

Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Tesis Doctoral



Redes neuronales artificiales y método Monte Carlo
aplicado a la radioterapia

Autor: Jorge Torres Díaz
Director: Edgardo V. Bonzi

Marzo de 2021

Redes neuronales artificiales y método Monte Carlo aplicado a la radioterapia

por
Ing. Jorge Torres Díaz

Director
Dr. Edgardo V. Bonzi
Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Comisión Asesora

Dra. Laura M. Vargas
Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Dr. Gustavo Juri
Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Esta Tesis fue enviada a la Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de la Universidad Nacional de Córdoba para cumplimentar los requerimientos de obtención del grado académico de Doctor en Ciencias de la Ingeniería.

Córdoba, Argentina

Marzo de 2021

ACTA DE TESIS



Universidad Nacional de Córdoba
Posgrado - Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

ACTA DE EXAMEN

Libro: E2020 Acta: 00242 Hoja 01/01
LLAMADO: Llamado del Turno (209)_TESIS Doctorado Cs30/03/2021
CATEDRA - MESA: 30-03-2021 Torres Diaz

(P10-DI002) TESIS DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA INGENIERIA

NÚMERO	APELLIDO Y NOMBRE	DOCUMENTO	INGR.	COND.	NOTA	FIRMA
95372130	TORRES DIAZ, JORGE	DNI 19061182	2017		A (Aprobado)	

RULLONI, VALERIA SOLEDAD -
Observaciones:

Córdoba, ___/___/____-.

Certifico que la/s firma/s que ha/n sido puesta/s en la presente Acta pertenece/n a: _____

1	0	1	0	1		
Inscriptos	Ausentes	Examinados	Reprobados (0-3)	Aprobados (4-10)		
31/03/2021 09.58.57					Libro/Acta: E202000242	Hoja 01/01

DEDICATORIA

A mi hija y mis abuelos

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi director de proyecto, Dr. Edgardo Bonzi, por su paciencia y continuo apoyo durante la realización de este trabajo. Siempre accesible cuando he necesitado ayuda y compartiendo todo su conocimiento y experiencia. Además de lograr hacer de éste un período muy agradable.

A Dra. Gabriela Grad, quien me adentró en los cálculos en paralelo con sistemas de código abierto, además de toda su ayuda en la redacción de los *papers*, y también con nuestras charlas.

A los miembros de mi Comisión Asesora, Dra. Laura Vargas y Dr. Gustavo Juri, por todas las recomendaciones y el tiempo dedicado.

A Jenny por estar siempre presente, y juntos lograr doctorarnos a la par de darle todo nuestro amor y cuidados a nuestra hija.

A mi familia, sin los cuales esto no hubiese sido posible.

A todos los nuevos amigos, que me hicieron muy fácil la integración en una nueva ciudad y país. Especialmente, a Laura, Seba, Katia y Sergio, los cuales se convirtieron en familia.

A CONICET, Argentina, por haberme otorgado una beca de doctorado para realizar el presente estudio; como así también a FaMAF-UNC por haberme provisto de un lugar de trabajo.

A FCEFyN y autoridades del Doctorado en Ciencias de la Ingeniería por haberme facilitado todo lo necesario, especialmente a la secretaria de posgrado Ing. Alejandra Tita.

Al CCAD-UNC por el acceso a realizar nuestros cálculos en los clústeres y a Google Colab.

Al Instituto Zunino y todo su staff de FM, quien además de colaborarnos con la fuente de Braqui, fue el centro donde comencé este proyecto. También al resto de los centros donde medimos los PDD, INOR y HOMS.

A todos ellos, sinceramente, MUCHAS GRACIAS.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Publicaciones en revistas científicas relacionadas con esta tesis:

- **Díaz Torres, J.**, Grad, G. B., Venencia, C. D., & Bonzi, E. V. (2020). A novel and fast methodology to calculate doses in LDR brachytherapy. *Applied Radiation and Isotopes*, 166, 109394.
- **Díaz Torres, J.**, Grad, G. B., & Bonzi, E. V. (2021). Machine learning applied to solve a linear system of under-determined equations to measure linear accelerators spectra. To be submitted.

Trabajos en congresos y reuniones científicas durante la beca doctoral:

- **Torres, J.**, Castro Pena, P., Garrigo, E., Zunino, S., & Venencia, C. (2016). SU-F-P-40: Analysis of Pelvic Lymph Node Margin Using Prostate Fiducial Markers, for SBRT Treatments. *Medical physics*, 43(6Part6), 3367-3367.
- Venencia, C., Germanier, A., Garrigo, E., Castro Pena, P., **Torres, J.**, & Zunino, S. (2016). SU-F-P-55: Testicular Scatter Dose Determination During Prostate SBRT with and Without Pelvic Lymph Nodes. *Medical physics*, 43(6Part6), 3370-3370.
- **Torres, J.**, Pino, M., Garrigó, E., Bonzi E., & Venencia, D. (2016). Puesta en Servicio del RadCalc para Haces de Fotones de 6 MV, 6SRS y 10 MV. *5^{tas} JORNADAS DE FÍSICA MÉDICA EN LA FRONTERA, Temuco, Chile.*
- **Torres Díaz J.**, Bonzi E., Garrigo E., & Venencia D. (2018). Impacto de la atenuación entre semillas y la composición tisular para los implantes permanentes de próstata. *Memorias del XI Congreso de Seguridad Radiológica y Nuclear, La Habana, Cuba.*

Otros trabajos aportados por el autor durante la candidatura a doctorado:

- Grad, G. B., González, E. R., **Torres Díaz, J.**, & Bonzi, E. V. (2018). Analysis of Electronic Structure and X-ray Absorption and Emission Spectra in MgO within the FP-LAPW Method. *Journal of Materials Science Research and Reviews*, 1-14.

RESUMEN

La radioterapia (RT) es una modalidad de tratamiento que emplea radiaciones ionizantes como rayos X, rayos γ , electrones, protones, etc., con fines curativos o paliativos. Con el objetivo de proteger los tejidos y/u órganos sanos alrededor del volumen a tratar, un paso previo a la entrega del tratamiento, es la optimización de la distribución de la dosis absorbida en el paciente. En la práctica clínica habitual, esta tarea se realiza mediante sistemas de planificación del tratamiento (TPS). Actualmente, la mayoría de estos sistemas se basan en algoritmos analíticos que pueden dar lugar a inexactitudes importantes, siendo el perfeccionamiento de estos procedimientos de cálculo un campo de constante investigación, y en el cual se trabajó en esta tesis.

En una primera instancia, se trabajó en el área de la Braquiterapia (BT) intersticial. El cálculo de dosis en BT se basa en el formalismo del *Task Group 43*, el cual supone la dosis de cada fuente en un medio infinito y homogéneo de agua. Desarrollamos una metodología en la cual se toma en cuenta la dosis absorbida entre fuentes. La metodología consiste en simular por Monte Carlo (MC) diferentes arreglos de distintas configuraciones de fuentes, de tal forma que podamos reproducir la distribución de los tratamientos. Nuestro método obtuvo excelentes resultados al compararlo con una simulación completa por MC de los mismos casos pruebas. Además, demostró ser un cálculo ultrarrápido, lo cual es una forma efectiva de emplear simulaciones MC en la clínica.

En otra instancia, se trabajó en el área de RT externa (EBRT). El espectro de energía es la mejor función descriptiva para determinar la calidad del haz de fotones de un acelerador lineal de electrones clínico (LINAC). El espectro es un parámetro de suma importancia para el cálculo de dosis en los TPS. Los espectros energéticos de los LINAC son difíciles de obtener, dado que son complejos de modelar en forma teórica, incluso conociendo los detalles de diseño del LINAC, y aún de mayor complejidad es su medición. La reconstrucción de los espectros de fotones a partir de las curvas de porcentaje de dosis en profundidad (PDD) medidas en un maniquí de agua es una opción prometedora. En este sentido, el problema de la reconstrucción es una función de transporte de radiación inversa que está mal condicionada y su solución puede volverse inestable debido a pequeñas perturbaciones en los datos de entrada. En esta tesis se desarrolló para la reconstrucción espectral un *software* mediante redes neuronales, capaz de predecir el espectro de fotones del LINAC a través de la curva de dosis en profundidad. Para su validación empleamos un modelo de cada una de las tres marcas de LINAC con mayor presencia en el mercado, obteniendo excelentes resultados en la reconstrucción a partir de los PDD medidos.

ABSTRACT

Radiotherapy (RT) is a treatment modality that uses ionizing radiation such as X-rays, γ -rays, electrons, protons, etc., for curative or palliative purposes. With the aim of protecting healthy tissues and / or organs around the volume to be treated, a step prior to the delivery of the treatment is the optimization of the distribution of the absorbed dose in the patient. In routine clinical practice, this task is performed using treatment planning systems (TPS). Currently, most of these systems are based on analytical algorithms that can give rise to significant inaccuracies, being the improvement of these calculation procedures a constant field of research, and in which this thesis was focused.

In the first instance, we worked in the area of interstitial Brachytherapy (BT). The BT dose calculation is based on the Task Group 43 formalism, which assumes the dose from each source in an infinite and homogeneous medium of water. We developed a methodology in which the absorbed dose between sources is taken into account. The methodology consists of simulating by Monte Carlo (MC) different arrangements of different configurations of sources, in such a way that we can reproduce the distribution of the treatments. Our method obtained excellent results when compared with a complete MC simulation of the same test cases. In addition, it proved to be an ultra-fast calculation, which is an effective way to use MC simulations in the clinic.

In another instance, we worked in the area of external RT (EBRT). The energy spectrum is the best descriptive function to determine the quality of the photon beam of a medical linear accelerator (LINAC). The spectrum is a very important parameter for calculating doses in TPS. The energy spectra of LINACs are difficult to obtain, since they are complex to model theoretically, even knowing the details of the LINAC design, and even more complex is their measurement. Reconstruction of photon spectra from percent depth dose (PDD) curves measured on a water phantom is a promising option. In this sense, the reconstruction problem is an inverse radiation transport function that is poorly conditioned and its solution may become unstable due to small disturbances in the input data. In this thesis, a software using neural networks was developed for spectral reconstruction, capable of predicting the photon spectrum of LINAC through the depth dose curve. For its validation, we used a model from each of the three LINAC brands with the greatest presence in the market, obtaining excellent results in the reconstruction from the measured PDDs.

RESUMO

A radioterapia (RT) é uma modalidade de tratamento que utiliza radiação ionizante, como raios X, raios γ , elétrons, prótons, etc., para fins curativos ou paliativos. Para proteger os tecidos e / ou órgãos saudáveis em torno do volume a ser tratado, uma etapa anterior à aplicação do tratamento é a otimização da distribuição da dose absorvida no paciente. Na prática clínica de rotina, essa tarefa é realizada usando sistemas de planejamento de tratamento (TPS). Atualmente, a maioria desses sistemas é baseada em algoritmos analíticos que podem levar a imprecisões importantes, sendo o aprimoramento desses procedimentos de cálculo um campo de pesquisa constante, e no qual esta tese foi trabalhada.

No primeiro caso, trabalhamos na área de Braquiterapia intersticial (BT). O cálculo da dose em BT é baseado no formalismo do Task Group 43, que assume a dose de cada fonte em um meio de água infinito e homogêneo. Desenvolvemos uma metodologia em que a dose absorvida entre as fontes é levada em consideração. A metodologia consiste em simular por Monte Carlo (MC) diferentes arranjos de diferentes configurações de fontes, de forma que possamos reproduzir a distribuição dos tratamentos. Nosso método obteve excelentes resultados quando comparado a uma simulação MC completa dos mesmos casos de teste. Além disso, demonstrou ser um cálculo ultrarrápido, uma forma eficaz de utilizar simulações de MC na clínica.

Em outra instância, o trabalho foi feito na área de RT externo (EBRT). O espectro de energia é a melhor função descritiva para determinar a qualidade do feixe de fótons de um acelerador linear de elétrons clínico (LINAC). O espectro é um parâmetro extremamente importante para o cálculo de doses em TPS. Os espectros de energia dos LINACs são difíceis de obter, pois são complexos de modelar teoricamente, mesmo conhecendo os detalhes do projeto do LINAC, e ainda mais complexa é sua medição. A reconstrução de espectros de fótons a partir de curvas de dose percentual de profundidade (PDD) medida em um fantoma de água é uma opção promissora. Nesse sentido, o problema da reconstrução é uma função de transporte reverso da radiação mal condicionada e sua solução pode se tornar instável devido a pequenas perturbações nos dados de entrada. Nesta tese, foi desenvolvido um software utilizando redes neurais para reconstrução espectral, capaz de prever o espectro de fótons do LINAC através da curva de dose em profundidade. Para sua validação, utilizamos um modelo de cada uma das três marcas do LINAC com maior presença no mercado, obtendo excelentes resultados na reconstrução a partir dos PDDs medidos.

