados superiores que quieran adquirir o mejorar sus conocimientos en el área de la Física Médica.

Por medio de esta colección, se pretende además, difundir el contenido de nuestros cursos entre todos los profesionales de la Física Médica de habla hispana que deseen acercarse a nuestros textos y tener a su disposición un libro de consulta en español.

[www.auladoc.com](http://www.auladoc.com)

Información y pedidos en:



+34 5428282



[info@auladoc.com](mailto:info@auladoc.com)



Madrid

# Editorial

Nos encontramos nuevamente con nuestros lectores en el mes de Noviembre que, habitualmente, todos afrontamos con la ilusión de un merecido descanso a final de año en el que nos reunimos con amigos y familiares. El 2020 nos ha traído situaciones inesperadas que parece que nos van a acompañar en estas fechas tan especiales, y lo habitual no sabemos si será posible. Todos debemos comprender y respetar las medidas que se están tomando para preservar la salud de todos, y mucho más nosotros que nos dedicamos a la Física Médica y, por tanto, somos profesionales de la salud, como nos recuerda el lema con el que este año se ha celebrado el Día Internacional de la Física Médica. Confiamos en que todos, de una manera u otra, hayáis celebrado este, nuestro día, para dar a conocer nuestra labor, claramente diferenciada de la de otros profesionales de la salud. Este trabajo de difusión es importante para el avance de la profesión y es fundamental que aprovechemos estas ocasiones para realizarlo y manifestar nuestras señas de identidad y nuestra contribución en el ámbito de la salud. En este punto, nos gustaría unirnos en el recuerdo de algunos compañeros que contribuyeron de manera importante al desarrollo de la profesión y de los que hemos tenido noticia que nos han ido dejando en los últimos meses, Gregorio Hernández, Dolores Linero, Luis Ángel López Losada y Virginia Solana. Quienes tuvimos la suerte de conocerlos a todos o algunos de ellos, sabemos la importancia que han tenido también en la formación de muchos de nosotros, siendo ejemplo y modelo a seguir, gracias.

Volviendo a la publicación que abrimos con esta editorial, podríamos decir que es un reflejo fiel de la importancia de la labor que desempeñamos y que esta no se detenga, ya que, en la situación de presión de estos últimos meses, la producción científica no se ha visto mermada y

presentamos 5 trabajos de áreas variadas que, unido a las habituales secciones de reseñas de tesis y revisión de artículos componen un número bastante extenso e interesante.

Iniciamos la revista con un trabajo que aborda el problema de la dosis que pueden recibir las personas cercanas a pacientes con tratamiento metabólico con I-131. Este es uno de los problemas que plantea el alta de estos pacientes, y este trabajo ofrece un modelo para valorar esta situación, comparándolo con modelos de consenso previos. Esta herramienta puede ser de utilidad para un problema que encontramos a diario en la práctica clínica.

La siguiente contribución, que podríamos encuadrar en el ámbito de la investigación, presenta un estudio sobre la caracterización de la radiación de frenado de los haces de rayos X empleando el método de Monte Carlo. Este estudio incide en la importancia que tiene la selección de parámetros de simulación para obtener un resultado adecuado y que las simulaciones reproduzcan los resultados experimentales y, por tanto, sean fiables.

En el área de la radioterapia, los siguientes autores abordan una técnica actual en este campo como es la SBRT en tratamientos de pulmón y guiados por imagen. El trabajo analiza la incertidumbre dosimétrica por el movimiento y las variaciones de densidad, dos parámetros de importancia en este tipo de tratamientos.

Ya en el campo de la Medicina Nuclear, otros compañeros proponen una revisión de las correcciones de atenuación en equipos PET-RM a partir de comparaciones de métodos mediante Monte Carlo. Este artículo nos acerca a uno de los medios diagnósticos más actuales a través de uno de los factores fundamentales que hay que definir para disponer de una imagen diagnóstica de calidad.

La última contribución, que podría incluirse en la categoría de investigación aplicada a la imagen diagnóstica, nos acerca a la determinación de la caracterización fisiológica de tejidos a partir de imágenes de TC mediante la validación de algoritmos que permiten obtener esos biomarcadores. Un trabajo muy interesante que ofrece nuevas posibilidades en el uso de la imagen radiológica.

Las secciones de reseñas de tesis y revisión de artículos completan un contenido amplio y que confiamos que sea de vuestro interés a la vez que esperamos que la situación que estamos viviendo nos sirva como aliciente para seguir trabajando en aras de una mejor salud para todos.

# Diseño de un modelo para la estimación de la dosis recibida por los colectivos cercanos a los pacientes sometidos a tratamiento de restos de Ca. de tiroides con $I^{131}$

## Design of a model for the estimation of the ambient equivalent dose received by the closest groups to the patients undergoing treatment of remains of thyroid Ca. with $^{131}I$

Juan Miguel Granado Olmedo, Cristina González Ruiz, Juan Miguel Becerro Morgado, Álvaro Soza Marañón

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C. Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

Fecha de Recepción: 28/01/2020 - Fecha de Aceptación: 03/08/2020

El estudio trata de estimar adecuadamente la dosis equivalente ambiental recibida por los colectivos más cercanos al paciente, una vez éste dispone del alta radiológica y clínica.

En primer lugar, se modela un patrón de vida diaria del paciente con su entorno más cercano fijando una tasa de dosis de  $40 \mu\text{Sv/h}$  como valor máximo medido a 1 metro para proporcionarle al paciente el alta radiológica.

En segundo lugar, se formula una ecuación de ajuste que nos proporcione la evolución de la tasa con la distancia. Tras medir a 45 pacientes a las distancias entre 0.4 y 2 metros se obtiene  $R^2 \geq 0.98$  para el 75.55% de los casos además de cometer un error menor que al utilizar la ecuación del documento del Foro sobre protección radiológica en un 93.33% de los casos.

Al simular los modelos, se observa que las modas de las distribuciones no superan las restricciones de dosis, a saber, 3 y 15 mSv por tratamiento para acompañantes menores y mayores de 60 años respectivamente

Por último, se obtiene un tiempo de eliminación experimental del medicamento siendo menor que el dado en el documento del foro disminuyendo las modas entre la mitad y la décima parte.

**Palabras clave:** Tiempo efectivo de eliminación, tasa de dosis equivalente ambiental, restricción de dosis, recomendaciones post-tratamiento.

The aim is to make an adequate estimate of the ambient equivalent dose received by the groups closest to the patient, once the patient has the radiological and clinical discharge.

As a first step, a patient's daily life pattern with its closest environment has been modelled. A maximum dose rate of  $40 \mu\text{Sv/h}$  at 1 meter has been set to give the patient the radiological discharge.

Secondly, a fitting equation that gives us the evolution of the dose rate with distance has been formulated. How the function fits to the experimental points after measuring 45 patients at the distances between 0.4 and 2 meters was verified obtaining  $R^2 \geq 0.98$  for 75.55% of the cases. Besides, a smaller error is made than using the equation of the Radiological Protection in the Healthcare Environment in 93.33% of cases.

When models are simulated, modes of the dose distributions do not exceed the dose restriction, namely, 3 mSv per treatment when partner is under 60 years old and 15 mSv when companion is over 60 years old.

Finally, an experimental elimination time is obtained, being this less than the given in the Forum document, reducing the mode of distributions between a half and one tenth.

**Key words:** Effective elimination time, ambient equivalent dose rate, dose restriction, post-therapy recommendations.

\*Correspondencia: granadoolmedo@hotmail.com

<https://doi.org/10.37004/sefm/2020.21.2.001>

## Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la enfermedad endocrina de diagnóstico más habitual (98%),<sup>1</sup> aunque es un tumor poco frecuente al representar un porcentaje muy pequeño del total de cánceres detectados a nivel mundial (< 1.5%). Las expectativas del paciente, tras un tratamiento adecuado, son excelentes alcanzando tasas de supervivencia del 97% a los 5 años.<sup>2</sup>

La opción terapéutica más habitual es la extirpación quirúrgica de la glándula tiroides (tiroidectomía), combinada con la terapia metabólica, administrando <sup>131</sup>I transcurridas 4-12 semanas desde la cirugía.<sup>3</sup> La finalidad de este segundo tratamiento es eliminar cualquier resto tiroideo. Esta segunda fase del tratamiento se realiza en el entorno hospitalario, con una actividad prescrita según criterio clínico, proporcionando al paciente una cápsula de NaI por vía oral.

La utilidad terapéutica es debida a la emisión beta del <sup>131</sup>I,<sup>2</sup> con energía de 606 KeV, al decaer a <sup>131</sup>Xe. Éste se encuentra en estado metaestable y se desexcita con la emisión de radiación gamma con energía 364 KeV.<sup>1,4</sup> La emisión de radiación gamma además del porcentaje de eliminación del radionúclido a través de la orina son las razones para tener que tomar medidas de protección radiológica tras la administración del radionucleido en la terapia metabólica.<sup>5</sup> Por ello, se ingresa al paciente en una habitación blindada con el WC conectado a un depósito especialmente preparado para recoger los excrementos en un área adecuada, lo que permite, además de la recogida controlada de la mayor parte del isótopo radiactivo eliminado por el paciente, la minimización de la exposición de los diferentes colectivos con riesgo de irradiación, particularmente el del personal sanitario y el del entorno más próximo al paciente.

Este último colectivo es el que presenta interés para nuestro trabajo, que pretende estudiar la dosis recibida por los acompañantes como consecuencia de la radiación emitida por el radioisótopo residual en el paciente tras el alta clínica, posterior al alta radiológica, en condiciones establecidas por consulta bibliográfica, tomando como referencia el documento del Foro sobre protección radiológica en el medio sanitario (CSN/SEPR/SEFM), en las que se clasifican en función de la edad del sujeto susceptible de ser irradiado. El alta radiológica se consigue cuando el paciente cumple las condiciones establecidas en el protocolo, cuya referencia es el documento del Foro.

Para menores de 60 años se restringe a 3 mSv por tratamiento, mientras que, si la edad del acompañante es superior a 60 años, las condiciones son menos restrictivas, estableciéndose la restricción en 15 mSv por tratamiento.

## Material y métodos

En el estudio se incluyen 414 pacientes diagnosticados de CDT y sometidos, tras la tiroidectomía, a un tratamiento metabólico con <sup>131</sup>I, con diferentes actividades: 74 pacientes (17.87%) recibieron 1110 Mbq (30 mCi), 16 (3.87%) recibieron 2775 Mbq (75 mCi), 202 (48.79%) recibieron 3700 Mbq (100 mCi), 24 (5.8%) recibieron 4625 Mbq (125 mCi), 1 (0.24%) recibió 4810 Mbq (130 mCi), 84 (20.29%) recibieron 5550 Mbq (150 mCi), 9 (2.17%) recibieron 6475 Mbq (175 mCi) y 4 (0.97%) recibieron 7400 Mbq (200 mCi).

Tras la ingestión de la medicación, con el paciente hospitalizado en régimen de aislamiento en una habitación adaptada, se toman medidas de la tasa de dosis equivalente ambiental a las distancias establecidas (0.4 y 1 metro), en condiciones reproducibles, proporcionando el alta radiológica cuando este valor sea inferior a 40  $\mu$ Sv/h a una distancia de 1 metro a la altura torácica.

La medida se realiza utilizando una mesa móvil de 88.5 cm de altura. El paciente se coloca en bipedestación mirando hacia el medidor. La pared más cercana al paciente se encuentra tras él a una distancia de 0.75 metros. La pared más cercana al instrumento de medida se encuentra a 1.25 metros. La altura de la habitación es de 2.5 metros.

Una vez cumplida la condición anterior, y con la certeza de que el paciente puede cumplir con las recomendaciones dadas por el Servicio de Dosimetría y Radioprotección, este recibe un documento de alta radiológica donde se detallan las recomendaciones y actuaciones que debe seguir durante el periodo de tiempo indicado (días) una vez se encuentre en su entorno habitual. Esta información se proporciona también de manera verbal para dar la posibilidad de resolver dudas y, posteriormente, el médico podrá proporcionar el alta médica, en caso de considerarlo oportuno.

El documento entregado consta de dos partes, una de recomendaciones generales y otra en la que se especifica el periodo de tiempo de seguimiento de las mismas, ajustado a las condiciones sociales particulares del individuo, detallando en caso necesario, los 3 puntos de mayor importancia: convivencia con menores, interacciones con la pareja y comportamiento en el entorno laboral, particularizado en los casos más restrictivos (trabajo con niños o manipulación de alimentos).

El número de días de recomendaciones generales según el valor medido de tasa de dosis equivalente ambiental a 1 metro del paciente puede consultarse en el Anexo 3.B. del documento del Foro.

En los cálculos elaborados, en Matlab R2018, para determinar la dosis que pudieran recibir los entornos cercanos de los pacientes tras el tratamiento, se consideran los días de restricción incluidos en el documento del foro para los casos más desfavorables (interacción con el acompañante) durante las 1000 horas siguientes a la salida del centro hospitalario.

Dentro de ello, se han particularizado dos modelos:

- **Modelo 1:** *Pacientes en situación de empleo activo.*

Se considera que ni el acompañante ni el paciente trabajan durante los días posteriores a la salida del hospital indicados en las recomendaciones generales, pero que, finalizado el periodo de restricción, se reincorporan a su actividad laboral. Resulta determinante indicar que la finalización del periodo de restricciones siempre es el viernes a las 23:59 horas. Esto es debido a que finalizar el periodo de restricción antes del fin de semana será el caso más desfavorable ya que durante el fin de semana el acompañante se encontrará un mayor número de horas a distancias cercanas del paciente. Cuando se le está proporcionando el alta radiológica al paciente, siempre se le indica que retome su vida normal al inicio del día siguiente en que termina el periodo de restricción. Según el modelo, se ha tomado las 11:00 horas del sábado, por lo que se da el margen de esa noche como tiempo de cautela para el inicio de la vida normal. El modelo considera que todos los pacientes finalizan su baja laboral al terminar las restricciones dadas en el alta radiológica por lo que la reincorporación al trabajo se produce el lunes a las 08:00 horas.

- **Modelo 2:** *Pacientes sin empleo.*

Se considera que ni acompañante ni paciente realizan actividades laborales fuera del entorno cercano. Al igual que en el modelo antes descrito, la finalización del periodo de recomendaciones termina el viernes a las 23:59 horas y reinicia la vida normal el sábado a las 11:00 horas.

La importancia de presentar un horario en la simulación del modelo de vida diaria del paciente en su interacción con el acompañante se debe a la disminución de la tasa de dosis equivalente ambiental con el tiempo.

Todas las simulaciones comienzan con el inicio de las restricciones para el paciente siendo a las 14:00 horas del día del alta radiológica (independientemente de la hora exacta de salida de los pacientes del hospital durante ese día). La tasa de dosis equivalente ambiental se mide una o dos horas antes del momento en

que comienzan las restricciones para el paciente. Sin embargo, en los modelos se utiliza dicha tasa sin realizar la corrección por decaimiento ya que la variación es pequeña en comparación con el valor medido y nos encontraríamos en un caso más desfavorable.

Las medidas de la tasa de dosis equivalente ambiental se realizan con un instrumento portátil de medida de radiación mediante cámara de ionización presurizada de la marca Victoreen (modelo 451P-DE-SI-RYR NS 4427 fabricado por Fluke Biomedical). Su volumen sensible es de 230 cm<sup>3</sup>, y tiene un error en la medida  $\leq 10\%$  y un factor de calibración emitido mediante laboratorio secundario en certificado P4170/LMRI/GP/2521 (24 de febrero de 2017) aplicado en los cálculos.

Para los dos modelos, durante las recomendaciones, el paciente dormirá solo, por tanto, se considera que la radiación que recibe el acompañante durante las horas de sueño es cero. Salvo en las horas de las comidas en las que el paciente y el acompañante comen juntos, una hora durante el almuerzo y otra hora durante la cena, se mantendrán a una distancia variable entre 2 y 10 metros. En los modelos, durante las comidas, tomando una mesa rectangular estándar para comer dos personas como referencia, dependiendo de las posiciones elegidas por el paciente y el acompañante para sentarse en la mesa, las distancias que pueden existir entre ambos son de 0.9, 1.1 o 0.65 metros con probabilidades asociadas del 50%, 25% y 25% respectivamente. Una vez hayan finalizado los días de recomendaciones, el paciente podrá dormir con su acompañante considerando una distancia constante de 0.4 m. Las horas de sueño son diferentes dependiendo del modelo y de si hablamos de fin de semana o día laboral. En común a ambos modelos, ambos duermen los fines de semana 11 horas seguidas. En el modelo 1, los días entre semana uno de los dos trabaja en horario de mañana, por lo que las horas que coinciden de sueño son de 8 horas. En el modelo 2, de lunes a viernes ambos duermen juntos 10 horas.

En total se han realizado 8 tipos de simulaciones distintas, en función de las distancias mantenidas por el paciente y acompañante más cercano. Cada rango de éstas tendrá un valor diferente de distancia mínima entre paciente y acompañante, pudiendo ser 0.2, 0.4, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 m. La máxima distancia entre ambos será fija con valor de 10 m. La variación del espacio entre paciente y acompañante viene dada por la generación aleatoria de un número contenido en el rango de distancias de interés. Se calcula la tasa de dosis equivalente ambiental para un tiempo  $t$ , siendo durante  $t$  y  $t + 1$  horas la dosis ambiental que recibirá el acompañante. Debido a la arbitrariedad presente en la interacción de estas dos personas, se decidió por escoger una distribución de números que tienen la misma probabilidad.

Cada rango se simula por separado, obteniendo la distribución de dosis para cada uno de ellos. Sin embargo cuando se haga el estudio de la dosis equivalente ambiental recibida por el acompañante más cercano, se tomará el caso más desfavorable correspondiente al rango de valores comprendido entre 0.2 y 10 metros.

Es importante conocer la edad del acompañante del paciente. De este parámetro dependerá el número de días que el paciente deberá mantener las recomendaciones dadas en el alta radiológica teniéndolo que especificar en los modelos de simulación. Según las tablas del documento del Foro, si el acompañante es mayor de 60 años, ambos podrán hacer vida normal desde el momento del alta radiológica. Por el contrario si el acompañante es menor de 60 años, el número de días dependerá de la tasa de dosis equivalente ambiental medida a 1 metro del paciente.

Los datos disponibles en el momento del alta del paciente son valores de tasa de dosis equivalente ambiental a dos distancias fijas (0.4 y 1 metro), por lo que necesitamos elaborar una predicción del comportamiento de esta magnitud con su variable de mayor interés, la distancia.

El modelo más simple es considerar la fuente puntual y aceptar el decrecimiento de la tasa de dosis equivalente ambiental con el inverso del cuadrado de la distancia. Esta aproximación es poco precisa y solo se cumple a grandes distancias, cuando las dimensio-

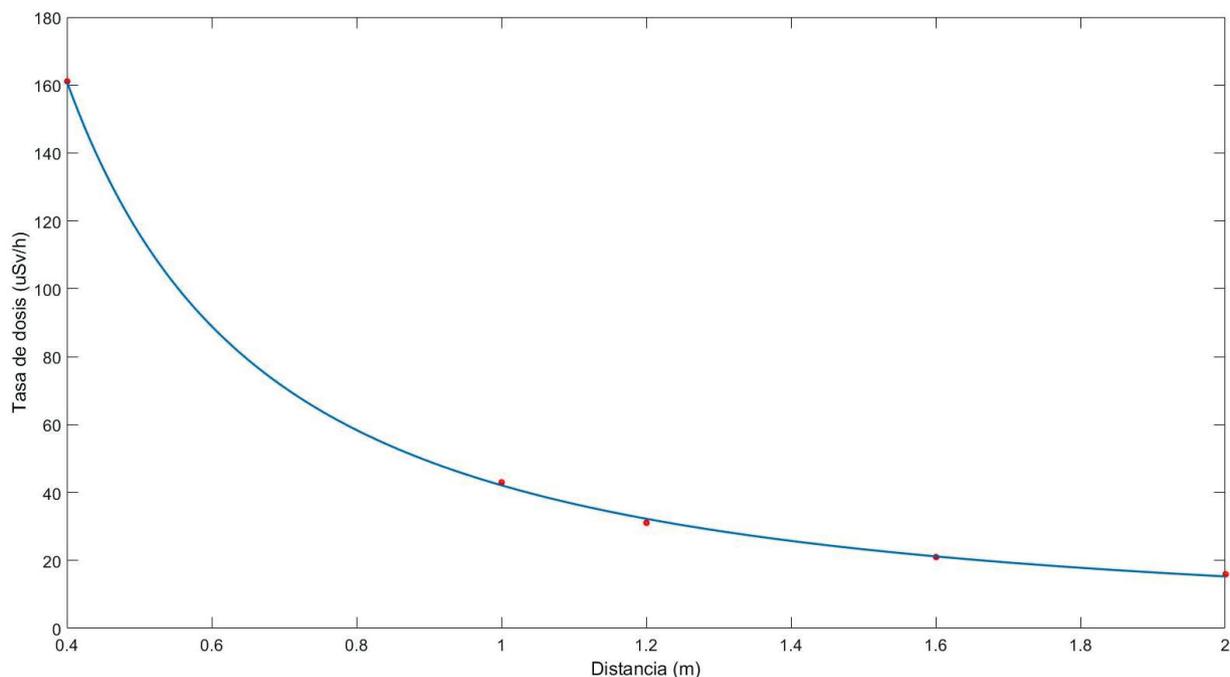
nes de la fuente son despreciables con respecto a la distancia de medida.

Por su parte, el documento del Foro propone una ecuación para un mejor ajuste relacionando la tasa de dosis equivalente ambiental con el inverso de la distancia elevado a 1.5 para distancias inferiores a 3 metros del paciente.

Si utilizamos la ecuación propuesta por el documento del foro, se produce una mejoría en el ajuste del comportamiento de la tasa con la distancia comparado con el modelo del inverso del cuadrado de la distancia. Sin embargo, pese a la mejoría proporcionada por la última ecuación, en este trabajo se presenta otra, basada en datos empíricos, cuyo comportamiento se adapta mejor a los puntos experimentales.

Buscaremos una ecuación de ajuste válida para cualquier punto de interés. Para establecerla, se realizan medidas para otras distancias (0.4, 1, 1.2, 1.6 y 2 metros) con la intención de observar cómo se modifica la tasa de dosis equivalente ambiental con la distancia al paciente. Si representamos la tasa de dosis equivalente ambiental frente a la distancia al paciente en los puntos anteriores se observa en la fig. 1 el buen ajuste a una función potencia.

Por tanto, se propone una función potencia general tal y como se presenta en la ecuación (1) que nos permita relacionar la tasa de dosis equivalente ambiental en  $\mu\text{Sv/h}$ ,  $g(x)$ , a una distancia del paciente en metros,  $x$ .



**Fig. 1.** Tasa de dosis equivalente ambiental frente a la distancia, para un paciente.

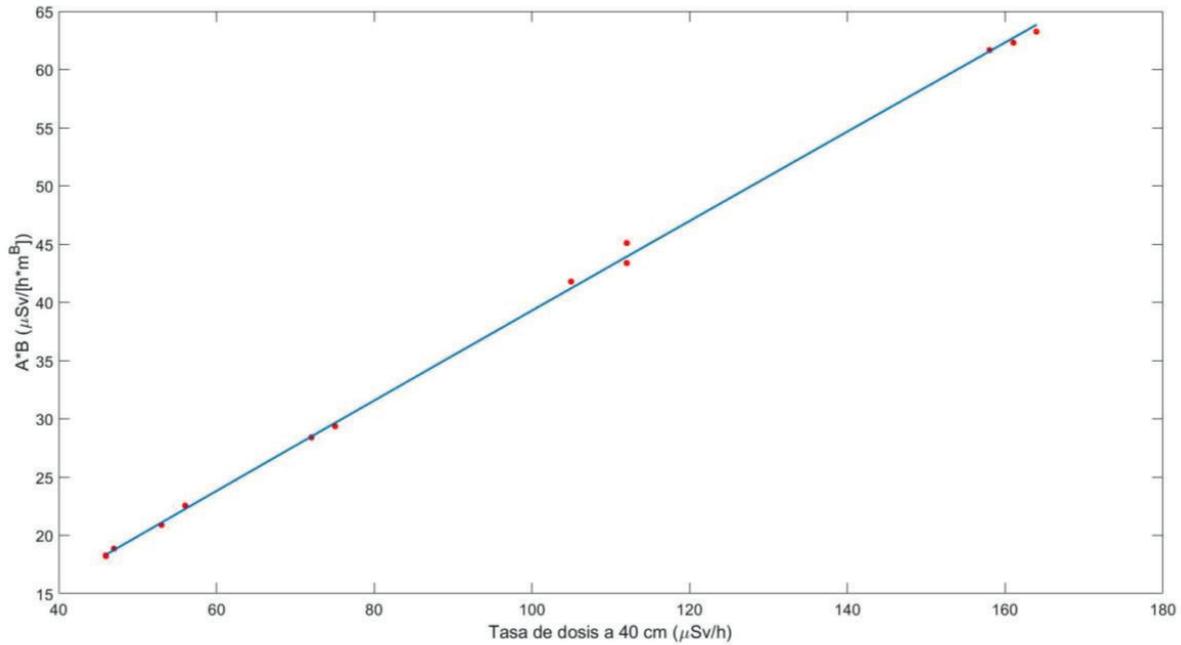


Fig. 2. Producto  $A \cdot B$  frente a la tasa de dosis equivalente ambiental medida a 0.4 metros del paciente.

$$g(x) = A \cdot x^B \tag{1}$$

Se toman 13 pacientes para, mediante los puntos de tasa de dosis equivalente ambiental tomados a las distancias anteriores, poder escribir la ecuación (1) en función de parámetros conocidos, como son las tasas de dosis a 0.4 y 1 metro del paciente. Se representa el producto  $A \cdot B$  frente a la tasa de dosis equivalente ambiental a 0.4 metros tal y como se muestra en la fig. 2. De ella se obtiene la ecuación (2).

$$A \cdot B = 0.4289 \cdot (\dot{D}_{0.4})^{0.981} \tag{2}$$

donde  $\dot{D}_{0.4}$  es la tasa de dosis equivalente ambiental medida a 0.4 metros del paciente.

Si ahora representamos el parámetro  $B$  frente al cociente de las tasas de dosis equivalente medidas a 0.4 y 1 metro se obtiene lo representado en la fig. 3. De ella se obtiene la ecuación (3).

donde  $\dot{D}_1$  es la tasa de dosis equivalente ambiental medida a 1 metro del paciente.

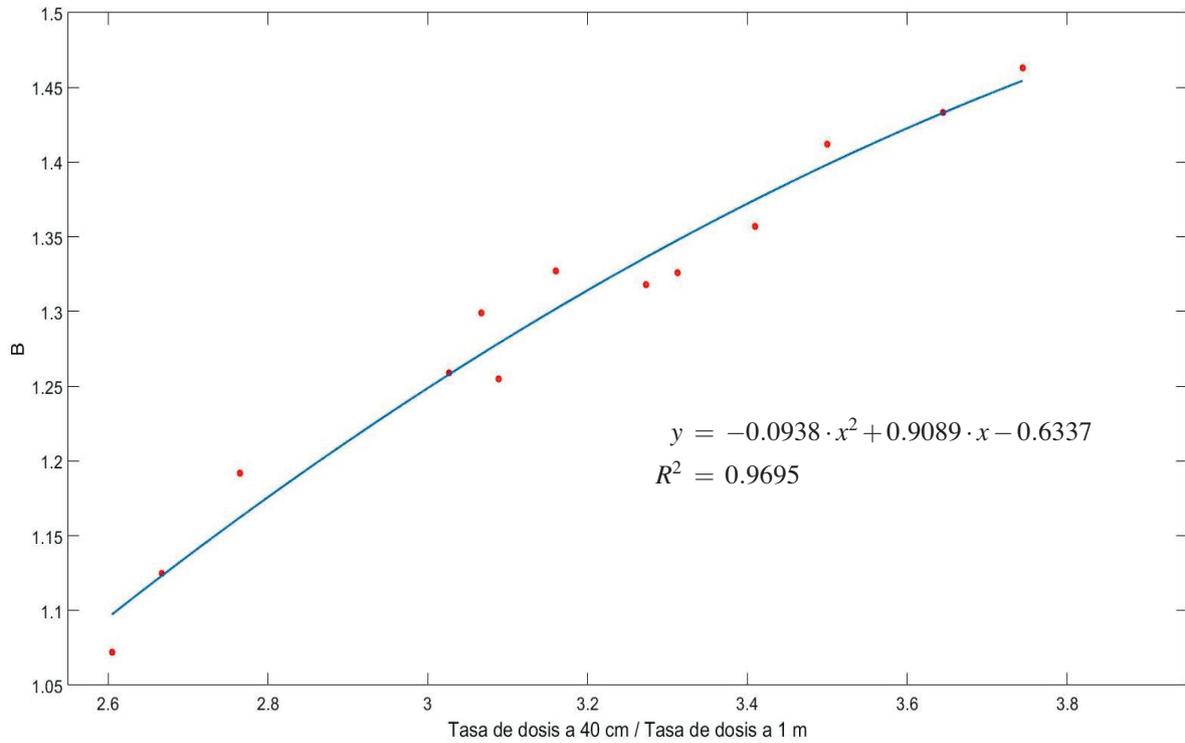
$$B = -0.0938 \cdot \left(\frac{\dot{D}_{0.4}}{\dot{D}_1}\right)^2 + 0.9089 \cdot \left(\frac{\dot{D}_{0.4}}{\dot{D}_1}\right) - 0.6337 \tag{3}$$

Una vez hemos obtenido la ecuación que nos va a predecir el comportamiento de la tasa de dosis equivalente ambiental con la distancia, se realizan las simulaciones para la estimación de la dosis equivalente ambiental recibida de acuerdo a los modelos de convivencia antes definidos.

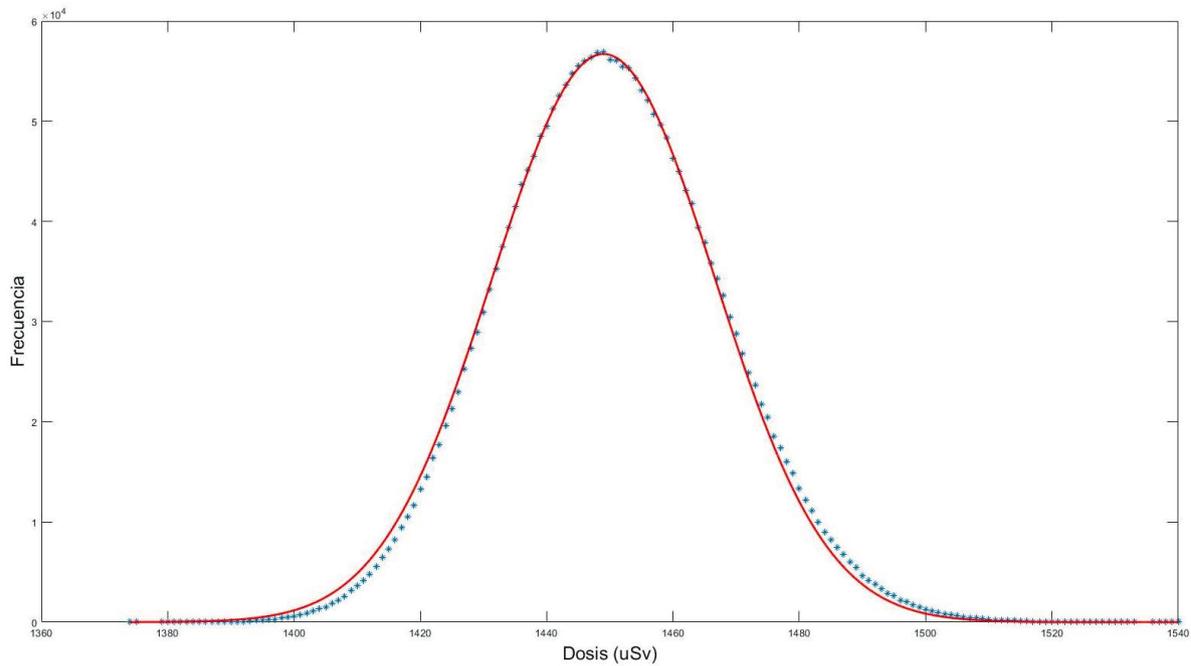
Para la simulación de las 1000 horas de vida siguientes al alta, el proceso se repite  $2.5 \cdot 10^6$  veces, obteniendo una distribución de dosis recibida por el acompañante. Los periodos efectivos de eliminación utilizados son los propuestos por el documento base de la bibliografía,<sup>2</sup> 3 días en pacientes ablativos y 5 para pacientes con metástasis. La simulación puede ajustarse a una distribución gaussiana de forma satisfactoria, ya que los coeficientes de ajuste son cercanos a 1 para el intervalo de distancias  $X - 10$  metros, siendo  $X$  variable 1, 2, 3, 4, 5 y 6 metros en todos los casos y modelos barajados tal como se presenta en la fig. 4.

El coeficiente de ajuste disminuye cuando se trata de distancias más cercanas de 1 metro (0.2 y 0.4 metros), estando los coeficientes ligeramente más alejados de la unidad. Estas distribuciones de dosis se aproximan mejor a la ecuación (4), que se corresponde con una función de Gumbel,<sup>6</sup> tal y como se muestra en la fig. 5 ( $R^2 \approx 1$ ).

$$\beta(x) = A \cdot e^{-\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)} \cdot e^{-e^{-\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)}} \tag{4}$$



**Fig. 3.** Parámetro  $B$  frente al cociente de tasas de dosis medidas a 0.4 y 1 metro del paciente.



**Fig. 4.** Ajuste a una curva gaussiana de la distribución de dosis equivalente ambiental recibida por el acompañante para el caso de un paciente ablativo con acompañante menor de 60 años según el modelo 2. Distancias entre paciente y acompañante: 1 a 10 metros.

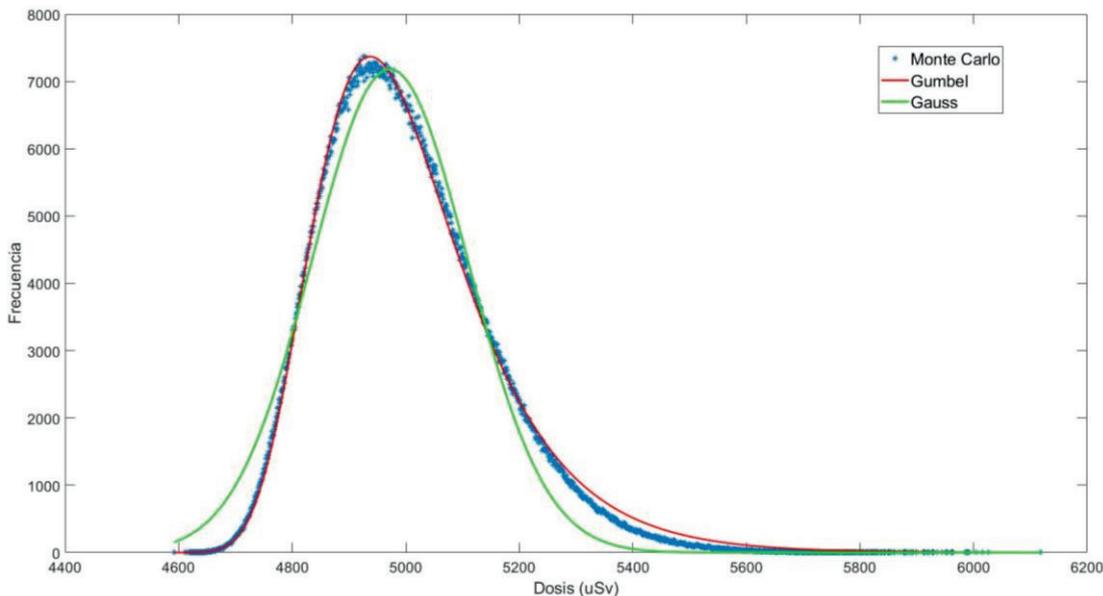


Fig. 5. Comparación entre el ajuste a la distribución de Gauss y Gumbel.

Tabla 1. Ajuste de las distribuciones de dosis a Gauss y Gumbel en función del rango de distancias entre paciente y acompañante.

Rango de distancias (m)	R <sup>2</sup> Gauss	Desviación estándar Gauss σ <sub>Gauss</sub>	R <sup>2</sup> Gumbel	Desviación estándar Gumbel σ <sub>Gumbel</sub>
0.2-10	0.983	0.008	0.995	0.004
0.4-10	0.995	0.003	0.984	0.005

En la tabla 1, se presentan los ajustes de las distribuciones de dosis equivalente ambiental obtenidas.

### Resultados y discusión

Si tomamos como referencia la medida de tasa de dosis equivalente ambiental a 0.4 m del paciente y aplicamos el modelo del inverso del cuadrado de la distancia, se deduce de los casos analizados que la medida experimental es del orden del doble de la pronosticada por el modelo por lo que este se descarta.

Haciendo uso de las ecuaciones (2) y (3), la ecuación (1) se puede escribir:

$$g(x) = \left[ \frac{0.4289}{\beta} \cdot (\dot{D}_{0.4})^{0.981} \right] \cdot x^{-\beta} \tag{5}$$

donde  $\beta = -0.0938 \cdot \left( \frac{\dot{D}_{0.4}}{\dot{D}_1} \right)^2 + 0.9089 \cdot \frac{\dot{D}_{0.4}}{\dot{D}_1} - 0.6337$ .

Se introducen dos nuevos parámetros,  $\delta$  y  $\omega$ , que harán pasar la ecuación (5) por el punto de medida a 1 metro del paciente, y reajustar el comportamiento de la función para mejorar el ajuste a los puntos experimentales. Se definen como:

$$\delta = \frac{\dot{D}_1}{g(1)} \tag{6}$$

Si  $\delta < 1 \rightarrow \omega = \frac{1}{\delta}$  (7)

Si  $\delta > 1 \rightarrow \omega = \delta$

Por tanto, la ecuación corregida con los parámetros anteriores que permite relacionar la tasa de dosis equivalente ambiental con la distancia al paciente será:

$$\lambda(x) = \left[ \delta \cdot \frac{0.4289}{\beta} \cdot (\dot{D}_{0.4})^{0.981} \right] \cdot x^{-\beta \cdot \omega^3} \tag{8}$$

**Tabla 2.** Media, máximo y mínimo de los errores porcentuales al comparar las medidas experimentales a 1.2, 1.6 y 2 metros del paciente con los pronosticados por las ecuaciones  $f(x)$  y  $\lambda(x)$ .

	Media	Máximo	Mínimo
Distancia: 1.2 m			
$f(x)$	20.26	58.21	1.10
$\lambda(x)$	4.74	20.20	0.18
Distancia: 1.6 m			
$f(x)$	22.04	55.36	6.86
$\lambda(x)$	7.18	66.67	0.19
Distancia: 2 m			
$f(x)$	21.87	57.81	2.89
$\lambda(x)$	8.31	87.58	0.11

Una vez se construyó la ecuación (8), para su comprobación, se volvieron a medir otros 45 pacientes a las distancias de 0.4, 1, 1.2, 1.6, 2 metros. El ajuste de las medidas es  $R^2 \geq 0.98$  para el 75.55% de los casos. En todos estos casos, la ecuación (8) presenta mejor ajuste que la del documento del Foro. Por tanto, este modelo es más adecuado que el propuesto por el documento de referencia.

En la tabla 2 se presentan la media, máximo y mínimo de los errores porcentuales cometidos por las ecuaciones  $f(x)$  y  $\lambda(x)$  al comparar los valores dados por las dos funciones y los datos obtenidos experimentalmente.

Comparando las tasas de dosis medidas con las que pronostican la ecuación (8) y la ecuación del documento del foro,  $f(x)$ , se observa que en 42 de los 45 casos (93.33%) el error cometido con la ecuación (8) es menor. Además, en el 84.4%, el error cometido con la ecuación (8) es menor del 10%.

Una vez hemos obtenido la ecuación que nos va a predecir el comportamiento de la tasa de dosis equivalente ambiental con la distancia, se realizan las simulaciones para la estimación de la dosis equivalente ambiental recibida de acuerdo a los modelos de convivencia antes definidos.

En los ajustes a las distribuciones de Gauss y Gumbel, existe un valor de dosis cuya frecuencia es la mayor (moda). En la tabla 3 se muestran los valores extremos y medios de los valores de la moda dependiendo de si el acompañante o el paciente trabajan o no, modelos 1 y 2 respectivamente, y si el acompañante es mayor o menor de 60 años recopilados para todos los rangos de distancias vistos hasta el momento.

De la tabla 3, se deduce que las modas de las distribuciones de dosis recibidas por el acompañante no superan las restricciones de dosis establecidas en el documento del Foro. Sin embargo, si nos fijamos en

**Tabla 3.** Valores máximos, mínimos y promedios de las modas.

	Máximo (mSv)	Mínimo (mSv)	Promedio (mSv)
Con trabajo mayor de 60 años	10.777	1.045	4.130
Con trabajo menor de 60 años	2.470	0.381	1.671
Sin trabajo mayor de 60 años	12.304	1.176	4.628
Sin trabajo menor de 60 años	2.802	0.424	1.866

las fig. 4 y fig. 5, se observa que las distribuciones presentan una cola de altas dosis pudiéndose dar el caso de que en ciertos casos superen el valor de restricción. De los 414 pacientes simulados, en 17 de ellos existe una probabilidad máxima de un 3.89% de superar la restricción permitiendo un rango de interacción entre el paciente y el acompañante de 0.2 a 10 metros. Si restringimos este rango de 0.4 a 10 metros, tan solo en 3 pacientes es posible superar la restricción, con una probabilidad máxima de un 0.048%.

Cuando los pacientes permanecieron ingresados más de 24 horas, se tomaron 61 medidas en pacientes ablativos y 19 en pacientes metastásicos que permitieron conocer la evolución de la tasa de dosis equivalente ambiental en los días siguientes (distanciadas aproximadamente 24 horas) pudiendo estimar un periodo efectivo de eliminación particularizado, que se presenta en la tabla 4.

Esta estimación del periodo efectivo de eliminación, también se realizó con 5 de los pacientes sometidos a terapia, tomando medidas de las tasas cuando el paciente vuelve a consulta para realizarle una gammagrafía para observar la distribución del radionucleido. Se obtuvo una tasa de dosis equivalente ambiental media de  $1.9 \mu\text{Sv/h}$  [5.6 – 0.5]. El tiempo efectivo de eliminación medio fue de 33.1 horas [48.6 – 21.6].

Atendiendo al valor máximo obtenido para el tiempo efectivo de eliminación de la tabla 4, se pueden comparar las modas de las distribuciones de dosis recibida

**Tabla 4.** Máximo, mínimo, media de los tiempos efectivos de eliminación reales de los pacientes durante el tiempo de ingreso.

	Máximo (horas)	Mínimo (horas)	Media (horas)
Ablación	31.13	3.17	17.03
Metástasis	34.26	9.90	18.72

por los acompañantes del paciente utilizando este valor experimental con la derivada del cálculo realizado con el tiempo teórico. Los resultados obtenidos arrojan una diferencia notable. Para el caso de pacientes ablativos cuyos acompañantes son menores de 60 años, el valor experimental es entre 3 y 4 veces menor. Para pacientes ablativos con acompañantes mayores de 60 años la diferencia es 2 veces menor. Para pacientes metastásicos con acompañantes menores de 60 años, el valor experimental es 10 veces menor, mientras que si el acompañante es mayor de 60 años el valor experimental es entre 3 y 4 veces menor.

Como era previsible, se aprecia una notable diferencia entre los valores teóricos pronosticados y los obtenidos experimentalmente, debido fundamentalmente a que el modelo seguido en el documento bibliográfico considera tiempos de eliminación muy conservadores, acercándose el periodo efectivo de eliminación al periodo físico del radionucleido.

Esta diferencia es debida principalmente a la rápida eliminación del radiofármaco ya que solo hay captación en los restos tiroideos que quedan en el paciente después de la tiroidectomía.

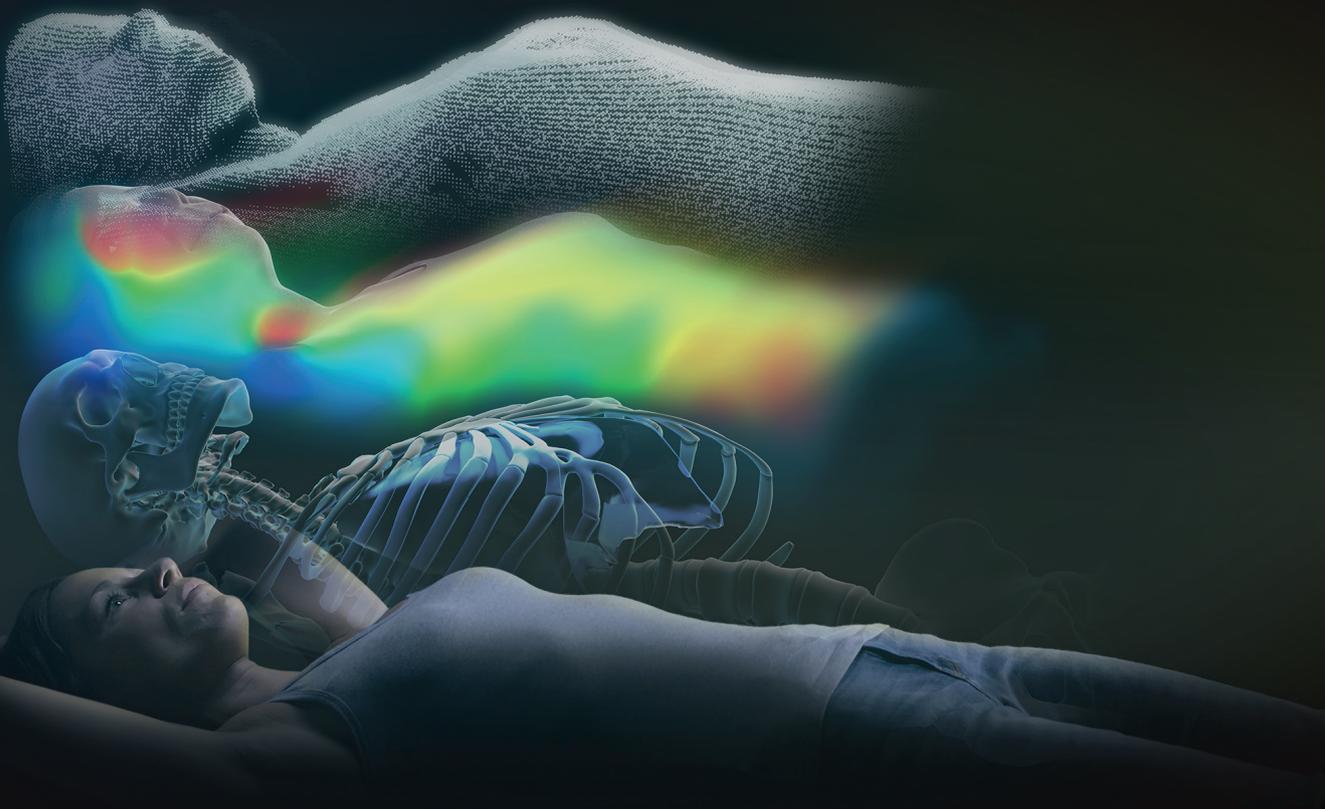
## Conclusiones

De acuerdo con lo presentado, la ecuación propuesta consigue la mejora de la predicción del comportamiento de la tasa de dosis equivalente ambiental a cualquier distancia inferior a 2 metros. Además, se ajusta más a las condiciones de fuente extensa a cortas distancias y fuente puntual a distancias grandes para las condiciones de vida del paciente durante el periodo de restricciones.

Los resultados de dosis obtenidos, aplicando las restricciones durante el periodo establecido, quedan alejados de los valores límite de dosis establecidos para los diferentes grupos en función de edad y características, ya que se comprueba experimentalmente que el periodo de eliminación dado por el documento del foro y usado para calcular el periodo de restricciones es mayor al obtenido tras medir a los pacientes.

## Referencias

1. Ramírez-Garzón YT, Ávila O, Medina LA, Gamboa-deBuen I, Rodríguez-Laguna A, Buenfil AE et al. Measurement of radiation exposure in relatives of thyroid cancer patients treated with <sup>131</sup>I. *Health Phys* 2014;107(5):410-416.
2. Criterios de alta de pacientes y medidas para la protección radiológica del público después de tratamientos metabólicos con I-131. Foro sobre protección radiológica en el medio sanitario. Consejo de Seguridad Nuclear, Sociedad Española de Protección Radiológica y Sociedad Española de Física Médica, 2011.
3. Kochovska MZ, Jokic VS, Majstor V, Dugonjic S. Estimated dose to family members of patients treated with radioiodine. *Radiat Prot Dosimetry* 2017;174(2):250-254.
4. Al-jubeh W, Shaheen A, Zalloum O. Radioiodine I-131 for diagnosing and treatment of thyroid diseases. Comunicación personal 2012.
5. Uslu-Beşli L, Demir M, Yeyin N, Çavdar I. Radiation dose of caregivers could be reduced in thyroid carcinoma patients requiring high dose of radioactive iodine: A case report. *Iran J Nucl Med* 2016;24(2):144-146.
6. Gorgoso-Varela JJ, Rojo-Alboreca A. Use of Gumbel and Weibull functions to model extreme values of diameter distributions in forest stands. *Ann For Sci* 2014;71:744-750.



# EXACTRAC DYNAMIC\*

A New Dimension of Patient Positioning & Monitoring

Learn how the next generation of ExacTrac is streamlining radiotherapy treatments for a broad range of clinical workflows at [brainlab.com/exactrac](https://brainlab.com/exactrac).

# Estudio de la emisión de radiación de frenado mediante simulaciones mixtas con el código Monte Carlo PENELOPE

## Study of the Bremsstrahlung emission through mixed simulations with Monte Carlo code PENELOPE

**Pedro Antonio García Higuera, Salvador García Pareja, Francisco Javier Casado Villalón**

Hospital Universitario Regional de Málaga Avda. Carlos Haya- 29010 Málaga.

**Fecha de Recepción: 03/03/2020 - Fecha de Aceptación: 09/07/2020**

El método Monte Carlo permite la descripción precisa de las propiedades de la radiación de frenado, la cual se emplea en medicina para radiodiagnóstico o radioterapia. El código PENELOPE descansa en la implementación de historias condensadas para el transporte de partículas cargadas y permite al usuario adaptar el grado de detalle de las simulaciones mediante los parámetros de simulación. La variación de estos parámetros puede afectar a las distribuciones de partículas obtenidas al simular radiación de frenado producida en blancos gruesos.

En este trabajo se analizan las diferencias entre simulaciones con distinto grado de detalle mediante la reproducción con PENELOPE de experimentos publicados de producción de radiación de frenado con electrones de alta y baja energía. Para ello se varían los parámetros de simulación  $C_1$  y  $C_2$  hasta alcanzar un valor a partir del cual los resultados de las simulaciones son estadísticamente equivalentes.

Se ha observado que una inadecuada elección de los parámetros de simulación conlleva una reproducción inexacta de las características del haz de frenado. Se necesita mayor grado de detalle para simular electrones de alta energía en un material de alto número atómico que para electrones de baja energía en un material de bajo número atómico.

**Palabras clave:** *Bremsstrahlung*, simulaciones mixtas, Monte Carlo, PENELOPE.

The Monte Carlo method allows the accurate description of the properties of a *bremsstrahlung* radiation, which is used in medicine for radiodiagnosis or radiotherapy. PENELOPE code is based on the condensed histories implementation for charged particles transport mechanics and allows the user to adapt the simulation detail through simulation parameters  $C_1$  and  $C_2$ . The variation of these parameters can affect the particle distributions obtained simulating *bremsstrahlung* beams from thick targets.

In this work has been analyzed the differences between simulations with different values of simulation parameters through reproduction with PENELOPE of published experiments of *bremsstrahlung* production with high and low energy electrons. Simulation parameters  $C_1$  and  $C_2$  have been varied until reaching a value from which the simulations results are equivalent within the statistical uncertainty considered.

The use of large simulation parameters values for condensed simulation of electrons in *bremsstrahlung* production conducts to particles fluence deviations from experimental published results, especially on the central axis. More detailed simulation within the target is needed with high energy electrons in a high atomic number material than low energy electrons in a low atomic number material.

**Key words:** *Bremsstrahlung*, mixed simulations, Monte Carlo, PENELOPE.

\*Correspondencia: pantonio.garcia.sspa@juntadeandalucia.es

<https://doi.org/10.37004/sefm/2020.21.2.002>

## Introducción

La radiación de frenado (o *bremsstrahlung*) se compone de rayos X generados por la desaceleración de partículas cargadas en materia. Su aplicación en medicina comprende un amplio rango de energías, desde las decenas de keV en radiodiagnóstico hasta los MeV en terapia. En este ámbito, los rayos X se producen al frenar electrones acelerados en blancos gruesos metálicos. La descripción pormenorizada tanto del espectro energético como de la distribución angular de los fotones de frenado permite cálculos precisos en la dosis recibida por el paciente, y representa una descripción rigurosa de la calidad del haz de radiación.

El código de transporte de partículas PENELOPE<sup>1</sup> es un conjunto de programas y subrutinas escritos en FORTRAN 90 que emplean el método Monte Carlo (MC) para modelar el transporte acoplado de fotones, electrones y positrones en un rango energético que abarca desde unas centenas de eV hasta 1 GeV.

Una simulación se denomina detallada cuando se reproducen todas y cada una de las interacciones de una partícula hasta que es absorbida. Debido al gran número de interacciones que una partícula cargada puede llegar a experimentar antes de ser absorbida, los códigos MC de propósito general descansan en la implementación de técnicas de historias condensadas para el transporte de partículas cargadas empleando teorías de dispersión múltiple. Estas técnicas consisten en resumir un gran número de eventos blandos en un único evento artificial entre dos eventos duros, lo que permite reducir el tiempo de simulación.

A medio camino entre las simulaciones detalladas y las puramente condensadas se encuentran las simulaciones mixtas. El código PENELOPE posibilita la modificación del grado de detalle de las simulaciones en el transporte de electrones y positrones mediante el ajuste por parte del usuario de los parámetros de simulación.

Las ventajas de las simulaciones mixtas sobre las completamente condensadas es que ofrecen una mayor precisión en la simulación de partículas cargadas, especialmente en las cercanías de separación entre medios. Al disminuir el valor de los parámetros de simulación mixta, aumenta el grado de detalle de la simulación pero también el tiempo necesario para simular cada historia.

Algunos autores<sup>2,3</sup> han demostrado que al simular radiación de frenado producida en blancos gruesos la elección de los parámetros de simulación puede afectar a los resultados obtenidos. Otros autores<sup>4,5</sup> han evaluado la influencia de la energía inicial del haz de electrones y el número atómico ( $Z$ ) del blanco en la exactitud de las propiedades de un haz de radiación de frenado caracterizado por MC.

El objetivo de este trabajo es estudiar la dependencia de los resultados obtenidos en las simulaciones con los parámetros de simulación mixta. Se va a reducir el valor de estos parámetros hasta que los resultados de las simulaciones sean estadísticamente equivalentes. Estos resultados van a ser cotejados con datos experimentales publicados. Para evaluar el efecto del número atómico y la energía del haz se van a reproducir dos experimentos: el primero de un haz de electrones de 15 MeV impactando en un blanco de plomo (Pb) y un segundo de electrones de 200 keV en un blanco de aluminio (Al).

## Materiales y métodos

### PENELOPE

Las simulaciones han sido realizadas con la versión 2014 del programa en un equipo con el sistema operativo Windows 10 de 64 bits y una CPU Intel(R) Core (TM) i7-7700HQ de 2.8 GHz.

PENELOPE ha sido validado en la reproducción de espectros de fotones de *bremsstrahlung* por Salvat et al.<sup>6</sup> La sección eficaz diferencial de *bremsstrahlung* se obtiene de datos publicados.<sup>7,8</sup> La modelización de la distribución angular de los fotones generados está basada en un ajuste semi-empírico que para electrones con una energía menor a 500 keV emplea la función de ajuste de onda parcial de Kissel et al.<sup>9</sup> y para electrones de energía superior es aproximada por una distribución dipolar clásica. Las colisiones inelásticas individuales de las partículas cargadas se describen con los datos de sección eficaz diferencial publicados en el ICRU Report No. 77.<sup>10</sup> Una descripción más detallada de los modelos empleados puede ser encontrada en el manual del programa.<sup>11</sup>

Los parámetros de simulación mixta que tienen dependencia en el grado de detalle de la simulación son  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $W_{cc}$  y  $W_{cr}$ .

- $C_1$  determina el ángulo de corte  $\theta_c$  utilizado para clasificar los eventos elásticos en duros o blandos. Sus valores pueden variar entre 0.2 (simulación condensada) y 0.0 (simulación completamente detallada).
- $C_2$  es la fracción de energía máxima perdida en un único paso. Sus valores pueden variar entre 0.2 y 0.0.
- $W_{cc}$  es el valor de corte para pérdidas energéticas en colisiones inelásticas. Las interacciones con pérdidas energéticas menores a  $W_{cc}$  se consideran interacciones blandas.

- $W_{cr}$  es el valor de corte para emisión de *bremsstrahlung*. Las interacciones que producen emisiones de fotones con energías menores a  $W_{cr}$  se consideran interacciones blandas.

En los dos experimentos reproducidos se van a realizar diferentes simulaciones mixtas que progresivamente se van aproximando a una simulación completamente detallada mediante la reducción de los parámetros de simulación mixta  $C_1$  y  $C_2$  de manera que en cada simulación  $C_1 = C_2$  tal y como se recomienda en el manual del programa.

Las incertidumbres en los resultados de las simulaciones se representan con un factor de cobertura  $k = 2$  considerando sólo incertidumbres estadísticas.

La variación de tiempo que se produce al disminuir el valor de los parámetros de simulación mixta se va a evaluar con el concepto de eficiencia<sup>11</sup>  $\epsilon$ :

$$\epsilon = \left(\frac{\bar{x}}{s_{\bar{x}}}\right)^2 \cdot \left(\frac{1}{T}\right) \tag{1}$$

donde  $\bar{x}$  es el valor medio de la distribución de valores,  $s_{\bar{x}}$  es la varianza asociada a  $\bar{x}$  y  $T$  el tiempo de simulación.

### Experimento 1: Electrones de 15 MeV en plomo

El primero de los experimentos reproducidos es el realizado por Faddegon et al.<sup>12-13</sup> en un acelerador lineal Vickers del National Research Council of Canada.

En el experimento se emplea un haz de electrones de 0.35 cm de diámetro con una incidencia normal a una ventana de titanio, para posteriormente acceder, atravesando una cavidad de aire y un monitor de transmisión de corriente (MTC), a un blanco grueso donde se va a producir la práctica totalidad de la radiación de frenado. Se ha empleado una ventana de acero inoxidable (AI) tras el MTC en las medidas de ángulos pequeños, comprendidos entre 0° y 10° inclusive. Para ángulos grandes, comprendidos entre 30° y 90°, la ventana de AI no se ha empleado (fig. 1).

Los fotones generados son detectados por un cristal centelleador de 20 x 25 cm<sup>2</sup> de NaI. El detector se encuentra a una distancia de 318-361 cm desde la cara superior del blanco ubicado en el eje central de un colimador de Pb de 2.4 cm de diámetro y 20 cm de espesor.

En los resultados obtenidos se han realizado correcciones por la atenuación producida por el aire que se encuentra entre el blanco y el detector, por el efecto del colimador de plomo, apilamiento de pulsos, respuesta y eficiencia del detector.

Los resultados experimentales se muestran para la fluencia (1/m<sup>2</sup>) en función del ángulo en unidades de número de partículas normalizado por el área del detector (m<sup>2</sup>) y número de partículas lanzadas al blanco. Para los espectros se emplea la fluencia energética (1/m<sup>2</sup>) en unidades de energía (MeV) normalizada por el área del detector (m<sup>2</sup>), ancho de energía de la banda de medida (MeV) y número de partículas lanzadas al blanco.

Faddegon et al.<sup>13</sup> presentan unas incertidumbres en la fluencia del 5% en el eje del haz y de hasta un

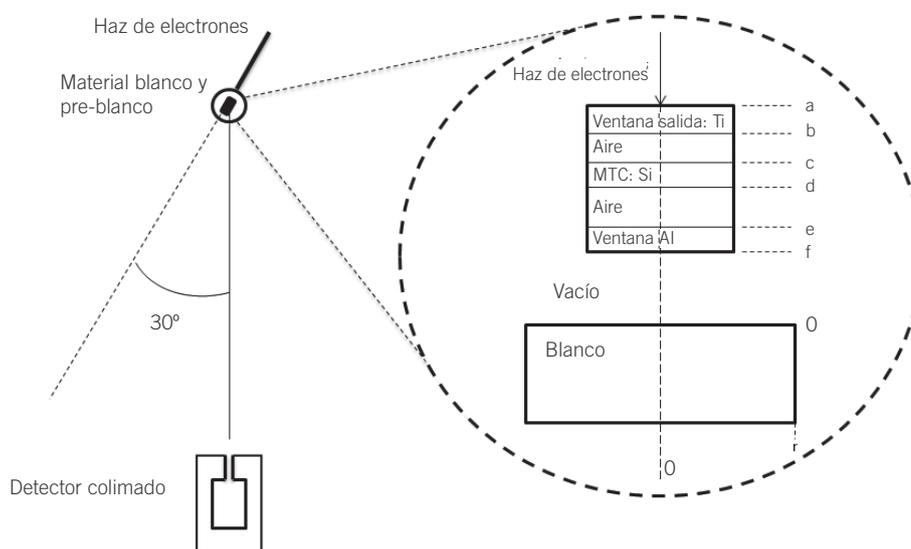


Fig. 1. Esquema de los elementos descritos en el experimento 1 para su reproducción por MC. Figura adaptada de la publicada por Faddegon et al.<sup>2</sup>

7% fuera de él. En el caso de las medidas de espectros oscilan entre un 3% y un 10%.

## Experimento 2: Electrones de 200 keV en aluminio

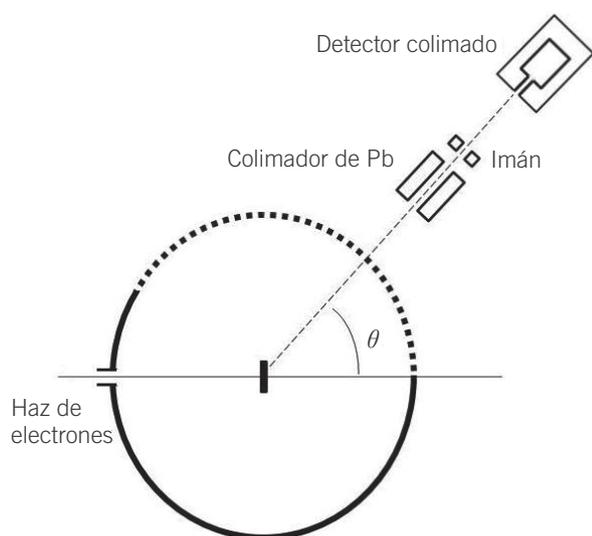
Los resultados experimentales con los que se van a comparar las simulaciones realizadas están publicados por Rester et al.,<sup>14</sup> los cuales aplican la disposición experimental descrita por Dance et al.<sup>15</sup>

El haz de electrones producido es acelerado mediante un dispositivo Van der Graff LTV 3-MeV. Una vez acelerado accede al interior de una cámara cilíndrica de aluminio en la cual se ha realizado el vacío. Esta cámara cilíndrica está conectada eléctricamente a tierra, formando alrededor del blanco una jaula de Faraday.

El haz (fig. 2) penetra en la cámara a través de un orificio de 2.54 cm de diámetro y 1.27 cm de espesor. Este mismo orificio se ha efectuado a la salida del haz de radiación, con un recorrido angular que abarca desde  $-15^\circ$  a  $160^\circ$ . El material de la ventana permite la entrada o salida de las distintas partículas sin ser atenuadas.<sup>15</sup>

Una vez el haz emerge del dispositivo anterior, atraviesa un colimador de plomo, el cual tiene un imán cuya finalidad consiste en repeler los electrones dispersados. Finalmente los fotones de *bremstrahlung* alcanzan un detector de centelleo de NaI(Tl).

El detector de centelleo está rodeado por un blindaje de plomo, excepto por un pequeño orificio de apertura de 1.27 cm de diámetro y una altura de 7.62 cm,



**Fig. 2.** Esquema de los elementos descritos en el experimento 2 para su reproducción por MC. Figura adaptada de la publicada por Dance et al.<sup>15</sup>

enfrentado en el mismo eje a una distancia de 98.1 cm de la cara superior del blanco. La apertura subtendida por el ángulo sólido es de  $1.31 \cdot 10^{-4}$  sr respecto a la posición del blanco. El soporte que sustenta el detector rota sobre unas guías en un arco que va desde  $0^\circ$  a  $150^\circ$  con el centro de giro en el centro de la cara superior del blanco.

El blanco utilizado es de aluminio puro de forma que el espesor se ha escogido ligeramente mayor al rango medio de los electrones de dicha energía en el material. Para todas las medidas el haz de electrones incide de forma normal a la superficie del blanco.

Los resultados experimentales se muestran para la fluencia energética ( $\text{MeV}/\text{m}^2$ ) en función del ángulo en unidades de energía (MeV) normalizado por el área del detector ( $\text{m}^2$ ) y número de partículas lanzadas al blanco. Para los espectros se emplea la fluencia energética ( $1/\text{m}^2$ ) en unidades de energía (MeV) normalizada por el área del detector ( $\text{m}^2$ ), ancho de energía de la banda de medida (MeV) y número de partículas lanzadas al blanco.

Las incertidumbre experimentales de espectros y fluencias oscilan entre un 20% y un 30% y en su estimación hay muchos factores que varían en función del ángulo y la energía del haz. Más detalles están publicados por Rester et al.<sup>14</sup>

## Simulación 1: Electrones de 15 MeV en plomo

Los detalles de la simulación reproducen las indicaciones dadas por Faddegon et al.<sup>2</sup>

La fuente, compuesta por electrones monoenergéticos de 15.18 MeV, se ha simulado como un haz cuadrado de  $0.35 \times 0.35 \text{ cm}^2$  de fluencia constante e incidencia normal a la ventana de titanio. La simulación de la geometría desde la ventana de titanio hasta el blanco ha sido la misma que en la disposición experimental descrita (tabla 1).

Para el blanco se ha empleado Pb puro con una densidad de  $11.43 \text{ g}/\text{cm}^3$  y un espesor másico de  $9.13 \text{ g}/\text{cm}^2$ . La ventana de salida está compuesta de titanio puro de densidad  $4.54 \text{ g}/\text{cm}^3$  y el MTC de silicio puro con densidad de  $2.33 \text{ g}/\text{cm}^3$ . El aire dentro de la cámara está a temperatura ambiente, simulado con una densidad de  $0.001205 \text{ g}/\text{cm}^3$  y compuesto por C, N, O y Ar en proporciones de 0.000124, 0.756, 0.232 y 0.0128 en peso. El Al tiene una densidad de  $8.06 \text{ g}/\text{cm}^3$  y está compuesto por C, Si, Cr, Mn, Fe y Ni en proporciones de 0.001, 0.007, 0.18, 0.01, 0.712 y 0.09, respectivamente, en peso. La región comprendida entre el blanco y el detector se ha simulado como vacío ya que las medidas han sido corregidas por el efecto del aire. El detector se ha simulado en una superficie esférica de 100 cm de radio centrada en el punto central de la cara superior del blanco.

**Tabla 1.** Posición de los diferentes componentes utilizados en el experimento realizado por Faddegon et al.<sup>2</sup> El origen ha sido tomado en la superficie superior del blanco de Pb.

Punto	Posición (cm)
a	3.313
b	3.3
c	2.91
d	2.9
e	1.6051
f	1.6
g	1.583

Las energías de absorción se han establecido en 200 keV y 10 keV para electrones (o positrones) y fotones respectivamente. Los parámetros  $C_1$  y  $C_2$  se han establecido en valores de 0.2, 0.1, 0.05, 0.01 y 0.001. El corte correspondiente a las interacciones inelásticas y de *bremsstrahlung*,  $W_{cc}$  y  $W_{cr}$  se ha establecido en 200 keV y 10 keV, respectivamente.

Se ha realizado un escalado de la fluencia aplicando la ley del inverso al cuadrado de la distancia debido a la diferencia de la medida en la simulación (100 cm) y el experimento (318-361 cm).

## Simulación 2: Electrones de 200 keV en aluminio

En el experimento de referencia descrito por Dance et al.<sup>15</sup> no se dan detalles de los distintos materiales y geometrías, por lo que se ha realizado una simulación en la que solo se va a considerar el blanco. La fuente, compuesta por electrones monoenergéticos de 200 keV, se ha considerado como una fuente puntual en la que los electrones son emitidos en dirección normal a la superficie del blanco en el mismo eje en el que se encuentra su centro.

Para el blanco se ha empleado Al puro con una densidad de 2.698 g/cm<sup>3</sup> y con un espesor másico de 0.069 g/cm<sup>2</sup>. La región comprendida entre el blanco y el detector se ha considerado como vacío al no existir datos sobre materiales y geometría y al considerar los autores de los experimentos que no afectan a los resultados obtenidos.

El detector se ha simulado como una superficie esférica de 98.1 cm de radio centrada en la cara superior del banco. El ancho de energía ha sido establecido del mismo tamaño que los resultados experimentales de referencia para no añadir incertidumbres a la comparación.

Las energías de absorción se han establecido en 36 keV para fotones y electrones coincidiendo con la energía de corte experimental. Los parámetros  $C_1$  y  $C_2$  han sido establecidos en valores de 0.2, 0.1, 0.05 y 0.01. El corte correspondiente a las interacciones inelásticas y de *bremsstrahlung*  $W_{cc}$  y  $W_{cr}$  se ha establecido en 36 keV.

## Resultados

### Resultados 1: Electrones de 15 MeV en plomo

Los espectros energéticos de fotones por electrón incidente obtenidos han sido corregidos por el inverso al cuadrado de la distancia y normalizados al ángulo sólido subtendido por los detectores. Se ha hecho uso de la simetría esférica de la geometría para agilizar la simulación. Se han empleado  $5 \cdot 10^7$  historias por simulación realizada.

Los espectros de *bremsstrahlung* experimentales junto a los calculados con la simulación más detallada, donde  $C_1 = C_2 = 0.001$ , se muestran en la fig. 3 para los ángulos del detector de 1°, 4°, 10°, 30°, 60° y 90°.

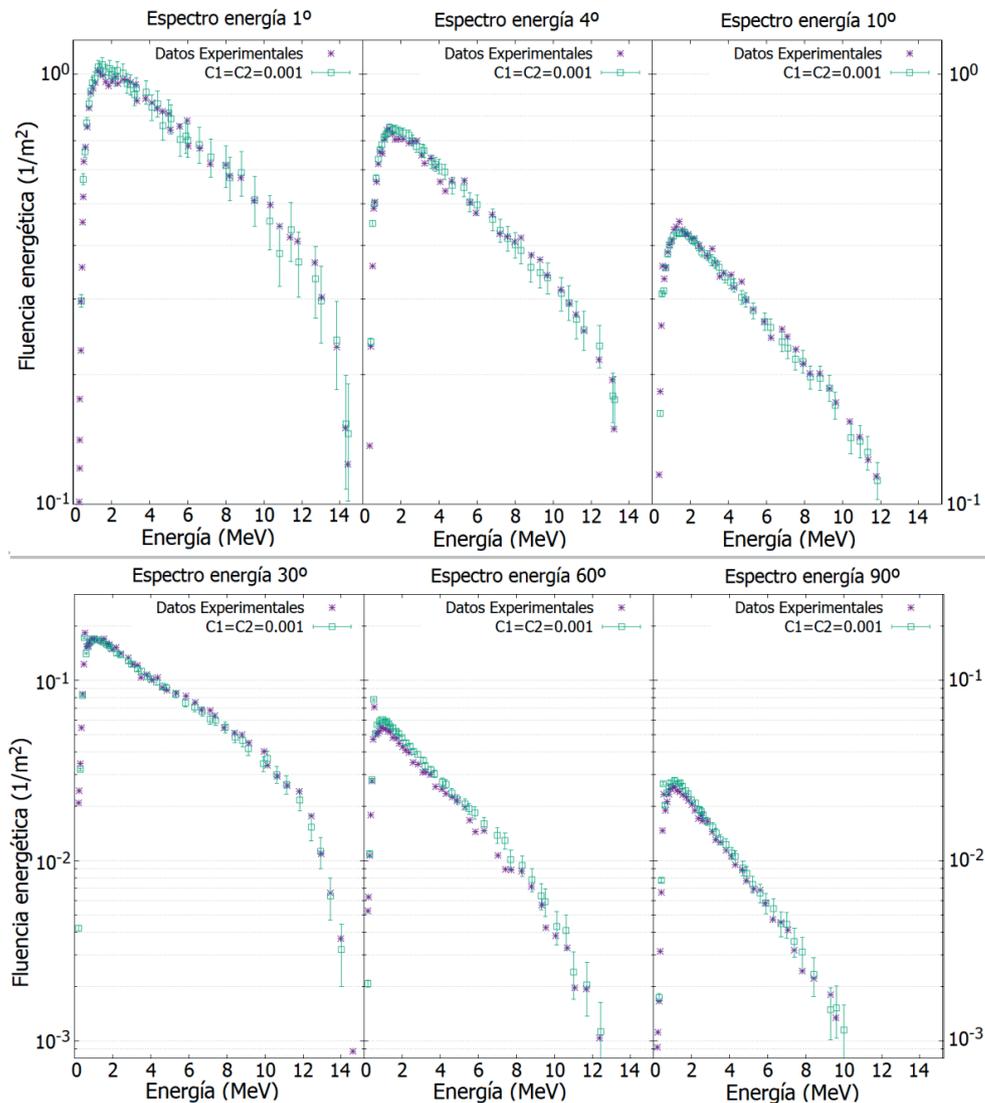
Para todos los espectros se observa una gran coincidencia entre los resultados experimentales y los calculados, excepto para los ángulos de 60° y 90°, donde la simulación sobrestima ligeramente la fluencia energética.

Los resultados de fluencia experimentales y calculados con la simulación más detallada se muestran en la fig. 4. De nuevo se observa una gran coincidencia entre ambos.

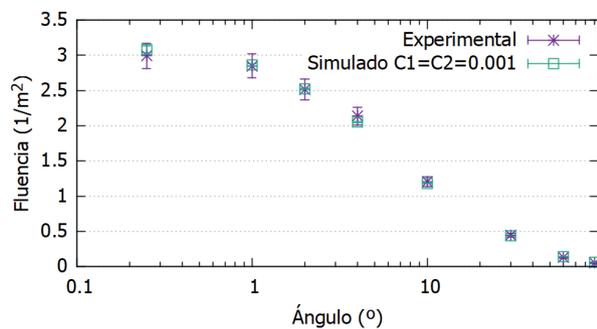
Se han representado en la fig. 5 la fluencia energética relativa respecto a la simulación más detallada realizada con  $C_1 = C_2 = 0.001$  para el ángulo de 4°. Se observa una diferencia relativa mayor al aumentar el valor de los parámetros de simulación mixta. Al ser esta diferencia estadísticamente constante con la energía, la discrepancia queda explicada por una diferencia en la fluencia de fotones.

Los efectos de una incorrecta elección de los parámetros de simulación mixta se aprecian en la fig. 6, donde se observan cambios significativos en la fluencia obtenida al variar los parámetros  $C_1$  y  $C_2$ .

Se observan mayores discrepancias para ángulos pequeños comprendidos entre 0° y 10°. Estas discrepancias desaparecen para ángulos grandes, comprendidos entre 30° y 90°. La diferencia relativa de fluencia en el eje central es del 4.5% para el caso de  $C_1 = C_2 = 0.1$  y del 2.5% para  $C_1 = C_2 = 0.05$ . En el caso de  $C_1 = C_2 = 0.01$  los resultados son estadísticamente equivalentes a los obtenidos con  $C_1 = C_2 = 0.001$ .



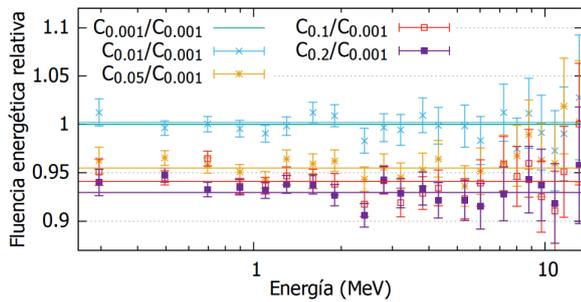
**Fig. 3.** Fluencia energética a 1 metro de fotones de *bremsstrahlung* para un haz de 15 MeV sobre un blanco de Pb y los ángulos de 1°, 4°, 10°, 30°, 60° y 90°. Resultados experimentales y MC con los valores de simulación mixta  $C_1 = C_2 = 0.001$ .



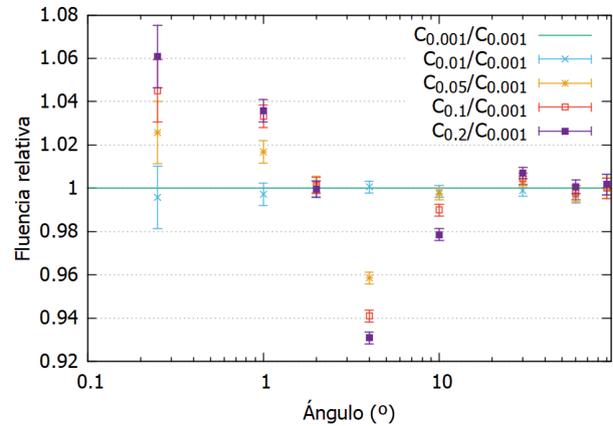
**Fig. 4.** Fluencia de fotones de *bremsstrahlung* para un haz de electrones de 15 MeV sobre un blanco de Pb ( $Z = 82$ ).

Este incremento de la fluencia en el eje central al aumentar el valor de los parámetros de simulación mixta se compensa con la disminución de la fluencia a ángulos mayores. Este hecho sugiere un aumento del ángulo medio de emisión de los fotones de *bremsstrahlung* al disminuir los valores de  $C_1$  y  $C_2$ . El efecto descrito desaparece con una correcta elección de los parámetros de simulación mixta.

En la tabla 2 se muestra la eficiencia (1) relativa al variar los parámetros de simulación mixta. Al disminuir los valores de  $C_1$  y  $C_2$  aumenta el grado de detalle de la simulación y se produce por tanto un notable aumento del tiempo de simulación para un mismo número de historias.



**Fig. 5.** Fluencia energética relativa de un haz de 15 MeV sobre un blanco de Pb para el ángulo de 4° respecto a la simulación más detallada realizada. Junto a los puntos se representa su valor promedio en forma de línea continua. Para facilitar la lectura se representan la mitad de los puntos y sus incertidumbres con un factor de cobertura  $k = 1$ .



**Fig. 6.** Cociente entre la fluencia en cada ángulo en una simulación respecto al resultado obtenido con la simulación más detallada realizada.

**Tabla 2.** Valores relativos de eficiencia de las distintas simulaciones respecto a la simulación más detallada ( $C_{0.001}$ ) para electrones de 15 MeV en Pb.

$C_1$ y $C_2$	Eficiencia relativa
0.001	1
0.01	6
0.05	27
0.1	49
0.2	84

## Resultados 2: Electrones de 200 keV en aluminio

Se han empleado  $7 \cdot 10^9$  historias en cada una de las simulaciones. Debido a la baja eficiencia en la producción de fotones de *bremsstrahlung* a bajas energías, la simulación con  $C_1 = C_2 = 0.001$  no ha sido incluida en el estudio.

Los espectros energéticos de fotones de *bremsstrahlung* experimentales junto a los calculados con la simulación más detallada, donde  $C_1 = C_2 = 0.01$ , se muestran en la fig. 7 para los ángulos del detector publicados: 0°, 30°, 45°, 60°, 120° y 150°.

Considerando la alta incertidumbre de los resultados experimentales se observa coincidencia entre los resultados experimentales y los simulados. Respecto a las simulaciones, se obtiene una mayor incertidumbre que en el experimento anterior porque a bajas energías la sección eficaz diferencial de *bremsstrahlung* es varios órdenes de magnitud inferior.

Los resultados de fluencia energética experimentales y calculados con la simulación más detallada se

muestran en la fig. 8. Se observa una gran coincidencia entre ambos.

Al contrario que en el experimento anterior, no se observan variaciones en la forma de los espectros con la modificación de los parámetros de simulación mixta excepto para 0° cuando  $C_1 = C_2 = 0.2$ . De nuevo esta discrepancia se explica por una diferencia en la fluencia energética de fotones.