ÍNDICE

ACTA DE TESIS	3
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	6
RESUMEN	8
LISTA DE FIGURAS	13
LISTA DE TABLAS	17
ABREVIATURAS	18
1 INTRODUCCIÓN	20
1.1 PROBLEMA CIENTÍFICO.....	21
1.2 OBJETIVOS	21
1.2.1 OBJETIVO GENERAL.....	22
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
1.3 ESQUEMA DE LA TESIS	23
1.4 REFERENCIAS	24
2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LA RADIOTERAPIA	25
2.1 CÁNCER: ASPECTOS GENERALES Y EPIDEMIOLOGÍA.....	25
2.2 LA INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN IONIZANTE CON LA MATERIA BIOLÓGICA.....	26
2.3 RADIOTERAPIA.....	29
2.4 PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO	32
2.5 FUENTES DE BRAQUITERAPIA.....	36
2.6 ACELERADOR LINEAL DE ELECTRONES CLÍNICO (LINAC).....	37
2.7 REFERENCIAS	41
3 FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LOS MÉTODOS DE CÁLCULO EMPLEADOS	45
3.1 EL MÉTODO DE MONTE CARLO PARA EL TRASPORTE DE RADIACIÓN.....	45
3.1.1 TÉCNICAS DE REDUCCIÓN DE VARIANZA.....	48
3.1.2 EL CÓDIGO PENELOPE.....	51
3.2 APRENDIZAJE AUTOMÁTICO (<i>MACHINE LEARNING</i>).....	52
3.2.1 REDES NEURONALES	53

3.2.2	APLICACIONES DEL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO EN FÍSICA MÉDICA.....	56
3.3	REFERENCIAS	57
4	RADIOTERAPIA INTERNA: BRAQUITERAPIA INTERSTICIAL.....	63
4.1	INTRODUCCIÓN.....	63
4.2	MATERIALES Y MÉTODOS	65
4.2.1	DESCRIPCIÓN DEL CÓDIGO.....	65
4.2.2	CÁLCULOS COMPUTACIONALES.....	66
4.2.3	MODELADO Y VALIDACIÓN DE LA GEOMETRÍA DE LA SEMILLAS.....	66
4.2.3.1	ANÁLISIS ESPECTROMÉTRICO	68
4.2.4	DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA PROPUESTA.....	71
4.2.5	VALIDACIÓN DEL MÉTODO.....	75
4.3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	77
4.4	CONCLUSIONES.....	83
4.5	REFERENCIAS	85
5	RADIOTERAPIA EXTERNA	89
5.1	INTRODUCCIÓN.....	89
5.2	MATERIALES Y MÉTODOS	91
5.2.1	ENUNCIADO FORMAL DEL PROBLEMA.....	91
5.2.2	SIMULACIÓN POR MONTE CARLO DE LAS CURVAS DE DOSIS EN PROFUNDIDAD MONOENERGÉTICAS	93
5.2.3	RECONSTRUCCIÓN BASADA EN REDES NEURALES	95
5.2.4	ALGORITMO DE REDES NEURONALES.....	96
5.2.4.1	ESTRATEGIA DE ENTRENAMIENTO.....	98
5.2.5	MEDICIÓN DE LAS CURVAS DE DOSIS EN PROFUNDIDAD	104
5.2.6	VALIDACIÓN	105
5.3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	106
5.4	CONCLUSIONES.....	109
5.5	REFERENCIAS	110
6	RESUMEN DE CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS	114
6.1	CONCLUSIONES.....	114
6.2	DIRECCIONES FUTURAS.....	115

LISTA DE FIGURAS

- Figura 2.1 Tipos de daños en el ADN producidos por radiaciones ionizantes. Segmento de ADN irradiado que contiene roturas monocatenarias y bicatenarias, enlaces cruzados y daño de base.
- Figura 2.2 Curva de dosis-respuesta para la probabilidad de control tumoral (TCP) y la probabilidad de complicación del tejido normal (NTCP). La probabilidad máxima de control tumoral sin complicaciones tisulares normales (línea discontinua) se alcanza con la dosis óptima (D_{opt}).
- Figura 2.3 Esquema del acelerador lineal de electrones. Se muestran componentes clave que permiten que un haz de electrones se acelere a energías de megavoltaje, produciendo haces de tratamiento de electrones o rayos X.
- Figura 2.4 Componentes del cabezal de tratamiento. A: modo de terapia de rayos X. B: modo de terapia de electrones.
- Figura 3.1 Frecuencia de estudios publicados en PubMed con ML y DL en oncología radioterápica y en física médica.
- Figura 4.1 Bosquejo de la fuente simulada, semilla de Braquibac™ (Bacon Co., Buenos Aires, Argentina).
- Figura 4.2 Calibración del detector XR-100SDD con una fuente de Fe-55.
- Figura 4.3 *Setup* experimental utilizado para la medición del espectro de fotones emitidos por la semilla Braquibac™ utilizando un detector semiconductor de silicio (XR-100SDD).
- Figura 4.4 Geometría de la simulación del espectro de fotones emitidos por la semilla Braquibac™ utilizando un detector semiconductor de silicio (XR-100SDD).

- Figura 4.5 La imagen de la izquierda muestra la dosis mediante simulación de una semilla como fuente dentro de una disposición con otras semillas que actúan solo como absorbentes. La imagen de la derecha muestra el plano X-Y con las semillas actuando como absorbentes (puntos amarillos), la disminución de la dosis se muestra como pétalos. La dosis se normalizó a 0.5 cm en el eje de la fuente para mostrar isodosis.
- Figura 4.6 En la parte inferior, los trazos amarillos representan las semillas; en el lado izquierdo se muestra la disposición de las semillas en el eje X (en posiciones 1, 2 y 3 cm) y en el lado derecho la disposición en el eje Z (en posiciones 1 y 2 cm). En la parte superior, las dosis se absorben versus la posición de las semillas, que aumenta dentro de la semilla que produce la sombra. Las líneas azules muestran las dosis sin absorbente y las líneas rojas las dosis con absorbente.
- Figura 4.7 La imagen de la izquierda muestra el mismo plano X-Y de la disposición de la Figura 4.5 y, a la derecha, se muestra la misma imagen girada 90 grados.
- Figura 4.8 Dosis absorbida en una simulación para un arreglo de semillas 2D producido por la metodología propuesta en este trabajo.
- Figura 4.9 En la imagen se muestra la dosis tridimensional calculada completa para una disposición de semillas en 3D. Normalizado a la dosis a 2 mm de la semilla.
- Figura 4.10 Espectros de fotones para la fuente modelo Braquibac™ colocada paralela al detector. En rojo se muestra el espectro medido por el detector XR-100SDD (SDD) y en azul el espectro obtenido por MC. Las intensidades de los fotones se normalizaron al pico a 27.47 keV.
- Figura 4.11 Diferencia porcentual de dosis entre la simulación completa para un arreglo de semillas 2D y la dosis producida por la metodología propuesta en este trabajo.
- Figura 4.12 Diferencias porcentuales de dosis, entre la simulación completa para una disposición 3D de 60 semillas y la dosis producida por la metodología propuesta en este trabajo.

- Figura 4.13 Para el plano en $Z = 0$, diferencias de dosis entre la simulación completa para un arreglo 3D de 60 semillas y la dosis producida por la metodología propuesta en este trabajo.
- Figura 4.14 Histograma que muestra la distribución de la diferencia de dosis entre las dosis producidas por la metodología propuesta en este trabajo y una simulación completa de MC (a) y la distribución de la diferencia de dosis entre dos simulaciones completas de MC (b), para una disposición 3D de 60 semillas.
- Figura 5.1 Matriz $A_{m \times n}$. Compuesta por PDD monoenergéticos simulados.
- Figura 5.2 Esquema de nuestra red neuronal.
- Figura 5.3 A la derecha, se muestra la mancha producida por los espectros obtenidos con el *Modelo_A*. A la izquierda, se muestra la mancha de los PDD obtenida a partir de los espectros de este modelo, multiplicado por la matriz A .
- Figura 5.4 A la derecha, se muestra la mancha producida por los espectros obtenidos con el *Modelo_B*. A la izquierda, se muestra la mancha de los PDD obtenida a partir de los espectros de este modelo, multiplicado por la matriz A .
- Figura 5.5 A la derecha, se muestra la mancha producida por los espectros obtenidos con el *Modelo_C*. A la izquierda, se muestra la mancha de los PDD obtenida a partir de los espectros de este modelo, multiplicado por la matriz A .
- Figura 5.6 A la derecha, se muestra la mancha producida por los espectros obtenidos con el *Modelo_D*. A la izquierda, se muestra la mancha de los PDD obtenida a partir de los espectros de este modelo, multiplicado por la matriz A .
- Figura 5.7 A la derecha, se muestra la mancha producida por los espectros obtenidos con el *Modelo_E*. A la izquierda, se muestra la mancha de los PDD obtenida a partir de los espectros de este modelo, multiplicado por la matriz A .

Figura 5.8 Espectro de un LINAC Elekta Precise™. Comparación del espectro reconstruido por la red neuronal a través de PDD medido y el simulado mediante PRIMO.

Figura 5.9 Espectro de un LINAC Varian TrueBeam®. Comparación del espectro reconstruido por la red neuronal a través de PDD medido y el simulado mediante PRIMO.

Figura 5.10 Espectro de un LINAC Siemens PRIMUS™. Comparación del espectro reconstruido por la red neuronal a través de PDD medido y el simulado por Rucci *et al.*

LISTA DE TABLAS

- Tabla 2.1 Radioisótopos de uso clínico más comunes y sus propiedades físicas.
- Tabla 3.1 *Frameworks* y bibliotecas de ML.
- Tabla 4.1 La función de dosis radial, $g_L(r)$, para el modelo de Braquibac™ calculado en agua, con r en cm.
- Tabla 4.2 La función de anisotropía, $F(r, \theta)$, para el modelo de semilla de Braquibac™ calculada en agua.
- Tabla 5.1 Intervalos permitidos para los parámetros de los modelos propuestos.

ABREVIATURAS

3D	Tridimensional
AAA	Algoritmo anisotrópico analítico
AAPM	Asociación Estadounidense de Físicos en Medicina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
BT	Braquiterapia
CCC	Convolución de cono colapsado
CSDA	Aproximación de desaceleración continua
DICOM	<i>Digital Imaging and Communication in Medicine</i>
DL	<i>Deep learning</i>
D_{opt}	Dosis óptima
DVH	Histograma dosis volumen
EBRT	Radioterapia externa
$F(r, \theta)$	Función de anisotropía 2D
FFF	Sin filtro aplanador
GBBS	Ecuación de Boltzmann basado en cuadrículas
GGPB	<i>Pencil beam</i> gaussiano generalizado
$g_L(r)$	Función de dosis radial
GLASS	Capa Gráfica para la Automatización del Sistema de Simulación
GPU	Unidades de procesamiento gráfico
HDR	Alta tasa de dosis
IA	Inteligencia artificial
IARC	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
ICRU	Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación
IR	Radiación ionizante
LDR	Baja tasa de dosis
LET	Transferencia lineal de energía de la radiación
LINAC	Acelerador lineal clínico de electrones
MBDCA	Algoritmos de cálculo de dosis basados en modelos
MC	Monte Carlo
ML	<i>Machine learning</i>
MLC	Colimador multiláminas
MRI	Resonancia magnética nuclear

MU	Unidades monitoras
NTCP	Probabilidad de complicaciones del tejido normal
OAR	Órganos a riesgo
$\cdot\text{OH}$	Radical hidroxilo
OIEA	Organismo Internacional de Energía Atómica
PBC	Convolución de <i>pencil beam</i>
PDD	Curvas de dosis porcentuales en profundidad
PDF	Funciones de distribución de probabilidad
PET	Tomografía por emisión de positrones
PTV	Volumen blanco de planificación
ReLu	Unidad lineal rectificadora
RF	Sistema de radiofrecuencia
RT	Radioterapia
SDD	<i>Silicon Drift Detector</i>
S_K	Tasa de Kerma de Referencia en Aire
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
$T_{1/2}$	Vida media del radioisótopo
TC	Tomografía computarizada
TCP	Probabilidad de control del tumor
TG-43	<i>Task Group</i> No. 43
TPS	Sistemas de planificación del tratamiento
TPU	Unidades de procesamiento de tensores
TRS 398	Informes Técnicos No. 398
US	Ecografía
VRT	Técnicas de reducción de la varianza
Z	Número atómico
Λ	Constante de tasa de dosis absorbida
μ	Coefficiente de atenuación lineal
ρ	Densidad

1 INTRODUCCIÓN

El cáncer es un gran grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento incontrolado de células anormales, lo que conduce a la formación de tumores malignos. Las células cancerosas pueden invadir el tejido cercano y extenderse a partes distantes del cuerpo a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático. Tanto los factores externos (tabaco, organismos infecciosos, productos químicos y radiación ionizante) como los internos (mutaciones heredadas o mutaciones generadas por el metabolismo, las condiciones inmunitarias y las hormonas) pueden iniciar la carcinogénesis [1].

El tratamiento del cáncer depende en gran medida del tipo, la ubicación y el estadio del tumor. La cirugía, la radioterapia (RT) y la quimioterapia son las opciones más frecuentes. Es común combinar todas o varias de estas técnicas. Entre ellos, la RT tiene un papel clave ya que un alto porcentaje de los pacientes (alrededor del 70%) recibirán RT en algún momento durante su enfermedad [2].

La RT es el uso médico de la radiación ionizante (IR) para tratar tumores y algunas lesiones benignas como nódulos, problemas vasculares, etc. La IR puede dañar las células ya sea por ruptura directa de cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN) o indirectamente. La base de la RT radica en el hecho de que, en comparación con las células sanas, las células cancerosas poseen una capacidad reducida para reparar el ADN [3].

La RT se divide en dos áreas, radioterapia interna o braquiterapia (BT) y la radioterapia externa (EBRT). El término braquiterapia proviene de *brachy* (“corto”), combinado con terapia, significa terapia a corta distancia. En contraste la EBRT o teleterapia, es una terapia a distancia.

En BT, las fuentes radiactivas tienen un pequeño tamaño físico y se colocan muy cerca o dentro del tumor para el tratamiento superficial, intersticial o intracavitario. En el tratamiento intersticial: las fuentes se implantan en tejidos directamente o dentro de catéteres que se emplazan primero dentro del volumen objetivo (tumor).

La EBRT consiste en irradiar al paciente externamente, utilizando el haz de electrones o fotones producido por un acelerador lineal clínico (LINAC) [4], donde el volumen a tratar está a 100 cm del origen del haz.

Antes de la irradiación, se evalúa la distribución de la dosis absorbida en el paciente para maximizar la dosis administrada al tumor y minimizar la dosis recibida por los tejidos normales cercanos [5]. En la práctica clínica habitual, esta tarea se realiza mediante sistemas de planificación del tratamiento (TPS). Actualmente, la mayoría de estos sistemas se basan en algoritmos analíticos que pueden dar lugar a inexactitudes importantes (véase, por ejemplo, [6]).

1.1 PROBLEMA CIENTÍFICO

Separaremos por áreas las vacancias relacionadas al tratamiento del cáncer con RT, sobre las cuales se trabaja en esta tesis:

- En el área de la BT actualmente los sistemas de cálculo de dosis se basan en su gran mayoría en el formalismo TG-43 [7]. Este formalismo presenta como limitaciones que considera como medio de dosimetría de referencia a un volumen infinito compuesto sólo por agua, por lo que no tiene en cuenta la atenuación entre las diferentes semillas, ya que la dosis se calcula individualmente para cada semilla y luego se suma para considerar todas las semillas. Además, las heterogeneidades del tejido del paciente se ignoran al asumir agua en toda el área de cálculo, de particular importancia es el caso de la próstata, donde pueden aparecer calcificaciones (acumulación de calcio dentro de un tejido).
- En el área de EBRT un parámetro de suma importancia para el cálculo de dosis es el espectro energético del haz del LINAC, y además para la descripción de la calidad del haz. El haz real de fotones de un LINAC, está formado por un espectro energético de fotones resultante del impacto de los electrones acelerados sobre el material del blanco, y de otras interacciones con diversas partes de la estructura, como filtro aplanador, sistema de colimadores, etc. De todo ello resulta un espectro complejo y difícil de modelar en forma teórica, incluso cuando se conozcan los detalles de diseño del sistema, y aún de mayor complejidad su medición.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GENERAL

El propósito general de esta tesis es mejorar la exactitud en el cálculo de dosis tanto en BT como en la EBRT, empleando las capacidades informáticas actuales, lo cual nos permite realizar simulaciones Monte Carlo (MC) y trabajar con *machine learning* (ML).