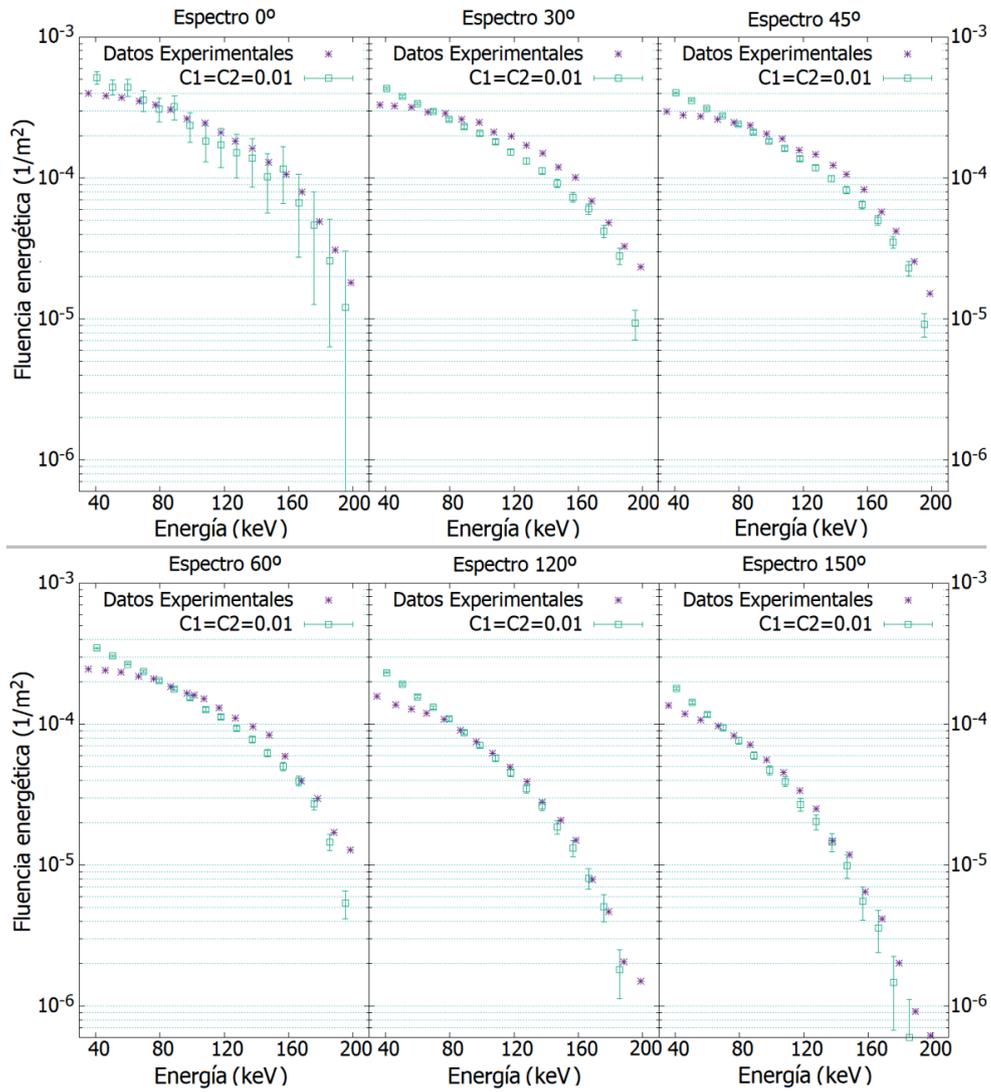
Los efectos en la fluencia energética con la variación de los parámetros de simulación mixta se muestran en la fig. 9. No se observan diferencias estadísticamente significativas excepto en el eje central para el valor máximo de los parámetros  $C_1$  y  $C_2$  donde es un 4.2% inferior respecto al valor experimental. Los resultados de fluencia energética son estadísticamente equivalentes para valores iguales o menores a  $C_1 = C_2 = 0.1$ .

De los resultados obtenidos se infiere que en la reproducción de este experimento se puede realizar una selección de los valores de los parámetros de simulación mixta más elevados sin correr el riesgo de obtener resultados inexactos en la simulación.

Los resultados (fig. 9) también sugieren, en comparación con los obtenidos en el experimento electrones de 15 MeV en plomo (fig. 6), que la energía inicial de

**Tabla 3.** Valores relativos de eficiencia de las distintas simulaciones respecto a la simulación más detallada realizada ( $C_{0.01}$ ) para electrones de 200 keV en Al.

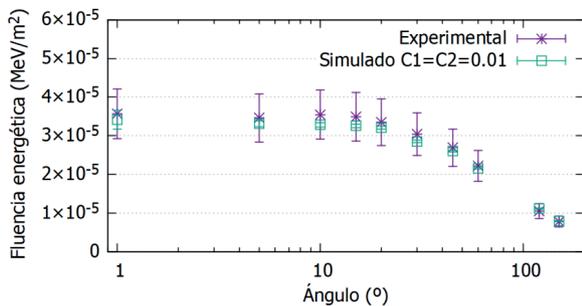
$C_1$ y $C_2$	Eficiencia relativa
0.001	1
0.05	4
0.1	7
0.2	10



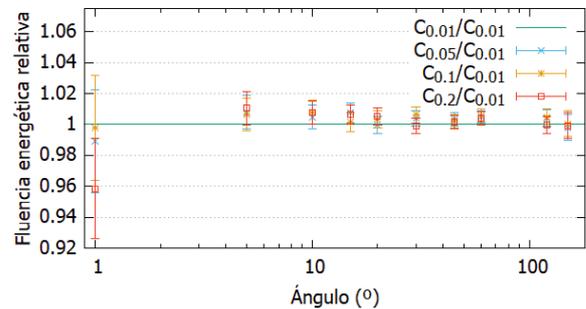
**Fig. 7.** Fluencia energética a 1 metro de fotones de *bremsstrahlung* para un haz de 200 keV sobre un blanco de Al y los ángulos de 0°, 30°, 45°, 60°, 120° y 150°. Resultados experimentales y MC con los valores de simulación mixta  $C_1 = C_2 = 0.01$ .

los electrones, el número atómico del material blanco elegido o una combinación de ambos son variables

dependientes en la correcta elección de los parámetros de simulación mixta.



**Fig. 8.** Fluencia energética de fotones de *bremsstrahlung* para un haz de electrones de 200 keV sobre un blanco de Al ( $Z = 13$ ).



**Fig. 9.** Cociente entre el resultado de fluencia energética en cada ángulo en una simulación respecto al resultado obtenido con la simulación más detallada realizada.

En la tabla 3 se muestra la eficiencia (1) relativa al variar  $C_1$  y  $C_2$ . De nuevo se observa un notable aumento en el tiempo necesario de simulación para el mismo número de historias al reducir los parámetros de simulación mixta.

## Discusión

En este trabajo se ha demostrado que una inadecuada elección de los parámetros de simulación mixta  $C_1$  y  $C_2$  ocasiona desviaciones en las fluencias obtenidas respecto a los valores experimentales.

Existe mucha bibliografía en el ámbito de la radioterapia en la que se reproducen propiedades de los haces simulando el campo de radiación generado mediante un haz de electrones impactando en un blanco grueso. Si se comparan los parámetros de simulación escogidos en este trabajo con los empleados por los diferentes autores se pueden obtener algunas conclusiones.

En la reproducción de fluencias, existen publicaciones con las que comparar los resultados experimentales de este trabajo. González et al.<sup>16</sup> consiguen reproducir los resultados experimentales de un acelerador Elekta Precise dando unos valores de los parámetros de simulación mixta de 0.01 en el blanco de tungsteno (W) con  $Z = 74$ , lo que coincide con los resultados de este trabajo.

Sempau et al.<sup>17</sup> también obtienen buena concordancia con los resultados experimentales con un valor relativamente alto de los parámetros de simulación mixta  $C_1 = C_2 = 0.1$  si se comparan con los resultados de este trabajo. En este caso se ha hecho uso de Interaction Forcing, lo que sugiere que el uso de esta técnica de reducción de varianza podría estar facilitando resultados más exactos a pesar de elegir unos parámetros de simulación altos.

En el campo del radiodiagnóstico Gallardo et al.<sup>18</sup> reproducen espectros con unos valores de  $C_1 = C_2 = 0.2$ . Estos valores de los parámetros de simulación mixta son relativamente altos comparados con los resultados obtenidos en este trabajo, sin embargo esto puede estar justificado por el mayor número de variables disponibles para la sintonización del haz primario o porque los espectros obtenidos se generan con un ángulo anódico superior a los  $10^\circ$  de forma que las desviaciones en la fluencia son menos evidentes tal y como se muestra en este trabajo. Es por tanto lógico encontrar en la bibliografía simulaciones de haces de frenado para radiodiagnóstico con valores altos de  $C_1$  y  $C_2$ .

En la simulación se puede recurrir a altos valores de los parámetros de simulación mixta, teniendo en cuenta siempre los efectos de sintonización del haz o del empleo de técnicas de reducción de varianza.

En caso de no emplear estas técnicas, el uso de altos valores de  $C_1$  y  $C_2$  puede conducir a resultados inexactos de fluencia tal y como se ha mostrado en este trabajo.

## Conclusiones

Mediante simulaciones MC se pueden reproducir resultados experimentales de producción de fotones de *bremsstrahlung* con una gran precisión, sin embargo la exactitud de los resultados simulados es dependiente de una correcta elección de los parámetros de simulación mixta  $C_1$  y  $C_2$ .

Se ha demostrado que altos valores de los parámetros de simulación mixta, especialmente a altas energías, conllevan una reproducción inexacta de características fundamentales del haz de radiación de frenado como son el espectro y la fluencia.

Valores muy bajos de estos parámetros aseguran la reproducción de los resultados experimentales a costa de un gran aumento en el tiempo necesario de simulación, pudiendo llegar a simulaciones inviables en la práctica. Existe un valor a partir del cual al disminuir el valor de los parámetros de simulación mixta no se obtienen variaciones estadísticamente significativas en los resultados.

Con electrones de alta energía impactando en blancos de número atómico alto, se necesita un mayor grado de detalle en la simulación ( $C_1 = C_2 = 0.01$ ) para la reproducción de resultados experimentales que para electrones de baja energía en materiales de bajo número atómico ( $C_1 = C_2 = 0.1$ ), por lo que la energía inicial del haz de electrones, el número atómico del material blanco o una combinación de ambos son variables que han de ser tenidas en cuenta a la hora de realizar una correcta selección de los parámetros de simulación mixta.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Junta de Andalucía (FQM0387), por los proyectos PI-0505-2017 y B-TIC-468-UGR18, y por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

## Bibliografía

1. Baró J, Sempau J, Fernández-Varea JM, Salvat F. An algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter. Nucl Instr and Meth in Phys Res B 1995;100:31-46.
2. Faddegon BA, Asai M, Perl J, Ross C, Sempau J, Tinslay J, Salvat F. Benchmarking of Monte Carlo simulation of brem-

- sstrahlung from thick targets at radiotherapy energies. *Med Phys* 2008;35:4308-17.
3. Rodriguez M, Sempau J, Brualla L. Technical Note: Study of the electron transport parameters used in PENELOPE for the Monte Carlo simulation of Linac targets. *Med Phys* 2015;42:2877-81.
  4. Pandola L, Andenna C, Caccia B. Validation of the Geant4 simulation of bremsstrahlung from thick targets below 3 MeV. *Nucl Instr and Meth in Phys Res B* 2015;350:41-8.
  5. DeMarco JJ, Solberg TD, Wallace RE, Smathers JB. A verification of the Monte Carlo code MCNP for thick target bremsstrahlung calculations. *Med Phys* 1995;22:11-6.
  6. Salvat F, Fernández-Varea JM, Sempau J, Llovet X. Monte Carlo simulation of bremsstrahlung emission by electrons. *Radiat Phys Chem* 2006;75:1201-19.
  7. Seltzer SM, Berger MJ. Bremsstrahlung spectra from electron interactions with screened atomic nuclei and orbital electrons. *Nucl Instr and Meth in Phys Res B* 1985;12:95-134.
  8. Seltzer SM, Berger MJ. Bremsstrahlung energy spectra from electrons with kinetic energy 1 keV-10 GeV incident on screened nuclei and orbital electrons of neutral atoms with  $Z=1-100$ . *Atom Data Nucl Data* 1986;35:345-418.
  9. Kissel L, Quarles CA, Pratt RH. Shape functions for atomic-field bremsstrahlung from electrons of kinetic energy 1-500 keV on selected neutral atoms  $1 \leq Z \leq 92$ . *Atom Data Nucl Data* 1983;28:381-460.
  10. ICRU Report 77. Elastic scattering of electrons and positrons. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 2007;7:1-162.
  11. Salvat F. PENELOPE-2014: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport. OECD Nuclear Energy Agency, Issy-les-Moulineaux, France, 2015.
  12. Faddegon BA, Ross CK, Rogers DWO. Forward-directed bremsstrahlung of 10-30 MeV electrons incident on thick targets of Al and Pb. *Med Phys* 1990;17:773-85.
  13. Faddegon BA, Ross CK, Rogers DWO. Angular distributions of bremsstrahlung from 15 MeV electrons incident on thick targets of Be, Al and Pb. *Med Phys* 1991;18:727-39.
  14. Rester DH, Dance WE, Derrickson JH. Thick target Bremsstrahlung Produced by electron bombardment of Targets of Be, Sn and Au in the energy range 0.2-2.8 MeV. *J Appl Phys* 1970;41:2682-92.
  15. Dance WE, Rester DH, Farmer BJ, Johnson JH. Bremsstrahlung produced in thick aluminium and iron targets by 0.5 to 2.8 MeV electrons. *J Appl Phys* 1968;39:2881-9.
  16. González W, Lallena AM, Alfonso R. Monte Carlo simulation of the dynamic micro-multileaf collimator of a LINAC Elekta Precise using PENELOPE. *Phys Med Biol* 2011;56:3417-31.
  17. Sempau J, Badal A, Brualla L. A PENELOPE-based system for the automated Monte Carlo simulation of clinacs and voxelized geometries-application to far-from-axis fields. *Med Phys* 2011;38:5887-95.
  18. Gallardo S, Querol A, Pozuelo F, Verdú G, Ródenas J. Application of the Monte Carlo codes PENELOPE and MCNP5 to unfold X-ray spectra in the diagnostic energy range. *Radiat Phys Chem* 2014;95:166-9.

# Análisis dosimétrico de las incertidumbres derivadas del movimiento y las variaciones de densidad evaluadas con Radioterapia Guiada por la Imagen en Radioterapia Esterotóxica de pulmón

## Dosimetric analysis of uncertainties derived from movement and density variations evaluated with Image-Guided Radiotherapy in lung Stereotaxic Radiotherapy

José Bea Gilabert, José Domingo Lago Martín, Enrique López Muñoz, Verónica González Vidal, Paola Antonini Bolumburu, Miguel Ángel Berenguer Francés, Luis María Larrea Rabassa

Hospital Vithas Virgen del Consuelo. c/ Callosa d'En Sarrià 12 – 46007 Valencia.

Fecha de Recepción: 24/01/2020 - Fecha de Aceptación: 20/10/2020

*Objetivo:* Estudiar el impacto del movimiento y de la variación de la densidad en la dosis impartida al tumor analizando los volúmenes determinados sobre imágenes obtenidas durante el tratamiento.

*Material y métodos:* Se ha calculado la dosis de prescripción sobre el PTV (*Planning Target Volume*), considerando tanto una densidad uniforme forzada del mismo como sin forzarla, y el valor consecuente en el tumor. Se ha estudiado la diferencia entre los algoritmos Monte Carlo y *Collapsed Cone*. Se ha calculado la dosis sobre los volúmenes definidos en imágenes de *cone beam* durante el tratamiento, considerando idéntica densidad que el tumor. Finalmente, se han realizado dosimetrías teóricas sobre cilindros con diferentes desplazamientos desde el isocentro para evaluar su impacto en la dosis recibida comparada con los casos clínicos.

*Resultados:* La prescripción de dosis al PTV considerando una densidad forzada conduce a una dosis calculada mayor sobre el tumor de 10.6%, y de 8.2% sin forzarla. Los volúmenes delimitados en imágenes de *cone beam* reciben aproximadamente igual dosis que el determinado en la planificación, con variaciones debidas a la incertidumbre de localización.

*Conclusiones:* La dosis calculada sobre volúmenes determinados sobre imagen *cone beam* obtenida durante el tratamiento permite reevaluar las condiciones dosimétricas asociadas a la prescripción.

**Palabras clave:** SBRT, IGRT, Heterogeneidad, Verificación de dosis.

*Objective:* To carry out an estimation in position and density variations by analysing volumes determined in cone beam images obtained during stereotactic radiotherapy lung treatments and its impact on delivered dose to tumour.

*Materials and methods:* Prescription dose for PTV (*Planning Target Volume*) and dose value obtained in tumour have been calculated, taking into account both forced density override of PTV and without forcing. Difference between Monte Carlo and *Collapsed Cone* algorithms has been studied. The treatment has been re-calculated on volumes generated by cone beam images, considering same density as tumour. Theoretical dosimetry has been carried out on cylinders with different shifts from isocenter in order to evaluate its impact on received dose comparing to other clinical cases.

*Results:* Prescription dose for PTV forcing density override leads to greater dose calculated on tumour of 10.6% and 8.2% without forcing. Volumes delineated on cone beam images receive approximately the same dose as the tumour determined in planning, dose differences being blamed to position uncertainty.

\*Correspondencia: beagj@vithas.es

<https://doi.org/10.37004/sefm/2020.21.2.003>

*Conclusions:* Dose calculated on volumes determined on cone beam images obtained during treatment could lead to prescription dose evaluation.

**Key words:** SBRT, IGRT, Heterogeneity, Dose verification.

## Introducción

La Radioterapia Estereotáxica Extracraneal (SBRT, acrónimo en inglés de *Stereotactic Body Radiation*) se ha convertido en una herramienta fundamental en el tratamiento del cáncer de pulmón.<sup>1,2</sup> Esta patología presenta dos características específicas, como son el movimiento respiratorio y la heterogeneidad del medio circundante. En el primer caso, el movimiento respiratorio supone una dificultad añadida en la localización y delimitación de la lesión. Se han estudiado diferentes estrategias para abordar esta cuestión,<sup>3</sup> recomendándose disponer de un sistema de control de la respiración, que puede estribar entre la compresión abdominal y el control respiratorio activo o *gating* respiratorio. Además, las modernas técnicas de tratamiento IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) y VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*), basadas en haces estrechos, más el empleo de haces no filtrados FFF (*Free Flattening Filter*) con tasas altas de dosis, pueden presentar características especiales como son la alta modulación,<sup>4</sup> que combinada con el movimiento del tumor pueden generar distribuciones de dosis muy heterogéneas sobre el mismo, lo cual es conocido como *efecto interplay*.<sup>5</sup>

La segunda característica específica corresponde al cálculo de dosis. El tumor está colindante a un tejido de baja densidad, bien como un nódulo inmerso en el pulmón, bien adyacente al mediastino o a la caja torácica. El informe ICRU-91<sup>6</sup> recomienda utilizar algoritmos *tipo B* como *Collapsed Cone* (CC) o *Analytical Anisotropy Algorithm* (AAA) y, sobre todo, Monte Carlo (MC), debido a que este último es el formalismo que mejor permite calcular el transporte de la radiación en interfases de medios heterogéneos. Además, debe contemplarse que el efecto de la heterogeneidad es más acusado con haces estrechos, produciéndose pérdida de equilibrio electrónico con el riesgo de infradosificaciones, y dificultando la optimización de la distribución de dosis sobre el blanco.

La primera dificultad puede abordarse con los sistemas de imagen *online* de las unidades de tratamiento, que permiten monitorizar la posición del tumor verificándose que se está impartiendo la dosis sobre la lesión, es decir, el procedimiento de la IGRT (*Image Guided Radiation Therapy*). En particular, las imágenes CBCT (*Cone Beam Computed Tomography*) pueden ser utilizadas para determinar la posición del tumor antes y después del tratamiento permitiendo evaluar la esta-

bilidad intrafracción. Sin embargo, no pueden utilizarse para calcular la dosis porque no contemplan todo el contorno del paciente. La segunda cuestión ha llevado a diferentes aproximaciones<sup>1</sup> para soslayar este problema, como el cálculo dosimétrico considerando que el PTV (*Planning Target Volume*) tiene una Densidad Promedio Forzada (DPF) entre la lesión y el pulmón circundante para considerar un promedio de la densidad de los tejidos a lo largo del tratamiento;<sup>7,8</sup> sin embargo, otros autores presentan opiniones contrarias prefiriendo no forzar la densidad porque puede enmascarar el efecto de la pérdida de equilibrio electrónico.<sup>9,10</sup>

El objetivo de este trabajo es presentar una metodología para poder estimar la dosis impartida al GTV utilizando las imágenes de verificación *online*.<sup>11</sup> Estudiaremos las desviaciones geométricas obtenidas y su relación con los márgenes obtenidos *a priori*, evaluando su impacto en la cobertura dosimétrica del GTV (*Gross Target Volume*). Se revisará el cálculo de dosis sobre el PTV, dependiente del uso o no de DPF y del algoritmo de cálculo utilizado. Evaluaremos la relación con la dosis calculada sobre el GTV planificado y con las dosis estimadas en los GTV determinados en las imágenes CBCT de cada sesión de tratamiento, de tal forma que podemos estimar la influencia del movimiento y las variaciones de densidad. Finalmente realizaremos una valoración sobre la posibilidad de revisar los criterios de evaluación de la dosis impartida sobre el GTV.

## Material y métodos

### Exactitud de la colocación del paciente

Se ha estudiado un total de 70 tratamientos de 3 sesiones, 10 tratamientos de 5 sesiones y 10 de una única sesión. Los pacientes se simularon en un CT *Brightspeed* (*General Electric Healthcare, Chicago, EEUU*) con técnica axial *slow scan* con periodo de rotación del tubo T = 4s y compresión abdominal sobre la guía Elekta *BodyFIX* (*Elekta LTD, Estocolmo, Suecia*). Se contornearon los volúmenes de tratamiento GTV con el sistema de planificación Elekta *Monaco* v5.11.2, estableciéndose un margen isótropo de 2 mm para el ITV,<sup>12</sup> que aumenta hasta 5 mm para el PTV para contemplar la incertidumbre sistemática del acelerador y los dispositivos de adquisición de imagen. La planificación es transmitida al sistema de IGRT

Elekta XVI v5.0.2, utilizándose como referencia para el registro de las imágenes CBCT obtenidas durante el tratamiento, siguiendo el protocolo específico de pulmón del *Netherlands Cancer Institute NKI*,\* donde se consideran rotaciones válidas menores de 3° y se aplican únicamente desplazamientos. Las imágenes CBCT son adquiridas en una rotación completa de un minuto de duración para obtener una buena calidad de imagen. En cada sesión se realizan tres exploraciones: (1) una para realizar la corrección inicial de la posición y ajustarla al isocentro  $\mathbf{r}_1$ , (2) una verificación tras el desplazamiento de la mesa  $\mathbf{r}_2$  y (3) otra al final de la sesión para evaluar la estabilidad del paciente  $\mathbf{r}_3$ . La verificación del desplazamiento con el segundo CBCT nos permite evaluar la estabilidad interfraacción y mientras que la diferencia entre el CBCT final y éste  $\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_2$  nos indica la estabilidad intrafraacción. A partir de los valores de cada paciente se obtienen las desviaciones de toda la población estudiada,<sup>13</sup> tanto las sistemáticas  $\Sigma$  como las aleatorias  $\sigma$ .

A continuación, se exporta el segundo CBCT al sistema de planificación *ISOgray v4.2.3 (Dosisoft SA, Cachan, Francia)*, transformando la matriz 3D a una sucesión de cortes CT con el mismo sistema de referencia y espesor que la simulación virtual. Sobre estas exploraciones se determinan los  $\text{GTV}_i^{\text{CBCT}}$  obtenidos durante la irradiación. Así mismo, para tratamientos de más de una sesión, se define el volumen UNI como la unión de los  $\text{GTV}_i^{\text{CBCT}}$  delimitados sobre los CBCT  $i$  de cada sesión de tratamiento,  $\text{UNI} = \cup \text{GTV}_i^{\text{CBCT}}$ . Este volumen se puede considerar como el valor del  $\text{GTV}_m^{\text{CBCT}}$  promedio más el margen aleatorio  $M$  de posición y de deformación,<sup>12</sup> es decir,  $\text{UNI} = \text{GTV}_m^{\text{CBCT}} + M$ . De esta forma se puede estimar el *Baseline Shift (BS)* o diferencia de posición del GTV respecto al volumen planificado (ecuación 1), es decir,

$$\mathbf{r}_{\text{BS}} = \mathbf{r}_{\text{GTV}_m^{\text{CBCT}}} - \mathbf{r}_{\text{GTV}} \quad (1)$$

que nos permite calcular el error sistemático  $\Sigma_{\text{BS}}$ .

Se puede calcular entonces el margen  $M$  siguiendo el formalismo de Sonke et al.<sup>14</sup> Básicamente, se aplica la fórmula de Van Herk<sup>13</sup> (ecuación 2)

$$M = 2.5 \cdot \Sigma + 0.7 \cdot \sigma \quad (2)$$

que contempla los valores de las desviaciones interfraacción e intrafraacción, tanto sistemáticas  $\Sigma$  (ecuación 3) como aleatorias  $\sigma$  (ecuación 4) sumadas en cuadratura. Además, incluye el valor sistemático  $\Sigma$  de la delineación del GTV; en este caso, se considera que corresponde al valor de  $\Sigma_{\text{BS}}$  porque indica la diferencia entre el GTV

delineado en la planificación con los obtenidos en cada sesión durante el tratamiento. El valor de  $\sigma$  debería de contemplar la respiración, pero ésta ya estaría incluida en la determinación de  $\text{GTV}_i^{\text{CBCT}}$ , realizada a partir de una exploración de un minuto de duración englobando varios ciclos respiratorios. Es decir, dentro de la ecuación 2 se introduce

$$\Sigma^2 = \Sigma_{\text{interfraacción}}^2 + \Sigma_{\text{intrafraacción}}^2 + \Sigma_{\text{BS}}^2 \quad (3)$$

$$\sigma^2 = \sigma_{\text{interfraacción}}^2 + \sigma_{\text{intrafraacción}}^2 \quad (4)$$

## Dosimetrías clínicas

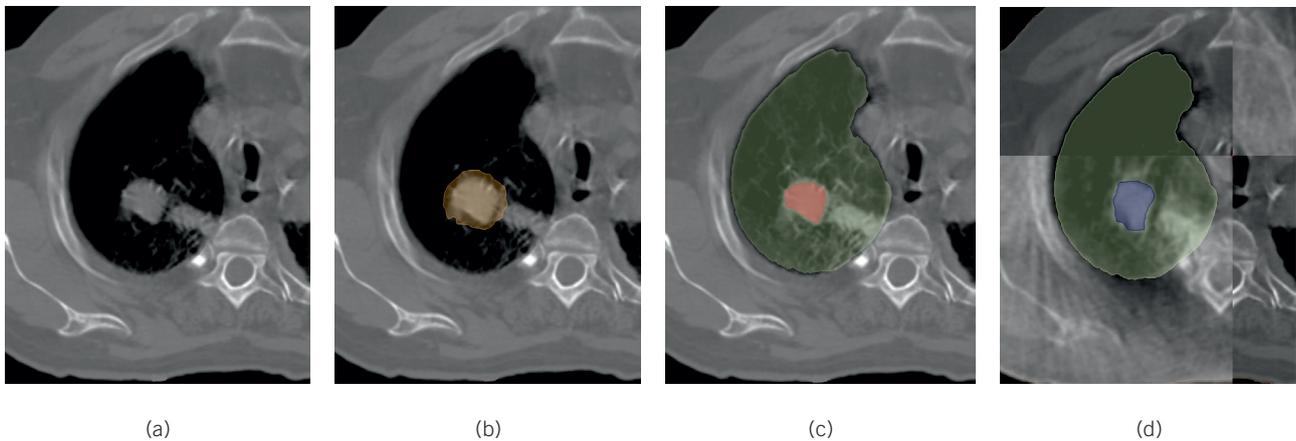
Tomando como base la población anterior, se ha estudiado un total de 44 pacientes, 32 de ellos tratados en tres sesiones, 2 en 5 sesiones y 10 en una única sesión. Se han escogido tratamientos realizados con un conjunto de 9 hasta 12 haces coplanares conformados (3DRT) en un acelerador Elekta *Infinity* con energía 6MV (QI = 0.679) y colimador *Agility* con láminas de 5 mm de anchura en el plano del isocentro. La dosimetría se ha calculado con el sistema de planificación *Monaco* y el algoritmo *XVMC*<sup>15,16</sup> que proporciona la dosis *en medio (Dm)*, con una matriz 2 mm y varianza 1%. Los campos se conformaron con un margen de 5 mm buscando el objetivo clínico de irradiar el 95% del volumen del PTV (D95) con la dosis de prescripción.

Consideramos dos métodos de cálculo. En primer lugar, se asigna al PTV una densidad promedio ( $\rho_{\text{PTV}}$ ) entre el GTV y el pulmón, lo cual definimos como *método de cálculo forzando la densidad sobre el PTV* (en adelante DF\_PTV), calculándose la dosimetría del tratamiento, obteniéndose  $\text{D95}(\text{PTV})_{\text{XVMC}}^{\text{DF\_PTV}} = 100\%$  y evaluando  $\text{D95}(\text{GTV})_{\text{XVMC}}^{\text{DF\_PTV}}$  (fig. 1). A continuación, se recalcula sin forzar la densidad de ningún volumen, lo cual definimos como *método sin forzar densidad* (en adelante NF), para obtener el valor de  $\text{D95}(\text{GTV})_{\text{XVMC}}^{\text{NF}}$ . Ambas dosimetrías son enviadas al sistema de planificación *ISOgray*, siendo los planes recalculados *en agua (Dw)* con el algoritmo CC<sup>17</sup> obteniéndose  $\text{D95}(\text{GTV})_{\text{CC}}^{\text{DF\_PTV}}$  y  $\text{D95}(\text{GTV})_{\text{CC}}^{\text{NF}}$ .

Con estos valores determinamos, en primer lugar, la diferencia de dosis calculada en el GTV,  $\text{D95}(\text{GTV})$  del algoritmo CC respecto al algoritmo de referencia *XVMC*, para ambos métodos NF y DF\_PTV. En segundo lugar, comparamos el método NF respecto al método DF\_PTV de referencia, para ambos algoritmos *XVMC* y CC. Así mismo evaluaremos la diferencia global respecto a la dosis de prescripción  $\text{D95}(\text{PTV})_{\text{XVMC}}^{\text{DF\_PTV}}$ , para ambos métodos y ambos algoritmos.

A continuación, se realiza un cálculo adicional sobre el GTV exclusivamente con el algoritmo CC

\* XVI Protocols. NKI-AVL The Netherlands (2011).



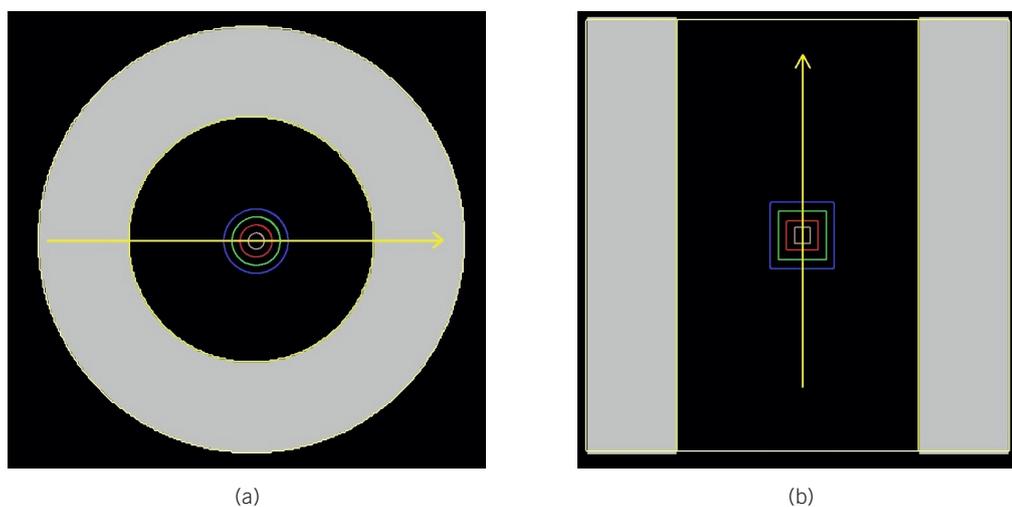
**Fig. 1.** Esquema de los métodos empleados: (a) NF, método sin forzar densidad (b) DF\_PTV, método de cálculo forzando la densidad sobre el PTV, con densidad promedio entre el GTV y el pulmón (c) DF\_GTV, método de cálculo forzando la densidad sobre el GTV, asignando sendas DPF tanto al GTV como al pulmón, (d) DF\_CBCT, método de cálculo forzando la densidad sobre el GTV delineado en CBCT, asignando sendas DPF tanto al  $GTV_i^{CBCT}$  como al pulmón.

asignando sendas DPF tanto al GTV ( $\rho_{GTV}$ ) como al pulmón ( $\rho_{LUNG}$ ), lo cual definimos como *método de cálculo forzando la densidad sobre el GTV* (en adelante DF\_GTV), obteniéndose  $D95(GTV)_{CC}^{DF\_GTV}$ , de tal forma que nos sirva de referencia para analizar las imágenes de CBCT. Evaluaremos en este caso la diferencia respecto a los cálculos precedentes con ambos métodos,  $D95(GTV)_{CC}^{DF\_PTV}$  y  $D95(GTV)_{CC}^{NF}$ .

Como el CBCT no contempla todo el volumen del paciente no puede utilizarse para calcular la dosis, y entonces los volúmenes  $GTV_i^{CBCT}$  se exportan al CT de planificación. A continuación, se procede a recalcular la dosis con el algoritmo CC, forzando la densidad electrónica del GTV para cada  $GTV_i^{CBCT}$ ,  $\rho_{GTV}^{CBCT} = \rho_{GTV}$ , así como la del pulmón circundante, es decir,

*método de cálculo forzando la densidad sobre el GTV delineado en CBCT* (en adelante DF\_CBCT). De esta forma, se obtiene una estimación de la interfase entre  $GTV_i^{CBCT}$  y el pulmón circundante y de la dosis recibida por el GTV en cada sesión de tratamiento,  $D95(GTV_i^{CBCT})_{CC}^{DF\_CBCT}$ . Estos valores se comparan con los valores calculados previamente sobre el GTV con los diferentes métodos,  $D95(GTV)_{CC}^{DF\_PTV}$ ,  $D95(GTV)_{CC}^{NF}$  y  $D95(GTV)_{CC}^{DF\_GTV}$ , así como con la dosis de prescripción  $D95(PTV)_{XVMC}^{DF\_PTV}$ .

Finalmente, se ha tomado una muestra de 11 pacientes asignando al ITV una DPF entre el GTV y el pulmón ( $\rho_{ITV}$ ), lo cual definimos como *método de cálculo forzando la densidad sobre el ITV* (en adelante DF\_ITV). Se ha repetido la dosimetría con el algoritmo



**Fig. 2.** Volúmenes cilíndricos, inmersos en cilindro equivalente pulmón, empleados en la dosimetría teórica: eje radial (a), eje longitudinal (b).

CC conformando los campos sobre el ITV, de tal forma que  $D95(ITV)_{CC}^{DF_{ITV}} = 100\%$  de la dosis de prescripción y evaluando  $D95(GTV)_{CC}^{DF_{ITV}}$ , procediéndose a la misma comparación de ambas variables.

## Dosimetrías teóricas

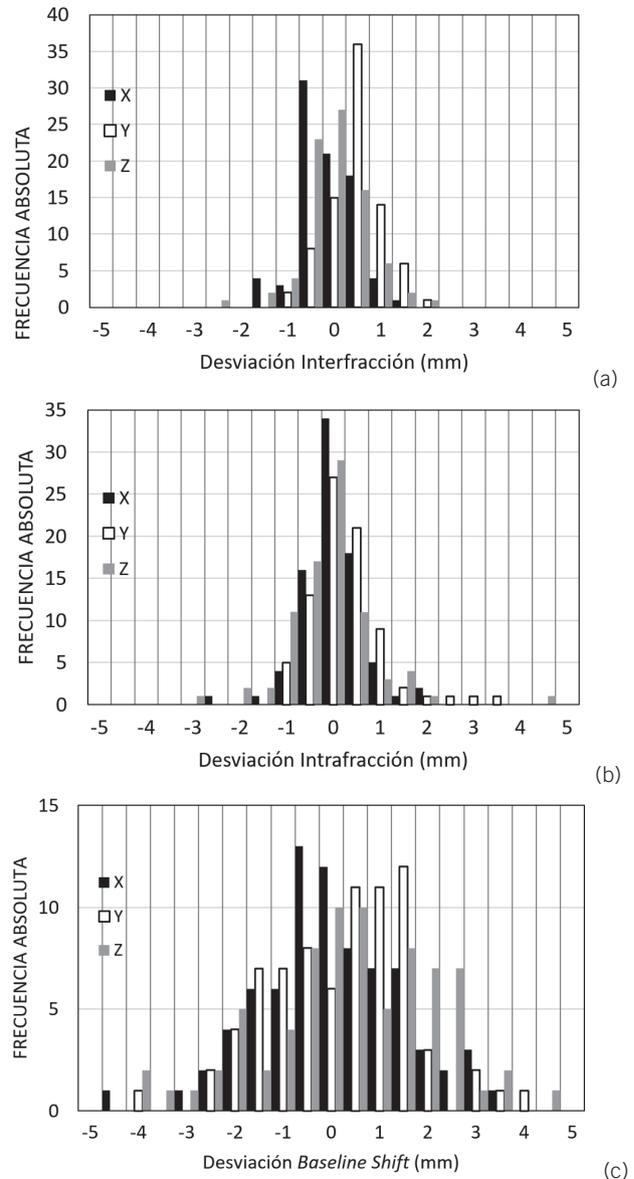
Se ha realizado una serie de dosimetrías teóricas en ambos planificadores para estudiar exclusivamente el efecto del tamaño y de los movimientos internos del GTV sobre su cobertura dosimétrica. Se han generado GTV de forma cilíndrica con radios de la base 5, 10, 15, 20 mm y alturas iguales al doble del radio, centrados en un maniquí cilíndrico equivalente agua con un cilindro central con densidad de pulmón (fig. 2), que corresponde con la imagen CT virtual del detector *Sun Nuclear Archeck* (Sun Nuclear Corporation, Melbourne, EEUU). Se ha generado a su vez un  $ITV = GTV + 2$  mm, así como varios  $GTV_i$ , idénticos al GTV, cada uno desplazado una distancia  $d_i$  respecto al isocentro, donde  $i = 1, \dots, 5$  y  $d_i = i$  mm, en un caso sobre el eje radial y en otro caso en el longitudinal.

La dosimetría consiste en 12 haces que determinan una distribución de dosis cilíndrica sobre el ITV, aplicando  $DF_{ITV}$  ( $\rho_{ITV} = 0.5$ ), de tal forma que  $D95(ITV)_{DF_{ITV}} = 100\%$  para ambos algoritmos. Este criterio es diferente del utilizado en los pacientes, donde se hace sobre el PTV, pero en este caso al tratarse de dosimetrías teóricas la incertidumbre sistemática de las unidades de diagnóstico y de tratamiento no debe ser contemplada. A continuación, se ha calculado D95 para cada uno de los GTV aplicando  $DF_{GTV}$ , para diferentes tamaños y posiciones  $d_i$ . Se han estudiado dos casos, un contraste alto entre GTV y pulmón (AC:  $\rho_{GTV} = 1$ ,  $\rho_{PULMON} = 0.2$ ) y otro bajo (BC:  $\rho_{GTV} = 0.6$ ,  $\rho_{PULMON} = 0.4$ ). En este caso, se ha evaluado la variación de la dosis  $D95(GTV)(d_i)_{DF_{GTV}}$  al desplazarse una distancia  $d_i$  respecto a la referencia  $D95(ITV)_{DF_{ITV}}$  para ambos algoritmos XVMC y CC.

## Resultados

### Exactitud de la colocación del paciente

La exactitud de la colocación de la población de pacientes se muestra la fig. 3, mientras que en la tabla 1 se distingue entre tratamientos de 3 y 5 sesiones, indicándose las desviaciones<sup>13</sup> promedio  $\mu$ , sistemática  $\Sigma$  y aleatoria  $\sigma$ . Los resultados interfacción e interfacción están dentro de lo indicado en la bibliografía.<sup>1</sup> Los valores de  $\Sigma_{BS}$ , que indica la diferencia entre el GTV delineado en un CT convencional y en un CBCT son mayores que los correspondientes a las variabilidades



**Fig. 3.** Histogramas de las desviaciones interfacción (a), intrafacción (b) y BS (c) de la población total de pacientes estudiados. Los ejes siguen el convenio IEC.

interfacción e intrafacción. Los márgenes obtenidos siguiendo el formulismo de Sonke<sup>14</sup> (ecuaciones 2, 3 y 4) nos dan resultados medios de 6 mm, aunque para tratamientos de 5 sesiones alcanza 7.6 mm en el eje Z anteroposterior.

### Dosimetría clínica

Los valores promedio de la densidad electrónica relativa a agua de son  $\rho_{PULMON} = 0.3 \pm 0.1$ ,  $\rho_{GTV} = 0.8 \pm 0.1$ ,  $\rho_{PTV} = 0.6 \pm 0.1$  en el conjunto de las dosimetrías evaluadas. En la tabla 2 se muestran los resultados estadísticos de las diferencias de dosis  $\Delta D95(GTV)$ , a

**Tabla 1.** Desviaciones interfacción, intrafacción y BS promedio ( $\mu$ ), sistemática ( $\Sigma$ ) y aleatoria ( $\sigma$ ) de la población de pacientes estudiados, 70 tratados en 3 fracciones y 10 en 5 fracciones. Los márgenes se han calculado siguiendo el formalismo de la referencia 12).

Resultados (mm)		Interfacción		Intrafacción		Baseline Shift		Margen	
Número sesiones		3	5	3	5	3	5	3	5
$\mu$	X	-0.1	-0.1	0.0	0.1	0.0	0.9	5.1	5.9
	Y	0.5	0.2	0.2	0.2	0.1	0.4	5.9	4.3
	Z	0.0	-0.6	-0.1	0.0	-0.6	-0.4	6.3	7.6
$\Sigma$	X	0.6	0.6	0.6	0.7	1.4	1.5		
	Y	0.6	0.7	1.1	0.3	1.5	1.0		
	Z	0.6	0.7	1.0	0.3	1.6	2.2		
$\sigma$	X	0.9	1.5	1.1	1.5	0.9	1.0		
	Y	1.0	1.2	1.0	1.2	1.3	1.6		
	Z	1.2	1.8	1.5	1.7	1.7	1.7		

las cuales se les ha aplicado la Prueba de los Rangos con Signo de Wilcoxon. No se ha encontrado correlación entre  $\Delta D95(GTV)$  y las densidades  $\rho$  que sea estadísticamente significativa.

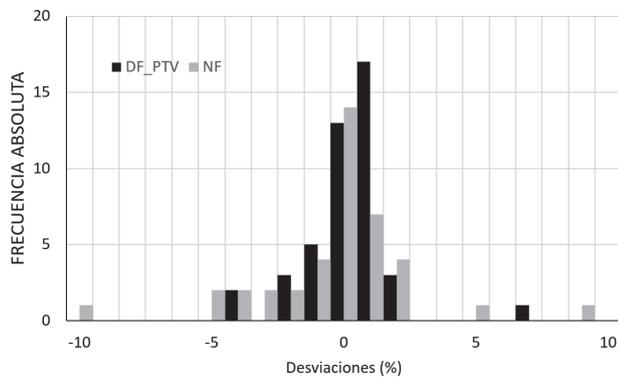
Los algoritmos XVMC y CC calculan dosis similares (fig. 4) con diferencias  $0.0\% \pm 2.4\%$  con el método DF\_PTV y  $-0.2\% \pm 3.0\%$  sin forzar densidad. Las

diferencias entre métodos (fig. 5) quedan bien patentes porque al forzar la densidad del PTV se obtienen dosis superiores que las obtenida sobre la simulación de forma usual, con diferencias similares  $2.4\% \pm 2.8\%$  (XVMC) y  $2.2\% \pm 2.1\%$  (CC).

Comparamos las dosis calculadas D95(GTV) –para ambos métodos y algoritmos– con la dosis de prescrip-

**Tabla 2.** Diferencias de dosis en el parámetro D95 evaluado sobre el GTV entre diferentes algoritmos y métodos de cálculo, así como respecto a la dosis de tratamiento, para una población de 44 pacientes. Se indica también el valor  $p$  de significancia estadística según la Prueba de Wilcoxon.

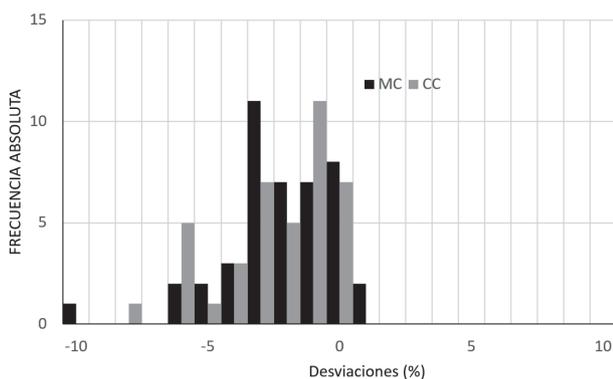
Diferencias D95 (%)		Media $\pm$ Sigma (%)	H0	p-valor
Algoritmo CC respecto algoritmo XVMC	Método DF_PTV	0.0 $\pm$ 2.4	$\mu \neq 0$	0.020
	Método NF	-0.2 $\pm$ 3.0		0.431
Método NF respecto método DF_PTV	Algoritmo XVMC	-2.4 $\pm$ 2.8	$\mu \geq 0$	< 0.001
	Algoritmo CC	-2.2 $\pm$ 2.1		0.090
Método DF_PTV respecto dosis de prescripción	Algoritmo XVMC	10.7 $\pm$ 6.5	$\mu \leq 0$	< 0.001
	Algoritmo CC	10.6 $\pm$ 6.3		< 0.001
Método NF respecto dosis de prescripción	Algoritmo XVMC	8.3 $\pm$ 6.2	$\mu \leq 0$	< 0.001
	Algoritmo CC	8.1 $\pm$ 6.0		< 0.001
Método DF_GTV respecto métodos DF_PTV y NF	Método DF_PTV	0.8 $\pm$ 2.8	$\mu \leq 0$	0.029
	Método NF	3.3 $\pm$ 4.1		< 0.001
Método DF_CBCT respecto métodos DF_GTV, DF_PTV y NF	Método DF_GTV	-1.0 $\pm$ 1.9	$\mu \geq 0$	< 0.001
	Método DF_PTV	-0.2 $\pm$ 3.3	$\mu \geq 0$	0.491
	Método NF	2.1 $\pm$ 4.0	$\mu \leq 0$	0.007
Método DF_CBCT respecto dosis de prescripción	—	10.4 $\pm$ 6.4	$\mu \leq 0$	< 0.001



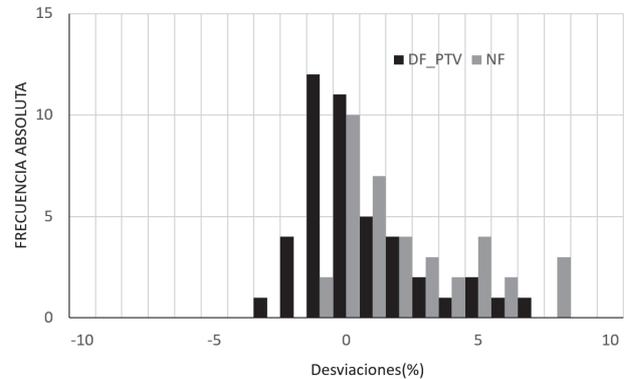
**Fig. 4.** Histograma de desviaciones del algoritmo CC respecto a XVMC en el parámetro D95 evaluado sobre el GTV, presentados para el cálculo sin forzar la densidad (NF) y forzando la densidad sobre el PTV (DF\_PTV).

ción del tratamiento observándose que en todos los casos el objetivo de irradiación se cumple, en general calculándose una dosis mayor media +10.8% con el método DF\_PTV y +8.5% con el método NF, aunque existen diferencias de hasta el 30%.

Introducimos ahora el método DF\_GTV con el algoritmo CC (fig. 6), donde  $D95_{CC}^{DF\_GTV}(GTV)$  es prácticamente idéntica que DF\_PTV (+ 0.8% ± 2.8%) y 3.3% ± 4.1% mayor que el método NF, en concordancia con los resultados anteriores. Análogamente se ha aplicado sobre  $GTV_i^{CBCT}$  el método DF\_CBCT. La comparación con los otros tres métodos (fig. 7) indica resultados consistentes, en particular prácticamente igual que en el método DF\_PTV (-0.2% ± 3.3%), pero un poco inferior que DF\_GTV (-1.0 ± 1.9%). Finalmente, la diferencia  $D95(GTV_i^{CBCT})_{CC}^{DF\_CBCT}$  respecto a la dosis de prescripción es 10.4% ± 6.4%, con un valor mínimo de 2%.



**Fig. 5.** Histograma de desviaciones del método NF respecto al método DF\_PTV en el parámetro D95 evaluado sobre el GTV, presentados para los algoritmos de cálculo XVMC y CC.

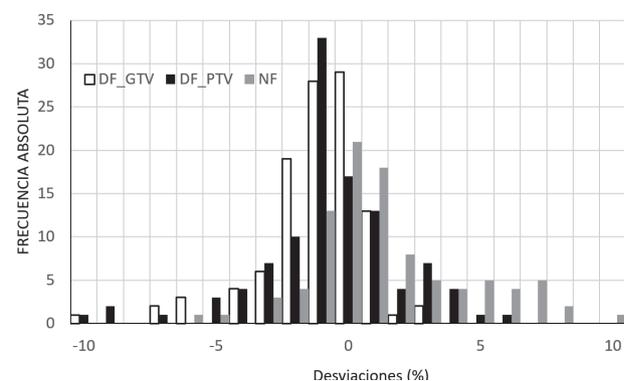


**Fig. 6.** Histograma de desviaciones en el parámetro D95 evaluado con el algoritmo CC sobre el GTV forzando su densidad (DF\_GTV) respecto a los cálculos sin forzar la densidad (NF) y forzando la densidad sobre el PTV (DF\_PTV).

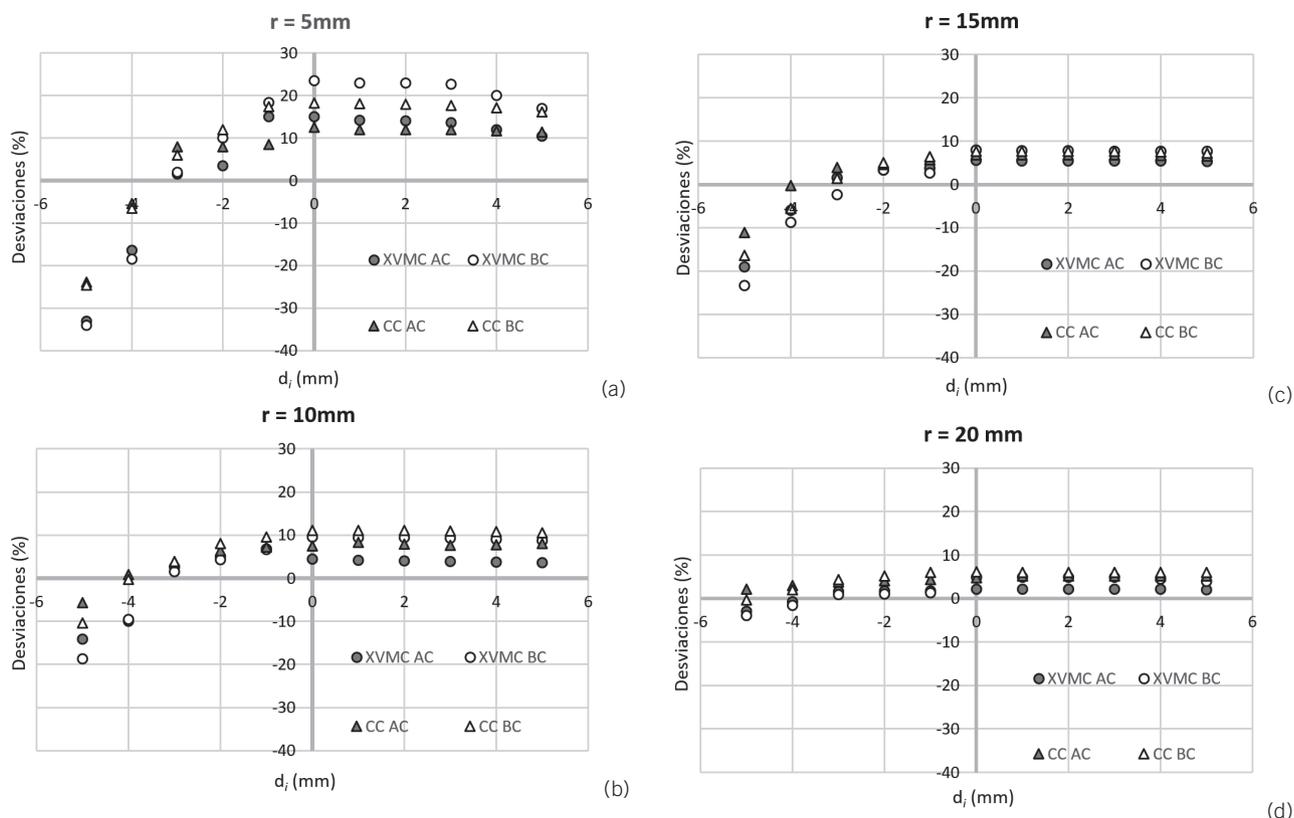
Las dosimetrías teóricas conformadas al ITV nos da como resultado  $D95(GTV)_{CC}^{DF\_ITV}$  cuya diferencia respecto a la dosis de prescripción es  $6.8 \pm 5.2\%$ , con un valor mínimo de 0%, es decir, todos los valores están por encima de la dosis prescrita al ITV.

## Dosimetría teórica

Se ha tomado como valor de referencia  $D95(ITV)_{DF\_ITV} = 100\%$  de la dosis de prescripción. Se ha calculado la variación de  $D95(GTV)$  desplazándolo una distancia  $d_i = 1, \dots, 5$  mm desde isocentro, siendo negativos en la dirección longitudinal del eje del cilindro, mientras que los positivos indican la dirección radial. En casi todos los casos, se cumplen los objetivos de irradiación



**Fig. 7.** Histograma de desviaciones en el parámetro D95 evaluado con el algoritmo CC sobre el  $GTV_i^{CBCT}$  forzando su densidad (DF\_CBCT) respecto a los cálculos sobre el GTV sin forzar la densidad (NF), forzando la densidad promedio sobre el PTV (DF\_PTV) y forzando la densidad sobre el propio GTV (DF\_GTV).



**Fig. 8.** Dosimetrías teóricas. Diferencias de la dosis D95 evaluada sobre el GTV desplazado una distancia  $d_i$  respecto al isocentro calculada con el método DF\_GTV con respecto al valor de referencia D95 evaluado sobre el ITV calculada con el método DF\_ITV. Se distinguen los algoritmos XVMC y CC y los casos estudiados alto contraste (AC) y bajo contraste (BC) de densidad. Se consideran cilindros con radio de la base (a) 5mm, (b) 10 mm, (c) 15 mm y (d) 20 mm. Los desplazamientos  $d_i$  negativos corresponden al eje longitudinal del cilindro, mientras que los positivos corresponden al eje radial.

de D95(GTV) respecto a la referencia D95(ITV). De hecho, la dosis que cubre el 95% del volumen del GTV es un 10% mayor, y hasta un 20% cuando el radio es  $r = 5$ mm. Sólo se obtiene infradosificación para desplazamientos mayores que 3 mm en la dirección longitudinal.

Por otra parte, hay que indicar que en general la dosis calculada con bajo contraste es mayor que con alto contraste. En particular, con el algoritmo XVMC se obtienen diferencias de 2% para radio de 20 mm y hasta 7% para radio 5 mm, en el isocentro y desplazándose sobre el eje radial, tendencia que se invierte para desplazamientos longitudinales mayores que 2 mm.

## Discusión

El reposicionamiento del paciente en cada sesión de tratamiento se realiza utilizando la guía *BodyFIX* y la verificación con imagen CBCT. La reproducibilidad del paciente queda reflejada en los valores de  $\Sigma$  y  $\sigma$  interfacción e intrafracción, que son del mismo orden que las referencias consultadas.<sup>1</sup> La diferencia BS (ecuación 1) procede del hecho de que estamos registrando a estructuras subrogadas como el pulmón en vez de registrar a tumor. La otra razón estriba en que tenemos un CBCT con características de adquisición diferentes de las del CT de simulación, y en el que englobamos un minuto de respiración frente a 4 segundos, ambos con compresión abdominal en respiración libre. En consecuencia, sería más correcto hablar de un ITV que de un GTV en CBCT, ya que en la delineación de éste estaría incluido su movimiento debido a la respiración. En definitiva, existen diferencias entre la forma y posición del GTV determinados en el CT de planificación y el CBCT de verificación. Además, el contraste de densidad entre el GTV y pulmón va a ser mayor en la realidad que en CBCT, pero no podemos determinarlo con precisión sin la existencia de un 4DCT.

Los valores de  $\Sigma$  y  $\sigma$  obtenidos para BS son mayores que los obtenidos en interfacción e intrafracción. Aplicando la fórmula de Van Herk según el formalismo de Sonke<sup>13,14</sup> (ecuaciones 2, 3 y 4), donde ya está incluida la penumbra, el margen que debería de aplicarse al GTV llegaría hasta casi 8 mm en la dirección vertical para tratamientos de 5 sesiones. En nuestro

caso el margen aplicado es de 2 mm al ITV añadiendo 3 mm más para definir el PTV. Ambos valores no son directamente comparables, porque nuestro método no contempla la penumbra y debemos añadir un margen de conformación de 5 mm al PTV, mientras que Sonke no contempla la incertidumbre sistemática del acelerador y el CT de simulación. Contemplando estas diferencias, ambos valores serían del mismo orden.

El margen de conformación evita el efecto gradiente<sup>18</sup> donde el GTV se desplaza fuera del volumen irradiado; evidentemente, márgenes de conformación menores que puedan exigir isodosos de prescripción diferentes pueden conducir a diferentes resultados. Los resultados dosimétricos apuntan en esa dirección ya que no se ha encontrado infradosificaciones en  $D95(GTV)_{CC}^{DF\_CBCT}$ , principalmente porque los valores de BS son menores que los márgenes utilizados. Por otra parte, debe recordarse que la técnica de tratamiento considerada en este estudio es 3DRT sobre GTV de forma convexa, por lo que hay que tener especial cuidado en técnicas moduladas, sobre todo sobre GTV con formas complejas con órganos de riesgo adyacentes, donde este formalismo debe ser reevaluado.

Los cálculos de la prescripción de tratamiento se han realizado con el algoritmo de Monte Carlo (*Monaco XVMC*) que calcula dosis en medio  $Dm$ , y se han verificado con otro algoritmo tipo B, CC (*Dosisoft ISOgray*) que calcula la dosis en agua  $Dw$  puestos en escala por la densidad electrónica del medio. A las diferencias de dosis se les ha aplicado la Prueba de los Rangos con Signo de Wilcoxon, de tal forma que los resultados confirman nuestras hipótesis de partida, es decir, que los valores de media y desviación estándar de las diferencias de dosis son estadísticamente significativos. Por tanto, los valores numéricos de ambas dosis calculadas son equiparables (fig. 4) tal y como se indica en la literatura para tejidos blandos,<sup>19-21</sup> por lo que CC puede utilizarse para la evaluación de la dosis impartida, que es calculada previamente con el algoritmo XVMC. Otros autores, como Rana et al.,<sup>22</sup> comparan de forma similar los algoritmos *Acuros XB* y *AAA*, encontrando que este último calcula valores de dosis D100 hasta un 5% mayores, pero los autores no especifican si calculan la dosis en medio o en agua.

Se han realizado las dosimetrías al paciente forzando para el PTV una densidad electrónica promedio entre tumor y pulmón  $DF\_PTV$ . Algunos autores lo recomiendan para mejorar la optimización,<sup>7,8</sup> pero otras referencias utilizan el CT de simulación sin DPF porque puede enmascarar el efecto de la pérdida de equilibrio electrónico.<sup>9,10</sup> Nuestros resultados indican que las dosis calculadas  $D95^{DF\_PTV}$  son 2.3% mayores que  $D95^{NF}$  con ambos algoritmos, ya que el aumento virtual de la densidad en la intersección del pulmón con el PTV permite alcanzar más rápidamente el equi-

librio electrónico que utilizando el CT sin manipular. Solamente existen dos puntos fuera de la tendencia, que una vez revisados correspondieron a tumores cavitados, que presentan un alto contraste de densidad dentro del propio volumen. Debemos indicar que el trabajo de Archibald-Heeren<sup>23</sup> et al. indica el efecto contrario, pero en este caso los desplazamientos estudiados llegan hasta 20 mm. Finalmente, los valores  $D95(GTV)^{DF\_PTV}$  son 10.6% mayores que la dosis prescrita, siendo  $D95(GTV)^{NF}$  un 8.2% mayor, que confirma que el forzado de la densidad da como resultado un valor mayor de la dosis calculada sobre el GTV. En ambos casos no se han observado diferencias significativas entre nódulos inmersos en el pulmón o adyacentes a costillas o mediastino.

Se ha procedido a calcular la dosis sobre el GTV con el método  $DF\_GTV$ , y la hemos comparado con los métodos previos. El valor medio de la diferencia  $\Delta D95(GTV)^{DF\_GTV}$  es 0.8% mayor que el obtenido con el método de cálculo  $DF\_PTV$ , y 3.3% mayor que el método NF, en concordancia con los resultados anteriores. En consecuencia, es válido para comparar con la dosis calculada para GTVi delineado en el CBCT en cada sesión, que nos da como resultado  $D95(GTV)_{CC}^{DF\_CBCT}$  1.0% menor, debida básicamente a variaciones de posición y forma. Comparando con los otros métodos, es igual al método  $DF\_PTV$ , además de un 2.1% mayor que el cálculo con el método NF, diferencias consistentes con las obtenidas previamente. La solidez de estos resultados permite aplicar el método  $DF\_CBCT$  para evaluar la dosis de los GTVi definidos durante el tratamiento, independientemente de que utilicemos los métodos  $DF\_PTV$  o NF. El resultado final es que las dosis estimadas  $D95(GTV)_{CC}^{DF\_CBCT}$  son 10.4% mayores que las prescritas sobre el PTV, lo cual indica que los márgenes geométricos no se deberían de disminuir porque se demuestra experimentalmente con este procedimiento que garantizan la irradiación de los tumores. Finalmente, esta evaluación de la dosis en el GTV podría contemplarse en una perspectiva más amplia: por ejemplo, la Planificación Robusta<sup>24</sup> no considera el concepto de PTV, sino que optimiza la dosis al GTV contemplando el comportamiento aleatorio de su movimiento. En consecuencia, resultaría interesante la evaluación de dosis impartida al GTV en relación con los resultados clínicos con ambas metodologías.

Se han realizado dosimetrías teóricas conformando 5 mm de margen al ITV generado a partir de GTV de forma cilíndrica; de esta forma no se contempla el margen del PTV, que contempla la incertidumbre sistemática del acelerador, el XVI y la simulación. La irradiación calculada con CC es mayor que con XVMC, salvo para tumores pequeños; esto es debido a que el algoritmo XVMC modela mejor la dosis en las zonas de interfase, cuya proporción de volumen respecto al GTV es mayor para los tumores pequeños. El cálculo de los GTV nos

da resultados de dosis mayores que la prescrita al ITV, salvo en el eje longitudinal para cilindros menores de 20 mm desplazados más de 3 mm tal y como se ve en la fig. 8. El eje longitudinal es más crítico que el radial, porque para idénticos desplazamientos el porcentaje de volumen fuera de la isodosis de tratamiento es mayor; de cualquier forma, se trataría del peor escenario, lejos de la forma irregular de los volúmenes de tratamiento. Además, los resultados estadísticos de los desplazamientos de los  $GTV_i^{CBCT}$  (tabla 1) están por debajo de 3 mm. Una muestra aleatoria de once pacientes se recalculó con el algoritmo CC siguiendo este criterio y en todos ellos los  $GTV_i^{CBCT}$  cumplieron los objetivos de irradiación.

Por otra parte, debe indicarse que los resultados teóricos indican que, para una misma densidad promedio del ITV, la dosis calculada sobre el GTV aumenta cuanto menor es el contraste entre tumor y pulmón, debido a que disminuye el efecto *build up*. Los volúmenes contorneados  $GTV_i^{CBCT}$  son en realidad un ITV con densidad promedio debido a las características de adquisición de la imagen CBCT, es decir, en la realidad el contraste sería mayor y la irradiación del GTV sería ligeramente menor. El análisis realizado sobre las dosimetrías de la población de pacientes no muestra relación entre la dosis calculada y el contraste de densidades, por lo que no se puede dar una estimación numérica de este efecto.

## Conclusiones

La dosis calculada sobre el GTV es siempre mayor que la dosis prescrita al PTV, independientemente del algoritmo de cálculo. De la misma forma, la utilización de densidad promedio forzada puede ser útil durante el proceso de optimización del cálculo, pero la dosis final al GTV puede calcularse con el CT sin forzar densidad.

La determinación de estructuras sobre las imágenes de CBCT realizadas para verificar la posición del paciente nos permiten estimar la dosis recibida por el GTV, que en los casos estudiados siempre es mayor que la prescrita. En consecuencia, la definición del PTV y la conformación de los haces garantizan la irradiación del GTV dentro de los márgenes geométricos estudiados. Estudios complementarios al presente podrían aportar más información sobre la dosis impartida al GTV durante el tratamiento y su impacto en el control tumoral.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Lidia Ros, Patricia Gil, Lorena Delgado y María López, técnicos superiores en dosimetría del Departamento de Radiofísica, su cuida-

dosa y sistemática recopilación de los datos utilizados en la elaboración de este trabajo.

## Referencias

1. Fernández Letón P, Baños Capilla MC, Bea Gilabert J, Delgado Rodríguez JM, De Blas Piñol R, Martínez Ortega J et al: Recomendaciones de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM) sobre implementación y uso clínico de radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT) Rev Fis Med 2017;18(2):77-142 <https://revistadefisicamedica.es/index.php/rfm/article/view/247>
2. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101, Med Phys 2010;37(8):4078-101. <https://doi.org/10.1118/1.343808>
3. Keall PJ, Mageras GS, Balter J, Emery RS, Forster K, Jiang S et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. Med Phys 2006;33(10):3874-900. <https://doi.org/10.1118/1.2349696>
4. IAEA-TRS-483 Dosimetry of Small Static Fields used in External Beam Radiotherapy. An IAEA-AAPM International Code of Practice for Reference and Relative Dose Determination 2017.
5. Yu CS, Jaffray DA, Wong JW. The effects of intra-fraction organ motion on the delivery of dynamic intensity modulation, Phys Med Biol 1998;43(1):91-104 <https://doi.org/10.1088/0031-9155/43/1/006>
6. ICRU Report No. 91 Prescribing, recording and reporting of stereotactic treatments with small photon beams, Journal of the ICRU Volume 14 No 2 2014.
7. Wiant D, Vanderstraeten C, Maurer J, Pursley J, Terrel J, Sintay BJ, On the validity of density overrides for VMAT lung SBRT planning, Med Phys 2014;41(8):081707. <https://doi.org/10.1118/1.4887778>
8. Zvolanek K, Ma R, Zhou C, Liang X, Wang S, Verma V et al., Still equivalent for dose calculation in the Monte Carlo era? A comparison of free breathing and average intensity projection CT datasets for lung SBRT using three generations of dose calculation algorithms, Med Phys 2017;44(5):1939-47 <https://doi.org/10.1002/mp.12193>
9. Disher B, Hajdok G, Gaede S, Battista JJ, An in-depth Monte Carlo study of lateral electron disequilibrium for small fields in ultra-low density lung: implications for modern radiation therapy, Phys Med Biol 2012;57(6):1543-59. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/6/1543>
10. Qin Y, Chetty I, The Impact of Density Overrides in IMRT and VMAT Planning for Lung Cancer Patients Treated SBRT. En: AAPM 58th Annual Meeting & Exhibition. Washington, DC; 2016. Presentation SU-F-T-543. <https://doi.org/10.1118/1.4956728>
11. Yuan Z, Rong Y, Benedict SH, Daly ME, Qiu J, "Dose of the day" based on cone beam computed tomography and deformable image registration for lung cancer radiotherapy, J Appl Clin Med Phys 2020;21(1):88-94 <https://doi.org/10.1002/acm2.12793>
12. Bea-Gilabert J, Baños-Capilla MC, García-Martínez MA, López-Muñoz E, Larrea-Rabassa LM, An alternative approach to GTV margin determination in stereotactic body radiotherapy, J Radiosurg SBRT 2019;6(1):45-54 <https://www.oldci->

- typublishing.com/journals/jrsbrt-home/jrsbrt-issue-contents/journal-of-radiosurgery-sbrt-volume-6-number-1-2019/journal-of-radiosurgery-sbrt-6-1-p-45-54/
13. Sonke JJ, Rossi M, Wolthaus J, Van Herk M, Damen E, Belderbos J. Frameless stereotactic body radiotherapy for lung cancer using four-dimensional cone beam CT guidance, *Int Jour Rad Onc Biol Phys* 2009;74:567-74. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.004>
  14. Van Herk M, Different styles of Image-guided Radiotherapy, *Sem Rad Onc* 2007;17:258-67 <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2007.07.003>
  15. Kawrakow I, Fippel M, Friedrich K, 3D electron dose calculation using a Voxel based Monte Carlo algorithm (VMC), *Med Phys* 1996;23:445-57 <https://doi.org/10.1118/1.597673>
  16. Fippel M, Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm, *Med Phys*. 1999;26:1466-75. <https://doi.org/10.1118/1.598676>
  17. Ahnesjö A, Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media, *Med Phys* 1989;16(4):577-92 <https://doi.org/10.1118/1.596360>
  18. Stambaugh C, Nelms BE, Dilling T, Stevens C, Latifi K, Zhang G et al., Experimentally studied dynamic dose interplay dose not meaningfully affect target dose in VMAT SBRT lung treatments, *Med Phys* 2013;40(9):091710-1-8 <http://dx.doi.org/10.1118/1.4818255>
  19. 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):309-37 <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/1/309>
  20. Ma CM, Li J, Dose specification for radiation therapy: dose to water or dose to medium? *Phys Med Biol* 2011;56(10):3073-89 <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/10/012>
  21. Siebers JV, 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):983-95 <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/4/313>
  22. Rana S, Rogers K, Pokharel S, Cheng CY, Evaluation of Acuros XB algorithm based on RTOG 0313 dosimetric criteria for SBRT lung treatment with RapidArc, *J Appl Clin Med Phys* 2014;15(1):118-29 doi: 10.1120/jacmp.v15i1.4474
  23. Archibald-Heeren BR, Byrne MV, Hu Y, Cai M, Wang Y, Robust optimization of VMAT for lung cancer: Dosimetric implications of motion compensation techniques, *J Appl Clin Med Phys* 2017;18(5):104-16 <https://doi.org/10.1002/acm2.12142>
  24. Unkelbach J, Alber M, Banger M, Bokrantz R, Chan TCY, O Deasy J et al., Robust radiotherapy planning, *Phys Med Biol* 2018;63(22):TR02 <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aae659>

## ¿En qué se basa nuestra innovación en iCT? En las necesidades de diagnóstico de más de 6.700 millones de personas.

Del mismo modo que las enfermedades afectan a todos por igual, Brilliance iCT de Philips se adapta a todo tipo de pacientes. Adquiere imágenes nítidas de cualquier parte del cuerpo, desde lactantes de poco peso hasta adultos con



sobrepeso. Los pacientes recibirán el grado de calidad que se merecen en sus exploraciones mediante una dosis baja sin que ello afecte a la calidad de la imagen. Visite nuestra página web en [www.philips.com/CT](http://www.philips.com/CT).

**\*Porque nuestras innovaciones se inspiran en usted.**

**PHILIPS**  
sense and simplicity



# Corrección de atenuación en equipos PET-RM. Comparación de métodos mediante simulación Monte Carlo

## Attenuation correction in PET-MRI. A comparison of methods by using Monte Carlo simulation

José Pablo Cabello García<sup>1</sup>, Roser Sala-Llonch<sup>2</sup>, Raúl Tudela Fernández<sup>3</sup>, Domènec Ros Puig<sup>2,3</sup>, Javier Pavía Segura<sup>1,3</sup>, Aida Niñerola Baizán<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic de Barcelona. C. de Villarroel, 170, 08036 Barcelona.

<sup>2</sup> Unidad de Biofísica y Bioingeniería, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona. Casanova, 143. 08036 Barcelona.

<sup>3</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Barcelona. C Baldiri Reixac, 10-12. 08028 Barcelona.

Fecha de Recepción: 15/04/2020 - Fecha de Aceptación: 29/10/2020

La visualización y cuantificación adecuadas de una imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) requiere la corrección por la atenuación que sufren los fotones al atravesar el medio. En un equipo híbrido que combina PET con resonancia magnética (RM), la señal de RM no puede convertirse en valores de atenuación de forma directa. En este trabajo se analizaron dos métodos de estimación del mapa de atenuación, el primero basado en segmentación de la imagen RM y el segundo en un promedio de imágenes de tomografía computarizada (TC) a partir de múltiples sujetos. El estudio se realizó utilizando imágenes PET obtenidas mediante simulación Monte Carlo y el parámetro cuantitativo evaluado fue el valor de captación estandarizado relativo (SUVr) tomando como región de referencia el cerebelo.

La comparación de los resultados obtenidos con cada método con los correspondientes al utilizar la imagen TC propia de cada paciente (considerado como *gold standard*) indica que: 1) ambos métodos pierden exactitud en la zona próxima al tejido óseo, 2) en un análisis de SUVr por regiones, el método que utiliza segmentación a partir de la imagen de RM da mejores resultados con diferencias relativas máximas en torno al 5% frente al *gold standard*.

**Palabras clave:** PET, RM, corrección por atenuación, simulación, Monte Carlo.

Appropriate visualization and quantification in positron emission tomography (PET) imaging requires the correction by the attenuation of photons when crossing the medium. In a hybrid device that combines the PET technique with magnetic resonance imaging (MRI), the signal from MRI cannot be directly converted to attenuation values. In this work, two methods to estimate the attenuation map have been analysed, the first one, based on segmentation from the MRI and the second one, from an average of computed tomography (CT) images from multiple subjects. The study was carried out using PET images obtained by Monte Carlo simulation and the quantitative parameter evaluated was the standardized uptake value ratio (SUVr), taking the cerebellum as reference region.

The results obtained with both methods compared to those obtained using the CT image of each patient (considered as gold standard) show that: 1) the accuracy in the calculation of the total uptake diminishes in the region near the bone tissue, 2) in a SUVr analysis by regions, the method that uses segmentation from the MRI gives better results with maximum relative differences around 5% compared to the gold standard.

**Key words:** PET, MRI, attenuation correction, simulation, Monte Carlo.

\*Correspondencia: aninerola@ub.edu

<https://doi.org/10.37004/sefm/2020.21.2.004>

## Introducción

La corrección por atenuación de fotones es fundamental en la reconstrucción de imágenes de tomografía de emisión de positrones (PET) cerebral tanto para su interpretación visual como para su análisis cuantitativo. Fotones emitidos a diferentes profundidades en el cerebro tienen que atravesar diferentes espesores de tejido para llegar hasta los detectores, provocando una diferencia entre la señal registrada y la real emitida. Para poder realizar dicha corrección es necesario disponer de un mapa de atenuación que almacene los coeficientes de atenuación de los distintos tejidos. Este mapa se puede obtener a partir de una imagen de tomografía computarizada (TC), que aporta información de la densidad electrónica de los tejidos del paciente. Los equipos PET-TC permiten obtener en el mismo equipo la imagen TC y así es posible obtener un mapa de atenuación preciso que coincide espacialmente con la imagen PET del paciente.

En los últimos tiempos están comenzando a instalarse los equipos híbridos que combinan la técnica PET con la imagen de resonancia magnética (RM). Los equipos PET-RM combinan la sensibilidad e información bioquímica de la imagen PET con la precisa información anatómica de la RM gracias al elevado contraste de esta técnica para tejidos blandos.

En consecuencia, la combinación de la técnica PET y la RM puede proporcionar una metodología para explorar el cerebro con información multiparamétrica y complementaria de imágenes.<sup>1,2</sup> Además, existen equipos PET-RM totalmente integrados basados en fotosensores semiconductores, tales como los fotodiodos de avalancha y los fotomultiplicadores de silicio que permiten la adquisición simultánea de ambos conjuntos de datos de imágenes. Estos equipos poseen varias ventajas frente a la exploración secuencial en equipos PET-TC convencionales, como facilitar la corrección por movimiento o la posibilidad de combinar la imagen PET con estudios funcionales de RM.<sup>3-7</sup> Aunque también son posibles los estudios multimodales de imágenes PET y RM obtenidos en diferentes equipos, esta simultaneidad permite eliminar los errores de corrección, que según la patología son difíciles de evitar, así como los debidos a variaciones temporales en el sujeto estudiado.<sup>8</sup>

A pesar de las teóricas ventajas que aportan, tienen un gran inconveniente respecto a los equipos PET-TC. Los equipos PET-RM no disponen de información de la densidad electrónica, debido a que la señal de RM no está directamente relacionada con la atenuación de fotones y, por lo tanto, requieren nuevos métodos para realizar la corrección de atenuación.

En la literatura existente se han propuesto varios métodos para solventar este problema, que se pueden

clasificar en tres categorías,<sup>9,10</sup> así como combinaciones de estas:

1. Aproximaciones basadas en la segmentación de la RM diferenciando entre el hueso y los tejidos blandos seguido de una asignación de coeficientes de atenuación predefinidos para cada tejido.<sup>1,2,9,10</sup>
2. Aproximaciones basadas en una imagen pseudo-TC patrón. Esta puede ser derivada de una imagen genérica,<sup>11</sup> a partir de múltiples imágenes TC<sup>12</sup> o generada utilizando métodos de *machine learning*.<sup>3</sup>
3. Aproximaciones basadas en imágenes de emisión donde el mapa de atenuación es estimado a partir de la imagen de emisión PET, preferiblemente en equipos con *time of flight* (TOF).<sup>5</sup> Estos métodos dan resultados comparables a los métodos basados en la aproximación anterior.<sup>1,5,12</sup>

El objetivo de este trabajo es comparar dos métodos basados en los criterios descritos para ver cuál de ellos ofrece mejores resultados. El primero de los métodos está basado en la utilización de un mapa de atenuación obtenido de la imagen de RM del propio paciente y el segundo en la utilización de un mapa obtenido a partir del promedio de TC de una cohorte de sujetos control, comparando ambos con el método de corrección que utiliza la TC propia del paciente, que es considerado el *gold standard*.<sup>4,5</sup>

El método de la imagen de RM presenta la ventaja de utilizar una imagen del propio paciente adquirida en el mismo equipo. Sin embargo, no se dispone de información real de la atenuación de los fotones a través de los distintos tejidos ni es posible visualizar con la misma precisión que en una imagen TC las estructuras óseas. El método a partir de una TC promedio es fácil de implementar, no necesita ninguna exploración añadida al PET, y utiliza información de densidad electrónica, como en el *gold standard*. Su gran desventaja es que no tiene información morfológica propia del paciente, ya que el mapa de atenuación está formado por imágenes TC de otros sujetos, aunque se ajuste al sujeto en estudio.

Para la evaluación de los métodos se utilizó la simulación Monte Carlo que permite generar imágenes PET a partir de imágenes de TC y RM de distintos sujetos. La simulación permite crear un marco teórico de referencia y evaluar así el efecto de los distintos métodos sobre imágenes controladas que presentan variabilidad morfológica.

## Material y métodos

Se simularon estudios PET cerebrales con [ $^{18}\text{F}$ ]  $\beta$ -Amiloide ( $A\beta$  PET) utilizando SimSET v2.9,<sup>13</sup> un código Monte Carlo que permite recrear el recorrido individual de los fotones desde el momento en que se generan en el interior del paciente hasta que llegan al detector (o escapan fuera de este). Para la simulación se partió de las imágenes TC y RM (secuencia T1 adquirida en un escáner Siemens Trio Tim de 3 Tesla) de 11 sujetos para obtener los mapas de actividad y atenuación necesarios para modelar tanto la distribución del trazador como el medio físico que atraviesan los fotones. Posteriormente, los estudios se reconstruyeron utilizando la TC del propio paciente ( $ATE_{TC}$ ) para la corrección de atenuación, y los mapas obtenidos con el método de imagen RM ( $ATE_{RM}$ ) y de TC promedio ( $ATE_{TCprom}$ ).

### Mapa de actividad

El mapa de actividad para la simulación pretende imitar la distribución del trazador que se produce en imágenes PET reales. Para el caso de  $A\beta$  PET, se ha visto que el trazador se distribuye de forma diferente dentro de los diferentes tejidos. En el presente estudio, se simuló una captación homogénea con valores distintos para los principales tejidos cerebrales. Utilizando el software FSL<sup>14,15</sup> se segmentaron las imágenes de RM de cada paciente en sustancia blanca, sustancia gris, calota y líquido cefalorraquídeo para generar el mapa de actividad de cada sujeto. Para simular una situación de captación normal, los valores utilizados fueron: 4 para el líquido cefalorraquídeo, 20 para la calota, 25 para la sustancia gris y 100 para la sustancia blanca.

### Mapa de atenuación

El proceso para obtener el mapa con los coeficientes de atenuación para cada uno de los métodos fue el siguiente:

- En el método  $ATE_{TC}$  (*gold standard*) el mapa de atenuación se creó a partir de la TC del propio paciente. En primer lugar, se coregistró cada imagen de TC con la imagen RM correspondiente usando el software SPM8,<sup>16</sup> para tener tanto el mapa de atenuación como el de actividad en el espacio de la RM. A continuación, se generó el mapa de contorno de cada sujeto separando el contorno de la cabeza con un umbral de  $-200$  Hounsfield Units (HU), lo que permite conocer donde acaba la cabeza del sujeto y donde comienza el aire

que lo rodea. Por último, se identificó qué parte de la cabeza es hueso y qué parte son tejidos blandos, usando un umbral de 500 HU. Después de la segmentación se establecieron tres valores diferentes de atenuación para crear el mapa: alta atenuación para tejido óseo ( $\mu = 0.196 \text{ cm}^{-1}$ ), baja para tejidos blandos ( $\mu = 0.098 \text{ cm}^{-1}$ ) y nula para aire.