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para ello se definen los siguientes objetivos específicos.

- Simular y validar la geometría de la fuente Braquibac™ (Bacon Co., Buenos Aires, Argentina).
- Desarrollar una metodología para el cálculo de dosis que tome en cuenta la atenuación entre las semillas en el tratamiento de BT intersticial.
- Validar la metodología propuesta comparándola con simulaciones MC completas.
- Estudiar la relación entre las curvas de dosis en profundidad y el espectro energético del LINAC.
- Medir las curvas de dosis en profundidad de distintos LINACs.
- Construir mediante simulaciones MC una matriz de curvas de dosis en profundidad monoenergéticas.
- Obtener distintos modelos compuestos por ecuaciones paramétricas para lograr diferentes espectros de energía de los haces de fotones de los LINACs.
- Desarrollar, entrenar y validar una red neuronal capaz de reconstruir espectros de fotones mediante la curva de dosis en profundidad del LINAC.

1.3 ESQUEMA DE LA TESIS

Esta tesis está organizada en seis capítulos. El Capítulo 1 ofrece una visión general del contenido de la tesis, de la problemática a resolver y de los objetivos propuestos.

El Capítulo 2 proporciona una breve introducción a los principales temas a tratar: los aspectos generales y epidemiológicos del cáncer, la interacción de la IR con la materia biológica, los principios y justificación de la RT, la planificación de los tratamientos, las fuentes de BT, y los LINACs.

El Capítulo 3 suministra los fundamentos teóricos de los métodos de cálculos empleados, como son: el método de MC aplicado al transporte de radiación, esta parte también incluye una descripción del código PENELOPE, que es la base de las metodologías que se desarrollan en esta tesis; y los elementos del ML con redes neuronales y sus aplicaciones en la física médica.

El Capítulo 4 contiene las características de la metodología para el cálculo de dosis en BT intersticial. En este capítulo se muestran las características de la fuente de BT Braquibac™, para la cual se crea una geometría, la cual se prueba al compararse con otros trabajos referentes. Además, se describen las características para la simulación en MC y para la realización de los cálculos computacionales en un centro de alto desempeño. Se estudia la influencia en la atenuación de la dosis entre semillas a diferentes distancias. Finalmente se describe y valida la metodología propuesta.

El Capítulo 5 muestra el desarrollo de un *software* para la reconstrucción de espectros energéticos del haz de fotones de los LINACs. En este capítulo se expone la dificultad existente para la obtención, ya sea mediante medición o mediante cálculo, de los espectros energéticos a altas energías. Se simula por MC una matriz de curvas en profundidad monoenergéticas. Se presentan cinco modelos de ecuaciones paramétricas para lograr diferentes espectros de energía de los haces de fotones de los LINACs. Se desarrolla, entrena y valida una red neuronal capaz de predecir el espectro de fotones del LINAC a través de la curva de dosis en profundidad.

El Capítulo 6 resume las principales conclusiones que surgen de las investigaciones realizadas en esta tesis y muestra algunas líneas de investigación futuras a partir de este trabajo.

1.4 REFERENCIAS

1. Jemal, A., Siegel, R., & Ward, E. M. (2011). Cancer facts and figures 2011. *American Cancer Society Inc, Atlanta*.
2. International Atomic Energy Agency. (2008). *Relative biological effectiveness in ion beam therapy*. International Atomic Energy Agency.
3. Joiner, M. C., & Van der Kogel, A. (2009). *Basic clinical radiobiology fourth edition*. CRC press.
4. Van Dyk, J., & Edwards, M. (2006). The Modern Technology of Radiation Oncology. *Medical Physics*, 33(1), 249.
5. Wambersie, A. (1999). ICRU report 62, prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). *ICRU News*.
6. Paelinck, L., Reynaert, N., Thierens, H., De Neve, W., & De Wagter, C. (2005). Experimental verification of lung dose with radiochromic film: comparison with Monte Carlo simulations and commercially available treatment planning systems. *Physics in Medicine & Biology*, 50(9), 2055.
7. Rivard, M. J., Coursey, B. M., DeWerd, L. A., Hanson, W. F., Saiful Huq, M., Ibbott, G. S., ... & Williamson, J. F. (2004). Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Medical physics*, 31(3), 633-674.

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LA RADIOTERAPIA

En este capítulo se proporciona material de referencia, que se centra en los aspectos fundamentales del cáncer, los principios generales de la Radioterapia, la Planificación de los Tratamientos, y los Aceleradores lineales clínicos.

2.1 CÁNCER: ASPECTOS GENERALES Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer se origina debido a alteraciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN) que producen una proliferación celular incontrolada. La mayoría de estos cambios implican mutaciones que provocan alteraciones en diversos productos génicos (generalmente entre cinco y diez para pasar del fenotipo normal al maligno), que pueden ser causadas por procesos de reparación del ADN. Aunque casi todos los cánceres son genéticos, la mayoría no son hereditarios.

La mayor parte de los cánceres se originan a partir de una célula única, aunque se necesita una suma de acontecimientos para que una célula adquiera características de malignidad. El cáncer es más frecuente en los tejidos con un recambio rápido, principalmente en los expuestos a carcinógenos ambientales y en aquellos cuya proliferación está regulada por hormonas.

Los aspectos fundamentales que definen al cáncer son dos: el crecimiento celular no regulado por señales externas y la capacidad de invadir tejidos y colonizar lugares a distancia.

El cáncer puede afectar a todas las edades, incluso a fetos, pero el riesgo de sufrir los más comunes se incrementa con la edad. Las estimaciones de la incidencia mundial y la mortalidad de 36 tipos cánceres y para todos los cánceres combinados para el año 2018 están disponibles en la base de datos GLOBOCAN 2018, compilada y difundida por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), donde se revisan las fuentes y los métodos utilizados para agrupar las estadísticas del cáncer de 185 países. Se estima que hubo 18,1 millones de nuevos casos de cáncer (17 millones excluyendo el cáncer de piel no melanoma) y 9,6 millones de muertes por cáncer (9,5 millones excluyendo cáncer de piel no melanoma) en todo el mundo en 2018 [1].

2.2 LA INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN IONIZANTE CON LA MATERIA BIOLÓGICA

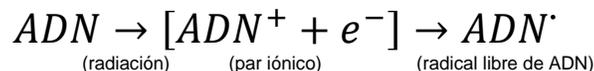
La radiación ionizante deposita energía a medida que penetra el medio absorbente a través del cual pasa. La característica más importante de la interacción de la radiación ionizante con la materia es la naturaleza aleatoria y discreta de la deposición de energía. La energía se deposita en paquetes cada vez más energéticos denominados *spurs* (≤ 100 eV depositados), *blobs* (100-500 eV) o *short tracks* (500-5000 eV), cada uno de los cuales puede dejar aproximadamente de tres a varias docenas de átomos ionizados en su estela. La distribución de frecuencia y la densidad de los diferentes tipos de eventos de deposición de energía, a lo largo de la trayectoria del fotón o partícula incidente, son medidas de la transferencia lineal de energía (LET) de la radiación [2]. Debido a que estos eventos de deposición de energía son discretos, se deduce que, si bien la energía promedio depositada en un volumen macroscópico de material biológico es pequeña, la distribución de esta energía a escala microscópica puede ser grande. Esto explica porqué la radiación ionizante es tan eficaz para producir efectos biológicos. La cantidad total de energía depositada en un ser humano de 70 kg que resultará en un 50% de probabilidad de muerte, es solo alrededor de 67 calorías, aproximadamente la cantidad de energía que se absorbe al beber un sorbo de café caliente [3]. La diferencia clave es que la energía contenida en el sorbo de café se distribuye de manera uniforme, no aleatoria y discreta.

Aquellas biomoléculas que perciben un impacto directo de un *spur* o *blob* reciben, en términos relativos, una gran dosis de radiación, es decir, una gran deposición de energía en un volumen muy pequeño. Para los fotones y las partículas cargadas, esta deposición de energía da como resultado la expulsión de electrones orbitales de los átomos, lo que hace que la molécula blanco se convierta primero en un par iónico y luego en un radical libre. Además, los electrones expulsados pueden continuar produciendo ionizaciones adicionales. En el caso de partículas no cargadas, como los neutrones, la interacción se produce entre las partículas incidentes y los núcleos de los átomos en el medio absorbente, lo que provoca la expulsión de protones de retroceso (cargados) y neutrones de menor energía. El ciclo de ionización, producción de radicales libres y liberación de partículas cargadas secundarias, continúa hasta que se pierde toda la energía del fotón o partícula incidente. Estas interacciones se completan en un picosegundo después de la transferencia de energía inicial. Después de ese tiempo, las reacciones químicas de los radicales libres resultantes predominan en la respuesta a la radiación.

Todas y cada una de las moléculas celulares son blancos potenciales para los eventos de deposición de energía localizados que ocurren en *spurs*, *blobs* o *short tracks*. Si la ionización de una biomolécula en particular da como resultado un efecto biológico medible, depende de una serie de factores, incluida la probabilidad de que la molécula represente un blanco desde el punto de vista de la partícula ionizante, la importancia de la molécula para la salud de la célula, cuántas copias de la molécula están normalmente presentes en la célula y en qué medida la célula puede reaccionar a la pérdida de copias de trabajo, qué importancia tiene la célula para la estructura o función de su tejido u órgano correspondiente, etc.

El ADN, por ejemplo, es obviamente una macromolécula celular importante y está presente sólo como una copia única de doble hebra. Por otro lado, otras moléculas en la célula pueden ser menos cruciales para la supervivencia, pero son mucho más abundantes que el ADN y, por lo tanto, tienen una probabilidad mucho mayor de ser golpeadas e ionizadas. Por mucho, la molécula más abundante en la célula es el agua, que comprende al menos del 70% al 80% del peso de la célula. Los radicales libres altamente reactivos formados por la radiólisis del agua son capaces de aumentar el daño al ADN al migrar y dañarlo indirectamente. Este mecanismo se conoce como acción indirecta de la radiación para distinguirlo de la acción directa de la radiación antes mencionada [2]. Las vías de acción directa e indirecta de la radiación ionizante se ilustran a continuación.

Efecto Directo



Efecto Indirecto



La especie más altamente reactiva y dañina producida por la radiólisis del agua es el radical hidroxilo ($\cdot OH$), aunque también se producen otras especies de radicales libres con rendimientos variables. La muerte celular por acción indirecta constituye alrededor del 70% del daño total producido en el ADN [2].

¿Cómo llegan los radicales libres producidos por la acción directa e indirecta de la radiación ionizante, para causar la multitud de lesiones que se han identificado en el ADN irradiado? Dado

que contienen electrones no apareados, los radicales libres son altamente reactivos químicamente y sufrirán múltiples reacciones en un intento por adquirir nuevos electrones o deshacerse de los restantes no apareados. Estas reacciones se consideran bastante lentas en comparación con la escala de tiempo de los eventos de ionización iniciales, pero aún son rápidas en relación con los procesos enzimáticos normales en una célula de mamífero típica. Para todos los efectos, las reacciones de radicales libres se completan en milisegundos.

El radical $\cdot OH$ es capaz tanto de la extracción de átomos de hidrógeno de otras moléculas como de la adición a través de enlaces carbono-carbono u otros enlaces dobles. Las macromoléculas más complejas que se han convertido en radicales libres pueden sufrir una serie de transmutaciones en un intento de deshacerse de los electrones no apareados, muchos de los cuales resultan en la rotura de enlaces químicos cercanos. En el caso del ADN, estos enlaces rotos pueden resultar en la pérdida de una base o de un nucleótido completo, o en una escisión del esqueleto del fosfato de azúcar, involucrando una o ambas cadenas de ADN. En algunos casos, los enlaces químicos se rompen inicialmente pero luego se reorganizan, intercambian o vuelven a unir de manera inapropiada. Las bases en el ADN pueden modificarse mediante la adición de uno o más grupos hidroxilo (por ejemplo, la base timina convertida en timina glicol), las pirimidinas pueden dimerizarse y/o el ADN puede reticularse consigo mismo o con proteínas asociadas.

Nuevamente, debido a que los eventos iniciales de deposición de energía son discretos, los radicales libres producidos también se agrupan y, por lo tanto, sufren sus múltiples reacciones químicas y producen múltiples daños en un área altamente localizada. Esto se ha denominado la hipótesis de un sitio o de un grupo con daños locales múltiples. En la Figura 2.1 se muestran ejemplos de los tipos de daños que se encuentran en el ADN irradiado.

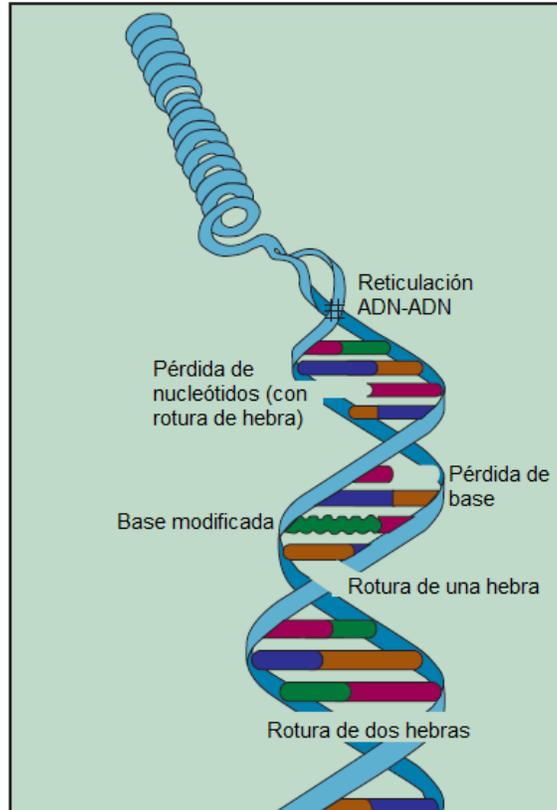


Figura 2.1: Tipos de daños en el ADN producidos por radiaciones ionizantes. Segmento de ADN irradiado que contiene roturas monocatenarias y bicatenarias, enlaces cruzados y daño de base. Adaptado de Hall et al. [3].

2.3 RADIOTERAPIA

La radioterapia (RT) es una modalidad médica que utiliza radiaciones ionizantes como rayos X, rayos γ , electrones, protones, etc., con fines curativos o paliativos. Junto con la cirugía y la quimioterapia, la RT es uno de los métodos más eficaces para el tratamiento del cáncer. Alrededor del 70% de todos los pacientes con cáncer recibirán RT en algún momento durante el curso de su enfermedad [4].

La comprensión de las partículas y los procesos involucrados en la impartición de energía de radiación a la materia, es fundamental para la aplicación clínica de la radiación ionizante a los pacientes. En la irradiación de un sistema biológico, los eventos físicos, químicos y biológicos ocurren en el siguiente orden:

1. Eventos físicos: las interacciones físicas (por ejemplo, Colisiones, Efecto Fotoeléctrico, Compton) dan como resultado ionizaciones y dosis de radiación.
2. Eventos químicos: las ionizaciones dan como resultado enlaces atómicos y moleculares rotos o cambios químicos.
3. Eventos biológicos: los cambios en la química de las moléculas dan como resultado cambios en la función biológica (es decir, las células tienen una función incorrecta o modificada).
4. Eventos clínicos: la alteración biológica puede resultar en cambios clínicos, como regresión tumoral, inducción de cáncer o fibrosis tisular.

El empleo de la RT se fundamenta en el hecho de que las células cancerígenas son más sensibles a los efectos de la radiación, esto se expone en la llamada Ley de Bergonié y Tribondeau de 1906 [2, 3], quienes observaron que los tejidos parecen ser más "radiosensibles" si sus células están menos diferenciadas, tienen una mayor capacidad proliferativa y se dividen más rápidamente. Como resultado, cuando las células tumorales son suficientemente dañadas, se produce su destrucción, mientras que las células sanas que son afectadas por la radiación tienen mayor capacidad para regenerarse. En general, un curso de RT se divide en fracciones, donde se pueden administrar muchas fracciones de dosis durante varias semanas. El proceso de fraccionamiento, como se denomina, permite que se acumulen altas dosis a lo largo del tiempo, permitiendo de esta manera la reparación natural de los tejidos sanos dañados [5].

Cuando los pacientes con cáncer se someten a RT, existe una clara relación dosis-respuesta entre la dosis administrada y la respuesta del tumor a la radiación. También hay un aumento en el daño tisular normal al aumentar la dosis de radiación; es esta complicación la que limita la dosis total de radiación que se puede administrar con seguridad [2]. Se ha hecho un esfuerzo sustancial para modificar estas relaciones dosis-respuesta con el fin de aumentar la separación entre el tumor y las curvas de dosis-respuesta del tejido normal. El enfoque ha sido aumentar selectivamente el daño por radiación en los tumores sin afectar los tejidos normales o proteger los tejidos normales sin tener un efecto protector similar en los tumores.

El objetivo de la RT es dar una dosis suficiente al tumor para lograr el control local sin introducir complicaciones graves en el tejido normal circundante. Estos objetivos contradictorios pueden describirse cuantitativamente mediante curvas de dosis-respuesta para el tumor y el

tejido normal, respectivamente (Figura 2.2). Al aumentar la dosis en el tumor, también aumenta la probabilidad de control del tumor (TCP). Sin embargo, el aumento de la dosis también aumenta la probabilidad de complicaciones del tejido normal (NTCP), que con frecuencia es el factor limitante en situaciones clínicas. En la región entre ambas curvas (denominada "ventana terapéutica"), la probabilidad de control tumoral sin complicaciones del tejido normal alcanza un máximo a la dosis óptima (D_{opt}). Sin embargo, si el tipo y la probabilidad de las complicaciones relacionadas no son aceptables, esta dosis óptima puede no ser factible de aplicarse en situaciones clínicas y, por lo tanto, la probabilidad de control del tumor será aún menor.

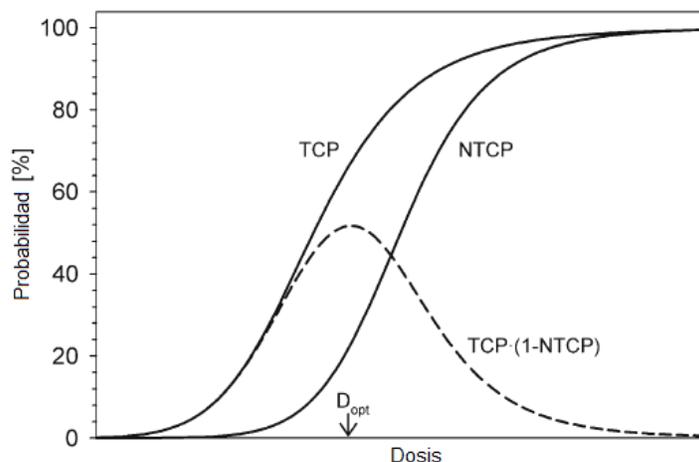


Figura 2.2: Curva de dosis-respuesta para la probabilidad de control tumoral (TCP) y la probabilidad de complicación del tejido normal (NTCP). La probabilidad máxima de control tumoral sin complicaciones tisulares normales (línea discontinua) se alcanza con la dosis óptima (D_{opt}). Adaptado de Brady et al. [6].

La RT se divide en dos categorías principales: Radioterapia de Haz Externo (EBRT) y Braquiterapia (BT) [6].

En el primer caso, la fuente de radiación está a una cierta distancia del paciente y la radiación se administra al tumor de forma no invasiva con haces de radiación externa. La mayor parte de la EBRT se realiza con haces de fotones, algunos con haces de electrones y una fracción muy pequeña con partículas más exóticas como protones, iones más pesados [7, 8] o neutrones [9]. En la actualidad, esta modalidad, que se basa principalmente en aceleradores lineales clínicos de electrones (también denominados LINACs), representa casi el 90% de los tratamientos de RT [10]. En este trabajo nos centraremos en la EBRT de fotones, siendo esta la modalidad de

tratamiento más común en la actualidad. Los LINACs, relevantes para el alcance de esta tesis, son las máquinas de radioterapia de haz externo más utilizadas por su versatilidad, diseño compacto y eficiencia.

En cambio, en la BT, la fuente de radiación (generalmente contenida en semillas radiactivas, varillas o líquido) se encuentra dentro del paciente en contacto directo con el tumor. Otro tipo de BT, es la llamada BT electrónica, la cual emplea rayos X creados electrónicamente como fuente de radiación en lugar de una fuente de radionúclidos convencional, la cual no abarcaremos.

La BT es posiblemente la más conformada de todos los modos de RT. La colocación de las fuentes directamente en el área del blanco, permite una administración precisa de la dosis al objetivo con una preservación incomparable del tejido adyacente normal. Aunque es una terapia conformada, por naturaleza no es homogénea en la administración de dosis, con la ventaja de que muchas de las regiones centrales del objetivo reciben una dosis mayor que la dosis mínima prescrita que cubre el volumen objetivo [2].

La BT aprovecha el proceso físico de desintegración radiactiva; un fenómeno exponencial representado en términos generales por la ecuación $A = A_0 e^{-\lambda t}$, donde A_0 es la actividad inicial, t es el tiempo transcurrido y λ es la constante de desintegración ($\ln 2 / T_{1/2}$, donde $T_{1/2}$ es la vida media del radioisótopo). Esta descomposición libera energía, que se deposita como dosis en la estructura objetivo.

2.4 PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

Muchas de las propiedades radiobiológicas de las células y tejidos pueden tener un efecto favorable o adverso sobre la proporción terapéutica. Por lo tanto, al planificar un curso de RT, el objetivo debe ser optimizar la proporción terapéutica tanto como sea posible; en otras palabras, utilizando nuestro enfoque mostrado en la Figura 2.2, aumentar la separación entre el control del tumor y las curvas de complicación del tejido normal. Esto se puede lograr desplazando la curva de control del tumor hacia la izquierda con respecto al eje de las dosis (hacia dosis más bajas, es decir, radiosensibilización) o desplazando la curva de complicación del tejido normal hacia la derecha (hacia dosis más altas, es decir, radioprotección) o, alguna combinación de ambos. La clave, sin embargo, es cambiar estas curvas de manera diferencial, lo que no es necesariamente

una tarea fácil dado que no hay tantas diferencias aprovechables en la radiobiología de las células derivadas de tumores y las derivadas de tejidos normales.

Antes de administrar un tratamiento de RT, se lleva a cabo un proceso de planificación integral. La definición de aspectos relacionados con la prescripción de dosis, fraccionamiento, cálculo de dosis, posicionamiento e inmovilización del paciente, verificación del tratamiento y ajuste del LINAC es un requisito previo a la administración del tratamiento. El objetivo final de la planificación de la RT es administrar la dosis máxima al tumor y la dosis mínima al resto del cuerpo. En la práctica, siempre existe un compromiso entre lograr la dosis prescrita en un gran porcentaje del volumen del tumor y mantener la dosis en los tejidos normales circundantes por debajo de ciertos niveles de tolerancia. El proceso de identificar y delinear los contornos de las estructuras anatómicas relevantes en una imagen del paciente es crucial para la precisión del plan. La Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación (ICRU) ha publicado directrices para estandarizar la prescripción y el informe de dosis [11, 12, 13]. Estas pautas también definen los volúmenes que deben considerarse, incluido el volumen blanco de planificación (PTV) y los órganos a riesgo (OAR).

Las imágenes juegan un papel importante en la planificación del tratamiento de RT. El advenimiento de la tomografía computarizada (TC) inició una era de RT tridimensional (3D). Los sistemas de planificación de tratamientos (TPS) 3D comenzaron a desarrollarse hace cuatro décadas y en el cálculo de dosis se incorporó el efecto de la presencia de tejidos con composición material diferente al agua en la EBRT. Hoy en día, técnicas complementarias como la ecografía (US), la resonancia magnética nuclear (MRI), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) se utilizan junto con la TC para estimar la extensión de la enfermedad. La proyección radiográfica sigue siendo una herramienta importante en el posicionamiento del paciente y la verificación del tratamiento.

La mayoría de los TPS modernos se basan en algoritmos deterministas (no estocásticos) para la determinación de la distribución de dosis a partir de haces de electrones o fotones. Para los haces de electrones, el algoritmo de *pencil beam* gaussiano generalizado (GGPB) se ha utilizado ampliamente durante varias décadas. Brevemente, un haz de electrones colimados se describe matemáticamente como una cuadrícula de haces estrechos (*pencil beams*). El ensanchamiento lateral de la dosis absorbida de un haz estrecho se aproxima mediante una distribución gaussiana. Los haces irregulares anchos se obtienen sumando los haces estrechos

de la cuadrícula. Se esperan desviaciones relativamente grandes de la dosis del 5 al 10% con este algoritmo en superficies irregulares y en presencia de inhomogeneidades tisulares [14].

Los primeros métodos para la determinación de dosis en haces de fotones eran empíricos [15, 16]. En esos métodos, los campos irregulares se manejaban tradicionalmente mediante el método de integración de Clarkson. En tiempos posteriores se desarrollaron algoritmos analíticos, principalmente basados en las ideas de convolución y convolución / superposición [17]. El principio general de estos métodos es la convolución de la distribución de la fluencia de energía con un *kernel* que describe la distribución espacial de la deposición de energía causada por un haz monoenergético estrecho en el agua. El *kernel* se puede generar mediante simulaciones MC [18] o mediante otros métodos, como la deconvolución de las curvas de dosis medidas [19]. Las ideas introducidas por estos métodos han evolucionado en varios algoritmos bien establecidos, como son: convolución de *pencil beam* (PBC) [20], algoritmo anisotrópico analítico (AAA) [21] y convolución de cono colapsado (CCC) [22]. Estos algoritmos analíticos pueden producir resultados inexactos en presencia de campos pequeños de radiación o grandes gradientes de densidad [23, 24]. Un enfoque alternativo, completamente desarrollado en tiempos más recientes, es la solución numérica de la ecuación de transporte lineal de Boltzmann [25, 26]. Además, existen algunos TPS comerciales basados en MC como son; Monaco[®] HD de Elekta y iPlan[®] RT de Brainlab.

La optimización de los planes de tratamiento depende de la cuantificación de los criterios de optimización y puede incluir dosimetría (restricciones de dosis en puntos o regiones), geometrías de haz permitidas y prohibitivas, índices de histogramas dosis volumen (DVH) y aproximaciones a funciones de respuesta biológica, como la TCP y la NTCP u otros índices [2]. La optimización matemática no necesariamente equivale a aceptabilidad clínica: Los criterios de optimización pueden seleccionarse incorrectamente o limitarse de otra manera. De manera similar, los planes ordenados por rango y optimizados matemáticamente pueden producir numerosos planes clínicamente equivalentes. El trabajo continuo en la planificación, investigación y desarrollo del tratamiento requiere ensayos clínicos para demostrar la eficacia de las técnicas.

A diferencia de la EBRT, el procedimiento de planificación del tratamiento en BT incluye un componente adicional y específico, esto es, la identificación y reconstrucción de los emisores de radiación, las fuentes radiactivas para los implantes permanentes o de los catéteres y aplicadores utilizados para los implantes temporales y otro tipo de aplicaciones de BT.

Esto significa que, aunque se conocen las propiedades dosimétricas de las fuentes utilizadas, su posición real en el cuerpo del paciente debe definirse / reconstruirse en primer lugar. Esta condición previa específica, establece el cálculo de la posible distribución de dosis.

El paso anterior se considera indirectamente en el procedimiento de planificación de la EBRT a través del posicionamiento y alineación del paciente con respecto al pórtico (*gantry*) de la máquina de tratamiento.

El procedimiento de planificación del tratamiento en BT consta generalmente de los siguientes pasos [6]:

- Definición del PTV y los OAR.
- Reconstrucción de las fuentes implantadas o catéteres y aplicadores.
- Cálculo y optimización de la distribución de dosis.
- Evaluación de la distribución de dosis.

Aunque existen varios protocolos nacionales para el cálculo de dosis en torno a las fuentes de BT, el protocolo propuesto y establecido por la Asociación Estadounidense de Físicos en Medicina (AAPM), es el *Task Group 43* (TG-43), publicado en 1995 [27], ha sido ampliamente aceptado y constituye el protocolo estándar que siguen la mayoría de los proveedores de TPS en BT, tanto para fuentes de baja tasa de dosis (LDR), como para las de alta tasa de dosis (HDR).

El concepto básico del protocolo de dosimetría TG-43 es obtener los parámetros de dosimetría para calcular tasas de dosis, o los valores de dosis directamente de las distribuciones de dosis medidas o calculadas por MC alrededor de las fuentes en agua o medio equivalente a agua. Esto aumenta la precisión de los cálculos a realizar en la clínica, que son siempre para un medio de agua. Además, este método evita el uso de cualquier término de actividad (aparente o contenido) que ha dado lugar a discrepancias significativas en el pasado.