- Para el método  $ATE_{RM}$  se obtuvo el mapa de atenuación de cada sujeto a partir de la segmentación de la imagen correspondiente de RM. Se segmentó el hueso del cráneo y el contorno de la cabeza usando el programa BET<sup>14,15</sup> de FSL. De nuevo, como en el caso  $ATE_{TC}$ , se obtuvo una imagen tridimensional con el perfil de la cabeza del sujeto y otra con el hueso del cráneo, y se asignaron tres valores de coeficientes de atenuación en función de si la región considerada corresponde a tejido blando, tejido óseo o aire.
- En el caso del método  $ATE_{TCprom}$  el mapa de atenuación se obtuvo a partir de una TC promedio de 13 sujetos diferentes a los del estudio. En primer lugar, se normalizaron las TC de todos los sujetos, usando el software SPM8, para pasarlos al espacio estándar MNI (*Montreal Neurological Institute*) y reducir las diferencias morfológicas entre ellos. Posteriormente, se obtuvo una imagen promediando las HU de los 13 sujetos vóxel a vóxel. Esta imagen se coregistró con la imagen RM de cada uno de los 11 pacientes del estudio para, una vez en el espacio de cada sujeto, crear los correspondientes mapas de atenuación. Se utilizaron los mismos umbrales de HU que al crear el mapa de atenuación a partir de las imágenes TC propias.

Todas las imágenes utilizadas en este trabajo fueron adquiridas en el centro de diagnóstico por la imagen dentro de los estudios aprobados por el comité de ética del Hospital Clínic de Barcelona, y todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito.

## Simulación

Se simuló un escáner Siemens Biograph con 32 anillos de detectores de 41.2 cm de radio basados en germanato de bismuto (BGO), usando  $^{18}\text{F}$  como isótopo.<sup>17,18</sup> No se modelaron eventos aleatorios ni tiempo muerto en los detectores. Se usó adquisición 3D con *span* 1 y ventana de energía de 350 a 650 keV. Las dimensiones de los sinogramas generados son 288 píxeles de 2.2 mm y 288 posiciones angulares. Los

fotones se separaron en coincidencias verdaderas (*true*s) y de dispersión (*scatter*), lo que nos permite una corrección de dispersión ideal. Las simulaciones se realizaron para obtener sinogramas de aproximadamente 80 millones de cuentas. Para la simulación se utilizó el mapa de actividad comentado anteriormente y el mapa de atenuación obtenido con el método  $ATE_{TC}$ .

## Reconstrucción

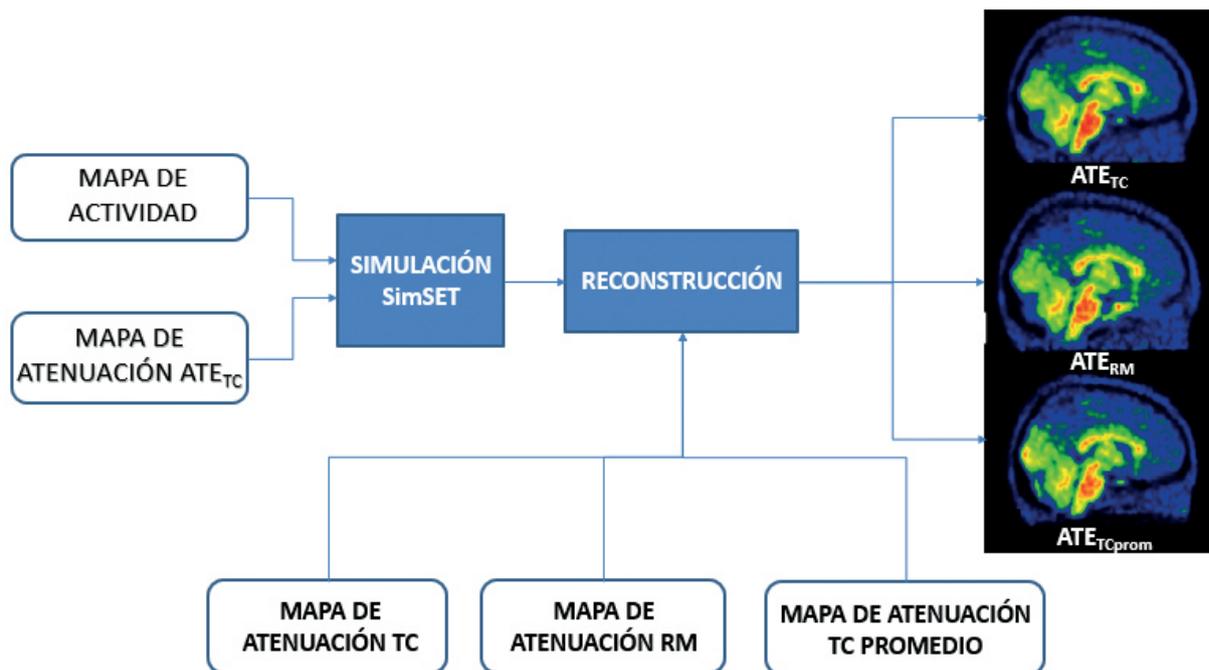
La reconstrucción de los sinogramas obtenidos se realizó reproduciendo las condiciones de reconstrucción utilizadas en el equipo Biograph. En primer lugar, se simuló una corrección de dispersión ideal, para lo cual solo se consideraron los sinogramas de las coincidencias verdaderas (*true*s). Estos sinogramas se corrigieron por atenuación antes de la reconstrucción, usando las herramientas de SimSET, con cada uno de los tres mapas obtenidos con los métodos  $ATE_{TC}$ ,  $ATE_{RM}$  y  $ATE_{TCprom}$ . A continuación, los sinogramas 3D ya corregidos se redujeron a un conjunto de sinogramas 2D de un solo corte con un *span* de 9 mediante el algoritmo SSRB (*Single-Slice Rebinning*). Posteriormente, se reconstruyeron con un algoritmo basado en subconjuntos ordenados (*Ordered Subset Expectation Maximization*, OSEM) con 8 *subsets* y 12 iteraciones utilizando la librería STIR<sup>19</sup> para los dos

últimos procesos. Las dimensiones de las imágenes PET generadas son  $128 \times 128 \times 63$  vóxeles y tamaño de vóxel  $2.6 \times 2.6 \times 2.4$  mm<sup>3</sup>. El procedimiento global se encuentra resumido en la Fig. 1.

## Cuantificación por regiones

Para comparar los dos métodos  $ATE_{RM}$  y  $ATE_{TCprom}$  con el *gold standard* ( $ATE_{TC}$ ) se analizaron las 3 imágenes PET reconstruidas de cada paciente comparando la captación por regiones.

La captación se cuantificó mediante el parámetro *standardized uptake volume ratio* (SUVr),<sup>20</sup> que puede calcularse como el cociente entre la captación en una región y el valor en una región de referencia. Las regiones consideradas fueron las definidas en el atlas Harvard-Oxford<sup>21-24</sup> cortical. Se empleó este mapa porque segmenta el cerebro en regiones con cierta relevancia en la clínica.<sup>25,26</sup> El SUVr se calculó para cada región tomando como referencia la captación del cerebelo, y se compararon los resultados de los dos métodos alternativos con el de la TC propia. Para obtener una información más global se realizó el promedio de la variación del SUVr respecto al *gold standard* en cada región para todos los sujetos. Además, se representaron los resultados obtenidos en mapas cerebrales para tener información visual, tanto de cada uno de los sujetos como mapas globales para ambos



**Fig. 1.** Proceso de simulación y reconstrucción. Se parte de los mapas de actividad y de atenuación y se reconstruye con cada uno de los 3 mapas de atenuación indicados.

métodos,  $ATE_{RM}$  y  $ATE_{TCprom}$ . Los errores relativos (en %) de SUVr de cada región respecto al *gold standard* SUVrgs, se calcularon mediante:

$$\epsilon_{SUVr} = \left( \frac{SUVr}{SUVrgs} - 1 \right) \cdot 100 \quad (1)$$

### Análisis estadístico

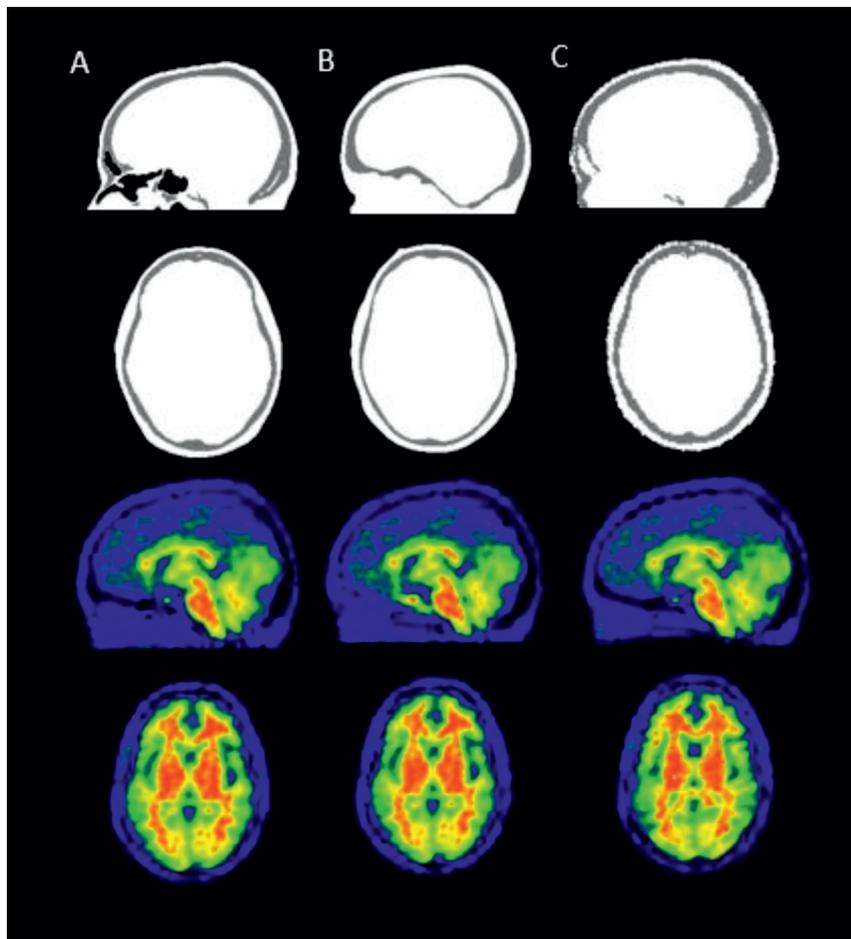
Para analizar los resultados de la cuantificación por regiones y valorar si las diferencias entre los errores relativos respecto al *gold standard* encontrados en cada uno de los métodos ( $ATE_{RM}$  y  $ATE_{TCprom}$ ) son estadísticamente significativas, se utilizó el programa STATA.<sup>26</sup> El análisis se realizó mediante el test de Fisher Pitman dado que los SUVr relativos de cada uno de los métodos son variables independientes en la muestra de 11 sujetos. Adicionalmente, se han analizado los datos correspondientes a la misma medida del mismo set de

sujetos obtenidas con el método *gold standard* y con cada uno de los métodos de aproximación, utilizando el test Wilcoxon Sign Rank-Sum test. Para considerar un resultado como significativo se empleó una confianza del 95% ( $p \leq 0.05$ ).

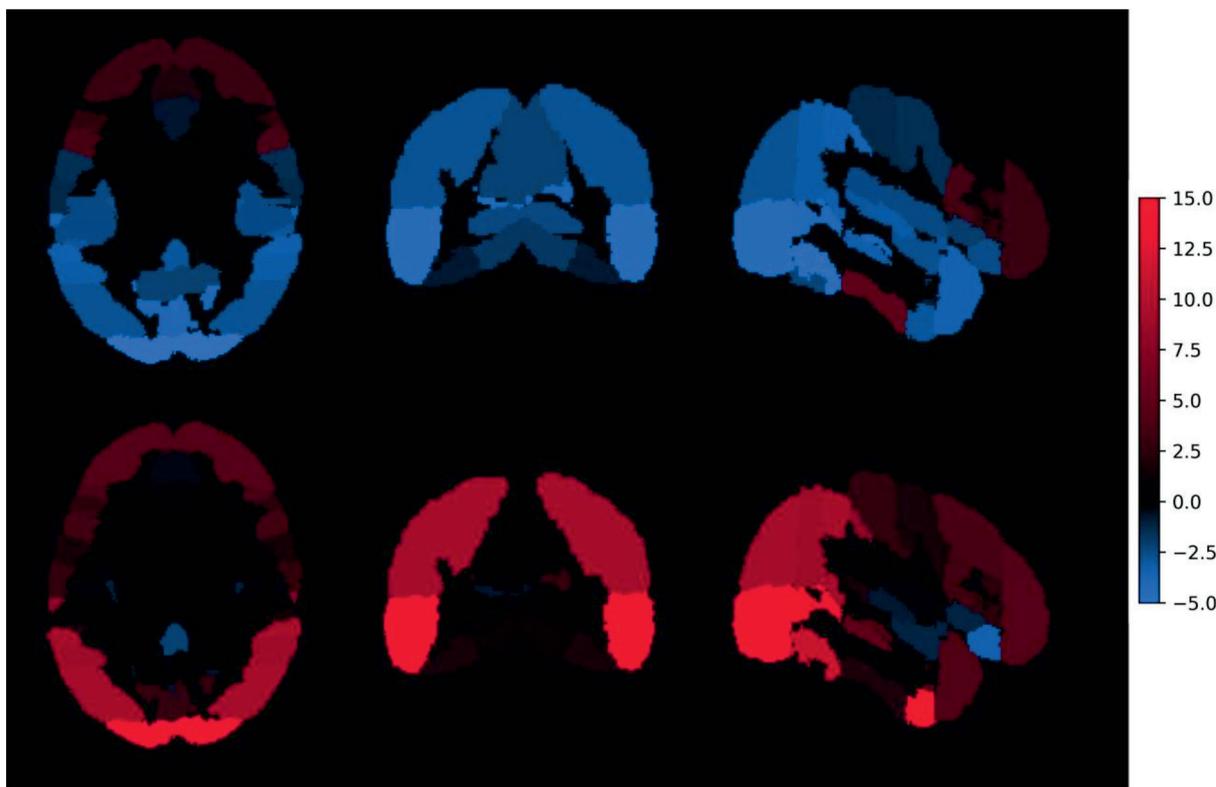
### Resultados

La Fig. 2 muestra secciones análogas en los planos sagital y axial de los mapas de atenuación y las correspondientes imágenes reconstruidas con los tres métodos. Se puede observar que visualmente las imágenes PET resultantes son muy similares entre sí.

Para la cuantificación por regiones, se obtuvieron los SUVr para cada uno de los tres métodos y se calculó el  $\epsilon_{SUVr}$  de los métodos  $ATE_{RM}$  y  $ATE_{TCprom}$  respecto al  $ATE_{TC}$ . Estas diferencias se muestran en dos mapas donde se promedian los resultados de los 11 sujetos (Fig. 3). En estos mapas puede apreciarse que las regiones más internas son las que, en general,



**Fig. 2.** Secciones sagitales y axiales del mapa de atenuación e imagen PET reconstruida de un mismo sujeto utilizando los métodos  $ATE_{TC}$  (A),  $ATE_{RM}$  (B) y  $ATE_{TCprom}$  (C).



**Fig. 3.** Secciones axial, coronal y sagital de la imagen de error  $\varepsilon_{SUVr}$  que muestran la diferencia (en %) entre los mapas de SUVr promedio de los 11 sujetos para cada uno de los métodos empleados respecto al *gold standard* en las regiones del atlas Harvard-Oxford. La parte superior corresponde al método  $ATE_{RM}$  y la inferior a  $ATE_{TCprom}$ .

presentan mayor concordancia con el método  $ATE_{TC}$  de referencia.

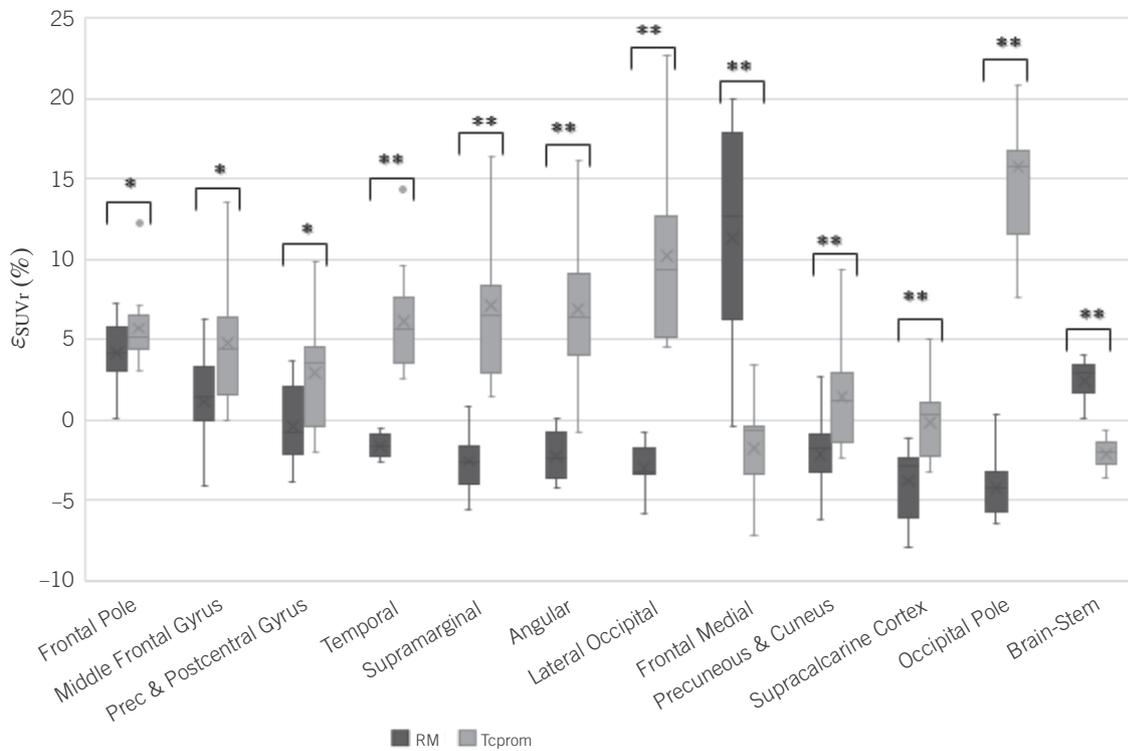
Así mismo y como se ha indicado anteriormente se seleccionaron varias regiones relevantes clínicamente<sup>27</sup> para comparar los resultados realizando un análisis estadístico más detallado de los errores relativos respecto al *gold standard* encontrados en cada uno de los métodos propuestos. Las regiones estudiadas fueron: polo frontal, giro frontal medio, giros precentral y postcentral, polo temporal, giro supramarginal, giro angular, corteza lateral occipital, corteza frontal medial, precúneo y cúneo, corteza supracalcarina, polo occipital y tronco cerebral. Se analizó si en dichas regiones existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos métodos de reconstrucción. Este análisis se muestra gráficamente en un diagrama de tipo *box plot* (Fig. 4), para comparar los resultados de forma visual. Hay diferencias significativas entre ambos métodos de reconstrucción, teniendo el método  $ATE_{TCprom}$  mayor discrepancia respecto al *gold standard* que marca la TC propia.

En la Tabla 1 se puede observar como en la comparación de muestras apareadas se encontró que la diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en 10 de las 12 regiones estudiadas para el método a partir de  $ATE_{RM}$  y en 8 de las 12 para el método  $ATE_{TCprom}$ .

## Discusión

Para solucionar el problema de la corrección por atenuación en los equipos PET-RM se han propuesto diversos métodos en la literatura científica, que se pueden dividir en los basados en segmentación de RM,<sup>9,10</sup> una pseudo-TC patrón<sup>12</sup> o la imagen de emisión PET.<sup>5</sup> En este trabajo se usaron los métodos de corrección  $ATE_{RM}$ , que obtiene el mapa de atenuación a partir de la segmentación de la imagen RM del propio paciente, y  $ATE_{TCprom}$ , que genera un mapa de atenuación a partir de una imagen TC promedio de múltiples sujetos. Estos dos métodos se analizaron comparándolos con el método de referencia  $ATE_{TC}$ .<sup>4,5</sup> Las imágenes PET para el análisis se obtuvieron mediante simulación Monte Carlo de [<sup>18</sup>F]β-Amiloide que permite disponer de la distribución real de actividad con la que se genera la imagen, no consume tiempo de tomógrafo y es el único método que tiene la flexibilidad necesaria para plantear un estudio como el que se propone, con distintas distribuciones anatómicas de actividad.

Para comparar los dos métodos  $ATE_{RM}$  y  $ATE_{TCprom}$  con el *gold standard* ( $ATE_{TC}$ ) se analizaron las imágenes PET reconstruidas de cada paciente comparando la captación por regiones. De acuerdo con estudios



**Fig. 4.** Diferencia de SUVr promedio entre los métodos empleados y el *gold standard* en las regiones del atlas Harvard-Oxford. El eje X indica las regiones evaluadas y el eje Y la diferencia porcentual entre el SUVr del método analizado y el *gold standard*. \* indica  $p < 0.05$  y \*\* indica  $p < 0.001$  (test Fisher-Pitman).

**Tabla 1.** SUVr por regiones y diferencias relativas entre los métodos de corrección por atenuación  $ATE_{RM}-ATE_{CT}$ ,  $ATE_{CTprom}-ATE_{CT}$  y  $ATE_{RM}-ATE_{CTprom}$ . \* indica  $p < 0.05$  (Wilcoxon Sign Rank-Sum test).

	Media SUVr			Dif. Relativa			Wilcoxon signed rank test		
	$ATE_{RM}$	$ATE_{CTprom}$	$ATE_{CT}$	$ATE_{RM}-ATE_{CT}$	$ATE_{CTprom}-ATE_{CT}$	$ATE_{RM}-ATE_{CTprom}$	$ATE_{RM}-ATE_{CT}$	$ATE_{CTprom}-ATE_{CT}$	$ATE_{RM}-ATE_{CTprom}$
<b>Frontal Pole</b>	0.70	0.71	0.68	4.1%	5.7%	-1.5%	0.001*	0.001*	0.0645
<b>Middle Frontal Gyrus</b>	0.83	0.86	0.82	1.3%	4.5%	-3.1%	0.1475	0.002*	0.0098*
<b>Precentral &amp; Postcentral Gyrus</b>	0.85	0.87	0.85	-0.4%	2.4%	-2.7%	0.6377	0.0537	0.0059*
<b>Temporal</b>	0.83	0.89	0.84	-1.5%	5.4%	-6.5%	0.001*	0.002*	0.002*
<b>Supramarginal</b>	0.80	0.87	0.82	-2.5%	5.9%	-7.9%	0.0049*	0.0068*	0.002*
<b>Angular</b>	0.87	0.94	0.89	-2.2%	5.8%	-7.5%	0.002*	0.0049*	0.002*
<b>Lateral Occipital</b>	0.85	0.96	0.88	-2.9%	9.0%	-10.9%	0.001*	0.0068*	0.002*
<b>Frontal Medial</b>	0.88	0.79	0.79	11.1%	0.0%	11.1%	0.002*	0.2402	0.002*
<b>Precuneous &amp; Cuneus</b>	1.03	1.06	1.05	-2.3%	0.8%	-3.1%	0.0137*	0.5771	0.002*
<b>Supracalcarine Cortex</b>	1.13	1.16	1.17	-3.8%	-0.6%	-3.2%	0.001*	0.8311	0.0039*
<b>Occipital Pole</b>	0.88	1.05	0.92	-4.2%	13.7%	-15.8%	0.002*	0.002*	0.002*
<b>Brain-Stem</b>	1.53	1.47	1.50	2.5%	-2.1%	4.7%	0.001*	0.001*	0.001*

publicados,<sup>28-30</sup> los resultados muestran una tendencia del método  $ATE_{RM}$  a subestimar la captación del radiotrazador mientras que con el método  $ATE_{TCprom}$  se produce una sobrestimación. Esto puede deberse a que al segmentar las imágenes RM se subestima la cantidad de hueso, mientras que tal como se observa en la Fig. 2, en el método  $ATE_{TCprom}$  se sobrestima.

Las regiones estudiadas han sido principalmente corticales, debido a su relevancia en la clínica y a su proximidad al hueso, donde se concentran las mayores diferencias relativas,<sup>2,4,12,28</sup> debido a que la definición del hueso del cráneo provoca las mayores discrepancias en los mapas de atenuación. Los errores relativos de las regiones estudiadas respecto al *gold standard* se encuentran en torno al 5% en la mayoría de los casos, con una diferencia relativa menor del 15% en los casos más desfavorables con el método  $ATE_{TCprom}$ . Estos resultados son del mismo orden de magnitud que los encontrados en otros estudios que utilizan métodos similares de segmentación de imagen RM y atlas de múltiples sujetos, donde presentan diferencias promedio de entre el 5% y el 10%,<sup>3,5,9,12,28,30</sup> aunque en nuestro estudio únicamente hemos analizado regiones corticales.

En la Fig. 4 se muestran las regiones estudiadas de mayor relevancia y en las que hay diferencias significativas entre los resultados de los métodos utilizados. En casi todas estas regiones se ve menor diferencia relativa con el método  $ATE_{RM}$ . Existen trabajos previos, como el estudio multicéntrico de *Ladefoged et al.*,<sup>4</sup> en donde se hace una comparación entre diversos métodos que muestran que los mejores resultados se obtienen con métodos basados en segmentación a partir de imagen RM, lo que se corresponde con los resultados obtenidos. Si se analizan los datos correspondientes a la misma medida del mismo set de sujetos obtenidas con el método *gold standard* y con cada uno de los métodos de aproximación, se puede observar en la Tabla 1 la diferencia de resultados entre los métodos y la tendencia a subestimar del  $ATE_{RM}$  y a sobrestimar del  $ATE_{TCprom}$  ya observada en la cuantificación por regiones.

Analizando visualmente las imágenes PET resultantes se puede observar que no hay grandes diferencias aparentes entre los dos métodos estudiados y el *gold standard*, por lo que se puede inferir que ambos métodos permiten generar imágenes aptas para la visualización clínica, pero respecto la cuantificación por regiones, el método  $ATE_{RM}$  da mejores resultados.

En todos los resultados se observa una tendencia a que las mayores diferencias se concentren junto al hueso del cráneo. Estas diferencias pueden ser debidas a que la definición del contorno del cráneo es el mayor punto de discrepancia entre los métodos, pero también al efecto de posibles pequeños desa-

lineamientos,<sup>31</sup> pues los corregristos pueden tener pequeños errores y desajustes. Otro posible efecto a considerar es que se utilizó el mismo umbral para definir el hueso en el método  $ATE_{TCprom}$  que en el método  $ATE_{TC}$ , sin tener en cuenta que se produce un efecto intrínseco de suavizado de las HU al promediar las imágenes TC de los diferentes sujetos. Esto puede afectar a la definición del borde del hueso de la cabeza y a su grosor por lo que se considera una limitación del estudio. Es posible que un ajuste diferente de las HU en este método pueda mejorar ligeramente los resultados obtenidos.

En el caso del método  $ATE_{RM}$ , se observa una sobrecaptación en las regiones frontales de la base del cráneo. Este es un problema que se ha descrito anteriormente,<sup>28,29</sup> y es debido a la dificultad de discernir entre cavidades de aire y tejido óseo al segmentar la imagen RM. En nuestro caso, tal como se observa en la Fig. 2, en el mapa de atenuación no aparecen las cavidades de aire de las vías respiratorias, por el contrario, aparece una pequeña zona de hueso que no está en el mapa generado por imagen de TC. Esto es claramente una limitación del método  $ATE_{RM}$  para evaluar estas regiones.

## Conclusiones

El método de corrección de atenuación mediante imagen RM del propio paciente y el método mediante TC promedio de múltiples sujetos pierden exactitud en la zona próxima al tejido óseo dando resultados que se desvían menos del 10% respecto al *gold standard* en la gran mayoría de las regiones estudiadas.

La mayor limitación encontrada a estos métodos es la concentración de los errores en la zona próxima al cráneo, tanto en la parte anterior como posterior, así como la sobrecaptación en la base del cráneo en el caso del método con imagen RM.

A la vista de estos resultados se puede concluir que podrían utilizarse ambos métodos en función de si se requiere de un análisis cuantitativo, la disponibilidad de tiempo y recursos. Para realizar una cuantificación, los resultados del método con imagen RM son ligeramente mejores para la mayoría de las regiones analizadas.

## Bibliografía

1. Chen Y, An H. Attenuation Correction of PET/MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;25(2):245–55.
2. Izquierdo-García D, Catana C. Magnetic resonance imaging-guided attenuation correction of positron emission tomography data in PET/MRI. *PET Clin*. 2016;11(2):1922–2013.

3. Liu F, Jang H, Kijowski R, Bradshaw T, McMillan AB. Deep learning MR imaging-based attenuation correction for PET/MR imaging. *Radiology*. 2018;286(2):676–84.
4. Ladefoged CN, Law I, Anazodo U, St. Lawrence K, Izquierdo-Garcia D, Catana C, et al. A multi-centre evaluation of eleven clinically feasible brain PET/MRI attenuation correction techniques using a large cohort of patients. *Neuroimage* [Internet]. 2017;147(June 2016):346–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.010>
5. Cabello J, Lukas M, Rota Kops E, Ribeiro A, Shah NJ, Yakushev I, et al. Comparison between MRI-based attenuation correction methods for brain PET in dementia patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016 Nov 20 [cited 2019 Sep 9];43(12):2190–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27094314>
6. Bai B, Li Q, Leahy RM. MR-Guided PET Image Reconstruction. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2013;43(1):30–44. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001299812000827>
7. Grimm R, Fürst S, Souvatzoglou M, Forman C, Hutter J, Dregely I, et al. Self-gated MRI motion modeling for respiratory motion compensation in integrated PET/MRI. *Med Image Anal* [Internet]. 2015;19(1):110–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2014.08.003>
8. Datteri RD, Liu Y, D'Haese PF, Dawant BM. Validation of a nonrigid registration error detection algorithm using clinical MRI brain data. *IEEE Trans Med Imaging*. 2015 Jan 1;34(1):86–96.
9. An HJ, Seo S, Kang H, Choi H, Cheon GJ, Kim HJ, et al. MRI-based attenuation correction for PET/MRI using multiphase level-set method. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57:587–93.
10. Okazawa H, Tsujikawa T, Higashino Y, Kikuta K-I, Mori T, Makino A, et al. No significant difference found in PET/MRI CBF values reconstructed with CT-atlas-based and ZTE MR attenuation correction. *EJNMMI Res* [Internet]. 2019 Mar 19 [cited 2019 Sep 9];9(1):26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30888559>
11. Montandon ML, Zaidi H. Atlas-guided non-uniform attenuation correction in cerebral 3D PET imaging. *Neuroimage*. 2005;25(1):278–86.
12. Sekine T, Burgos N, Warnock G, Huellner M, Buck A, Ter Voert EEGW, et al. Multi-atlas-based attenuation correction for brain 18F-FDG PET imaging using a time-of-flight PET/MR scanner: Comparison with clinical single-atlas-and CT-based attenuation correction. *J Nucl Med*. 2016;57(8):1258–64.
13. Haynor DR, Harrison RL, Lewellen TK. The use of importance sampling techniques to improve the efficiency of photon tracking in emission tomography simulations. *Med Phys* [Internet]. 1991 Sep [cited 2019 Sep 9];18(5):990–1001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1961165>
14. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2002 Nov [cited 2019 Sep 16];17(3):143–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12391568>
15. Jenkinson M, Pechaud M, Smith S. BET2: MR-based estimation of brain, skull and scalp surfaces. *Elev Annu Meet Organ Hum brain Mapp* [Internet]. 2005;17(3): 167. Available from: <http://mickaelpchaud.free.fr/these/HBM05.pdf>
16. Acton PD, Friston KJ. Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *Eur J Nucl Med* [Internet]. 1998 Jul [cited 2019 Sep 9];25(7):663–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9741993>
17. Marti-Fuster B, Esteban O, Thielemans K, Setoain X, Santos A, Ros D, et al. Including anatomical and functional information in MC simulation of PET and SPECT brain studies. Brain-UISET: A voxel-based iterative method. *IEEE Trans Med Imaging*. 2014;33(10):1931–8.
18. López-González FJ, Moscoso A, Efthimiou N, Fernández-Ferreiro A, Piñeiro-Fiel M, Archibald SJ, et al. Spill-in counts in the quantification of 18F-florbetapir on A $\beta$ -negative subjects: the effect of including white matter in the reference region. *EJNMMI Phys*. 2019;6(1).
19. Thielemans K, Tsoumpas C, Mustafovic S, Beisel T, Aguiar P, Dikaios N, et al. STIR: software for tomographic image reconstruction release 2. *Phys Med Biol* [Internet]. 2012 Feb 21 [cited 2019 Sep 9];57(4):867–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22290410>
20. Jena A, Taneja S, Goel R, Renjen P, Negi P. Reliability of semiquantitative 18 F-FDG PET parameters derived from simultaneous brain PET/MRI: A feasibility study. *Eur J Radiol* [Internet]. 2014 Jul [cited 2019 Sep 9];83(7):1269–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24813529>
21. Makris N, Goldstein JM, Kennedy D, Hodge SM, Caviness VS, Faraone S V., et al. Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2006 Apr [cited 2019 Sep 16];83(2–3):155–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16448806>
22. Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, Makris N, Lange N, Kennedy DN, et al. Structural Brain Magnetic Resonance Imaging of Limbic and Thalamic Volumes in Pediatric Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005 Jul [cited 2019 Sep 16];162(7):1256–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994707>
23. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2019 Sep 16];31(3):968–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530430>
24. Goldstein JM, Seidman LJ, Makris N, Ahern T, O'Brien LM, Caviness VS, et al. Hypothalamic Abnormalities in Schizophrenia: Sex Effects and Genetic Vulnerability. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2007 Apr 15 [cited 2019 Sep 16];61(8):935–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17046727>
25. Laforce R, Soucy JP, Sellami L, Dallaire-Théroux C, Brunet F, Bergeron D, et al. Molecular imaging in dementia: Past, present, and future. Vol. 14, *Alzheimer's and Dementia*. Elsevier Inc.; 2018. p. 1522–52.
26. Boston R, Sumner A. STATA: A Statistical Analysis System for Examining Biomedical Data. *Adv Exp Med Biol*. 2003 Feb 1;537:353–69.
27. Pagani M, De Carli F, Morbelli S, Öberg J, Chincarini A, Frisoni GB, et al. Volume of interest-based [18F]fluorodeoxyglucose PET discriminates MCI converting to Alzheimer's disease from healthy controls. A European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) study. *NeuroImage Clin*. 2015;7:34–42.
28. Burgos N, Cardoso MJ, Thielemans K, Modat M, Pedemonte S, Dickson J, et al. Attenuation correction synthesis for

- hybrid PET-MR scanners: Application to brain studies. *IEEE Trans Med Imaging*. 2014;
29. Catana C, Van Der Kouwe A, Benner T, Michel CJ, Hamm M, Fenchel M, et al. Toward implementing an MRI-based PET attenuation-correction method for neurologic studies on the MR-PET brain prototype. *J Nucl Med*. 2010.
  30. Izquierdo-Garcia D, Hansen AE, Förster S, Benoit D, Schachoff S, Fürst S, et al. An SPM8-based approach for attenuation correction combining segmentation and nonrigid template formation: Application to simultaneous PET/MR Brain Imaging. *J Nucl Med*. 2014;55(11):1825–30.
  31. Martinez-Möller A, Souvatzoglou M, Navab N, Schwaiger M, Nekolla SG. Artifacts from misaligned CT in cardiac perfusion PET/CT studies: Frequency, effects, and potential solutions. *J Nucl Med*. 2007;48(2):188–93.

# Validación de un algoritmo de obtención de biomarcadores de imágenes dinámicas de perfusión en tomografía computarizada

## Validation of an algorithm for computation of biomarker from perfusion CT images

Félix Navarro Guirado<sup>1</sup>, José A Martín-Viera Cueto<sup>1</sup>, Mar Roca Sogorb<sup>2</sup>, Ángel Alberich Bayarri<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Regional de Málaga Avda. Carlos Haya. 29010 Málaga.

<sup>2</sup> QUIBIM, S.L., Avenida Aragón, 30. 46021 Valencia.

Fecha de Recepción: 26/02/2020 - Fecha de Aceptación: 11/11/2020

A partir del análisis de las imágenes dinámicas de perfusión de contraste en tomografía computarizada, se pueden obtener parámetros que miden características fisiológicas relacionadas con la permeabilidad de los tejidos. Puesto que no existen elementos patrón con los que realizar calibraciones de los conjuntos de herramientas de adquisición y procesado, es necesario hacer una validación de los resultados obtenidos con el algoritmo aplicado a imágenes sintéticas. En este texto se estudia el desempeño en condiciones ideales y en presencia de ruido de un algoritmo de ajuste no lineal para la obtención de parámetros del modelo de Tofts extendido para imágenes de perfusión dinámica. En las pruebas se utiliza como fuente de datos unas imágenes sintéticas formadas a partir de valores conocidos de los parámetros del modelo.

**Palabras clave:** Perfusión, biomarcador, radiómica, TC.

Several physiologic characteristics related with permeability of tissues can be obtained from the analysis of dynamic images of the perfusion of contrast agent in CT images. Since there are no reference materials to calibrate both acquisition and processing tools, analysing digital reference objects is necessary in order to test them. The accuracy and precision of a non-linear fitting algorithm for the analysis of perfusion CT images using the extended Tofts model are reported in this text. Tests are performed using synthetic images where the parameters of the model are known.

**Key words:** Perfusion, biomarker, radiomics, CT.

### 1. Introducción

Los tratamientos oncológicos basados en radioterapia o quimioterapia tienen como uno de los objetivos principales dañar las cadenas de ADN del núcleo de las células tumorales, provocando su muerte o la de sus descendientes.<sup>1</sup> Puesto que uno de los caminos principales para provocar este daño es la radiólisis del agua y la propagación de los radicales hasta estas cadenas mediante reacciones con el oxígeno,<sup>1</sup> la hipoxia es una dificultad para garantizar el éxito de los tratamientos.

Para medir la hipoxia de los tejidos mediante herramientas no invasivas se puede recurrir a los análisis de

imágenes de perfusión de contraste (DCE, del inglés, *Dynamic Contrast Enhanced*).<sup>2</sup> Las imágenes DCE se pueden obtener usando varias modalidades, entre ellas la tomografía computarizada (TC). El análisis de las imágenes DCE puede ser semicuantitativo, estudiando la variación de la concentración de contraste en el tumor, o cuantitativo relacionando la concentración de contraste en el tumor y en un vaso relevante cercano a éste mediante un modelo farmacocinético.<sup>3</sup> A partir de los análisis semicuantitativos y cuantitativos se pueden obtener parámetros que miden las características de la microvascularización del tejido.

Para realizar tanto análisis semicuantitativos como cuantitativos es necesario medir la concentración de

\*Correspondencia: felix.navarro.sspa@juntadeandalucia.es

<https://doi.org/10.37004/sefm/2020.21.2.005>

contraste en cada vóxel de las imágenes, convirtiendo los valores de intensidad a valores de concentración. Aunque existen diseños de maniqués que permiten determinar la exactitud de la medida de la concentración de contraste tanto para flujos del orden de los medidos en arterias como en tejidos poco vascularizados<sup>4,5</sup> o que permiten modificar la permeabilidad,<sup>6</sup> hasta donde conocen los autores de este texto no existen elementos patrón con los que realizar una calibración del proceso completo de obtención de los parámetros del tejido.

La Sociedad norteamericana de radiología (RSNA) ha creado un grupo de trabajo llamado *Quantitative Image Biomarkers Alliance* (QIBA). Este grupo ha propuesto una serie de pruebas que deben hacerse a los programas que realizan el proceso de las imágenes DCE para caracterizar su desempeño.<sup>7</sup> Aunque estas pruebas están orientadas a las imágenes DCE obtenidas por resonancia magnética (DCE-RM), se puede realizar un proceso idéntico con las imágenes de TC (DCE-TC). En este proceso de verificación se recurre a unas imágenes sintéticas de las que se conocen los parámetros del tejido que deberían obtenerse. Hasta la fecha de edición de este texto, QIBA proporciona estas imágenes patrón para DCE-RM, pero no para DCE-TC.

Para los estudios cuantitativos existen numerosos modelos farmacocinéticos adaptados a distintos tejidos.<sup>8</sup> Uno muy usado por ser versátil y relativamente sencillo, es el modelo de Tofts extendido.<sup>9</sup> En todos estos modelos se simplifica el contenido de cada vóxel utilizando una representación muy elemental del tejido basada en compartimentos. En el modelo de Tofts extendido se representa al tejido mediante una fracción formada por un compartimento plasmático vascular ( $v_p$ ) y otra fracción formada por el compartimento correspondiente al espacio extracelular y extravascular ( $v_e$ ). El resto del tejido está formado por células cuya participación en el flujo del contraste es despreciable. También se supone que ambos compartimentos intercambian contraste a una tasa simétrica ( $K^{trans}$ ) y que existe un flujo sanguíneo elevado. Esta última suposición implica que la concentración de contraste en el plasma del compartimento vascular ( $c_p$ ) es el mismo que el que se puede medir estudiando la señal de la arteriola que alimenta el tejido de interés (AIF, del inglés, *Arterial Input Function*) salvo por una corrección debida a la diferencia en las fracciones de hematocrito en vasos grandes y microcapilares ( $F_{corr}$ ). Mediante las ecuaciones diferenciales que definen el flujo de contraste entre compartimentos se obtiene una función de transferencia que representa la relación entre  $c_p$  y la concentración que se puede medir en el tejido ( $c_t$ ). Esta función de transferencia contiene los parámetros  $v_p$ ,  $v_e$  y  $K^{trans}$  que representan las características del tejido.

Para obtener los parámetros de la función de transferencia estos autores han recurrido a un algoritmo

ajuste no lineal. En este texto se describen las pruebas realizadas al programa desarrollado para determinar la exactitud y precisión de sus resultados al procesar imágenes sintéticas de prueba, tanto en condiciones ideales como en presencia de ruido blanco, y los resultados obtenidos. También se describen las pruebas realizadas para caracterizar el desempeño del programa ante datos contaminados con ruido.

## 2. Materiales y métodos

### 2.1. Programa bajo pruebas

Se evaluó el funcionamiento de un programa de desarrollo propio, programado en lenguajes R<sup>10</sup> y Matlab (Mathworks Inc, Natick MA, EEUU).

El programa procesa series temporales de concentración de contraste  $c_t$  obtenidas de series de imágenes DCE-TC. Con las concentraciones  $c_t$  y  $c_p$  realiza un análisis cuantitativo utilizando el modelo extendido de Tofts, en el que se considera que  $c_t$  se relaciona con  $c_p$  mediante la siguiente ecuación:<sup>7</sup>

$$c_t(t) = F_{corr} \cdot c_p(t) \otimes \left( v_p \cdot \delta(t - t_d) + K^{trans} e^{-\frac{K^{trans}}{v_e}(t - t_d)} \right) \quad (1)$$

$$F_{corr} = \frac{1 - HCT_{vg}}{1 - HCT_{vp}} \quad (2)$$

donde  $F_{corr}$  es el factor de corrección por la diferencia de fracción de hematocrito entre vasos grandes y pequeños,  $\delta(t)$  es la función delta de Dirac,  $t_d$  el tiempo de tránsito del contraste desde el vaso donde se mide  $c_p$  hasta el vóxel donde se midió  $c_t$ ,  $\otimes$  es el operador convolución,  $HCT_{vg}$  es la fracción de hematocrito para vasos grandes y  $HCT_{vp}$  es la fracción de hematocrito para vasos pequeños.

El programa recibe como entrada una hipermatriz con los valores de las concentraciones de contraste pertenecientes a las imágenes DCE-TC a analizar, un vector de valores muestreados de  $c_p$ , otro con los instantes en los que se han adquirido las imágenes, y una máscara en forma de matriz tridimensional binaria (cuyos elementos son 0 o 1) que representa las posiciones de la región de interés (ROI) que se quiere procesar. El programa devuelve como salida cuatro mapas tridimensionales: uno donde cada vóxel indica el valor de  $v_p$ , otro de valores de  $v_e$ , otro para  $K^{trans}$  y otro para  $t_d$ . Los parámetros del modelo para cada vóxel se obtienen mediante un ajuste no lineal utilizando la ecuación (1) y minimizando el error cuadrático medio.

Para mejorar el desempeño con concentraciones provenientes de imágenes DCE-TC reales en las

que hay ruido, el programa incluye un filtro basado en el análisis de componentes principales (PCA).<sup>11</sup> Este filtro realiza un cambio de base a la obtenida mediante diagonalización de la matriz de covarianza de las series temporales de la ROI, según se describen Balvay et al.,<sup>11</sup> e identifica y elimina las componentes principales dominadas por el ruido. El programa bajo pruebas permite desactivar el filtro PCA mediante un parámetro de entrada.

## 2.2. Procedimiento de validación

Para caracterizar el desempeño del programa se compararon los parámetros obtenidos al procesar unas imágenes sintéticas generadas con parámetros conocidos del modelo. Además, para conocer el desempeño en condiciones reales, se realizaron pruebas con imágenes sintéticas a las que se añadió ruido similar al esperado en las exploraciones a pacientes.

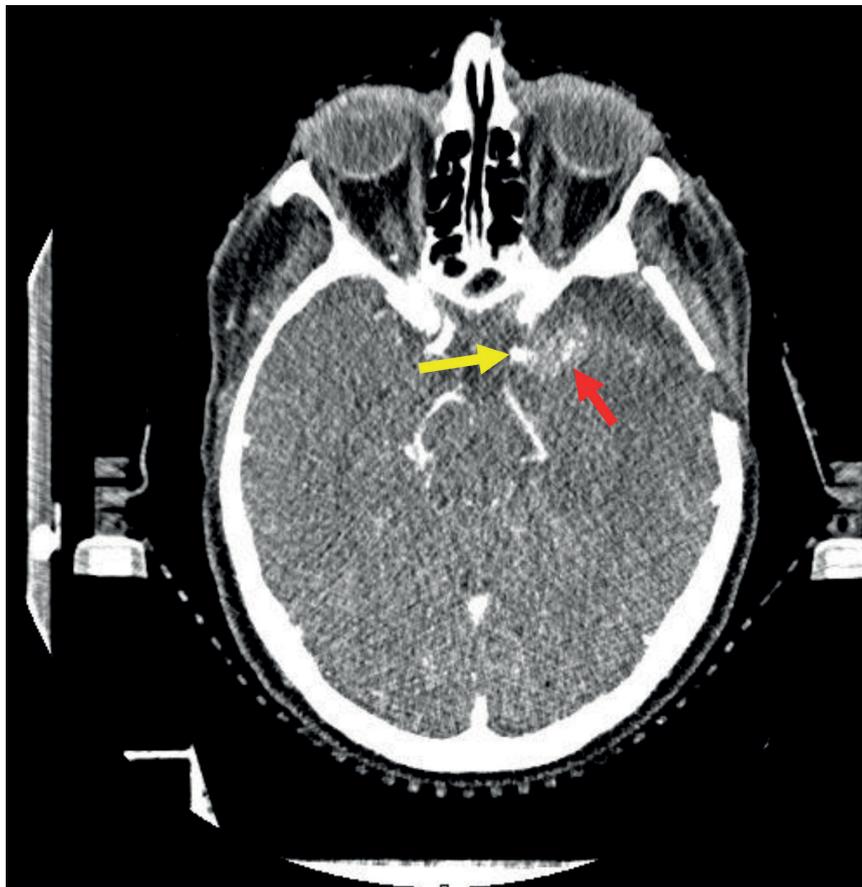
QIBA proporciona maniqués virtuales para DCE para poder realizar la validación de los códigos para análisis cuantitativos de imágenes DCE-RM. Para el

caso del modelo de Tofts extendido, el maniqué consta de una serie de imágenes de referencia con todas las combinaciones de seis valores representativos de  $K^{trans}$ , tres de  $v_e$  y seis de  $v_p$ , generando 108 regiones en total, con 661 puntos temporales por cada vóxel. El maniqué incluye también una AIF asociada.

Hasta la fecha QIBA no ha publicado ningún maniqué virtual para el caso de los códigos DCE-CT, por lo que se ha procedido a diseñar uno similar para poder caracterizar el desempeño del código. La AIF utilizada para generar el maniqué virtual se ha medido en la arteria cerebral anterior izquierda de un paciente con metástasis cerebral de un cáncer epidermoide de pulmón a partir de las imágenes obtenidas en la misma sesión que la TC de simulación para un tratamiento de radioterapia estereotáctica fraccionada.

### 2.2.1. Adquisición y determinación experimental de la AIF

Un caso ideal para las exploraciones DCE lo constituyen los estudios realizados sobre lesiones alojadas



**Fig. 1.** Imagen del paciente del que se obtuvo la AIF 24 segundos después de la inyección del agente de contraste. La flecha amarilla indica el vaso donde se midió la AIF, la flecha roja apunta hacia la metástasis.

en el cerebro en las que se utilice inmovilizador, ya que se elimina la necesidad de realizar alineaciones dentro de la misma serie para poder corregir el movimiento de los volúmenes de interés durante la adquisición, lo que proporciona estimaciones de la AIF con menor incertidumbre.

La función  $c_p(t)$  se obtuvo a partir de una serie de 90 imágenes dinámicas de una exploración de cráneo de un paciente que usó una máscara para radioterapia estereotáctica fraccionada (BrainLAB, Feldkirchen, Germany). Estas imágenes fueron obtenidas en un equipo TC Aquilion LB (Toshiba corp. Tokio, Japón) a 80 kV, 100 mA y 1 s de rotación, con la configuración de detectores  $4 \times 4$  mm y un tamaño de píxel de 0.468 mm para una matriz de  $512 \times 512$  píxeles. El filtro de reconstrucción utilizado, FC043, no utiliza corrección por endurecimiento del haz para evitar modificaciones en la medida ante concentraciones elevadas de contraste, resultando en un índice de dosis volumétrico (IDTC<sub>vol</sub>) de 516 mGy y un producto dosis por longitud (PDL) de 825,6 mGy-cm para el examen completo. Al paciente se le inyectaron 60 ml de Iopamiro 300 (Bracco Imaging S.p.A., Milán, Italia) a una tasa de 6 ml/s mediante un inyector automático. A la inyección del agente de contraste le siguió un bolo de suero salino del mismo volumen y a la misma tasa.

Tanto el protocolo de adquisición de las imágenes como la preparación del paciente cumplieron con las recomendaciones del grupo *Experimental Cancer Medicine Centre Imaging Network Group*.<sup>12</sup> La AIF se midió promediando la señal de los 4 vóxeles centrales de la arteria cerebral anterior izquierda. La localización de estos vóxeles fue determinada manualmente por un especialista en neurorradiología sobre la imagen obtenida 24 segundos tras la inyección de contraste, su localización se mantuvo estática durante todas las imágenes del estudio. Para la obtención de  $c_p(t)$  se

consideró como valor de cada píxel en ausencia de contraste al promedio de sus valores en las imágenes correspondientes a los 8 primeros segundos desde la inyección. El incremento de unidades Hounsfield (UH) fue la diferencia de cada imagen con estos valores promedio. El valor del incremento de UH se utilizó para interpolar (o extrapolar) de forma lineal la relación incrementos de UH y concentraciones de contraste, obteniendo así el valor de la concentración de contraste en la sangre ( $c_b$ ).  $c_p$  está relacionado con  $c_b$  mediante la siguiente ecuación:

$$c_p(t) = \frac{c_b(t)}{(1 - HCT_{vg})} \quad (3)$$

donde  $HCT_{vg}$  se supuso con valor 0.42.<sup>13</sup>

## 2.2.2. Caracterización del agente de contraste

Para conocer la relación entre la concentración de contraste y el incremento de unidades Hounsfield (UH) se prepararon 15 disoluciones en pipetas de 8.5 ml rebajando la concentración del Iopamiro 300 desde los 300 mg/ml hasta el rango comprendido desde 0 a 10 mg/ml. Se utilizaron incrementos de 0.2 mg/ml entre 0 y 1 mg/ml y de 1 mg/ml entre 1 y 10 mg/ml. Estas muestras se colocaron, de una en una, en el centro de un maniquí de PMMA de 16 cm de diámetro y 16 cm de longitud como se muestra en fig. 2, explorándose con el mismo protocolo que el usado para adquirir las imágenes de las que se obtuvo la AIF. Esta prueba se repitió con las muestras colocadas en un agujero a 1 cm de la periferia. Usando los valores en la región circular situada del centro de las muestras y alejada del borde del vial en el corte central del eje lon-



**Fig. 2.** Disoluciones con distintas concentraciones de contraste y montaje para la medida del incremento de UH.

**Tabla 1.** Valores de prueba para los parámetros del modelo. En negrita se resaltan los valores que se pueden esperar en la práctica clínica habitual.<sup>14</sup>

Parámetro	Valores
$v_p$ (ml/100 ml)	<b>0, 2, 4, 6, 8, 10, 12,</b> 14, 16, 18, 20
$v_e$ (ml/100 ml)	<b>5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40,</b> 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75
$K^{trans}$ (ml/min/100 ml)	<b>10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45,</b> 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80
$t_d$ (s)	<b>0, 1, 2</b>

gitudinal se ajustó una función lineal para relacionar el incremento de UH respecto al agua desionizada con la concentración de contraste.

### 2.2.3. Imágenes de referencia

Se compusieron unas hipermatrices de 4 dimensiones en los que cada elemento es el resultado de la operación indicada la ecuación (1) con el vector correspondiente a  $cp(t)$ , medido como se describe en el párrafo anterior y utilizando 0.2 para  $HCT_{vp}$ .<sup>13</sup> Cada fila de estas hipermatrices correspondió a un valor de  $K^{trans}$ , cada columna a un valor de  $v_e$ , cada plano a un valor de  $v_p$  y cada elemento de la cuarta dimensión a un instante de tiempo. Se simularon distintos retardos creando una hipermatriz para cada uno de ellos. Para simular los retardos  $t_d$  se antepusieron ceros al vector  $cp(t)$  y con ellos se obtuvieron varias hipermatrices, una para cada retardo simulado.

Los valores utilizados para generar los volúmenes se muestran en la tabla 1.

### 2.2.4. Medida del desempeño

#### 2.2.4.1. Desempeño en condiciones ideales

Para medir el desempeño en condiciones ideales del programa bajo pruebas se midió la exactitud y repetibilidad de sus resultados sin el uso del filtro PCA. Para esto se procesaron las imágenes generadas como se describió en el párrafo anterior. La exactitud se midió mediante la diferencia relativa de los mapas obtenidos y los valores de los parámetros que se usaron para generar las hipermatrices procesadas. Para comprobar si el programa ofrece siempre los mismos resultados ante las mismas imágenes se midió la repetibilidad de los resultados. La repetibilidad se midió repitiendo 5 veces el proceso y calculando la desviación típica de los resultados ( $\sigma_{ws}$ ). El coeficiente de

repetibilidad ( $CR$ ) se definió según la recomendación de QIBA siguiendo la siguiente ecuación:<sup>7</sup>

$$CR = 1.96 \cdot \sqrt{2 \cdot \sigma_{ws}} \quad (4)$$

#### 2.2.4.2. Desempeño en presencia de ruido

Para evaluar el ruido presente en las imágenes DCE se realizó una exploración sobre un maniquí de cráneo (Imaging Solutions Ltd. Sidney, Australia) usando el protocolo descrito para la obtención de  $cp(t)$ . Para obtener un valor representativo de la desviación típica de un posible ruido blanco se utilizó la media de las desviaciones típicas en los 4  $cm^2$  centrales del cerebro. Cada una de estas desviaciones típicas se calculó usando la señal definida por el valor del píxel a lo largo del tiempo.

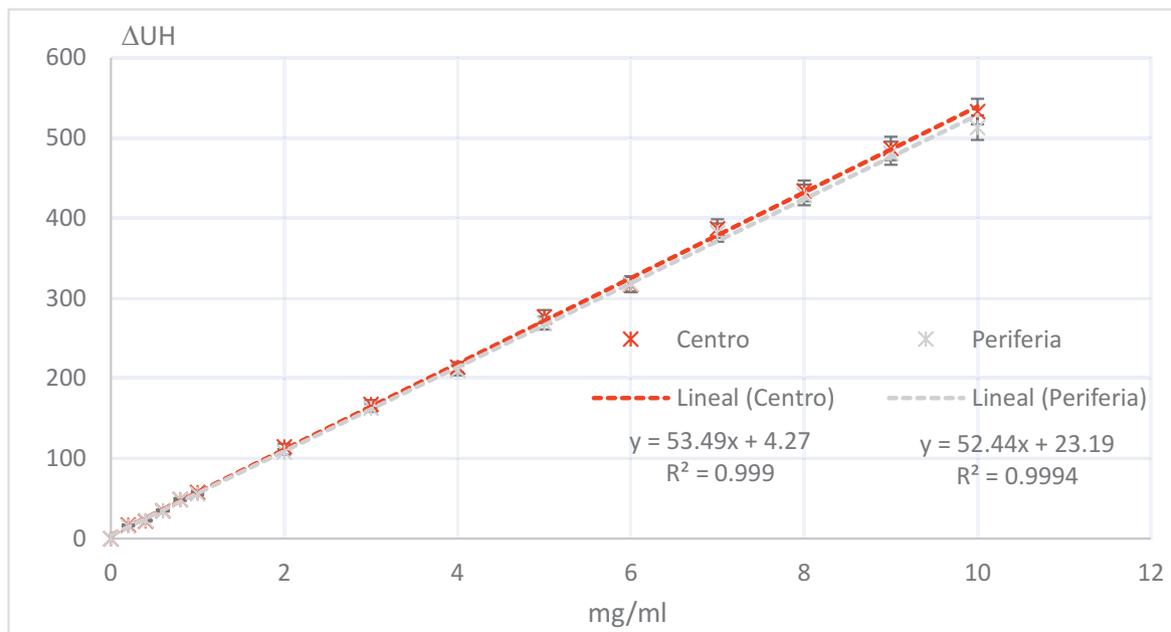
Para medir el comportamiento del programa ante señales con ruido se repitió 500 veces el proceso de las



**Fig. 3.** Fotografía e imagen TC del maniquí obtenida con el protocolo de pruebas, se muestra en amarillo la ROI donde se obtiene la desviación típica.

**Tabla 2.** Ecuaciones de ajuste de la relación entre incremento de UH y concentración de contraste, donde  $c$  es la concentración de contraste. Entre paréntesis se muestra el intervalo de confianza al 95% de los parámetros ajustados.

Lugar	Ecuación	A [UH/(mg/ml)]	B [UH]	R <sup>2</sup>
Centro	$\Delta UH = a \cdot c + b$	53.49 (52.71, 54.28)	4.27 (0.28, 8.25)	0.999
Periferia	$\Delta UH = a \cdot c + b$	52.44 (51.44, 53.44)	23.19 (-19.87, 28.25)	0.999



**Fig. 4.** Relación entre incremento de número CT y concentración de contraste medida para distintas disoluciones situadas tanto en el centro de un maniquí cilíndrico de 16 cm de diámetro de PMMA como en su periferia.

hipermatrices añadiéndoles ruido blanco y usando el filtro PCA. El ruido añadido a las hipermatrices  $c_r(t)$  fue del tipo gaussiano, con media cero y con la desviación típica en mg/ml correspondiente al incremento de UH medido en el maniquí de cráneo. La precisión de los resultados del programa para cada parámetro se definió como la desviación típica de los parámetros obtenidos como resultado en las 500 repeticiones del proceso de cálculo.

### 3. Resultados

#### 3.1. Caracterización del agente de contraste

Las medidas de las disoluciones en el maniquí de PMMA a 80 kV se ajustaron a las ecuaciones descritas en la Tabla 2 y se proporcionan en el archivo suplementario.

Los valores medidos y tabulados en el archivo suplementario se muestran en fig. 4.

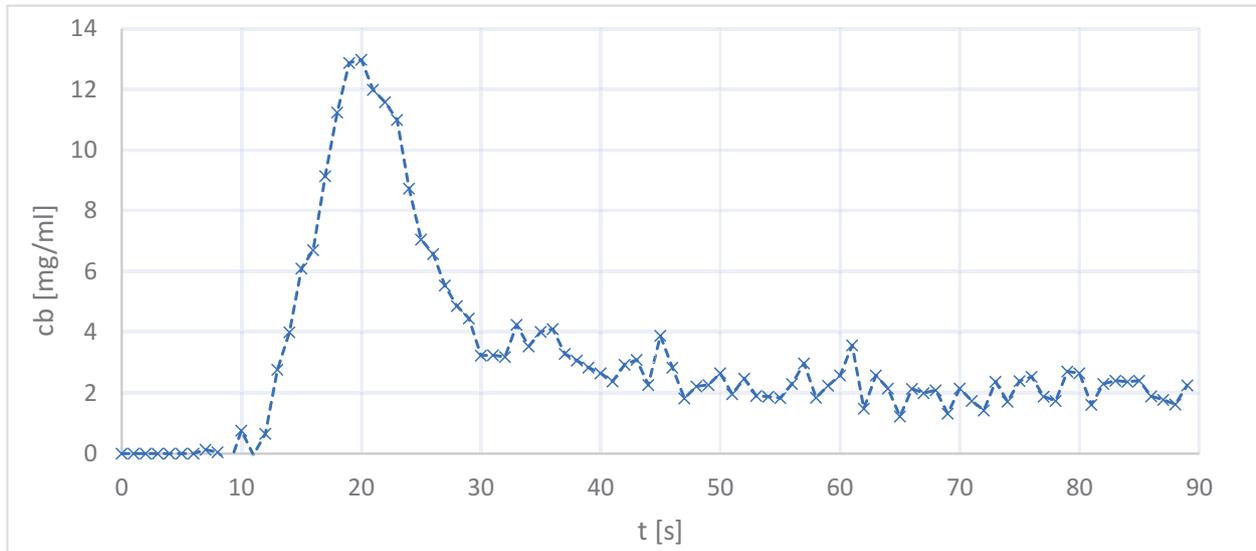
#### 3.2. Función de aporte arterial (AIF)

En fig. 5 se muestra la curva medida en el paciente y convertida a concentración de contraste en sangre utilizando la función de ajuste obtenida para el centro del maniquí.

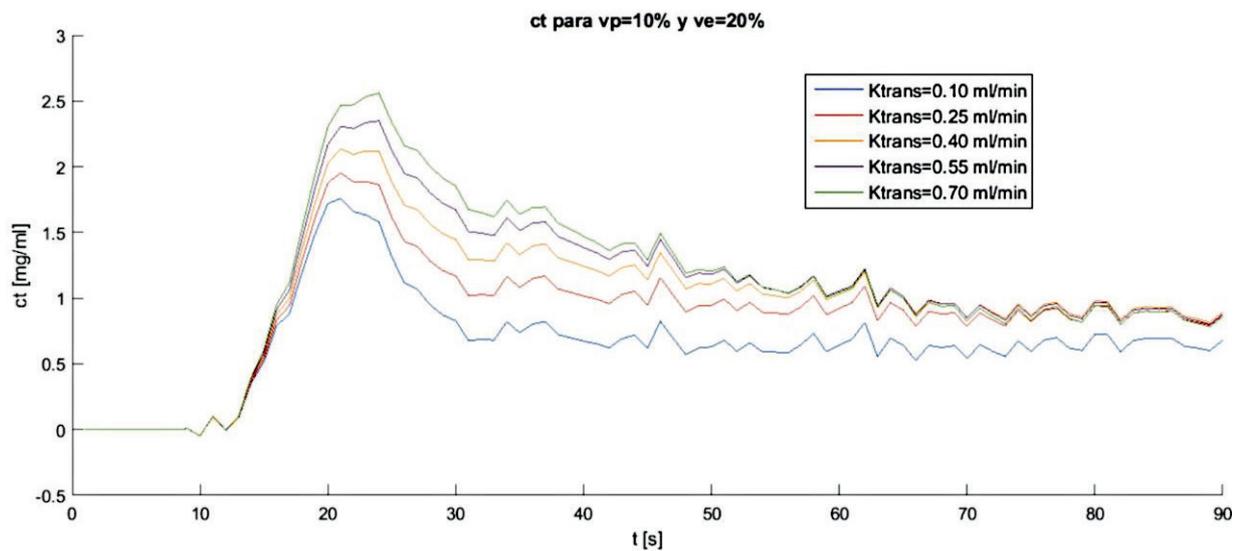
La curva mostrada en fig. 5 se convierte en  $c_p(t)$  usando la ecuación (3) con  $HCT = 0.42$ .

#### 3.3. Imágenes sintéticas de prueba

En las siguientes ilustraciones (fig. 6, fig. 7 y fig. 8) se muestran las evoluciones en el tiempo de quince vóxeles representativos de las imágenes generadas.



**Fig. 5.** Curva de concentración de contraste en sangre medida en los cuatro vóxeles centrales de la arteria la frontal derecha de un paciente con metástasis cerebral de cáncer epidermoide de pulmón.



**Fig. 6.** Muestra de la evolución en el tiempo de cinco vóxeles de las imágenes sintéticas de prueba. En las gráficas se muestra de la concentración de contraste en el tejido ( $c_t(t)$ ) para distintos valores de tasa de intercambio de contraste ( $K^{trans}$ ).

### 3.4. Exactitud y precisión del ajuste

En las siguientes ilustraciones se muestra una selección de diferencias relativas entre los parámetros usados para generar las imágenes sintéticas de pruebas y los mapas obtenidos tras procesar las hipermatrices con el programa bajo pruebas. En fig. 9 se muestra la diferencia relativa entre mapa  $K^{trans}$  y el valor real correspondiente a cada posición del mismo, en fig. 10 se muestran las diferencias relativas entre

el mapa  $v_e$  obtenido y los valores reales y en fig. 11 se muestra lo mismo para el mapa  $v_p$ . Los resultados detallados para todas las combinaciones posibles de los parámetros de entrada se pueden encontrar en el anexo I.

En las 5 repeticiones de las pruebas de exactitud para comprobar la repetibilidad se obtuvieron los mismos resultados, por lo que la desviación típica  $\sigma_w$  y, por tanto, el CV es 0% para todos los parámetros.

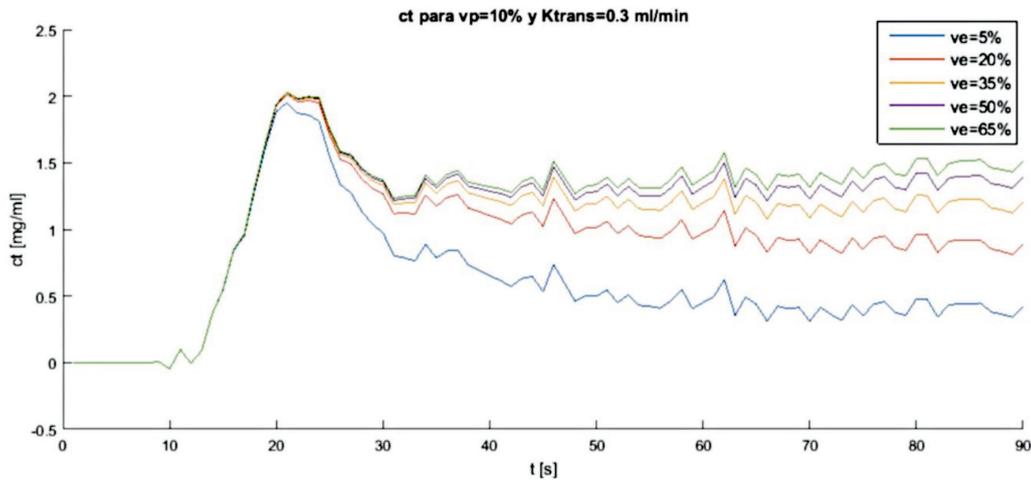


Fig. 7. Muestra de la evolución en el tiempo de cinco vóxeles de las imágenes sintéticas de prueba. En las gráficas se muestra de la concentración de contraste en el tejido ( $c_t(t)$ ) para distintos valores de fracción de volumen extracelular y extravascular ( $v_e$ ).

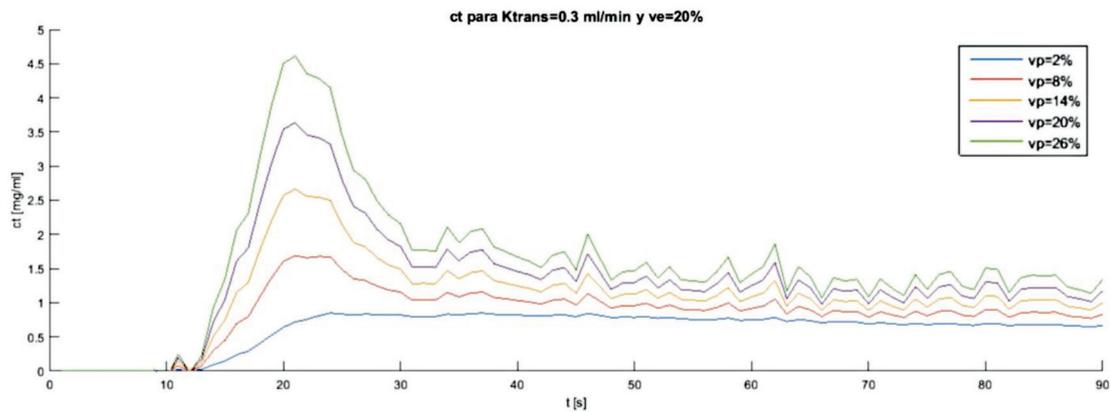


Fig. 8. Muestra de la evolución en el tiempo de cinco vóxeles de las imágenes sintéticas de prueba. En las gráficas se muestra de la concentración de contraste en el tejido ( $c_t(t)$ ) para distintos valores de fracción de volumen vascular ( $v_p$ ).

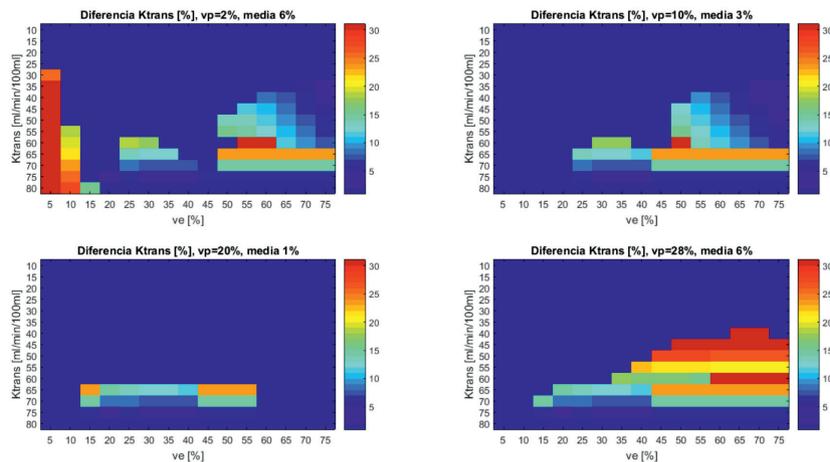
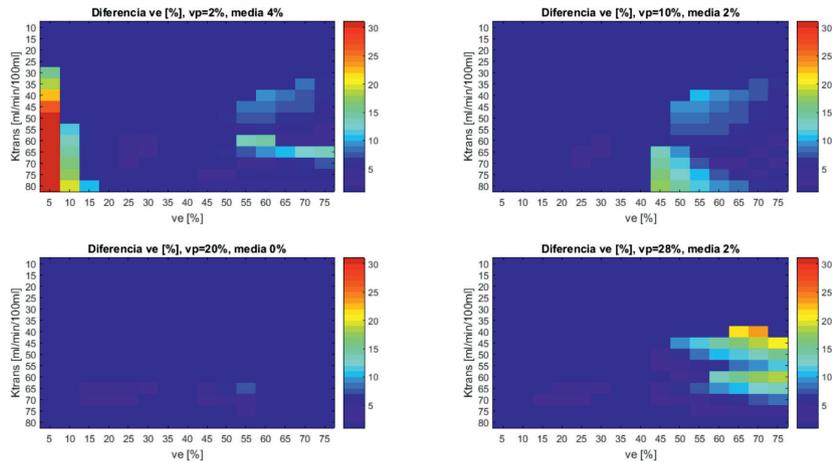
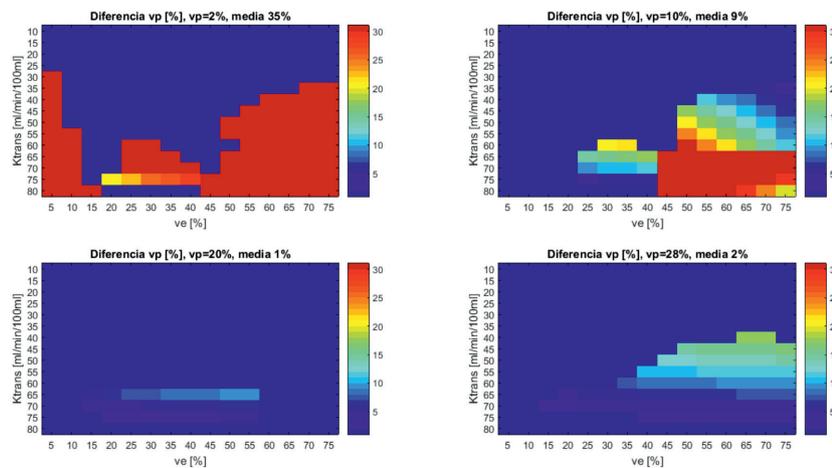


Fig. 9. Diferencias relativas entre el mapa  $K^{trans}$  obtenido con el programa probado y los valores usados para generar las imágenes sintéticas de pruebas con un retardo simulado  $t_d = 1$  s. Cada imagen corresponde a un plano del mapa definido por el valor  $v_p$  mostrado en su título y en los ejes de cada una de ellas se muestran los valores reales de  $K^{trans}$  y  $v_e$  que corresponden a cada fila y columna.



**Fig. 10.** Diferencias relativas entre el mapa  $v_e$  obtenido con el programa probado y los valores usados para generar las imágenes sintéticas de pruebas con un retardo simulado  $t_d = 1$  s. Cada imagen corresponde a un plano del mapa definido por el valor  $v_p$  mostrado en su título y en los ejes de cada una de ellas se muestran los valores reales de  $K^{trans}$  y  $v_e$  que corresponden a cada fila y columna.



**Fig. 11.** Diferencias relativas el mapa  $v_p$  obtenidos con el programa probado y los valores usados para generar las imágenes sintéticas de pruebas con un retardo simulado  $t_d = 1$  s. Cada imagen corresponde a un plano del mapa definido por el valor  $v_p$  mostrado en su título y en los ejes de cada una de ellas se muestran los valores reales de  $K^{trans}$  y  $v_e$  que corresponden a cada fila y columna.

### 3.5. Ruido añadido a las imágenes sintéticas de prueba

En la serie dinámica de imágenes del maniquí de cráneo se midió una desviación típica media de 20 UH en el centroide del cráneo. Las desviaciones típicas se distribuyeron como se muestran en fig. 12.

A las series temporales mostradas en fig. 6, fig. 7 y fig. 8, se les añadió ruido blanco de 0.3 mg/ml de desviación típica correspondiente, según la ecuación descrita en la tabla 2, a las 20 UH medidas en el maniquí.

### 3.6. Precisión en presencia de ruido blanco

En fig. 13, fig. 14 y fig. 15 se muestran los diagramas de cajas sobre los diagramas de dispersión de los resultados del proceso de las 500 series de imágenes sintéticas con ruido. Los resultados obtenidos se muestran como puntos grises y el diagrama de cajas muestra la mediana y los percentiles 25 y 75. Las cruces indican resultados exóticos. En las tablas del anexo II se pueden encontrar el valor medio y la desviación típica de los resultados para cada combinación de parámetros de entrada.

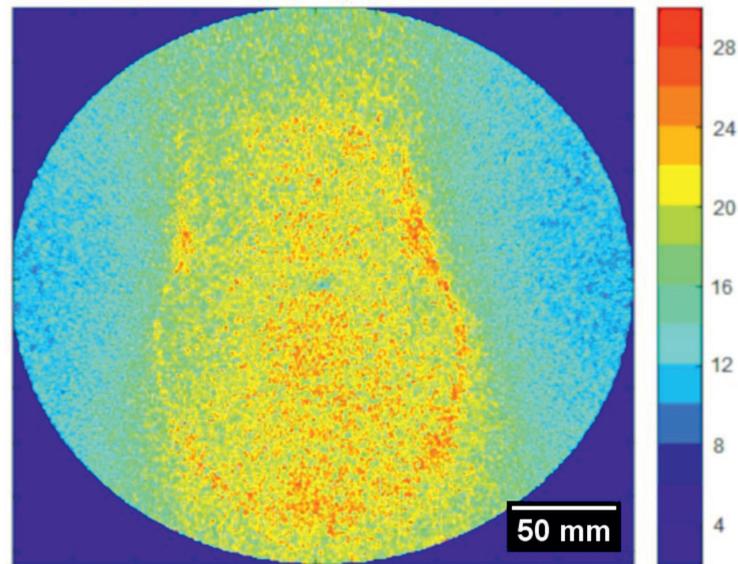


Fig. 12. Desviación típica medida en UH de las series temporales obtenidas para cada píxel de un maniquí.

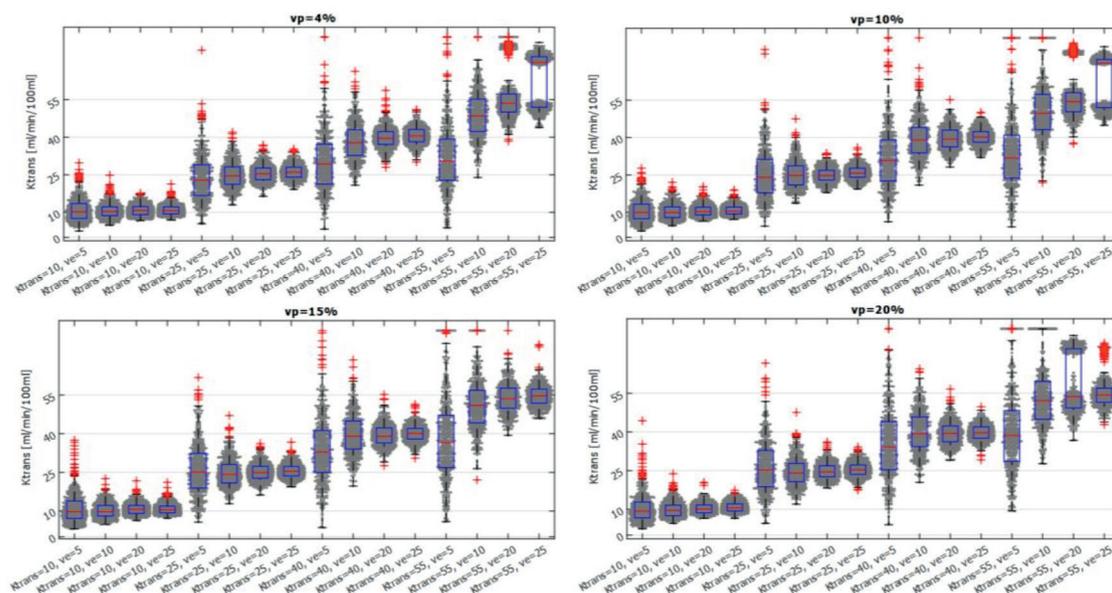
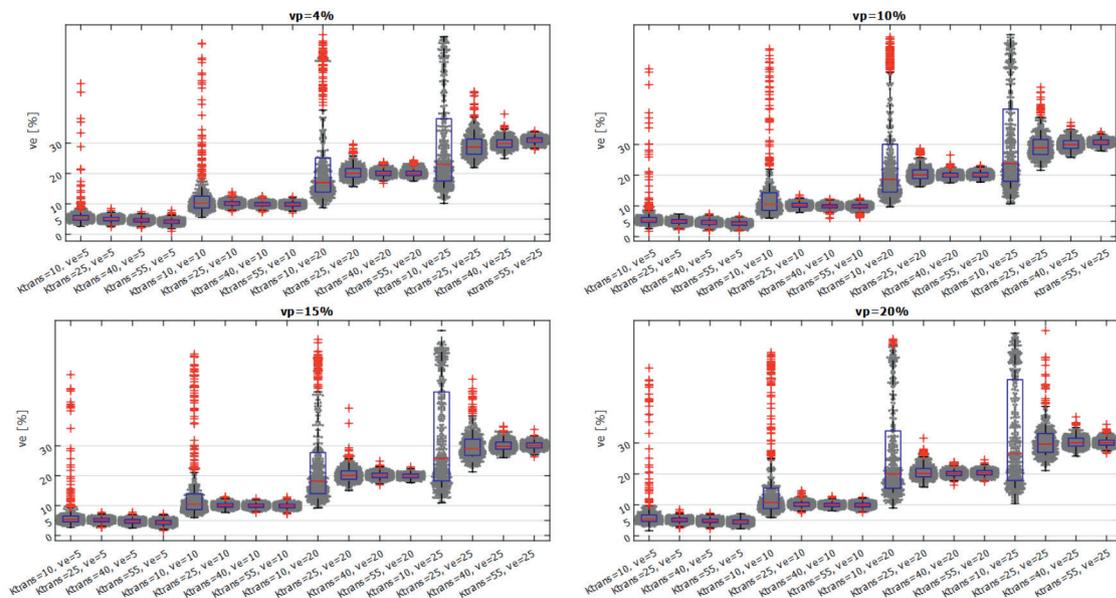


Fig. 13. Diagramas de dispersión y de cajas de los resultados del mapa  $K^{trans}$  para distintas combinaciones de los parámetros de entrada.