A mediados de la primera década del siglo, la AAPM actualizó el protocolo TG-43 para semillas de baja actividad, creando el TG-43 actualizado (TG-43U1) [28], donde se recomienda utilizar por separado las funciones de dosis radial $g(r)$ y las funciones de anisotropía $F(r, \theta)$.

Este informe contiene las tablas correspondientes para todos los factores y funciones para las semillas más comunes según la nueva formulación.

Los TPS de BT suelen ser complementos de licencia para los TPS de EBRT y requieren módulos para la importación / exportación de los archivos DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*), el contorneado y el análisis de volumen de dosis de visualización 3D. Los isótopos comerciales se han evaluado utilizando los protocolos TG-43U1, y los sistemas de calidad tendrán configuraciones de semillas estándar precargadas y admitirán la entrada manual de nuevos datos de semillas.

Aunque el formalismo TG-43U1 ofrece una plataforma estable para el cálculo de las distribuciones de dosis o tasas de dosis en BT, se puede ver fácilmente que el formalismo TG-43 es en realidad un modelo 2D. Este formalismo ignora los efectos de la presencia de inhomogeneidades y las dimensiones variables de la anatomía específica del paciente, dado que considera al paciente de dimensiones infinitas y como un medio homogéneo compuesto de agua, tampoco tiene en cuenta la atenuación entre las semillas. La simulación de MC sería la única solución precisa a las deficiencias antes mencionadas basada en datos anatómicos reales del paciente. Esta problemática será tratada en el Capítulo 4 donde proponemos una solución.

2.5 FUENTES DE BRAQUITERAPIA

Los radioisótopos clínicos primarios actualmente en uso en BT se muestran en la Tabla 2.1. Generalmente, se emplean emisores de rayos gamma y beta. Los emisores de alta LET, como las fuentes de neutrones y alfa, rara vez se encuentran clínicamente en la BT. La selección del radioisótopo se basa en el tipo de emisión, la energía de la emisión, la $T_{1/2}$ del radioisótopo y la tasa de dosis. El costo y la disponibilidad del radioisótopo también son una consideración práctica.

Tabla 2.1: Radioisótopos de uso clínico más comunes y sus propiedades físicas.

Radioisótopo	$T_{1/2}$	Tipo de Emisión	Energía Media
Radio-226	1626 años	Alpha, Beta, y Gamma	830 keV

Yodo-125	59.6 días	Gamma	28 keV
Paladio-103	17 días	Gamma	21 keV
Cesio-131	9.6 días	Gamma	29 keV
Cesio-137	30 años	Gamma	662 keV
Iridio-192	74.2 días	Gamma	380 keV
Estroncio-90/ Itrio-90	28.8 años 2.7 días	Beta	2.27 MeV
Rutenio-106	373 días	Beta	3.54 MeV
Cobalto-60	5.26 años	Gamma y Beta	1.25 MeV

2.6 ACELERADOR LINEAL DE ELECTRONES CLÍNICO (LINAC)

Los LINACs médicos aceleran los electrones a energías cinéticas entre 4 y 25 MeV utilizando campos de microondas. Con estos el paciente puede ser irradiado con electrones o con fotones producidos mediante emisión *bremssstrahlung* (radiación de frenado), situaciones que se conocen como modos de irradiación de electrones y fotones, respectivamente. Los cuatro sistemas principales de un LINAC son (ver Figura 2.3) [29]:

- El sistema de inyección de electrones, es un acelerador electrostático, también conocido como cañón de electrones. Consiste en un cátodo calentado y un ánodo perforado conectado a tierra. Los electrones se emiten termoiónicamente desde el cátodo, se enfocan en un *pencil beam* y se aceleran hacia el ánodo.
- El sistema de radiofrecuencia (RF), se utiliza para acelerar aún más los electrones. Se compone principalmente de un generador de potencia de RF, un modulador y una guía de ondas de aceleración.
- El sistema de transporte del haz de electrones, se emplea en los LINACs de energías medias y altas (baja energía 4-6 MV no lo requiere), se usa un sistema de transporte de haces de electrones para transportarlos desde la guía de onda de aceleración hacia el blanco (*target*) para terapia con un haz de rayos X o la ventana de salida del haz para terapia con un haz de electrones. Los componentes presentes son: tubos al vacío de

traslado, imanes deflectores (90° , 270° , 112.5°), bobinas de alineación y enfoque, y rendijas de energía.

- El sistema de monitorización y colimación del haz, o cabezal de tratamiento, se utiliza para producir el haz clínico. Consta de una serie de componentes para dar forma al haz y modular su intensidad. Esta es la región del LINAC que se modela para realizar el transporte de partículas con el método de Monte Carlo. Debido a su importancia para esta tesis, este sistema se describirá con más detalle.

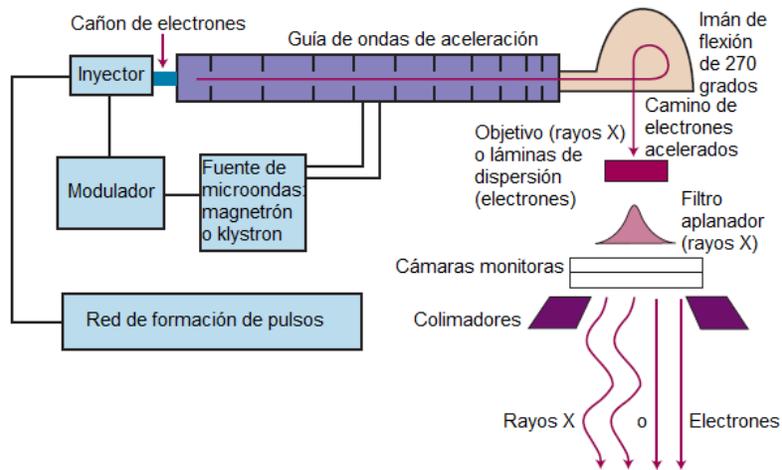


Figura 2.3: Esquema del acelerador lineal de electrones. Se muestran componentes clave que permiten que un haz de electrones se acelere a energías de megavoltaje, produciendo haces de tratamiento de electrones o rayos X. Adaptado de Gunderson et al. [2].

Cuando el LINAC opera en modo fotón (Figura 2.4a), el haz de electrones incide en un pequeño bloque cilíndrico, llamado blanco (*target*), hecho de un material de alto número atómico (Z) (por ejemplo, tungsteno). En el blanco, los fotones son producidos por emisión *bremsstrahlung*.

Los blancos se pueden clasificar como delgados, medianos y gruesos de acuerdo con el rango de los electrones (R) en el proceso de aproximación de desaceleración continua (CSDA), en el material blanco. El grosor ϕ de los blancos gruesos es de $\sim 110\%$ de R (en el orden de los cm); para blancos delgados $\phi \sim 2\%$ de R [30]. Los blancos delgados producen espectros de fotones con mayor energía media, pero transmiten más electrones incidentes. En los LINACs más ampliamente utilizados, el blanco generalmente se construye como un bloque de dos capas:

una capa delgada hecha de un material de alta densidad como el tungsteno encima o incrustada en una capa mucho más gruesa de un material disipador de calor y absorbente de electrones, como el cobre.

A energías de megavoltaje, la distribución angular de los fotones *bremsstrahlung* alcanza su punto máximo hacia adelante. Esto da lugar a perfiles de dosis con un pico central que no son adecuados para la mayoría de los tratamientos de RT convencionales. Los filtros aplanadores se utilizan para igualar la intensidad radial del haz, aumentando la atenuación del haz desde la periferia hacia el centro. Tienen una forma aproximadamente cónica y generalmente están hechos de materiales de Z de rango medio, como el cobre y el acero. Hoy en día, los haces sin filtro aplanador (FFF) se utilizan para tratar regiones pequeñas y maximizar la tasa de dosis en tratamientos de dosis altas [31], como los que se utilizan en la RT ablativa estereotáctica.

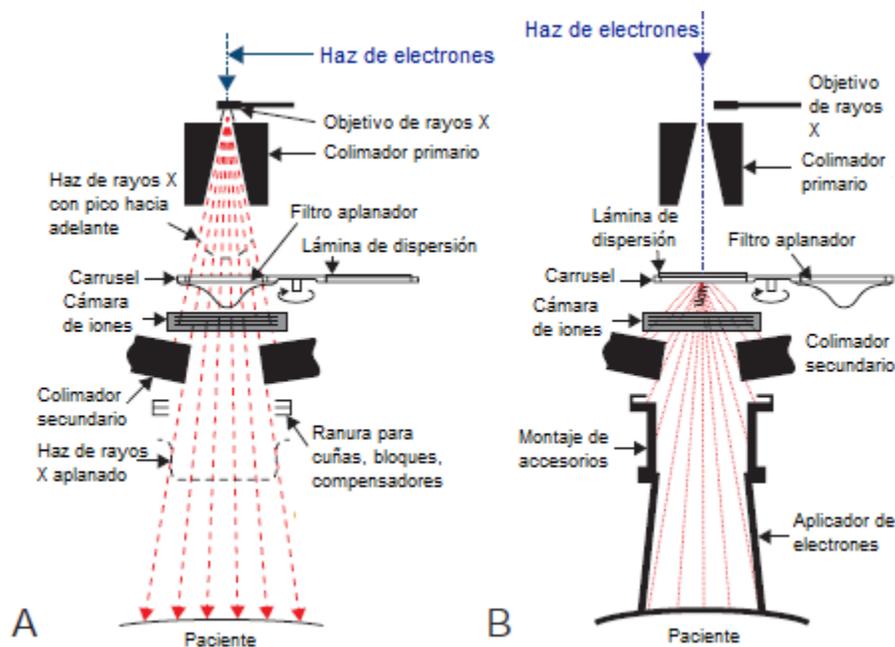


Figura 2.4: Componentes del cabezal de tratamiento. A: modo de terapia con rayos X. B: modo de terapia con electrones. Adaptado de Xiao et al. [32].

Una cámara de ionización, ubicada debajo del filtro aplanador, se usa para monitorear el haz. Estas cámaras están construidas con capas delgadas de materiales de bajo Z para reducir la perturbación del haz. La dosis absorbida en agua depende de la lectura de la cámara, especificada en las llamadas unidades monitoras (MU), del tamaño del campo, de la energía nominal del haz y de otros parámetros de configuración del LINAC.

La colimación del haz se utiliza para dar forma al campo de radiación. Se consigue con dos grupos de estructuras nombradas según su posición debajo del haz. El colimador primario está situado cerca de la entrada del haz. Su apertura cónica se utiliza para definir un gran campo de fotones circular en el filtro aplanador. Los colimadores secundarios comprenden las mordazas y el colimador multiláminas (MLC). Las mandíbulas son generalmente dos bloques de tungsteno superiores (mandíbulas en Y) y dos inferiores (mandíbulas en X) que se utilizan para producir un campo rectangular. En algunos modelos, el propósito de las mordazas en Y superiores se realiza combinando el MLC con elementos de protección adicionales. El tamaño del campo rectangular definido por las mandíbulas se especifica en un plano perpendicular al eje central del LINAC ubicado a una distancia de 100 cm del blanco. El tamaño máximo de campo así definido es de $40 \times 40 \text{ cm}^2$ con penumbras (la región donde la intensidad del campo de radiación cae drásticamente) de unos pocos milímetros.

La estructura denominada MLC está formada por dos hileras de colimadores empaquetadas conocidas como láminas. Hay en el rango de 26-80 pares opuestos de hojas según el modelo MLC. Cada lámina es impulsada por un motor controlado por computadora y puede moverse independientemente de las demás, dentro y fuera del campo de radiación. Las láminas tienen un diseño de lengüeta y ranura entrelazada (*tongue and groove*) para reducir la fuga de radiación entre ellas. Originalmente, el MLC se concibió para adaptar la forma del campo al contorno del tumor. Más tarde, se descubrió que era un dispositivo conveniente para modular la intensidad del haz.

En el modo de electrones, los LINACs producen haces en el rango de energía de 4 a 25 MeV. Cuando se opera en este modo, el blanco y el filtro de aplanamiento se retiran de la trayectoria del haz y, en su lugar, se introduce una lámina de dispersión para ampliar el haz de electrones y permitir grandes tamaños de campo de tratamiento (Figura 2.4b). Con frecuencia, se utiliza una combinación de dos láminas de dispersión separadas por unos pocos centímetros para mejorar la planitud del perfil del haz. En general, el MLC se deja completamente abierto para evitar interferencias con el haz de electrones. Además, se inserta una estructura removible llamada aplicador de electrones en el extremo inferior del cabezal del LINAC. Su propósito es adaptar el haz al contorno del tumor mediante cortes de metal específicos.

El cabezal de tratamiento puede girar 360° alrededor de un eje horizontal. Este grado de libertad se denomina rotación del pórtico. Las estructuras de colimación secundaria pueden girar alrededor del eje central, definido a lo largo de la trayectoria del haz, un grado de libertad denominado rotación del colimador. La intersección de ambos ejes se llama isocentro y se encuentra a 100 cm del blanco.

El paciente se coloca en una camilla de tratamiento, también denominada mesa. La camilla también puede girar alrededor de un eje vertical que coincide con el eje central del LINAC. En algunos modelos, la camilla se puede desplazar en las tres direcciones espaciales.

Los principales proveedores actuales de LINACs son Varian Medical Systems, Inc. (Palo Alto, CA, EE. UU., <https://www.varian.com>), que posee aproximadamente el 50% del mercado mundial y Elekta AB (Estocolmo, Suecia, <https://www.elekta.com>) que tiene alrededor del 30%. Otra marca con gran presencia en el mercado es Siemens Healthineers AG (Erlangen, Alemania, <https://www.siemens-healthineers.com>).

2.7 REFERENCIAS

1. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., ... & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*, 144(8), 1941-1953.
2. Gunderson, L. L., & Tepper, J. E. (2020). *Clinical radiation oncology. 5th ed.* Elsevier Health Sciences.
3. Hall, E. J., & Giaccia, A. J. (2012). Physics and Chemistry of Radiation Absorption. *Radiobiology for the radiologist. 7th ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 3-11.
4. ICRU, I. (2008). Relative biological effectiveness in ion beam therapy. *IAEA Tech Reports*, 461, 1-165.