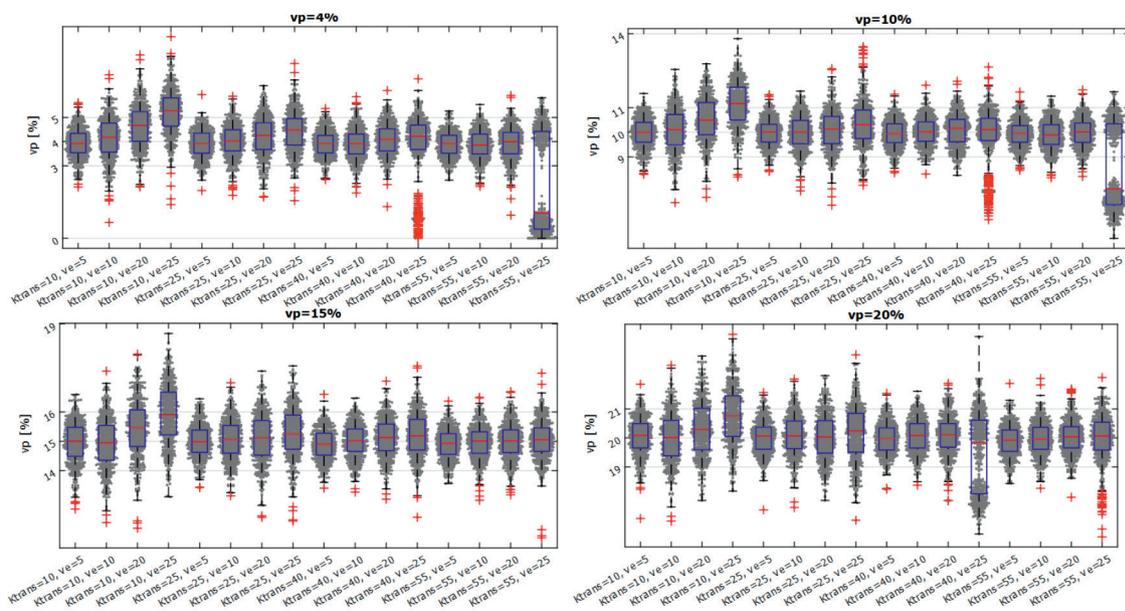
## 4. Discusión

Los parámetros medidos al procesar las imágenes sintéticas de prueba en ausencia de ruido son exactos para la mayor parte de las combinaciones de valores de los parámetros, excepto para valores  $v_e$  y  $K^{trans}$  mayores de los esperados en la práctica clínica ( $v_e > 40\%$  y  $K^{trans} > 40$  ml/min/100 ml). Esto es debido a que el programa probado utiliza en el proceso de ajuste como valores

iniciales para los parámetros los previstos para lesiones cerebrales ( $K^{trans} = 25$  ml/min/100 ml,  $v_e = 15\%$ ,  $v_p = 5\%$ ,  $t_d = 1$  s). En las tablas mostradas en el anexo I se puede ver como la exactitud mejora a medida que los valores de los parámetros se encuentran más cerca de la combinación inicial, pues es menos probable encontrar mínimos relativos en la función objetivo en el camino desde la combinación de parámetros inicial hasta la utilizada para formar las imágenes. En fig. 16



**Fig. 14.** Diagramas de dispersión y de cajas de los resultados del mapa  $v_e$  para distintas combinaciones de los parámetros de entrada.

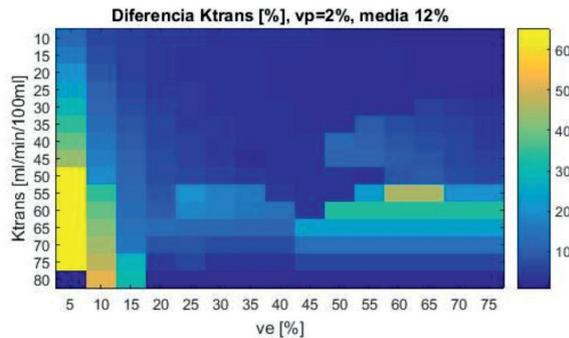


**Fig. 15.** Diagramas de dispersión y de cajas de los resultados del mapa  $v_p$  para distintas combinaciones de los parámetros de entrada.

se muestra cómo las diferencias relativas menores se desplazan a los valores elevados de  $v_e$  si se utiliza como valor de inicio  $v_e = 70\%$ .

Si se atiende a las diferencias mostradas en las tablas del anexo I en función del valor de  $t_d$  utilizado para generar las imágenes sintéticas, también se puede observar que la exactitud mejora cuando el valor de  $t_d$  es 1, coincidiendo con el valor inicial del proceso de ajuste. Por tanto, para hacer un uso óptimo del progra-

ma sería recomendable estimar el retardo desde el lugar donde se mide la AIF hasta la lesión. Con unos 23 cm/s de velocidad media en una arteria<sup>15</sup>,  $t_d = 1$  s es una aproximación inicial aceptable para el tránsito desde un vaso cercano hasta la ROI más el tránsito por el interior de los vasos tortuosos de un tumor. De esta manera, puede suponerse que el ajuste sea óptimo siempre que la longitud transitada desde donde se mide la AIF hasta la lesión sea del orden de los 15-20 cm.



**Fig. 16.** Exactitud del mapa  $K^{trans}$  para valores iniciales  $v_e = 70\%$ ,  $v_p = 12\%$  y  $K^{trans} = 20$  ml/min/100 ml y  $t_d = 0$  s. La imagen corresponde a un plano en el que el valor real de  $v_p$  es el 2 % mientras que los ejes  $e$  muestran los valores reales de  $K^{trans}$  y  $v_e$  que corresponden a cada fila y columna.

El coeficiente de variación nulo de los resultados al procesar repetidas veces las mismas imágenes sintéticas de prueba permite al usuario volver a procesar las series de imágenes dinámicas en distintos momentos con la garantía de obtención de los mismos resultados.

En cuanto a los resultados obtenidos en imágenes con ruido, se puede observar como el parámetro más robusto es  $v_p$ , con unas desviaciones típicas muy pequeñas. Esto puede achacarse a que  $v_p$  modifica principalmente la forma en el primer máximo  $c_i(t)$ , como puede verse en fig. 8. En los instantes cercanos al primer máximo es donde la relación entre la señal y el ruido es mayor y, por tanto, influye menos en el resultado del ajuste de  $v_p$ .

El parámetro que muestra unas desviaciones típicas mayores en presencia de ruido es  $K^{trans}$ , cosa que puede deberse a que es el parámetro que provoca menores diferencias en las señales  $c_i$ , como puede verse en fig. 9. Aunque  $v_e$  es un parámetro que también se comporta de una manera bastante robusta en presencia de ruido, para valores muy pequeños (como el 5%), deja de ser fiable al aparecer junto con  $K^{trans}$  en el exponente de la ecuación 1, de modo que es posible alcanzar mínimos locales de la función objetivo de ajuste para combinaciones de  $K^{trans}$  y  $v_e$  distintas de las reales.

De los resultados obtenidos se puede concluir que para exploraciones con 100 mAs, tanto  $v_p$  como  $v_e$  son parámetros robustos para la caracterización de tejidos, mientras que  $K^{trans}$  lo es sólo para rangos en el entorno de los valores de inicio del ajuste. De esta manera, si se espera un rango reducido de valores de los parámetros del modelo, entonces es posible utilizar todos los parámetros para realizar un estudio que separe clases con diferencias pequeñas de parámetros. Para obtener un resultado óptimo es recomendable ajustar los valores de inicio a los esperados en el tejido. En

caso de que se espere un rango muy amplio en los valores de los parámetros y las diferencias entre las clases del estudio sean reducidas, se puede optar por incrementar la carga por vuelta del tubo para reducir el ruido o no utilizar  $K^{trans}$  si se aleja del valor de inicio.

Aun así, debido a que el filtro para la reducción de ruido basado en PCA modifica su comportamiento según el número de series utilizadas para obtener las componentes principales, es posible que el sistema sea más robusto cuando se utilicen ROI de mayor tamaño y con menor dispersión de formas que en las pruebas hechas en este estudio.

Puesto que el objetivo del estudio realizado es la evaluación del desempeño del programa bajo pruebas para en la tarea genérica de obtención de mapas paramétricos a partir de imágenes de TC, se han utilizado rangos extremadamente amplios de valores de los parámetros usados para generar las imágenes sintéticas de pruebas. Para evaluar el desempeño del programa en una situación específica podría ser útil generar maniqués voxelizados,<sup>16</sup> más parecidos a la situación en cuestión que una la hipermatriz genérica como la usada en este estudio, ya sea tanto por el rango de valores de los parámetros, como por su distribución en el espacio.

Una de las limitaciones principales del estudio es, hasta donde conocen los autores, la ausencia de un modelo contrastado para el ruido presente en la evolución temporal de la intensidad de cada vóxel. A pesar de esto, se comprueba<sup>16</sup> que, para otros análisis cuantitativos realizados sobre imágenes de perfusión en TC, añadir el ruido medido en un maniqué en lugar del generado mediante una variable aleatoria gaussiana con la desviación estándar medida, genera un ruido en los mapas paramétricos más parecido al observado en mediciones en pacientes. Sin embargo, estos autores han comprobado mediante una prueba Kolmogorov-Smirnov ( $p = 0.27$ ) que el ruido observado en la región central del maniqué (cuya desviación típica se muestra en la sección 3.5), podría provenir de una fuente de tipo gaussiano.

A pesar de haber explorado el comportamiento del programa de ajuste para rangos de los parámetros del modelo que superan los esperados para cualquier localización, es posible que el cambio de la forma o amplitud de la AIF para localizaciones distintas de la utilizada para estas pruebas cause grandes diferencias en las formas de  $c_p(t)$  y  $c_i(t)$  para los mismos valores de los parámetros, lo que podría modificar el comportamiento del programa. Por este motivo, este estudio debe interpretarse como una evaluación del desempeño genérica y puede ser necesario realizar comprobaciones condicionadas a situaciones específicas. Para estas comprobaciones específicas se utilizarían tanto la relación entre incremento de UH y concentración de contraste para la energía del haz

seleccionada, como las medidas de ruido y la AIF específicas para la región estudiada.

## 5. Conclusiones

El programa probado realiza correctamente la estimación de los parámetros de los tejidos a partir de las imágenes DCE-CT, pudiéndose asegurar este extremo en las siguientes condiciones: que el ruido de las imágenes se encuentre por debajo de 20 UH, que la frecuencia de muestreo de las imágenes sea de 1 s y para 90 muestras (8 de ellas antes de la llegada del bolo de contraste), que se seleccionen los valores de inicio del proceso de ajuste al rango esperado en el tejido estudiado y que se estime previamente el retardo de llegada del bolo de contraste desde el lugar de medida de la AIF hasta la lesión estudiada.

## Bibliografía

- Ciudad Platero J, Guirado Llorente D, Sánchez-Reyes Fernández A, Sanjuanbenito Ruiz de Alda W, Velázquez Miranda S. Radiobiología Clínica. SEFM 2003. pp 12-20.
- Egeland TA, Gulliksrud K, Gaustad JV, et al. Dynamic contrast-enhanced-MRI of tumor hypoxia. *Magn Reson Med* 2012;67(2):519–30.
- Asenjo B, Navarro F, Arana E, Alberich-Vayarri A. Mapas de perfusión DCE-RM. Fundamentos físicos y aplicaciones clínicas. Madrid: Sociedad Española de Radiología Médica. 2019. ISBN: 978-84-09-12520-3.
- Driscoll B, Keller H, Coolens C. Development of a dynamic flow imaging phantom for dynamic contrast-enhanced CT. *Med Phys*. 2011;38(8):4866-80.
- Foltz W, Driscoll B, Lee SL, et al. Phantom Validation of DCE-MRI Magnitude and Phase-Based Vascular Input Function Measurements. *Tomography*. 2019 Mar;5(1):77–89.
- Low L, Ramadan S, Coolens C, et al. 3D printing complex lattice structures for permeable liver phantom fabrication. *Bioprinting*. 2018;10:e00025.
- Shukla-Dave A, Obuchowski NA, Chenevert TL, et al. Quantitative imaging biomarkers alliance (QIBA) recommendations for improved precision of DWI and DCE-MRI derived biomarkers in multicenter oncology trials. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(7):e101-e21.
- Sourbron SP, Buckley DL. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR Biomed*. 2013;26(8):1004-27.
- Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:223–32.
- R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>.
- Balvay D, Kachenoura N, Espinoza S, et al. Signal-to-Noise Ratio Improvement in Dynamic Contrast-enhanced CT and MR Imaging with Automated Principal Component Analysis Filtering. *Radiology*. 2011;258(2):435-45.
- Miles KA, Lee TY, Goh V, et al. Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol*. 2012; 22:1430–41.
- Calamante F, Ahlgren A, van Osch MJ, et al. A novel approach to measure local cerebral haematocrit using MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(4):768-80.
- Schmitz S, Rommel D, Michoux N, et al. Dynamic contrast-enhanced computed tomography to assess early activity of cetuximab in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiol Oncol*. 2015;49(1):17-25.
- Miyazawa T, Shibata S, Nagai K, et al. Relationship between cerebral blood flow estimated by transcranial Doppler ultrasound and single-photon emission computed tomography in elderly people with dementia. *J Appl Physiol*. 2018;125(5):1576-84.
- Manniessing R, Brune C, van Ginneken B, et al. A 4D CT digital phantom of an individual human brain for perfusion analysis. *Peer J*. 2016;4:e2683.

# imagine



...el doble de láminas al doble de velocidad



## Con Agility™, esto es realidad.

El MLC más avanzado para la radioterapia actual, Elekta Agility esculpe con precisión la radiación gracias a 160 láminas de gran resolución en un campo de 40 cm × 40 cm. Con capacidad de gestionar el abanico de terapias más amplio, Agility también dispone de un movimiento de lámina ultrarrápido, con una fuga extraordinariamente baja para maximizar el potencial de técnicas avanzadas tales como SRS (sistema de radiocirugía estereotáctica), SRT (sistema de radioterapia estereotáctica) y VMAT (arcoterapia modulada volumétrica).

*La licencia de Agility no se comercializa en todos los mercados. Para obtener más información, póngase en contacto con el representante local de Elekta.*

4513 371 0993 03:12



Experience the Elekta Difference  
Más información en: [elekta.com/imagine](http://elekta.com/imagine)





## Reseñas de tesis doctorales

**Diego García Pinto\***

Comité de Redacción.

En este número volvemos a contar con dos nuevas reseñas de tesis doctorales. De esta manera nos ponemos al día con las tesis defendidas que aparecen en la base de datos de TESEO. Ambos trabajos se enmarcan en el área de la dosimetría, en particular sobre microdosimetría, un tema de gran importancia con el actual estado de desarrollo de la hadronterapia.

En el trabajo de Juan Prieto Pena se analiza la capacidad de varios dispositivos de silicio, de tamaño micrométrico, desarrollados en el CNM-CSIC y que podrían sustituir a los detectores gaseosos de mayor tamaño que se utilizan en la actualidad. Además, en su trabajo, también se muestran medidas empleando dichos detectores para haces de carbono-12 y protones en condiciones equivalentes a la práctica clínica. Los resultados experimentales se comparan con los obtenidos por medio de simulaciones mostrando un gran acuerdo entre ambos.

En el trabajo Alejandro Bertolet, presentado como colección de artículos, se nos presenta la conexión entre la descripción elemental de las interacciones entre protones y la materia en términos de microdosimetría. A lo largo de los artículos que conforman el trabajo se analizan, por medio de simulaciones, las posibles dependencias de las magnitudes microdosimétricas. Esto ha permitido desarrollar modelos que posteriormente se han comparado con medidas experimentales para haces de protones monoenergéticos. El formalismo desarrollado permite obtener distribuciones de dosis en un sistema de planificación de tratamientos.

Tal y como lo hice en los números anteriores quiero dar la enhorabuena a los nuevos doctores y darles las gracias por compartir su trabajo con nosotros. Aprovecho también para animaros a todos y todas que tengáis pensado defender la tesis en los próximos meses (o que ya lo hayáis hecho) a que colaboreis con esta sección incluyendo una reseña de vuestro trabajo en el próximo número.

Mucho ánimo a todos y todas en estos momentos tan difíciles.

---

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



## Development of silicon sensors for dosimetry and microdosimetry

**Autor:** Juan Prieto Pena

**Director:** Faustino Gómez Rodríguez

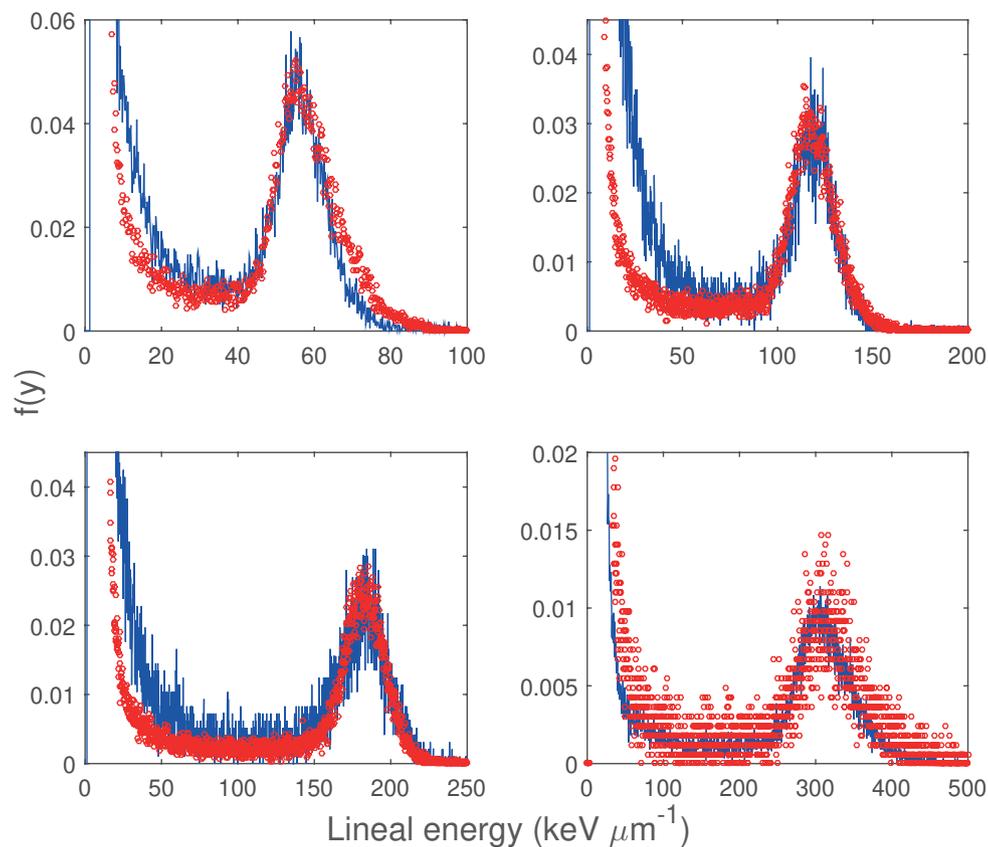
Lectura: 17/12/2019. Facultad de física, Universidad de Santiago de Compostela (USC).

El cáncer es un término muy amplio que define un gran número de enfermedades diferentes caracterizadas por ciertos rasgos comunes. La manera más común de tratar el cáncer es mediante el uso de radiación ionizante para matar las células tumorales.

En el año 1946, Robert Wilson propuso el uso terapéutico de partículas cargadas pesadas. La idea detrás de esta hipótesis es que los núcleos atómicos provocan un mayor daño a nivel celular y sub-celular

en el área tumoral y una mayor conformación de dosis que los tratamientos tradicionales con haces de fotones y electrones.

Para poder proporcionar la cantidad correcta de radiación es necesario evaluar las propiedades del haz y hacer una caracterización de la calidad de haz (es decir, el tipo de partícula y su espectro energético) por medio de medidas dosimétricas y microdosimétricas. La microdosimetría es el campo de la dosimetría que



**Fig. 1.** Comparación de espectros de energía lineal de  $^{12}\text{C}$  obtenidos mediante simulaciones de Monte Carlo aplicando efectos de colección parcial de carga y espectros experimentales para profundidades (en el sentido de las agujas del reloj, comenzando arriba a la izquierda) de 12,20; 25,20; 27,20 y 28,125 mm de PMMA. Las líneas azules indican las simulaciones de Monte Carlo, mientras que los puntos rojos indican los resultados experimentales obtenidos en CNAO.

se encarga de estudiar los aspectos espaciales, temporales y espectrales de los procesos de deposición de energía a niveles microscópicos donde la naturaleza estocástica de la interacción radiación-materia es relevante.

Los contenidos de esta tesis doctoral han sido el resultado de la investigación en los campos de la microdosimetría y la instrumentación electrónica realizados en seno del Grupo de Imagen Molecular y Física Médica de la Universidad de Santiago de Compostela (USC) entre los años 2014 y 2019.

En el campo de la microdosimetría, tradicionalmente estas medidas se han venido realizando con detectores gaseosos de gran tamaño, aunque en años recientes se han propuesto algunas soluciones empleando tecnología de estado sólido. En esta tesis, se analiza la capacidad de varios dispositivos de silicio de tamaño micrométrico sin ganancia intrínseca desarrollados por el CNM-CSIC.

En este trabajo, se ha realizado una caracterización eléctrica de los diferentes tipos de detectores de silicio empleados, obteniendo como resultado que hay dos factores fundamentales del principio de funcionamiento de estos detectores que afectan a la reconstrucción

de las distribuciones de probabilidad y sus momentos de las cantidades microdosimétricas.

En volúmenes microscópicos, los fenómenos de difusión y deriva de los portadores de carga generan una colección parcial de carga en la periferia del volumen activo. Esto produce una perturbación en la reconstrucción de las distribuciones de energía impartida con respecto a las distribuciones reales. Esta desviación depende en el tamaño, geometría y condiciones de operación del detector. Por otro lado, el ruido electrónico de la lectura de cada evento genera un límite inferior a la energía lineal detectable en función del tamaño del detector.

En la tesis también se muestran las medidas realizadas empleando dichos detectores en condiciones de fluencia equivalente a la práctica clínica, con medidas realizadas con haces de carbono <sup>12</sup> (GANIL, Francia y CNAO, Italia) y protones (CNAO). Se midieron los espectros microdosimétricos de esos haces a varias profundidades de PMMA hasta la zona proximal del pico de Bragg. Los resultados experimentales se compararon con los teóricos mediante simulaciones de Monte Carlo, obteniendo un acuerdo significativo entre ambos, incluso en condiciones de alta fluencia.



## Microdosimetry applied to proton radiotherapy/Microdosimetría aplicada a protonterapia

**Autor:** Alejandro Bertolet Reina

**Directores:** Miguel Antonio Cortés Giraldo y Alejandro Cárabe Fernández

Lectura: 21/09/2020, Facultad de Física, Universidad de Sevilla.

El uso de la radioterapia con protones como tratamiento contra el cáncer es cada vez más común. Sus actuales indicaciones clínicas se basan en las propiedades físicas de los haces de protones, aceptando una efectividad biológica relativa (RBE por sus siglas en inglés) constante e igual a 1.1 con respecto a la radioterapia con rayos X. Sin embargo, hay cada vez más evidencia de una RBE variable y dependiente del *lineal energy transfer* (LET) del haz de protones, que, a su vez, depende de la posición relativa a lo largo de la traza del haz. Además, la RBE depende del efecto considerado y de las propiedades biológicas de las células o tejidos considerados, así como del esquema de fraccionamiento de dosis. La microdosimetría es la

teoría que estudia los patrones de deposición de energía por haces de radiación en volúmenes de tamaño microscópico. Determinando la concentración local de energía impartida en estas dimensiones, es posible calcular el LET y otras magnitudes que caracterizan la calidad del haz. El estudio de las distribuciones de energía impartidas a esta escala puede llevar a una mejor comprensión de la RBE de los haces de protones y a una potencial aplicación clínica.

Esta tesis es una colección de siete estudios en esta dirección. Como un todo, pretende establecer la conexión entre la descripción elemental de las interacciones entre protones y materia en términos de microdosimetría y su aplicación clínica. En este

sentido, el artículo I estudia las magnitudes microdosimétricas básicas y sus dependencias, y se centra en cómo producir resultados microdosimétricos correctos usando simulaciones Monte Carlo (MC). El artículo II emplea esta metodología para generar distribuciones monoenergéticas de protones de energía cinética de hasta 100 MeV. Estas distribuciones se emplean para generar modelos analíticos de los cuales las magnitudes microdosimétricas de haces de protones polienergéticos pueden ser derivadas en lugar de emplear simulaciones MC para cada caso individual. En el artículo III, los resultados de estos modelos analíticos para haces monoenergéticos se comparan con medidas tomadas con microdosímetros de silicio expuestos a haces de protones monoenergéticos. Para calcular distribuciones espaciales de magnitudes microdosimétricas con el formalismo del artículo II, se necesita determinar el espectro del haz, o más precisamente la fluencia espectral, en cada punto. El artículo IV proporciona un formalismo independiente para calcular fluencias espectrales en haces de protones como función de la profundidad y la posición lateral respecto al eje del haz en agua líquida. Este formalismo, junto a los modelos microdosimétricos del artículo II, permite la determinación tridimensional de magnitudes microdosimétricas.

El artículo V ilustra la combinación de los formalismos de los artículos II y IV para producir cálculos de distribuciones de dosis en un sistema de planificación de tratamientos. Estos resultados se comparan con simulaciones MC independientes y cálculos analíticos clínicamente validados, mostrando resultados consistentes. Así, se proporciona una validación parcial de los modelos microdosimétricos presentados en el artículo II. A partir de estos dos formalismos también es posible obtener cálculos microdosimétricos de la *dose-mean lineal energy* ( $y_D$ ) y el *dose-averaged restricted LET*, lo que se muestra en el artículo VI. Además, las relaciones de la teoría de microdosimetría entre LET y *lineal energy* se reevalúan, y se propone y testea una nueva ecuación para calcular *restricted LET*. Finalmente, en el artículo VII, se usa el *Microdosimetric Kinetic Model* (MKM) para calcular distribuciones de RBE basadas en las magnitudes físicas obtenidas en los artículos previos. Se evalúa igualmente un nuevo método para la determinación del tamaño del *dominio* relevante para diferentes líneas celulares de acuerdo con el MKM.

Aunque el desarrollo de esta tesis se refiere específicamente a haces terapéuticos de protones, cálculos similares para otras partículas son posibles siguiendo procedimientos y formalismos análogos, lo cual representa una de las líneas de investigación más interesantes a partir de este trabajo.



## Revisión de Artículos

**Francisco Clemente\***

Comité de Redacción.

Estimados amigos,

Mi primer deseo es esperar que todos vosotros, así como vuestro entorno, os encontréis lo mejor posible dentro de esta situación que hemos pasado, y que continuamos viviendo a día de hoy. Es por ello que el agradecimiento a los autores que han contribuido con estas reseñas debe ser, si cabe, mayor que el habitual, puesto que todos somos conocedores de las situaciones de estrés por las que atravesamos a día de hoy.

En la primera de las reseñas, Juan Pardo nos presenta un trabajo acerca de la dosimetría interna de pacientes sometidos a exploraciones con FDG en estudios PET. Para la segunda de las propuestas, hemos podido contar con Jordi Sáez, dentro del área de estudio de la caracterización de los colimadores multilámina (MLC) en los sistemas de planificación. José Pérez-Calatayud nos ofrece, en la siguiente contribución, el desarrollo por parte del grupo de Valencia de un maniquí para el control de calidad de un equipo móvil para radioterapia intraoperatoria. Finalmente, los dos últimos comentarios se centran en el área de terapia con protones. En el primero de ellos, Ana Baratto nos presenta un interesante estudio de radiobiología con protones de baja energía. En el segundo, Alejandro Carabe nos presenta el papel de las técnicas en arco en el campo de la protonterapia, con una reseña a un trabajo publicado en el prestigioso British Journal of Radiology.

Esperamos, una vez más, que los trabajos presentados sean de vuestro agrado. Incidiendo nuevamente en el punto comentado inicialmente, dentro del escenario de excepcionalidad que estamos viviendo, me gustaría remarcar el agradecimiento a los autores de estas reseñas por sus contribuciones y su tiempo.

Un fuerte abrazo, y ánimos para todos.

\* Correspondencia  
Email: pclementegutierrez@gmail.com



## Quantification of internal dosimetry in PET patients: individualized Monte Carlo vs generic phantom-based calculations

Neira S, Guiu-Souto J, Díaz-Botana P, Pais, Carlos Fernández P, Pubul V, Ruibal Á, Candela-Juan C, Gago-Arias A, Pombar M, Pardo Montero J  
 Med Phys 2020;DOI:10.1002/mp.14344.

### Juan Pardo Montero

Grupo de Física Médica y Biomatemáticas, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Servizo de Radiofísica e P.R., Complexo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS).

[juan.pardo.montero@sergas.es](mailto:juan.pardo.montero@sergas.es)

### ¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

La principal motivación ha sido la necesidad de desarrollar nuevos métodos dosimétricos precisos e individualizados para afrontar el problema de la dosimetría interna en pacientes sometidos a procedimientos médicos con radionucleidos, tanto terapéuticos como diagnósticos. La nueva directiva 2013/59/EURATOM de la Comisión Europea también ha supuesto un empuje regulatorio para este tipo de desarrollos.

Esto nos motivó a ensamblar un gran equipo de trabajo para estudiar este problema, con la participación de los Servicios de Radiofísica y Medicina Nuclear del Centro Oncológico de Galicia (A Coruña) y del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, y también del Centro Nacional de Dosimetría. Debemos agradecer la financiación del Instituto de Salud Carlos III y de la Unión Europea, que nos ha permitido desarrollar este trabajo.

Aunque en este estudio nos hemos centrado en la dosimetría de pacientes sometidos a FDG-PET (diagnóstico), la ambición última es aplicar los desarrollos de este trabajo a radioterapia metabólica.

### ¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

Sin duda, el paso más importante y complicado ha sido el desarrollo y validación del método de cálculo Monte Carlo sobre la geometría del paciente basado en el código GATE. Se trata de una parte del estudio que requiere de un trabajo muy metódico y minucioso, que muchas veces pasa desapercibido en este tipo de trabajos. También, la necesidad de obtener y procesar todas las imágenes PET/CT necesarias para el estudio. Por último, tratándose de un estudio clínico, todo el protocolo relacionado con la autorización del estudio por parte del comité ético correspondiente y de la AEMPS.

### ¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

Hasta donde sabemos, por primera vez se ha estudiado la dosimetría interna individualizada en una cohorte importante de pacientes (14) sometidos a FDG-PET. Hemos encontrado diferencias significativas al intercomparar dosis calculadas mediante dosimetría Monte Carlo individualizada (nuestro método) y dosis calculadas con otros métodos dosimétricos generalistas basados en maniqués antropomórficos y biocinética poblacional, estos son, los factores S, desarrollados por diferentes autores como Stabin, Cristy-Eckerman o la ICRP-133.

### ¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

Creemos que este tipo de estudios activarán el interés en el desarrollo de más y mejores métodos para dosimetría interna en pacientes sometidos a procedimientos médicos con radionucleidos, tanto terapéuticos como diagnósticos.

La determinación de la dosis a pacientes en medicina nuclear presenta todavía un amplio margen de mejora hasta llegar a la precisión y exactitud alcanzados en radioterapia externa actualmente. En nuestra opinión, este es el camino a seguir para explotar al máximo el potencial de la radioterapia metabólica y estudiar de manera adecuada la relación dosis-efecto.



## A novel procedure for determining the optimal MLC configuration parameters in TPSs based on measurements with a Farmer chamber

Saez J, Hernandez V, Goossens J, De Kerf G, Verellen D

Phys Med Biol 2020;65(15):155006;DOI:10.1088/1361-6560/ab8cd5.

**Jordi Sáez**

Departamento de Oncología Radioterápica. Hospital Clínic de Barcelona.  
jordi.saez@gmail.com

### ¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

En los últimos años hemos centrado nuestra atención en el estudio y caracterización de los colimadores multilámina (MLC) en los sistemas de planificación y cálculo. En uno de nuestros trabajos anteriores (Phys Med Biol 2017;62:6688-707) introdujimos un conjunto de tests dinámicos, denominados *asynchronous sweeping gaps*, basados en la clásica ventana deslizante, en los que modificábamos la distancia entre láminas adyacentes. Estos tests nos permitieron mostrar que era posible evaluar el modelado del lateral de las láminas (*tongue-and-groove*) a través de medidas con una cámara Farmer y de dosis promedio en el sistema de planificación y cálculo. A raíz de ese trabajo, realizamos una propuesta para un nuevo modelo del colimador multilámina que proporcionara una mayor exactitud (Phys Med Biol 2018;63:245005). Con ello adquirimos un conocimiento profundo de las bondades y limitaciones del modelo de MLC en el sistema de planificación Eclipse con colimadores Varian (*Millennium* y *HD120*), lo que nos permitió explicar el motivo por el cual es necesario modificar el valor del *Dosimetric Leaf Gap* en Eclipse para obtener resultados de control de calidad óptimos en las verificaciones pre-tratamiento de planes de paciente (J Appl Clin Med Phys 2019;1-10). Este trabajo recibió el premio George Starkschall de la AAPM al mejor artículo en física aplicada a la radioterapia de la revista del año 2019. El objetivo de nuestro último trabajo en este campo era consolidar nuestras ideas en un formalismo general y aplicarlo a un modelo para el MLC de mayor complejidad, como es el de *RayStation*.

### ¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

El principal reto en la realización de este trabajo fue trabajar con un sistema de planificación y cálculo desconocido para nosotros (*RayStation*) y al que habíamos tenido solo acceso en modo de pruebas en la fase preliminar (gentileza de *BioTerra, S.L.*). Para la validación definitiva del procedimiento colaboramos con el grupo de Dirk Verellen en el Iridium Kankernetwerk (Bélgica), que trabaja clínicamente con *RayStation* y tiene un acuerdo de investigación con *RaySearch Laboratories*. Otro de los pequeños obstáculos, éste de carácter puramente técnico, fue importar sin errores en *RayStation* los mismos planes que se importaban sin problema en *Eclipse*. Para ello fue necesario profundizar en el estándar DICOM y la conexión entre los diferentes objetos en radioterapia.

### ¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

Este trabajo refuerza alguna de las ideas que hemos introducido en nuestros trabajos anteriores. Aunque pueda parecer contra-intuitivo, la utilización de una cámara de ionización de gran tamaño (tipo cámara Farmer) presenta grandes beneficios cuando se trata de evaluar los pequeños detalles del MLC. En el caso del sistema de planificación *RayStation*, nuestro abordaje permitió separar de forma analítica la contribución de los diferentes parámetros de configuración del MLC (*tongue-and-groove width*, *leaf tip width* y *offset*), permitiendo determinar sus valores óptimos. Otra consecuencia interesante del procedimiento fue la descomposición del desplazamiento dosimétrico de las láminas (*offset*) en una componente intrínseca, debida al modelo utilizado para la punta de las láminas, y otra componente extrínseca con el desplazamiento real de la punta respecto a su posición de calibración. Con los parámetros obtenidos siguiendo este procedimiento se alcanza un conjunto de valores óptimo con los que se obtienen resultados satisfactorios en las pruebas de control de calidad de planes específicos de pacientes.

### ¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

Creemos que las repercusiones de este trabajo son amplias. Por un lado, y desde un punto de vista del trabajo clínico habitual de los físicos médicos, el procedimiento que introducimos en este trabajo es útil para estudiar el efecto de los diferentes componentes del modelado del MLC en los sistemas de planificación y

cálculo mediante el uso de un detector dosimétricamente robusto, como una cámara de ionización de gran volumen. Este procedimiento permite obtener los valores de configuración del MLC óptimos sin necesidad de realizar un proceso iterativo y tedioso de ajuste de estos parámetros a partir de medidas de una selección de planes de tratamiento. Por otro lado, el método expone las limitaciones en los modelos de MLC en los sistemas de planificación, por lo que permitirá implementar mejoras en el futuro. Finalmente, puesto que el método es aplicable a cualquier sistema de planificación y cálculo, posibilita la evaluación del modelo del MLC utilizando un conjunto de medidas común.



## Phantom development for daily checks in electron intraoperative radiotherapy with a mobile linac

Pérez-Calatayud J, Sanchis-Sánchez E, Collado J, González V, Pérez-Calatayud I, Pérez-Calatayud MJ, Chimeno J, Carmona V, Bonet-Sancho JL, García-Sánchez AJ, Sanchis E  
 Phys Med 2020;76:109-16;DOI.org/10.1016/j.ejmp.2020.07.007.

### José Perez-Calatayud

Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario La Fe. Avda Abril Martorell 106, 40026 Valencia.  
[perez\\_jos@gva.es](mailto:perez_jos@gva.es)

### ¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

El objetivo principal del trabajo ha sido la construcción de un maniquí para la realización de los controles diarios, antes de cada irradiación en radioterapia intraoperatoria mediante un acelerador portátil. Se persiguió el desarrollo de un sistema que minimizase la radiación necesaria en el control diario, dando la mayor información dosimétrica posible, y, de esta manera, limitar al mínimo los traslados del equipo a los búnkeres de radioterapia para completar los controles periódicos necesarios. Las características principales del maniquí son: a) monitorización del haz completo, no solo dosis de referencia y constancia de energía sino también la homogeneidad del haz, b) fácil montaje con enclavamiento directo en la parte superior de uno de los aplicadores del acelerador de intraoperatoria y c) desarrollo de una aplicación específica para el análisis sencillo y rápido de los resultados.

### ¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

Para garantizar la estabilidad del equipo se decidió utilizar cámaras de ionización. En estos haces de electrones extremadamente pulsados hubo que hacer uso de cámaras con correcciones por saturación pequeñas, como la *Advanced Markus* de *PTW*, siendo necesarias 6 de ellas, lo que constituyó uno de los principales obstáculos del trabajo. Finalmente pudo resolverse gracias a una colaboración especial en este proyecto con *PTW Iberia*. Otro reto lo constituyó la construcción del maniquí con la integración adecuada de las cámaras, también se resolvió gracias a la ayuda de *PTW Iberia*. La realización de la aplicación para el análisis de resultados e informes corrió a cargo de la colaboración con el Departamento de Ingeniería Electrónica de la ETSE (Universidad de Valencia). Finalmente, la determinación de unos niveles sólidos de referencia constituyó un reto que obligó al estudio de la evolución de las medidas, así como la comparación de las mismas frente a sistemas de dosimetría más establecidos.

### ¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

En nuestra modesta opinión, pensamos que se ha confeccionado un maniquí muy útil y así lo evidenciamos durante ya dos años de uso en el hospital. La fiabilidad y reproductibilidad del mismo permiten una gran confianza en la verificación del haz, no sólo en eje, en este tipo de radioterapia con acto único. A su vez, el anclaje tan sencillo junto con el pequeño inserto deslizable para la evaluación de la constancia de energía, permiten una colocación y preparación extraordinariamente rápidas.

Por otro lado, este tipo de estudios demuestran lo importante que son las colaboraciones tanto entre instituciones como con empresas, haciendo realidad productos muy útiles con notables mejoras en la práctica clínica, que de otra forma sería muy difícil el abordarlos.

### ¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

Una de las limitaciones del equipo es que la monitorización del haz no se realiza exactamente en el plano clínico (al final del aplicador completo) habiendo primado la facilidad de colocación, dado que el objetivo final era asegurar una constancia. En una segunda fase del proyecto, se está desarrollando una nueva versión que sí va a permitir la medida al final del aplicador completo y, por tanto, una relación más directa de las eventuales variaciones con el haz clínico.



### Preparation of a radiobiology beam line at the 18 MeV proton cyclotron facility at CNA

Baratto-Roldán A, Jiménez-Ramos MC, Jimeno S, Huertas P, García-López J, Gallardo MI, Cortés-Giraldo MA, Espino JM  
Phys Med 2020;74:19-29.DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.04.022>.

#### Anna Baratto Roldán

Centro Nacional de Aceleradores, Sevilla 41092, Spain  
Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear, Universidad de Sevilla, Sevilla 41012, Spain.  
[abaratto@us.es](mailto:abaratto@us.es)

### ¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

Las investigaciones biofísicas con aceleradores de protones han ido adquiriendo mayor interés en las últimas décadas, debido a la difusión de centros de terapia con protones en todo el mundo que han puesto de manifiesto, por un lado, los prometedores resultados obtenidos con esta técnica en el tratamiento de determinados tumores, pero, por otro, la necesidad de profundizar en el estudio de la acción biológica de este tipo de radiación.