5. Joiner, M. C., & Van der Kogel, A. (2019). *Basic clinical radiobiology*. 5th ed. CRC Press/Taylor & Francis Group.
6. Brady, L. W., Heilmann, H. P., & Molls, M. (2006). *New technologies in radiation oncology*. Berlin Heidelberg New York: Springer.
7. Jäkel, O., Krämer, M., Karger, C. P., & Debus, J. (2001). Treatment planning for heavy ion radiotherapy: clinical implementation and application. *Physics in Medicine & Biology*, 46(4), 1101.
8. Jäkel, O., Schulz-Ertner, D., Karger, C. P., Nikoghosyan, A., & Debus, J. (2003). Heavy ion therapy: status and perspectives. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2(5), 377-387.
9. Harling, O. K. (2009). Fission reactor based epithermal neutron irradiation facilities for routine clinical application in BNCT—Hatanaka memorial lecture. *Applied Radiation and Isotopes*, 67(7-8), S7-S11.
10. Gerber, D. E., & Chan, T. A. (2008). Recent advances in radiation therapy. *American family physician*, 78(11), 1254-1262.
11. Jones, D. (1994). ICRU report 50—prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *Medical physics*, 21(6), 833-834.
12. Grégoire, V., & Mackie, T. R. (2011). State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer/Radiothérapie*, 15(6-7), 555-559.
13. Wilke, L., Andratschke, N., Blanck, O., Brunner, T. B., Combs, S. E., Grosu, A. L., ... & Guckenberger, M. (2019). ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. *Strahlentherapie und Onkologie*, 195(3), 193-198.

14. Samuelsson, A., Hyödynmaa, S., & Johansson, K. A. (1998). Dose accuracy check of the 3D electron beam algorithm in a treatment planning system. *Physics in Medicine & Biology*, 43(6), 1529.
15. Sontag, M. R., & Cunningham, J. R. (1977). Corrections to absorbed dose calculations for tissue inhomogeneities. *Medical physics*, 4(5), 431-436.
16. Karzmark, C. J., Deubert, A., & Loevinger, R. (1965). Tissue-phantom ratios--an aid to treatment planning. *Brit. J. Radiol.*, 38(446).
17. Ahnesjö, A., & Aspradakis, M. M. (1999). Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 44(11), R99.
18. Mackie, T. R., Bielajew, A. F., Rogers, D. W. O., & Battista, J. J. (1988). Generation of photon energy deposition kernels using the EGS Monte Carlo code. *Physics in Medicine & Biology*, 33(1), 1.
19. Bergman, A. M., Otto, K., & Duzenli, C. (2004). The use of modified single pencil beam dose kernels to improve IMRT dose calculation accuracy: Modified dose kernels to improve IMRT calculation accuracy. *Medical physics*, 31(12), 3279-3287.
20. Ulmer, W., & Harder, D. (1995). A triple Gaussian pencil beam model for photon beam treatment planning. *Zeitschrift für medizinische Physik*, 5(1), 25-30.
21. Ulmer, W., Pyry, J., & Kaissl, W. (2005). A 3D photon superposition/convolution algorithm and its foundation on results of Monte Carlo calculations. *Physics in Medicine & Biology*, 50(8), 1767.
22. Ahnesjö, A. (1989). Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Medical physics*, 16(4), 577-592.
23. Krieger, T., & Sauer, O. A. (2005). Monte Carlo-versus pencil-beam-/collapsed-cone-dose calculation in a heterogeneous multi-layer phantom. *Physics in Medicine & Biology*, 50(5), 859.

24. Van Esch, A., Tillikainen, L., Pyykkonen, J., Tenhunen, M., Helminen, H., Siljamäki, S., ... & Huyskens, D. P. (2006). Testing of the analytical anisotropic algorithm for photon dose calculation. *Medical physics*, 33(11), 4130-4148.
25. Varian Oncology Systems. (2010). Eclipse algorithms reference guide. Varian Oncology Systems, Palo Alto, California, USA.
26. Fogliata, A., Nicolini, G., Clivio, A., Vanetti, E., & Cozzi, L. (2011). Dosimetric evaluation of Acuros XB Advanced Dose Calculation algorithm in heterogeneous media. *Radiation oncology*, 6(1), 1-15.
27. Nath, R., Anderson, L. L., Luxton, G., Weaver, K. A., Williamson, J. F., & Meigooni, A. S. (1995). Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. *Medical physics*, 22(2), 209-234.
28. Rivard, M. J., Coursey, B. M., DeWerd, L. A., Hanson, W. F., Saiful Huq, M., Ibbott, G. S., ... & Williamson, J. F. (2004). Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Medical physics*, 31(3), 633-674.
29. Podgorsak, E. B., & Kainz, K. (2006). Radiation oncology physics: A handbook for teachers and students. *International Atomic Energy Agency*, 98.
30. Van Dyk, J., & Edwards, M. (2006). The Modern Technology of Radiation Oncology. *Medical Physics*, 33(1), 249.
31. Xiao, Y., Kry, S. F., Popple, R., Yorke, E., Papanikolaou, N., Stathakis, S., ... & Yin, F. F. (2015). Flattening filter-free accelerators: a report from the AAPM Therapy Emerging Technology Assessment Work Group. *Journal of applied clinical medical physics*, 16(3), 12-29.
32. Khan, F. M., & Gibbons, J. P. (2014). *Khan's the physics of radiation therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.

3 FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LOS MÉTODOS DE CÁLCULO EMPLEADOS

En este capítulo se proporciona material de referencia, que se centra en los principios generales de la simulación por Monte Carlo, del código PENELOPE, y del *Machine Learning* aplicado a la Física Médica.

3.1 EL MÉTODO DE MONTE CARLO PARA EL TRASPORTE DE RADIACIÓN

Las simulaciones Monte Carlo (MC) son una herramienta valiosa para describir el transporte de radiación ionizante en estos sistemas. La propagación de la radiación, incluidos los procesos de absorción y dispersión, está determinada por la ecuación de transporte de Boltzmann [1, 2]. Esta ecuación integro-diferencial se puede resolver analíticamente sólo en unos pocos casos que consisten en situaciones demasiado simplificadas que difieren mucho de las situaciones clínicas reales. Las simulaciones MC son soluciones estocásticas a la ecuación de Boltzmann, por lo que esta técnica numérica puede reproducir el proceso de transporte en situaciones complejas.

El método MC utiliza números pseudoaleatorios para resolver problemas [3]. La propagación de la radiación a través de la materia es un proceso en el que partículas primarias con una determinada energía penetran en un medio material sufriendo una serie de interacciones en las que se transfiere energía al medio y se producen partículas secundarias. Aunque los principios de la interacción de partículas con la materia son bien conocidos, la descripción matemática de las sucesivas interacciones sufridas por un conjunto de partículas es un problema complejo que se puede simular fácilmente con el método MC.

En resumen, la aplicación del método MC para el transporte de radiación consta de los siguientes pasos: (i) Se genera una partícula primaria en un estado inicial determinado por su posición, dirección de vuelo y energía cinética. (ii) La partícula se mueve a una nueva posición a lo largo de una línea recta siguiendo la dirección inicial de vuelo (esta suposición es válida en ausencia de campos electromagnéticos y cuando los efectos coherentes son despreciables), donde se supone que tiene lugar el siguiente evento de interacción; la distancia recorrida se muestrea a partir de una distribución de probabilidad exponencial en descomposición caracterizada por la trayectoria libre media de la partícula en el medio material. (iii) El tipo de

interacción se selecciona aleatoriamente de acuerdo con las probabilidades puntuales asociadas a las secciones transversales de los mecanismos de interacciones considerados. (iv) La interacción se simula cambiando el estado dinámico de la partícula y, posiblemente, generando radiación secundaria. (v) El proceso comienza de nuevo en el paso (ii) y se repite hasta que la partícula se absorbe localmente o cuando escapa del sistema material. La absorción ocurre cuando la energía de la partícula cae por debajo de algún límite definido por el usuario (energía de corte). Las partículas secundarias se simulan posteriormente de la misma manera. La simulación de una partícula primaria y sus descendientes se denomina "lluvia" o "historia". La simulación se detiene cuando el número de historias simuladas alcanza un valor definido por el usuario. Las cantidades relevantes del problema en estudio, por ejemplo, la energía depositada en un tejido u órgano, se contabilizan en los pasos adecuados de la simulación de cada partícula y su promedio se obtiene después de que se hayan completado todas las historias. Debido a la naturaleza estocástica de la simulación de MC, las cantidades contadas tienen una incertidumbre estadística inherente.

La geometría de transporte es un modelo informático de un entorno físico. El algoritmo determina las intersecciones de la trayectoria de la partícula con las superficies que limitan los elementos de la geometría. La mayoría de los códigos MC incluyen una biblioteca de *software* que permite a los usuarios modelar geometrías formadas por cuerpos elementales homogéneos limitados por superficies cuádricas. En geometrías complejas, el tiempo dedicado a esta tarea puede representar una fracción significativa del tiempo total de simulación. Un modelo geométrico alternativo consiste en dividir el espacio en una cuadrícula de paralelepípedos que contienen cada uno un material homogéneo. Por lo general, la cuadrícula es regular y está formada por un gran número de paralelepípedos, llamados *voxels* (píxeles volumétricos), de tamaño del orden de milímetros. Este modelo geométrico es, en general, más adecuado que las superficies cuádricas para simular estructuras anatómicas. También se pueden usar otros modelos de geometría, como las mallas triangulares empleadas en herramientas estándar de diseño asistido por computadora (CAD), ver, por ejemplo, el trabajo de Davis *et al.* [4].

El propósito de la simulación es la estimación de los valores esperados de algunas cantidades de interés. Más precisamente, la estimación de una cantidad (Q), viene dada por la media aritmética, Ecuación 3.1:

$$\bar{Q} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N q_i \quad \text{Ecuación 3.1}$$

donde q_i es la contribución de la i -ésima historia a Q , y N es el número total de historias independientes simuladas. Para un N suficientemente grande, este estimador converge al valor esperado Q y presenta una distribución aproximadamente normal [5], con una desviación estándar que puede estimarse mediante la Ecuación 3.2.

$$\sigma(\bar{Q}) \simeq \sqrt{\frac{1}{N} \left[\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N q_i^2 - (\bar{Q})^2 \right]} \quad \text{Ecuación 3.2}$$

Observe que $\sigma(\bar{Q})$, mide la incertidumbre estadística estándar asociada al estimador MC, disminuye aproximadamente como $1/\sqrt{N}$ para N grandes.

El algoritmo de simulación descrito anteriormente en los pasos de (i) a (v) se conoce como simulación detallada. Cuando el camino libre medio entre dos interacciones consecutivas es pequeño en comparación con la distancia total recorrida por una partícula antes de que se detenga, el número de interacciones a simular es extremadamente grande y, por lo tanto, la simulación detallada se vuelve muy lenta. Esta es la situación que se encuentra para las partículas cargadas, especialmente a altas energías como las que se encuentran en la RT. Para los fotones, el número de interacciones experimentadas es relativamente bajo y la simulación detallada es asequible.

El problema de las partículas cargadas puede superarse utilizando los denominados esquemas de transporte condensado, en los que el efecto de múltiples interacciones se describe colectivamente en un solo paso artificial [6]. La pérdida total de energía y la deflexión angular de la partícula que se produce a lo largo de una longitud de paso, se muestrean a partir de distribuciones de probabilidad obtenidas mediante teorías de dispersión múltiple, ver, por ejemplo, los trabajos de Landau [7] y Lewis [8].

En su obra fundamental, Berger clasificó los métodos de historia condensada en dos clases [9]. En los algoritmos de clase I, la longitud del paso está predefinida. Este esquema puede presentar problemas en las interfaces de dos materiales diferentes porque algunos pasos pueden no estar completamente contenidos dentro de un solo medio material, un requisito necesario para que las teorías subyacentes de dispersión múltiple sean aplicables. Estas limitaciones motivan la introducción de mejoras en los algoritmos, como la reducción progresiva de la longitud del paso a medida que la partícula se acerca a una interfaz.

En contraposición, los algoritmos de clase II (también denominados esquemas de simulación mixtos) seleccionan las longitudes de los pasos estocásticamente. El esquema se basa en clasificar las interacciones en eventos duros y suaves. Los eventos suaves implican pérdidas de energía y deflexiones angulares por debajo de ciertos límites definidos por el usuario. Las interacciones restantes se clasifican como duras y se simulan detalladamente, lo que implica que la distancia entre dos eventos duros consecutivos (la longitud de paso), se muestree aleatoriamente de acuerdo con la distribución exponencial decreciente habitual. El efecto de las interacciones suaves que ocurren a lo largo de dicha longitud de paso se describe mediante un único evento artificial, acelerando así el cálculo en comparación con el caso completamente detallado. La precisión del algoritmo de transporte puede depender de la longitud de paso seleccionada, es decir, de los límites seleccionados para distinguir eventos duros de suaves. Por lo general, los pasos más cortos implican una mayor precisión a expensas de una menor velocidad de simulación.

3.1.1 TÉCNICAS DE REDUCCIÓN DE VARIANZA

Una medida útil del rendimiento del cálculo es la eficiencia de la simulación, que se puede definir como la Ecuación 3.3.

$$\epsilon = \frac{1}{T} \left(\frac{\bar{Q}}{\sigma(\bar{Q})} \right)^2 \quad \text{Ecuación 3.3}$$

donde T es el tiempo de cálculo necesario para obtener Q con un $\sigma(\bar{Q})$ dado. Para una simulación dada, la eficiencia no cambia significativamente con el número de historias N , ya que $N\sigma^2$ y el tiempo promedio de cálculo por historia T/N son casi constantes (ver Ecuación 3.2).

Para algunos problemas, la eficiencia puede ser excesivamente baja, lo que puede implicar un tiempo de cálculo largo e inasequible. Esto ha llevado al desarrollo de las denominadas técnicas de reducción de la varianza (VRT) [5], destinadas a aumentar la eficiencia ϵ . En general, la VRT consiste en alterar artificialmente el proceso de transporte para favorecer aquellos eventos que producen mayores aportes al estimador de la cantidad de interés. Para mantener los resultados sin sesgo, las contribuciones obtenidas se ponderan mediante un factor, conocido como ponderación estadística, asociado a cada partícula simulada. Las partículas primarias tienen un peso estadístico inicial establecido en la unidad. Las partículas secundarias heredan el peso estadístico de su padre. En simulaciones analógicas, aquellas en las que no se aplica VRT, el peso estadístico de las partículas no se modifica y permanece igual a la unidad.