En los últimos años, investigadores del Centro Nacional de Aceleradores (CNA) y de la universidad de Sevilla se han interesado en la preparación de líneas de haz para experimentos de radiobiología con protones de bajas energías, en dos aceleradores del CNA: el tándem de 3 MV, que proporciona protones de hasta 6 MeV, y el ciclotrón, que acelera protones hasta 18 MeV. La primera línea de radiobiología de baja energía se instaló en el tándem (Battaglia et al., Phys Rev Accel Beams 2016;19:064701) mientras que en este estudio se presenta la puesta a punto y la primera irradiación de cultivos celulares en la línea de haz externo del ciclotrón, tratándose de las dos primeras instalaciones de este tipo en España.

Pero ¿cuál es el interés de hacer irradiaciones de cultivos celulares con protones de baja energía?

Hoy en día, en tratamientos de protones, se suele utilizar un valor uniforme de Eficacia Biológica Relativa (RBE en inglés) igual a 1.1, lo que quiere decir que se considera que los protones son un 10% más eficaces que los fotones en destruir las células tumorales. Aun así, cada vez hay más evidencia de que la RBE de protones no es constante, sino que crece al aumentar la Transferencia Linear de Energía (LET) conforme el haz se va frenando en los tejidos. Por ello, son necesarios estudios de RBE de protones a bajas energías para controlar las variaciones del RBE en la proximidad del pico de Bragg. Esta zona es especialmente importante en los bordes del tumor y podría ser que podrían ser significativas a la hora de optimizar planes de tratamiento de protones. Hay pocas instalaciones de protones que puedan proporcionar un haz de baja energía (por debajo de 20 MeV) casi monocromático y poco degradado, ya que las energías utilizadas en terapia con protones suelen ser mayores de 70 MeV. El CNA, con sus dos instalaciones de protones, puede ayudar a cubrir ese rango de energías proporcionando haces “limpios” con poca dispersión de energía.

### ¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

Los experimentos de radiobiología con protones y otros iones requieren condiciones particulares, tanto desde el punto de vista físico como biológico, que han tenido que ser afrontadas singularmente en el desarrollo de la línea de radiobiología en el ciclotrón. En primer lugar, la distribución de dosis debe ser homogénea en toda la superficie de la muestra irradiada, y la dosis impartida por unidad de tiempo debe ser comparable con la estándar en la práctica clínica (unos 2 Gy/min). Por ello, ha sido necesario disminuir la intensidad del haz hasta el límite soportado por la fuente del ciclotrón, utilizarlo sin focalizar y dispersarlo con láminas metálicas. Por otra parte, con aceleradores de baja energía, el corto alcance en agua de los protones a estas bajas energías limita el rango de aplicaciones disponibles, y obliga a irradiar las muestras celulares en placas de cultivo abiertas, expuestas al aire y a posibles contaminaciones, por lo que la irradiación debe ser lo más rápida posible y el haz debe estar perfectamente caracterizado. Finalmente, dado que las muestras se componen de materia viva, el control de los parámetros ambientales, como temperatura, presión y humedad, ha sido fundamental para el buen desarrollo y resultado de la medida.

### ¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

En la línea de haz externo del ciclotrón de 18 MeV, hemos puesto a punto un sistema para la irradiación de cultivos celulares mono capa. Para mejorar la homogeneidad y disminuir la intensidad, hemos usado un haz sin focalizar y degradado con una lámina de aluminio de 0.5 mm de espesor, situada dentro de la línea de vacío a una distancia de 2 m de la ventana de salida. También hemos hecho medidas a distintas distancias de dicha ventana para determinar las mejores condiciones de irradiación, asegurando desviaciones máximas en la homogeneidad menores de un 10% en una superficie circular de 35 mm de diámetro, medida que corresponde a la dimensión estándar de un pozo de cultivo de Petri. Para ello hemos utilizado películas radiocrómicas *EBT3* y una cámara de ionización especialmente diseñada en el laboratorio del GSI – Helmholtz Centre for Heavy Ion Research (Darmstadt, Alemania), así como un soporte desarrollado para el alojamiento de placas de cultivo durante la irradiación. Además, hemos comparado todos los resultados experimentales con simulaciones Monte Carlo hechas con Geant4, donde se ha reproducido fielmente la geometría de la línea externa del ciclotrón. Finalmente, hemos llevado a cabo con éxito un experimento preliminar con cultivos celulares, en el que se han irradiado células de osteosarcoma de hueso humano con dos diferentes dosis de protones.

### ¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

Con este estudio hemos conseguido demostrar que la línea de haz externo del ciclotrón de 18 MeV, instalada en el CNA, se puede utilizar para experimentos biológicos de irradiación de cultivos celulares mono capa con protones. Este tipo de medida es relevante para comprender más a fondo la variación del RBE en proximidad del pico de Bragg, y esperamos que la instalación atraiga el interés de otros grupos de investigación.

### Is there a role for arcing techniques in proton therapy?

Carabe-Fernandez A, Bertolet-Reina A, Karagounis I, Huynh K, Dale RG  
Br J Radiol 2020;93(1107):20190469;DOI:10.1259/bjr.20190469.

### Alejandro Carabe Fernández

Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA.  
a.carabe@pennmedicine.upenn.edu

---

### ¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

La protonterapia es una modalidad de radioterapia en auge, pero no es ni muchísimo menos una nueva modalidad. Desde que fuera propuesta como modalidad de tratamiento en 1946 por el físico Robert R Wilson, los primeros pacientes no comenzaron a tratarse hasta la década de los 50. Por tanto, esta modalidad se empieza a acercar a su primer siglo de uso. Sin embargo, no se han tratado con ella tantos pacientes como

se han tratado con radioterapia convencional (fotones y electrones) por motivos tanto técnicos como de coste de los equipos de tratamiento. A medida que los elementos necesarios para la producción (acelerador) y el transporte desde el acelerador hasta el paciente (óptica) de los protones se han ido abaratando, así como las especificaciones técnicas se han ido desarrollando para poder usar esta tecnología con mayor versatilidad. Entre estos avances tecnológicos, se encuentra la posibilidad de irradiar un determinado volumen tumoral mediante escaneo activo del haz de protones usando campos electromagnéticos variables. Esta técnica, bautizada en inglés como *pencil beam scanning* (PBS), permite alcanzar una mayor conformidad de la dosis alrededor del tumor. En consecuencia, gracias a esta conformidad lateral que provee dicho escaneo, así como la conformidad distal que provee el hecho de que los protones paran a una profundidad proporcional a su energía, se puede reducir drásticamente la dosis a los tejidos sanos colindantes al tumor, reduciendo por tanto la probabilidad de complicaciones inducidas por la irradiación de dichos tejidos. Sin embargo, en numerosos estudios publicados recientemente, se ha demostrado que tejidos sanos expuestos a dosis de irradiación por protones dentro de su tolerancia clínica, han mostrado reacciones no esperadas. En su trayectoria a lo largo del tejido, los protones van frenando como consecuencia de sus colisiones con los electrones atómicos hasta que llegan a un punto de reposo donde, según la ecuación de Bethe-Bloch, los protones depositan la mayor cantidad de energía (correspondiente al pico de Bragg). Es precisamente a esta profundidad donde, al depositarse la mayor cantidad de energía, los protones son más efectivos en producir mayor daño biológico. Si la pérdida de energía por colisión de los protones está cuantificada en términos de el parámetro *Lineal Energy Transfer* (LET), podemos por tanto decir que el aumento de efectividad biológica incrementa con el LET de los protones a medida que nos acercamos al aspecto distal del pico de Bragg. Es por esto que la dosis depositada en aquellos tejidos sanos que colindan con la parte distal del tumor va a tener un LET mayor que en cualquier otro punto del haz de protones. Los estudios referidos más arriba tratan de establecer una correlación entre la posición de los efectos no esperados en tejidos sanos con los valores de LET depositados en ellos, con la esperanza de observar si dichos efectos se correlacionan con valores elevados de LET. Si bien las conclusiones presentadas hasta ahora son contradictorias, en la práctica se intenta que la parte distal de los haces de protones usados para tratar a pacientes no se encuentren cerca de tejidos críticos como la medula, nervios ópticos, etc... para poder reducir el riesgo de complicaciones en tejidos sanos (NTCP).

Una alternativa que se está considerando actualmente es optimizar la distribución de dosis de protones no solo en términos de conformidad y uniformidad, sino también en términos de la distribución de LET; es decir, bien para reducir el LET en los tejidos más críticos, o bien para aumentar el LET dentro del tumor, o bien ambos criterios simultáneamente. Dentro de este marco de optimización por criterios de LET nació dicho estudio. Este consiste en la descripción y comentario sobre *proton monoenergetic arc therapy* (PMAT), concebida como técnica que permite la optimización simultáneamente de la dosis y el LET. El origen de esta técnica se remonta a un trabajo publicado en el 2015 (DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.049) donde se demostraba la posibilidad de reducir la dosis necesaria para producir un mismo efecto clínico a medida que se aumentaba el LET en el target mediante el aumento del número de haces de protones. Este aumento de LET se conseguía haciendo que el aspecto distal de cada haz se encontrase en la región media del volumen de tratamiento. PMAT no es más que la extensión de dicho concepto a un número de haces infinito en un arco, o arcoterapia con protones. En un estudio mucho más reciente se demuestra la posibilidad de usar dicha técnica en puntos de alta heterogeneidad con buenos resultados (<https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab9455>) así como en otro estudio también procedente de nuestro laboratorio demuestra la posibilidad de una mayor efectividad radiobiológica de PMAT (<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ab9370>).

### ¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

Si bien la arcoterapia con protones ha sido un tema que se ha tratado en numerosas ocasiones en la bibliografía, el trabajo que existe es muy reducido y difícil de usar para justificar su uso. Existen al mismo tiempo dificultades técnicas pues con el sistema que tenemos en la Universidad de Pennsylvania, no podemos irradiar un volumen con protones mientras que el *gantry* (sistema de transporte de protones) rota alrededor del paciente. En consecuencia, los experimentos se realizaron “rotando el paciente”, es decir, usando un haz horizontal fijo, posicionamos las películas y especímenes biológicos en un maniquí apoyado en una plataforma giratoria. Por otro lado, las irradiaciones se tuvieron que realizar en modo de posicionamiento y disparo (*step & shoot*), pues por el momento, el *gantry* no sabe qué haz de protones se está irradiando en un ángulo determinado.

### ¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

Las conclusiones más importantes son dos: 1. Es posible optimizar tanto dosis como LET usando haces monoenergéticos en subarcos que se pueden extender desde un grado a varios grados de rotación, en medios

heterogéneos y donde existe una gran cantidad de órganos de riesgo, como el cerebro; 2. Es posible aumentar significativamente la efectividad radiobiológica de los tratamientos de protones a través del aumento de LET que se consigue en el tumor usando PMAT.

### **¿Cuáles son las repercusiones del estudio?**

Si bien la técnica de arco terapia con protones actualmente no se utiliza, si hay compañías que la ofrecen dentro de su repertorio de soluciones de tratamiento. El estudio aquí presentado ayuda a justificar su uso desde el punto de vista técnico como radiobiológico.



# Sociedad Española de Física Médica

## Sociedad Española de Física Médica (SEFM)

### BOLETÍN DE AFILIACIÓN

- NUEVA AFILIACIÓN (Ruego adjunten una fotocopia del Título)  
 ACTUALIZACIÓN DE DATOS

APELLIDOS	
NOMBRE	FECHA DE NACIMIENTO
NIF N°	TÍTULO ACADÉMICO

DOMICILIO PARTICULAR			
CALLE/PLAZA/AV		N°	PISO
CÓD.POSTAL	POBLACIÓN	PROVINCIA	
TELÉFONO PARTICULAR		FAX	

CENTRO DE TRABAJO			
CENTRO			
SERVICIO/DPTO			
CALLE/PLAZA/AV			
CÓD.POSTAL	POBLACIÓN	PROVINCIA	
TELÉFONO	EXTENSIÓN	FAX	
E-MAIL			
CATEGORIA PROFESIONAL			
<input type="checkbox"/> RESIDENTE	Año de Residencia		

<input type="checkbox"/> ENVIAR CORRESPONDENCIA	<input type="checkbox"/> DOMICILIO PARTICULAR	<input type="checkbox"/> TRABAJO
---	---	----------------------------------

SOCIOS QUE AVALAN SU CANDIDATURA (Más de 5 años de antigüedad en la SEFM):

D/DÑA		FIRMA	
D/DÑA		FIRMA	

DOMICILIACIÓN BANCARIA			
IMPORTE ANUAL GENERAL:	60 EUROS		
IMPORTE ANUAL RESIDENTES:	30 EUROS (Presentar justificante residencia)		
AUTORIZO EL CARGO DE LOS RECIBOS QUE PRESENTE LA SEFM			
CÓDIGO ENTIDAD	□ □ □ □	CODIGO OFICINA	□ □ □ □
DIGITO DE CONTROL	□ □	N° DE CUENTA	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □

Secretaría Técnica SEFM  
Plaza Alqueria de la Culla, 4. Oficina 804  
46910 Alfafar (Valencia)  
Tel. 960 11 06 54  
e-mail: secretaria@sefm.es

FIRMADO:

--

# Información para los autores

## Objetivos de la *Revista de Física Médica*

La *Revista de Física Médica* (Rev Fis Med) es el medio de difusión científica oficial de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM). Sus objetivos son dar a conocer trabajos científicos originales en español, servir de instrumento de opinión y debate y facilitar la educación continuada para todos los interesados en la Física Médica.

Para cumplir sus objetivos, la *Revista de Física Médica* publica artículos de carácter teórico, experimental y docente relacionados con la Física en las Ciencias de la Salud dentro de alguna de las categorías que se describen en las siguientes normas de publicación. La *Revista de Física Médica* también incluirá otras secciones para dar cabida a opiniones, debates y noticias de interés generadas dentro de la SEFM.

## Normas generales de presentación de los originales

Los autores deberán incluir los originales enviados para su publicación bajo la forma de alguna de las siguientes categorías: (1) *Artículo de revisión*, (2) *Artículo científico*, (3) *Revisión técnica*, (4) *Comentario* y (5) *Cartas al Director*. El editor asociado podrá recomendar a los autores la conveniencia de adaptar su trabajo a una categoría diferente de la presentada, a instancias del Comité de Redacción o como consecuencia del proceso de revisión.

- (1) El *Artículo de revisión* es un estudio sobre un tema de interés general y de actualidad en el campo de la Física Médica. En general se hará por invitación directa del Comité de Redacción, aunque también se aceptarán aportaciones no invitadas. Los diferentes Grupos de Trabajo de la SEFM podrán enviar sus informes y conclusiones a esta sección. El proceso de revisión de los originales se realizará directamente por el Comité de Redacción de la *Revista de Física Médica*. Sin extensión y estructura fija, podrá contener texto, gráficas, tablas y bibliografía.
- (2) El *Artículo científico* supone la presentación de una investigación experimental, teórica o metodológica original. Se estructura bajo los siguientes epígrafes: *título* (en español e inglés), *autores*, *palabras clave* (en español e inglés), *resumen* (en español e inglés), *introducción*, *material y métodos*, *resultados*, *discusión*, *conclusiones* y *bibliografía*. Los trabajos presentados en esta sección serán sometidos a un proceso de revisión por un miembro del Comité de Redacción (*editor asociado*) y por al menos dos personas independientes, expertas en la materia, designadas por el Comité de Redacción.
- (3) La *Revisión técnica* es en general un informe extenso de una serie de medidas, en forma de tablas o gráficas, acompañadas de texto, que describe las condiciones y metodología de la medición. Estará sometida al mismo proceso de revisión que los artículos científicos y no tendrá extensión fija.
- (4) El *Comentario* es un trabajo que no puede encuadrarse en ninguno de los tipos anteriores, pero que trata sobre algún aspecto relevante en el área de Física Médica. En particular, se incluirán dentro de esta categoría los artículos de opinión y las reflexiones acerca de un tema de interés. El proceso de revisión de los originales se realizará directamente por el Comité de Redacción de la *Revista de Física Médica*. Los comentarios no tendrán una extensión y estructura fijas.
- (5) Las *Cartas al Director* incluirán título, autor y texto y no podrán sobrepasar las 750 palabras. El Comité de Redacción de la *Revista de Física Médica* tomará la decisión sobre su publicación completa o abreviada.

El autor que presente un trabajo para su publicación (en adelante, *autor responsable*) ha de tener la representatividad otorgada por el resto de los firmantes, certificando la autoría y participación de los otros autores. Véase al respecto la sección Autoría. A él se dirigirá la *Revista de Física Médica* de forma oficial en cualquiera de las fases del proceso de publicación.

Los trabajos se presentarán en lengua española. Se aceptarán las peculiaridades del español provenientes de cualquier país de habla hispana. Se insta a los autores a revisar cuidadosamente las estructuras gramaticales y la terminología utilizada, evitando términos confusos o no habituales para la mayoría de los lectores. Un artículo que no cumpla estos requisitos podrá ser devuelto a los autores sin iniciar el proceso de revisión científica.

Los artículos enviados a la *Revista de Física Médica* no podrán haber sido publicados o estar en fase de publicación en otras revistas o medios electrónicos (véase la excepción en Posibilidad de una publicación no original). El autor responsable deberá elaborar una carta de presentación con dicha declaración. En dicha carta se incluirán su dirección completa, correo electrónico y teléfono, así como el resto de información relevante, junto con el título del trabajo y la categoría a la que corresponde el original.

En los trabajos de las categorías (2) y (3), en el título, resumen o cuerpo del trabajo no podrá aparecer ninguna indicación que permita identificar al autor o autores o su adscripción a un grupo de investigación o centro específico.

## Presentación y preparación de originales

Los originales de los trabajos sometidos a publicación y la carta de presentación se enviarán en soporte informático a la dirección electrónica [revistafisicamedica@crein.com](mailto:revistafisicamedica@crein.com), indicando el programa informático utilizado.

Las hojas se numerarán correlativamente y se indicarán los números de línea en todas ellas para facilitar la tarea de revisión de los originales. Las ilustraciones y tablas se aportarán en hojas aparte del cuerpo principal del trabajo precedidas por una lista de pies de figura y tablas.

Los autores presentarán especial atención a las siguientes normas de edición:

- (1) Abreviaturas, símbolos, unidades, etc. Como abreviaturas se utilizarán las reconocidas nacional o internacionalmente con carácter general, y se evitará su uso en el título y en el resumen. Las abreviaturas no habituales o específicas de un campo se explicarán la primera vez que se introduzcan en el texto. La abreviatura irá precedida del término completo al que corresponde. Se utilizará en lo posible el Sistema Internacional de Unidades y sus nombres en español.

- (2) Expresiones matemáticas.
- Se numerarán de forma correlativa según su orden de aparición en el texto siguiendo el formato (1), (2), etc. Se citarán del mismo modo.
  - Si los autores usan un procesador de textos que tenga editor de ecuaciones se recomienda utilizarlo.
- (3) Ilustraciones (gráficas y fotografías).
- Se numerarán de forma correlativa según su orden de aparición en el texto siguiendo el formato fig.1, fig.2, etc. Se citarán del mismo modo.
  - Los pies de las ilustraciones se presentarán en hoja aparte.
  - Se adjuntará un fichero individual para cada ilustración en formato JPG, JPEG, TIFF, PS u otros formatos de imagen con calidad suficiente.
  - Todos los textos y etiquetas incluidos en las ilustraciones se presentarán en español.
  - En el caso de que alguna ilustración proceda de otra publicación el autor responsable deberá disponer de la correspondiente autorización, que se acompañará junto con la misma. En el pie de la ilustración se mencionará la fuente y el permiso.
- (4) Palabras clave. En los trabajos remitidos dentro de las categorías (1), (2) y (3) se incluirá una relación de 4 ó 5 palabras clave representativas del trabajo, en español y en inglés.
- (5) Referencias bibliográficas.
- Se numerarán de forma correlativa según su orden de aparición en el texto siguiendo el formato <sup>1,2,3-6</sup> etc.
  - En el texto constará siempre la numeración de la cita, vaya o no acompañada del nombre de los autores; cuando se mencionen éstos, si se trata de un trabajo realizado por dos, se mencionarán ambos, y si se trata de más de dos se citará el primero seguido de la expresión “et al.” o “y cols.”
  - Las abreviaturas de las revistas que se citen serán las oficialmente reconocidas en los índices nacionales o internacionales.
  - Los autores son los responsables de la exactitud de las citas. Se ruega ser especialmente cuidadoso en este aspecto. El autor deberá comprobar las referencias cotejándolas con los documentos originales.
  - Las referencias deben ser accesibles en la literatura científica. Las citaciones del tipo comunicaciones privadas, información comercial, manuales o textos sin ISBN y direcciones de Internet se incluirán como notas a pie de página.
  - Las referencias bibliográficas se listarán en la sección *bibliografía* al final del texto según las normas de Vancouver. Ejemplos:

#### *Revistas*

- Pérez L, Martínez A, Sánchez JL. Una nueva metodología para el control de calidad de fósforos fotoestimulables. *Rev Fis Med* 2005;2:127-35.
- Pérez L, Martínez A, Sánchez JL. Una nueva metodología para el control de calidad de fósforos fotoestimulables. Parte II. *Rev Fis Med* (en prensa).  
(más de 6 autores)
- Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

#### *Libros*

- Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 20 ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

#### *Capítulos de libros*

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertensión and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editores. *Hipertensión: pathophysiology, diagnosis and management*. 20 ed. Nueva York: Raven Press;1995. p. 465-78.

#### *Ponencia en conferencia*

- Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. En: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sep 6-10; Ginebra, Suiza. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

- (6) Traducción al inglés: Con el fin de alcanzar una mayor difusión de los artículos publicados por la *Revista de Física Médica*, se ofrece a los autores la posibilidad de editar una versión en inglés de su trabajo en la página web de la Revista. La traducción será realizada en todo caso por los propios autores, aunque la *Revista de Física Médica* asumirá el proceso de edición final de acuerdo con los criterios establecidos por el Comité de Redacción.

#### (7) Resumen.

- En las categorías (1), (2) y (3) se incluirá un resumen en español y otro en inglés, que para las categorías (1) y (2) no excederán de 200 palabras. Para la categoría (3) el número de palabras se limita a 100.

#### (8) Tablas.

- Se numerarán de forma correlativa según su orden de aparición en el texto siguiendo el formato tabla 1, tabla 2, etc. Se citarán del mismo modo.
- En lo posible se evitarán tablas de tamaño excesivo.
- En general, las tablas deberían poder interpretarse sin necesidad de acudir a explicaciones en el cuerpo del texto; por ello, en el caso en que sea necesario, deben utilizarse notas al pie de las tablas para que su comprensión sea completa.
- La nueva ortografía de la lengua española indica (pag. 666): “...Con el fin de promover un proceso tendente a la unificación, se recomienda el uso del punto como signo separador de los decimales”. Esta afirmación se hace tras indicar que hay países de habla española que emplean el punto y otros la coma. Se trata, por tanto, de una recomendación; al igual que lo era antes el uso de la coma. Nos atenemos, por consiguiente, a ella.

## Autoría

A la hora de determinar la autoría de un trabajo, el autor responsable y el resto de autores deben garantizar que cualquier individuo o grupo que haya realizado una contribución significativa al trabajo tenga la oportunidad de aparecer en la relación de autores. De acuerdo con los requisitos de uniformidad publicados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), el reconocimiento de la autoría debe basarse en: (1) las aportaciones importantes a la idea y el diseño del estudio, a la recogida de datos o a su análisis e interpretación; (2) la redacción del borrador del artículo o la revisión crítica de su contenido intelectual, y (3) la aprobación final de la versión que va a publicarse. Los autores deben cumplir estas tres condiciones. La recaudación de fondos, la recogida de datos o la supervisión general del grupo de investigación no justifican por sí solas la autoría.

La participación de los autores en el trabajo debe ser suficiente como para aceptar públicamente la responsabilidad de la parte a su cargo del contenido. El orden de los autores en la publicación debería ser una decisión compartida de los coautores, que deben ser capaces de explicar el orden en el que aparecen sus nombres.

Seguindo de nuevo al ICMJE, todos los colaboradores que no cumplen los criterios de autoría o hayan realizado contribuciones menores deben aparecer en la sección de agradecimientos, pero no ser citados como autores. Las ayudas económicas y materiales deben aparecer en los agradecimientos.

## Posibilidad de una publicación no original

Una segunda publicación en español, especialmente si la primera procede de una realizada en revistas de alto índice de impacto en otra lengua, está justificada y puede ser beneficiosa siempre y cuando cumpla las siguientes condiciones:

- (1) Los autores cuentan con el consentimiento de los directores de ambas revistas; el director de la *Revista de Física Médica* debe tener una fotocopia, reimpresión o ejemplar de la primera publicación.
- (2) La prioridad de la primera publicación se respetará con un intervalo de al menos una semana entre ambas publicaciones (a menos que sea negociado de otra manera por parte de ambos directores).
- (3) La segunda publicación puede ser una versión abreviada de la primera. Esto está motivado por el hecho de que una segunda publicación está destinada en general a un grupo distinto de lectores pero, cabe pensar, con posible acceso a la primera.
- (4) La segunda versión reflejará fielmente la información e interpretaciones de la primera.
- (5) En la segunda versión, mediante una nota a pie de página, se informará a los lectores, investigadores y centros de documentación, de que el artículo ya ha sido publicado en parte o en su totalidad y se hará constar la referencia de la primera publicación. Para que sea adecuada, la nota a pie de página debería decir lo siguiente: “Este artículo está basado en un estudio publicado por primera vez en la revista [título de la revista y referencia completa]”.

## Ética

Cuando se trate de experimentos con seres humanos, hay que indicar si los procedimientos empleados han respetado o no los criterios éticos del comité responsable de experimentación humana (local o institucional) y la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en el año 2000. No se incluirán los nombres de los pacientes, ni sus iniciales, ni los números que les hayan sido asignados en los hospitales, especialmente si se trata de material ilustrativo. En todo caso se respetará el derecho de los pacientes al consentimiento informado. Cuando se trate de experimentos con animales o tejidos de animales, se indicará si se siguieron o no las recomendaciones de alguna institución para el cuidado y utilización de los animales de laboratorio o alguna ley nacional o autonómica sobre el mismo tema.

En todo lo no regulado en las presentes normas, y en caso de conflicto ético, se seguirá el código deontológico de la Sociedad Española de Física Médica.

## Proceso de publicación

- (1) Una vez recibidos los originales en versión electrónica según las especificaciones anteriores, la Secretaría Técnica de la Revista acusará recibo de su recepción al autor responsable del trabajo, e iniciará el trámite para que el Comité de Redacción designe al editor asociado y, cuando proceda, al revisor o revisores científicos.
- (2) En un plazo próximo a un mes, el autor responsable recibirá un escrito del Comité de Redacción en el que se fundamentará la aceptación, la aceptación con cambios menores, la modificación con cambios mayores o, en su defecto, el rechazo del trabajo. En los casos en que proceda, los autores recibirán los comentarios generales y específicos de los revisores científicos.
- (3) Es importante que los autores respondan de forma detallada a cada uno de los comentarios específicos de los revisores y remitan, si así lo desean, una nueva versión del trabajo con la mayor brevedad posible, en el caso de aceptación con cambios menores. Si los autores han recibido una respuesta de aceptación del trabajo con cambios mayores dispondrán de un plazo de 6 semanas a contar desde la fecha de recepción de los comentarios de los revisores. En caso de sobrepasar dicho plazo, se entenderá que los autores retiran el trabajo en su forma actual y, si se remitiera de nuevo, el Comité de Redacción de la Revista podrá considerar a todos los efectos que se trata de un nuevo trabajo.
- (4) Los trabajos aceptados quedan como propiedad permanente de la *Revista de Física Médica* y no podrán ser reproducidos total o parcialmente sin permiso expreso y por escrito del Director de la Revista. La cesión de los derechos de autor se considera implícita en la carta de presentación del original firmada por el autor responsable.
- (5) La *Revista de Física Médica* no se hace responsable de los contenidos científicos ni de las implicaciones legales de los artículos publicados.
- (6) El autor responsable recibirá por vía electrónica, cuando el artículo esté en prensa, las pruebas de imprenta para su aprobación o corrección. El autor deberá contestar por la misma vía electrónica en un plazo no superior a 72 horas indicando su conformidad o las modificaciones que procedan, entendiéndose que:
  - La responsabilidad de la detección de errores reside enteramente en los autores.
  - La calidad de las ilustraciones deberá ser aceptada por los autores.
  - En caso de hacer un número importante de cambios, el correspondiente coste será cargado a los autores.
  - Para evitar cambios de última hora, se insta a los autores a seguir cuidadosamente las normas de edición de la *Revista de Física Médica* desde las fases iniciales de redacción.
- (7) Se ofrece a los autores la posibilidad de incluir elementos multimedia para enriquecer la versión de su trabajo publicada en la página web de la *Revista de Física Médica*. Este particular debe comunicarse al editor asociado. La decisión sobre los contenidos multimedia y la forma en que aparezcan será tomada por el Comité de Redacción.

# Entidades Asociadas

---

---

**VARIAN MEDICAL SYSTEM**

**ELEKTA**

**SIEMENS**

**BRAINLAB**

**EMSOR**

**PHILIPS**

**CANON MEDICAL**

**RADIAPROT**

**AGFA HEALTHCARE**

**BIOTERRA**

**CARESTREAM**

**FUJIFILM**

**GENERAL ELECTRIC HEALTHCARE**

**PTW**

**TÉCNICAS RADIOFÍSICAS**

**ECKERT&ZIEGLER**

---

---

## Índice de autores *Revista de Física Médica* 2020

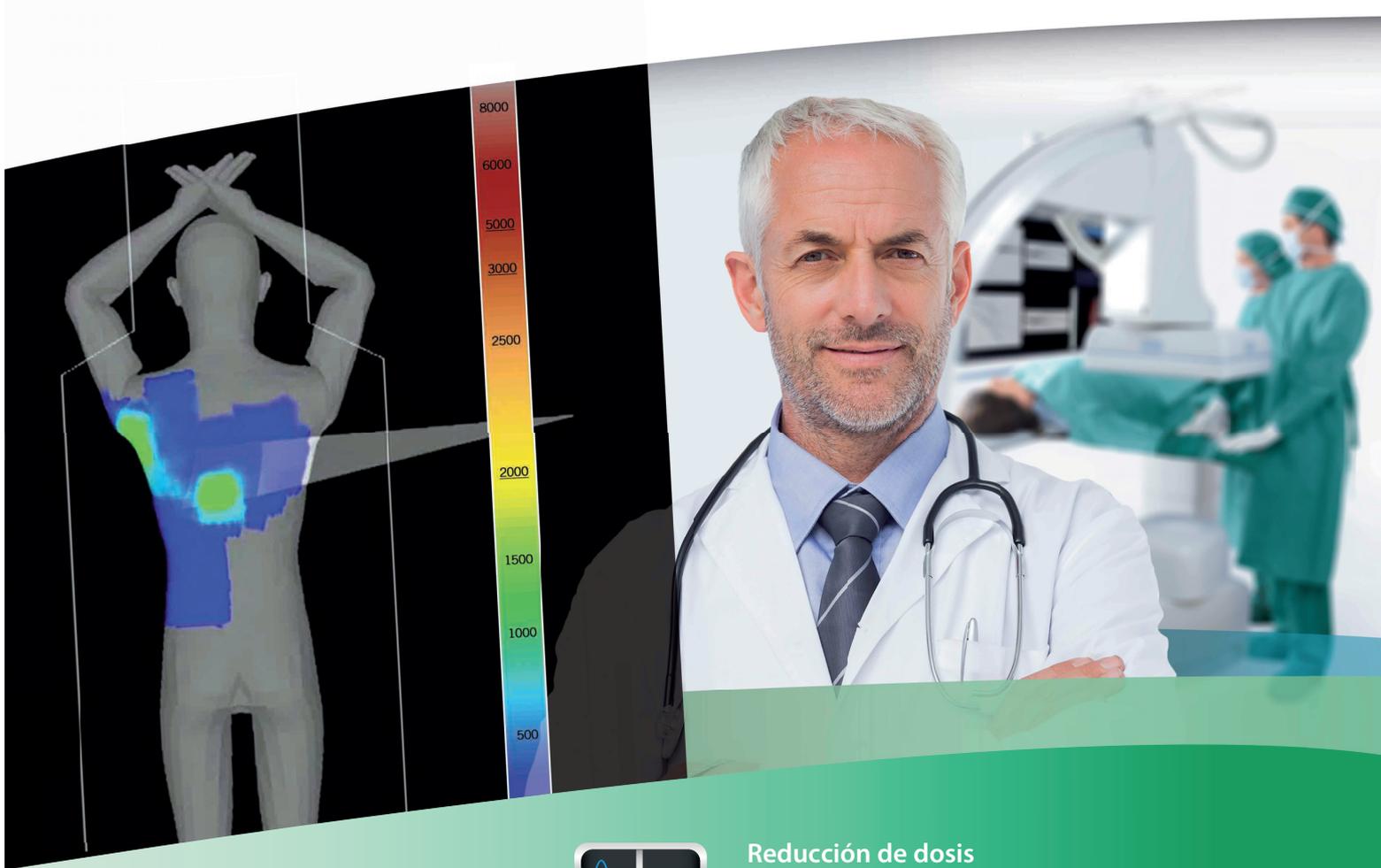
- Aguilar Redondo B: *ver* Irazola Rosales L **2020;21(1):33**
- Alberich Bayarri Á: *ver* Navarro Guirado F **2020;21(2):53**
- Alejo Luque L: *ver* Miquelez Alonso S **2020;21(1):41**
- Almansa López JF: *ver* Miquelez Alonso S **2020;21(1):41**
- Antonini Bolumburu P: *ver* Bea Gilabert J **2020;21(2):31**
- Aon E: *ver* Descamps C **2020;21(1):11**
- Barbés Fernández B: *ver* Irazola Rosales L **2020;21(1):33**
- Bea Gilabert J: Análisis dosimétrico de las incertidumbres derivadas del movimiento y las variaciones de densidad evaluadas con Radioterapia Guiada por la Imagen en Radioterapia Esterotóxica de pulmón. **2020;21(2):31**
- Becerro Morgado JM: *ver* Granada Olmedo JM **2020;21(2):11**
- Berenguer Francés MÁ: *ver* Bea Gilabert J **2020;21(2):31**
- Cabello García JP: Corrección de atenuación en equipos PET-RM. Comparación de métodos mediante simulación Monte Carlo. **2020;21(2):43**
- Casado Villalón FJ: *ver* García Higuera PA **2020;21(2):21**
- Chapel Gómez ML: *ver* Solís Preciado N **2020;21(1):19**
- Descamps C: Tratamiento de radioterapia estereotáxica extracraneal (sbrt) para lesiones múltiples bilaterales de pulmón: isocentro único o isocentros múltiples. **2020;21(1):11**
- Espinosa López D: *ver* Solís Preciado N **2020;21(1):19**
- Falco E: *ver* Descamps C **2020;21(1):11**
- Fernandez D: *ver* Descamps C **2020;21(1):11**
- Fernandez Soto JM: *ver* Miquelez Alonso S **2020;21(1):41**
- Ferraris G: *ver* Descamps C **2020;21(1):11**
- Font Gelabert J: *ver* Miquelez Alonso S **2020;21(1):41**
- Franco D: *ver* Descamps C **2020;21(1):11**
- García Higuera PA: Estudio de la emisión de radiación de frenado mediante simulaciones mixtas con el código Monte Carlo PENELOPE. **2020;21(2):21**
- García Pareja S: *ver* García Higuera PA **2020;21(2):21**
- Garrigo E: *ver* Descamps C **2020;21(1):11**
- González Ruiz C: *ver* Granada Olmedo JM **2020;21(2):11**
- González Vidal V: *ver* Bea Gilabert J **2020;21(2):31**
- Granada Olmedo JM: Diseño de un modelo para la estimación de la dosis recibida por los colectivos cercanos a los pacientes sometidos a tratamiento de restos de Ca. de tiroides con  $^{131}$ . **2020;21(2):11**
- Irazola Rosales L: Evaluación de la constancia de la energía empleando un sistema de imagen portal. **2020;21(1):33**
- Jiménez Vegas D: *ver* Solís Preciado N **2020;21(1):19**
- Lago Martín JD: *ver* Bea Gilabert J **2020;21(2):31**
- Larrea Rabassa LM: *ver* Bea Gilabert J **2020;21(2):31**
- López Muñoz E: *ver* Bea Gilabert J **2020;21(2):31**
- Martín-Viera Cueto JA: *ver* Navarro Guirado F **2020;21(2):53**
- Merino Gestoso JA: *ver* Solís Preciado N **2020;21(1):19**
- Miquelez Alonso S: Requisitos básicos para los sistemas de registro y gestión de dosis en pacientes sometidos a exploraciones de diagnóstico por imagen. **2020;21(1):41**
- Navarro Guirado F: Validación de un algoritmo de obtención de biomarcadores de imágenes dinámicas de perfusión en tomografía computarizada. **2020;21(2):53**
- Niebla Piñero A: *ver* Solís Preciado N **2020;21(1):19**
- Niñerola Baizán A: *ver* Cabello García JP **2020;21(2):43**
- Ordiales Solís JM: *ver* Miquelez Alonso S **2020;21(1):41**
- Pavía Segura J: *ver* Cabello García JP **2020;21(2):43**

- Peinado Montes MÁ: *ver* Miquelez Alonso S  
**2020;21(1):41**
  - Perales Molina Á: *ver* Irazola Rosales L  
**2020;21(1):33**
  - Portas Ferradás BC: *ver* Solís Preciado N  
**2020;21(1):19**
  - Ramos García L: *ver* Irazola Rosales L  
**2020;21(1):33**
  - Roca Sogorb M: *ver* Navarro Guirado F  
**2020;21(2):53**
  - Ros Puig D: *ver* Cabello García JP **2020;21(2):43**
  - Sala-Llonch R: *ver* Cabello García JP  
**2020;21(2):43**
  - Solís Preciado N: Propuesta de un nuevo ajuste para el cálculo del rendimiento y análisis de su influencia en la estimación de la dosis glandular.  
**2020;21(1):19**
  - Soza Marañón Á: *ver* Granado Olmedo JM  
**2020;21(2):11**
  - Tudela Fernández R: *ver* Cabello García JP  
**2020;21(2):43**
-



La Dirección y el Comité de Redacción de la *Revista de Física Médica* agradecen la colaboración de los siguientes asesores científicos durante el año 2020:

Pedro Fernández Letón  
Francisco Pino Sorroche  
Fernando Caudepón Moreno  
Pedro Ruiz Manzano  
David Sevillano Martínez  
Francisco Manchado de Sola  
Pablo Castro Tejero  
Alfredo Montes Uruén  
César Rodríguez Rodríguez  
Domingo Córdoba Gómez  
Marcelino Hermida López  
Alejandro García Romero  
Ignasi Modolell y Farré  
Alberto Pérez Rozos  
Irene Hernández Girón  
Christian Valdés Cortés  
Rafael Martínez Luna  
José Luis Carrasco Rodríguez  
Pablo Aguiar Fernández  
Samuel España Palomares



### Reducción de dosis

El programa de gestión de dosis más innovador permite a los profesionales minimizar su exposición y la de los pacientes, simplemente, con un clic.

**DoseRite**<sup>™</sup>

# Índice

---

<b>Editorial</b>	<b>9</b>
<b>Artículos científicos</b>	
Diseño de un modelo para la estimación de la dosis recibida por los colectivos cercanos a los pacientes sometidos a tratamiento de restos de Ca. de tiroides con $I^{131}$ <i>Juan Miguel Granado Olmedo, Cristina González Ruiz, Juan Miguel Becerro Morgado, Álvaro Soza Marañón</i>	<b>11</b>
Estudio de la emisión de radiación de frenado mediante simulaciones mixtas con el código Monte Carlo PENELOPE <i>Pedro Antonio García Higuera, Salvador García Pareja, Francisco Javier Casado Villalón</i>	<b>21</b>
Análisis dosimétrico de las incertidumbres derivadas del movimiento y las variaciones de densidad evaluadas con Radioterapia Guiada por la Imagen en Radioterapia Esterotáxica de pulmón <i>José Bea Gilabert, José Domingo Lago Martín, Enrique López Muñoz, Verónica González Vidal, Paola Antonini Bolumburu, Miguel Ángel Berenguer Francés, Luis María Larrea Rabassa</i>	<b>31</b>
Corrección de atenuación en equipos PET-RM. Comparación de métodos mediante simulación Monte Carlo <i>José Pablo Cabello García, Roser Sala-Llonch, Raúl Tudela Fernández, Domènec Ros Puig, Javier Pavía Segura, Aida Niñerola Baizán</i>	<b>43</b>
Validación de un algoritmo de obtención de biomarcadores de imágenes dinámicas de perfusión en tomografía computarizada <i>Félix Navarro Guirado, José A Martín-Viera Cueto, Mar Roca Sogorb, Ángel Alberich Bayarri</i>	<b>53</b>
<b>Reseñas de tesis doctorales</b>	<b>67</b>
<b>Revisión de artículos</b>	<b>71</b>