Existe una gran cantidad de VRT [10]. En esta sección se presentará brevemente las utilizadas en este trabajo, relevantes para la simulación de los LINACs:

- *Interaction forcing*

A veces, una alta varianza resulta de una probabilidad de interacción extremadamente baja. Considere, por ejemplo, la simulación del espectro de energía de los fotones *bremsstrahlung* emitidos por electrones de energía media (~ 100 keV) en una delgada lámina de un determinado material. Como los eventos radiactivos son mucho menos probables que la dispersión elástica e inelástica, la incertidumbre del espectro de fotones simulados será relativamente grande. En tales casos, un método de reducción de varianza eficiente es aumentar artificialmente la probabilidad de interacción del proceso A de interés, es decir, forzar interacciones de tipo A para que ocurran con más frecuencia que para el proceso real. Nuestra implementación práctica del forzamiento de interacción consiste en reemplazar el camino libre medio λ_A del proceso real por uno más corto, $\lambda_{A,f}$. Consideramos que las funciones de distribución de probabilidad (PDF) para la pérdida de energía y las deflexiones angulares (y las direcciones de las partículas secundarias emitidas, si las hay) en las interacciones forzadas son las mismas que para las interacciones reales. Para muestrear la duración del salto libre a la siguiente interacción, usamos la distribución exponencial con el camino libre medio reducido $\lambda_{A,f}$. Esto es equivalente a aumentar la probabilidad de interacción por unidad de longitud de trayecto del proceso A por un factor F [10, 11], ver Ecuación 3.4.

$$F = \frac{\lambda_A}{\lambda_{A,f}}$$

Ecuación 3.4

Para mantener la simulación sin sesgos, debemos corregir la distorsión introducida de la siguiente manera:

- I. Un peso $w = 1$ está asociado con cada partícula primaria. Las partículas secundarias producidas en interacciones forzadas de una partícula con peso w tienen un peso $w_S = w / F$. Las partículas secundarias generadas en interacciones no forzadas (es decir, de tipos distintos que A) tienen un peso igual al de su partícula original.
- II. Las interacciones forzadas son simuladas para determinar la pérdida de energía y la posible emisión de radiación secundaria, pero las variables de estado de la partícula que interactúa se modifican sólo con la probabilidad $1 / F$. Es decir, la energía E y la dirección del movimiento \hat{d} del proyectil se modifican sólo cuando el valor ξ de un número aleatorio cae por debajo de $1 / F$, de lo contrario E y \hat{d} se mantienen sin cambios.
- III. Se da un peso $w_E = w / F$ a la energía depositada (y a cualquier otra alteración del medio tal como, por ejemplo, la deposición de carga) que resulta de interacciones forzadas de una partícula con peso w . Para interacciones no forzadas $w_E = w$.

- *Splitting* y Ruleta Rusa

Estas dos técnicas, las cuales normalmente se usan conjuntamente, son efectivas en problemas donde el interés se centra en una región espacial localizada. Ejemplos típicos son el cálculo de las funciones de dosis en regiones profundas de objetos irradiados y, en el caso de haces de radiación colimados, la evaluación de dosis radiales lejos del eje del haz. La idea básica de los métodos de *Splitting* y Ruleta Rusa es favorecer el flujo de radiación hacia la región de interés e inhibir la radiación que sale de esa región. Estas técnicas también son útiles en problemas donde solo se requiere una descripción parcial del proceso de transporte. La "región de interés" puede ser entonces un volumen limitado en el espacio de variables de estado (r, E, \hat{d}) . Por lo tanto, en estudios de radiación de retrodispersión (o *backscattering*), la región de interés puede seleccionarse como la región espacial de la muestra cerca de la superficie irradiada y el conjunto de las partículas que apuntan hacia esta superficie.

Como en el caso de la interacción forzada, la reducción de la varianza se logra modificando los pesos de las partículas. Se asume que las partículas primarias comienzan a moverse con el peso unitario y a cada partícula secundaria producida por una primaria se le asigna un peso inicial igual al del primario. El *Splitting* consiste en transformar una partícula, con peso w_0 y en cierto estado, en un número $S > 1$ de partículas idénticas con pesos $w = w_0 / S$ en el mismo estado. El *Splitting* debe aplicarse cuando la partícula "se aproxima" a la región de interés. La técnica de la Ruleta Rusa es, en cierto modo, el proceso inverso: cuando una partícula tiende a alejarse de la región de interés, se "mata" con una cierta probabilidad, $K < 1$, y, si sobrevive, su peso aumenta por un factor $1 / (1 - K)$. Aquí, matar significa que la partícula simplemente se descarta (y ya no contribuye a los scores). Evidentemente, el *Splitting* y el asesinato dejan la simulación imparcial. La media y la desviación estándar de las cantidades calculadas están dadas por las ecuaciones anteriores. La efectividad de estos métodos se basa en los valores adoptados de los parámetros S y K , y en la estrategia utilizada para decidir cuándo se aplicarán el *Splitting* y la muerte. Estos detalles sólo pueden ser dictados por la experiencia del usuario.

Dado que los parámetros de transporte, $C1$, $C2$, WCC , WCR y $DSMAX$ (se ven a continuación), y las energías de absorción tienen una gran influencia sobre la eficiencia de la simulación, el establecimiento de valores adecuados para ellos puede considerarse como una técnica de reducción de varianza en sí misma.

3.1.2 EL CÓDIGO PENELOPE

Se han desarrollado diferentes códigos MC de propósito general para el transporte de radiación, como EGS [12], FLUKA [13], Geant4 [14], MCNP [15] y PENELOPE [11]. Se han utilizado en numerosos campos, incluida la física médica. Los códigos de propósito general se pueden utilizar en un amplio rango de energía y para geometrías complejas.

En esta tesis se utiliza el código PENELOPE para la simulación de LINACs y las fuentes de BT, en la estimación de la distribución de dosis absorbida en maniqués. PENELOPE simula el transporte acoplado de electrones, fotones y positrones en el rango de energía de 50 eV a 1 GeV, recientemente se ha extendido a protones, [16]. PENELOPE está formado por varios paquetes de subrutinas, escritas en lenguaje FORTRAN 77. Ha sido ampliamente validado y aplicado a muchos campos, incluida la RT [17]. Se utiliza un esquema de simulación mixto (clase

II) para electrones y positrones, mientras que los fotones se simulan en detalle. Los parámetros de transporte definidos por el usuario que controlan el comportamiento del algoritmo mixto son:

- C1 determina la deflexión angular promedio entre eventos duros consecutivos.
- C2 limita la pérdida de energía fraccionaria promedio máxima entre eventos duros consecutivos.
- WCC es el corte de energía que separa las interacciones duras de las blandas para las colisiones inelásticas con electrones atómicos.
- WCR es el corte de energía para las emisiones *bremsstrahlung*.
- DSMAX es la longitud de paso máxima permitida para partículas cargadas.
- EABS son energías de absorción en las que se termina el transporte de la partícula correspondiente (electrón, fotón o positrón) y se supone que la energía restante se deposita localmente.

El paquete de software incluye un conjunto de subrutinas de geometría, llamado PENGEOM [18], capaces de manejar objetos limitados por superficies cuadráticas. La geometría se codifica en un archivo de texto de acuerdo con una serie de reglas de sintaxis. Las superficies se definen declarando los parámetros de una ecuación cuadrática y los cuerpos se definen declarando sus superficies limitantes. Los objetos se pueden trasladar y rotar arbitrariamente.

El código PENELOPE es de código abierto y distribuido libremente por el Banco de datos de la Agencia de Energía Nuclear (<http://www.oecd-nea.org>) y, en América del Norte, por el Laboratorio Nacional de Oak Ridge (<http://rsicc.ornl.gov>).

3.2 APRENDIZAJE AUTOMÁTICO (*MACHINE LEARNING*)

El aprendizaje automático (ML) consiste en extraer conocimiento de los datos. Es un campo de investigación en la intersección de la estadística, la inteligencia artificial (IA) y la informática, y también se lo conoce como análisis predictivo o aprendizaje estadístico. La aplicación de métodos de aprendizaje automático se ha vuelto omnipresente en los últimos años en la vida cotidiana. Desde recomendaciones automáticas de qué películas ver, qué comida pedir o qué productos comprar, hasta radio en línea personalizada y reconocer a tus amigos en tus fotos, muchos sitios web y dispositivos modernos tienen algoritmos de aprendizaje automático en su

núcleo [19]. Cuando miras un sitio web complejo como Facebook, Amazon o Netflix, es muy probable que cada parte del sitio contenga múltiples modelos de aprendizaje automático.

Fuera de las aplicaciones comerciales, el ML ha tenido una enorme influencia en la forma en que se realiza hoy la investigación basada en datos. Las herramientas presentadas se han aplicado a diversos problemas científicos, como la comprensión de estrellas [20], la búsqueda de planetas distantes [21], el descubrimiento de nuevas partículas [22], el análisis de secuencias de ADN [23], y la provisión de tratamientos personalizados contra el cáncer [24].

Según el proceso de aprendizaje, el conjunto de algoritmos de ML se puede dividir en algoritmos de aprendizaje por refuerzo, supervisados y no supervisados. La aplicación de cada tipo de algoritmo depende de la disponibilidad de datos etiquetados y de los objetivos del problema. Generalmente, cuando abordamos un problema usando ML, la primera cuestión que se debe abordar es comprender qué tipo de datos podemos proporcionar al algoritmo y la cantidad de información que podemos usar para enseñarle al algoritmo a resolver el problema.

Los tipos de algoritmos de ML más exitosos son aquellos que automatizan los procesos de toma de decisiones al generalizar a partir de ejemplos conocidos. En esta configuración, que se conoce como aprendizaje supervisado, el usuario proporciona al algoritmo pares de entradas y salidas deseadas, y el algoritmo encuentra una manera de producir la salida deseada dada una entrada. Si bien la creación de un conjunto de datos de entradas y salidas suele ser un proceso manual laborioso, los algoritmos de aprendizaje supervisado se comprenden bien y su rendimiento es fácil de medir. Si su aplicación se puede formular como un problema de aprendizaje supervisado y puede crear un conjunto de datos que incluya el resultado deseado, es probable que el ML pueda resolver su problema.

3.2.1 REDES NEURONALES

En el corazón de las redes neuronales se encuentra la unidad (también llamada nodo o neurona). Una unidad toma una o más entradas, multiplica cada entrada por un parámetro (también llamado ponderación), suma los valores de la entrada ponderada junto con algún valor de sesgo y luego introduce el valor en una función de activación. Esta salida posteriormente se envía a las otras neuronas más profundas (si existen) en la red neuronal [25].

Las redes neuronales de retroalimentación (*feedforward*), también llamadas perceptrón multicapa (*multilayer perceptron*), son la red neuronal artificial más simple que se utiliza en cualquier entorno del mundo real. Las redes neuronales se pueden visualizar como una serie de capas conectadas, que forman una red que conecta los valores de las características de una observación en un extremo y el valor objetivo (por ejemplo, la clase de observación) en el otro extremo. El nombre *feedforward* proviene del hecho de que los valores de las características de una observación se transmiten "hacia adelante" a través de la red, y cada capa transforma sucesivamente los valores de las características con el objetivo de que el resultado final sea el mismo que el valor del objetivo.

Específicamente, las redes neuronales *feedforward* contienen tres tipos de capas de unidades (neuronas). Al comienzo de la red neuronal está la capa de entrada y al final de la red neuronal está la capa de salida, que transforma la salida de las capas ocultas en valores útiles para la tarea en cuestión. Por ejemplo, si nuestro objetivo fuera la clasificación binaria, podríamos usar una capa de salida con una sola unidad que use una función sigmoidea para escalar su propia salida entre 0 y 1, lo que representa una probabilidad de clase predicha. Entre las capas de entrada y salida están las llamadas capas "ocultas". Estas capas ocultas transforman sucesivamente los valores de las características de la capa de entrada en algo que, una vez procesado por la capa de salida, se parece a la clase de destino. Las redes neuronales con muchas capas ocultas se consideran redes "profundas" y su aplicación se denomina aprendizaje profundo o *deep learning* (DL).

Las redes neuronales se crean típicamente con todos los parámetros inicializados como pequeños valores aleatorios de una distribución normal o gaussiano. Una vez que una observación (o más a menudo, un número determinado de observaciones llamado lote) se alimenta a través de la red, el valor generado se compara con el valor real de la observación mediante una función de pérdida. A esto se le llama propagación hacia adelante. A continuación, un algoritmo "retrocede" a través de la red identificando cuánto contribuyó cada parámetro al error entre los valores predichos y verdaderos, un proceso llamado retropropagación. En cada iteración, el algoritmo de optimización determina cuánto se debe ajustar cada peso para mejorar la salida.

Las redes neuronales aprenden repitiendo este proceso de propagación hacia adelante y propagación hacia atrás, para cada observación en los datos de entrenamiento varias veces (cada vez que todas las observaciones se han enviado a través de la red se denomina época y el entrenamiento generalmente consta de varias épocas), actualizando iterativamente los valores de los parámetros.

El éxito del ML y sus innumerables aplicaciones también se debe al desarrollo de multitud de *frameworks* que permiten implementar modelos ML con relativa facilidad. En esta tesis, la implementación de algoritmos de ML se realiza mediante bibliotecas de código abierto: elegimos Python como lenguaje de programación principal, ya que, en los últimos años, se convirtió en el lenguaje principal para el desarrollo de ML y ciencia de datos, y puede contar con las bibliotecas actualizadas más conocidas para ML.

Además, contamos con infraestructuras en la nube para gestionar los datos de red recopilados y para el desarrollo de algoritmos. Las razones son múltiples: primero, existen servicios en la nube que permiten almacenar datos en Internet de forma gratuita, por lo que pueden ser accesibles en todas partes. En segundo lugar, la mayoría de las veces estos servicios integran *kernel*s gratuitos de unidades de procesamiento gráfico (GPU) y unidades de procesamiento de tensores (TPU), que están específicamente diseñados para acelerar el entrenamiento de redes profundas gracias a su procesamiento en paralelo. Incluso si las versiones gratuitas de los servicios en la nube tienen algunas limitaciones en términos de almacenamiento y tiempo de uso, en la mayoría de los casos son suficientes para nuestras implementaciones. En la Tabla 3.1, reportamos las principales herramientas utilizadas en nuestro desarrollo.

Tabla 3.1: Frameworks y bibliotecas de ML.

Nombre	Tipo	Características
NumPy	Biblioteca de Python	Biblioteca matemática que agrega soporte para arreglos multidimensionales y matrices grandes. Incluye una gran colección de funciones matemáticas de alto nivel para operar en matrices.
Pandas	Biblioteca de Python	Biblioteca para manipulación y análisis de datos. Ofrece estructuras de datos y operaciones para manipular bibliotecas numéricas y series de tiempo. Se utiliza para cargar y procesar los datos.

Matplotlib	Biblioteca de Python	Biblioteca de trazado para NumPy. Proporciona una API orientada a objetos para incrustar gráficos en aplicaciones. Diseñado para parecerse mucho al de MATLAB.
Tensorflow	Biblioteca de Python	Plataforma <i>end-to-end</i> para el flujo de datos de ML y la programación diferenciable en una variedad de tareas. Tiene un ecosistema de herramientas integral y flexible que permite a los investigadores impulsar el estado del arte en ML y a los <i>backends</i> crear e implementar aplicaciones ML. Se utiliza tanto para investigación como para producción en Google.
Keras	Biblioteca de Python	Biblioteca para implementaciones de redes neuronales. Es capaz de ejecutarse sobre TensorFlow, R, Theano y otros ML <i>frontend</i> . Diseñado para permitir la experimentación rápida con redes neuronales profundas, se centra en ser fácil de usar, modular y extensible.
Jupyter Notebook	Entorno de desarrollo	Entorno computacional interactivo (IDE) basado en web para Python. Se utiliza para el desarrollo con textos, gráficos en línea y comentarios.
Google Colab	Entorno de desarrollo	Servicio gratuito en la nube de Google para desarrolladores de IA similar a Jupyter Notebook. Integra las bibliotecas de ML principales y permite contribuciones de múltiples usuarios GPU y TPU gratis para el entrenamiento de redes neuronales.

3.2.2 APLICACIONES DEL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO EN FÍSICA MÉDICA

Algunos piensan que la IA es la innovación más destacada en nuestras vidas desde la revolución industrial [26], y quizás su mayor impacto esperado sea en la medicina [27, 28, 29, 30]. Con el rápido aumento de la información, ha existido un enorme interés en la comunidad de la física médica para implementar algoritmos de ML y DL en una amplia gama de aplicaciones radiológicas de diagnóstico y terapéuticas para automatizar procesos laboriosos, mejorar el flujo de trabajo y ayudar a los médicos en su búsqueda para lograr la medicina de precisión [31].

Desde el inicio de la IA y el ML a finales de la década de 1950, los físicos médicos han estado a la vanguardia de su desarrollo y aplicación en la medicina, incluidos los sistemas de apoyo a las decisiones en radiología y la planificación del tratamiento en RT, marcando el comienzo de esta nueva era de la medicina asistida por IA [32]. Sin embargo, esta nueva era también presenta desafíos técnicos únicos para la aplicación efectiva, ética y segura de la IA en las diversas áreas de la medicina. Con sus habilidades computacionales y conocimiento de dominio, los físicos médicos se encuentran en una posición única para abordar estos desafíos como investigadores

y usuarios finales, lo que permite la implementación adecuada y segura de estas tecnologías transformadoras.

Las aplicaciones del ML y el DL, como una rama de la inteligencia (IA) en la física médica, han experimentado un rápido crecimiento en los últimos años. Estas técnicas se han estudiado como herramientas efectivas para una amplia gama de aplicaciones en medicina y oncología, incluido la detección y el diagnóstico asistidos por computadora [33, 34], segmentación de imágenes [35], planificación basada en el conocimiento [27, 36], garantía de calidad [28, 37, 38], análisis cuantitativo de imágenes [39], entre otros [40, 41, 42]. Numerosos estudios, como se resumen en la Figura 3.1, demuestran la aplicación potencial de los modelos ML y DL a problemas clínicos combinados con los esfuerzos en curso para llevar la oncología radioterapéutica a la era del análisis de *Big Data* [43, 44], y sirven como evidencia de que ML y DL están preparados para revolucionar los campos de la física médica y la oncología radioterapéutica.

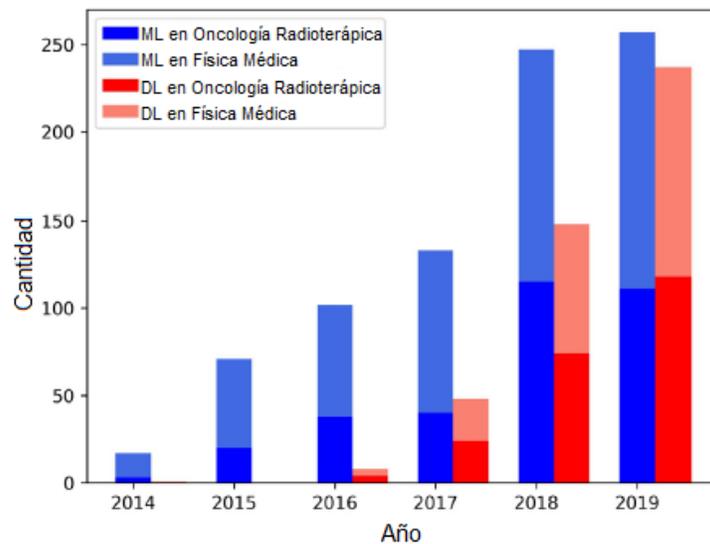


Figura 3.1: Frecuencia de estudios publicados en PubMed con ML y DL en oncología radioterápica y en física médica. Adaptado de Cui et al. [30].

3.3 REFERENCIAS

1. Varian Oncology Systems. (2010). Eclipse algorithms reference guide. Varian Oncology Systems, Palo Alto, California, USA.

2. Fogliata, A., Nicolini, G., Clivio, A., Vanetti, E., & Cozzi, L. (2011). Dosimetric evaluation of Acuros XB Advanced Dose Calculation algorithm in heterogeneous media. *Radiation oncology*, 6(1), 1-15.
3. Rubinstein, R. Y., & Kroese, D. P. (2016). *Simulation and the Monte Carlo method* (Vol. 10). John Wiley & Sons.
4. Davis, A., Barzilla, J., Ferrari, A., Lee, K. T., Vlachoudis, V., & Wilson, P. P. (2019). FluDAG: A CAD based tool for high energy physics. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 915, 65-74.
5. Kalos, M. H., & Whitlock, P. A. (2009). *Monte carlo methods*. John Wiley & Sons.
6. Fernández-Varea, J. M., Mayol, R., Baró, J., & Salvat, F. (1993). On the theory and simulation of multiple elastic scattering of electrons. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 73(4), 447-473.
7. Landau, L. D. (1944). On the energy loss of fast particles by ionization. *J. Phys.*, 8, 201-205.
8. Lewis, H. W. (1950). Multiple scattering in an infinite medium. *Physical review*, 78(5), 526.
9. Berger, M. J. (1963). Monte Carlo calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles. *Methods in Computational Physics.*, 135.
10. Salvat, F., Fernández-Varea, J. M., & Sempau, J. (2011). PENELOPE-2011: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport (No. NEA/NSC/DOC (2011) 5). In *Nuclear Energy Agency. Workshop Proceedings. Barcelona*.
11. Salvat, F., Fernández-Varea, J. M., & Sempau, J. (2019). PENELOPE-2018: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport (No. NEA/MBDAV/R(2019)1). In *Nuclear Energy Agency. Workshop Proceedings. Barcelona*.
<http://www.nea.fr/lists/penelope.html>.

12. Kawrakow, I. (2000). Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version. *Medical physics*, 27(3), 485-498.
13. Battistoni, G., Boehlen, T., Cerutti, F., Chin, P. W., Esposito, L. S., Fassò, A., ... & Mereghetti, A. (2015). Overview of the FLUKA code. *Annals of Nuclear Energy*, 82, 10-18.
14. Allison, J., Amako, K., Apostolakis, J., Arce, P., Asai, M., Aso, T., ... & Beck, B. R. (2016). Recent developments in Geant4. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 835, 186-225.
15. Goorley, T., James, M., Booth, T., Brown, F., Bull, J., Cox, L. J., ... & Hendricks, J. (2012). Initial MCNP6 release overview. *Nuclear Technology*, 180(3), 298-315.
16. Sterpin, E., Sorriaux, J., & Vynckier, S. (2013). Extension of PENELOPE to protons: simulation of nuclear reactions and benchmark with Geant4. *Medical physics*, 40(11), 111705.
17. Faddegon, B. A., Kawrakow, I., Kubyshev, Y., Perl, J., Sempau, J., & Urban, L. (2009). The accuracy of EGSnrc, Geant4 and PENELOPE Monte Carlo systems for the simulation of electron scatter in external beam radiotherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 54(20), 6151.
18. Almansa, J., Salvat-Pujol, F., Díaz-Londoño, G., Carnicer, A., Lallena, A. M., & Salvat, F. (2016). PENGEOM—A general-purpose geometry package for Monte Carlo simulation of radiation transport in material systems defined by quadric surfaces. *Computer Physics Communications*, 199, 102-113.
19. Müller, A. C., & Guido, S. (2016). *Introduction to machine learning with Python: a guide for data scientists*. " O'Reilly Media, Inc."
20. Bai, Y., Liu, J., Wang, S., & Yang, F. (2018). Machine Learning Applied to Star–Galaxy–QSO Classification and Stellar Effective Temperature Regression. *The Astronomical Journal*, 157(1), 9.

21. Shallue, C. J., & Vanderburg, A. (2018). Identifying exoplanets with deep learning: A five-planet resonant chain around kepler-80 and an eighth planet around kepler-90. *The Astronomical Journal*, 155(2), 94.
22. Alves, A. (2017). Stacking machine learning classifiers to identify Higgs bosons at the LHC. *Journal of Instrumentation*, 12(05), T05005.
23. Liu, B., Gao, X., & Zhang, H. (2019). BioSeq-Analysis2. 0: an updated platform for analyzing DNA, RNA and protein sequences at sequence level and residue level based on machine learning approaches. *Nucleic Acids Research*, 47(20), e127-e127.
24. Borisov, N. M., & Buzdin, A. A. (2019). New paradigm of machine learning (ML) in personalized oncology: data trimming for squeezing more biomarkers from clinical datasets. *Frontiers in oncology*, 9, 658.
25. Albon, C. (2018). *Machine learning with python cookbook: Practical solutions from preprocessing to deep learning*. " O'Reilly Media, Inc."
26. Schwab, K. (2015). The Fourth Industrial Revolution: what it means, how to respond. *Foreign Affairs*, 12, 2015-17.
27. Valdes, G., Simone II, C. B., Chen, J., Lin, A., Yom, S. S., Pattison, A. J., ... & Solberg, T. D. (2017). Clinical decision support of radiotherapy treatment planning: a data-driven machine learning strategy for patient-specific dosimetric decision making. *Radiotherapy and Oncology*, 125(3), 392-397.
28. Kalet, A. M., Luk, S. M., & Phillips, M. H. (2020). Radiation Therapy Quality Assurance Tasks and Tools: The Many Roles of Machine Learning. *Medical Physics*, 47(5), e168-e177.
29. Mahadevaiah, G., RV, P., Bermejo, I., Jaffray, D., Dekker, A., & Wee, L. (2020). Artificial intelligence-based clinical decision support in modern medical physics: Selection, acceptance, commissioning, and quality assurance. *Medical Physics*, 47(5), e228-e235.

30. Cui, S., Tseng, H. H., Pakela, J., Ten Haken, R. K., & El Naqa, I. (2020). Introduction to machine and deep learning for medical physicists. *Medical Physics*, 47(5), e127-e147.
31. El Naqa, I., & Das, S. (2020). The role of machine and deep learning in modern medical physics. *Medical Physics*, 47(5), e125-e126.
32. El Naqa, I., Haider, M. A., Giger, M. L., & Ten Haken, R. K. (2020). Artificial Intelligence: reshaping the practice of radiological sciences in the 21st century. *The British Journal of Radiology*, 93(1106), 20190855.
33. Bi, W. L., Hosny, A., Schabath, M. B., Giger, M. L., Birkbak, N. J., Mehrtash, A., ... & Mak, R. H. (2019). Artificial intelligence in cancer imaging: clinical challenges and applications. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(2), 127-157.
34. Levine, A. B., Schlosser, C., Grewal, J., Coope, R., Jones, S. J., & Yip, S. (2019). Rise of the machines: Advances in deep learning for cancer diagnosis. *Trends in cancer*, 5(3), 157-169.
35. Seo, H., Badiei Khuzani, M., Vasudevan, V., Huang, C., Ren, H., Xiao, R., ... & Xing, L. (2020). Machine learning techniques for biomedical image segmentation: An overview of technical aspects and introduction to state-of-art applications. *Medical Physics*, 47(5), e148-e167.
36. Tseng, H. H., Luo, Y., Ten Haken, R. K., & El Naqa, I. (2018). The role of machine learning in knowledge-based response-adapted radiotherapy. *Frontiers in Oncology*, 8, 266.
37. Interian, Y., Rideout, V., Kearney, V. P., Gennatas, E., Morin, O., Cheung, J., ... & Valdes, G. (2018). Deep nets vs expert designed features in medical physics: an IMRT QA case study. *Medical physics*, 45(6), 2672-2680.
38. Valdes, G., Chan, M. F., Lim, S. B., Scheuermann, R., Deasy, J. O., & Solberg, T. D. (2017). IMRT QA using machine learning: a multi-institutional validation. *Journal of applied clinical medical physics*, 18(5), 279-284.
39. Avanzo, M., Wei, L., Stancanella, J., Vallières, M., Rao, A., Morin, O., ... & El Naqa, I. (2020). Machine and deep learning methods for radiomics. *Medical Physics*, 47(5), e185-e202.

40. Cui, S., Luo, Y., Tseng, H. H., Ten Haken, R. K., & El Naqa, I. (2018). Artificial neural network with composite architectures for prediction of local control in radiotherapy. *IEEE transactions on radiation and plasma medical sciences*, 3(2), 242-249.
41. Men, K., Geng, H., Zhong, H., Fan, Y., Lin, A., & Xiao, Y. (2019). A deep learning model for predicting xerostomia due to radiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma in the RTOG 0522 Clinical Trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 105(2), 440-447.
42. Peng, L. C., Huang, P., Parekh, V., Sheikh, K., Baker, B. R., Kirschbaum, T., ... & Grimm, J. (2018). Application of machine learning and radiomics to distinguish true progression from treatment effect after stereotactic radiation therapy for brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 102(3), S93-S94.
43. Schuler, T., Kipritidis, J., Eade, T., Hruby, G., Kneebone, A., Perez, M., ... & Gallego, B. (2019). Big data readiness in radiation oncology: an efficient approach for relabeling radiation therapy structures with their TG-263 Standard name in real-world data sets. *Advances in radiation oncology*, 4(1), 191-200.
44. McNutt, T. R., Bowers, M., Cheng, Z., Han, P., Hui, X., Moore, J., ... & Quon, H. (2018). Practical data collection and extraction for big data applications in radiotherapy. *Medical Physics*, 45(10), e863-e869.

4 RADIOTERAPIA INTERNA: BRAQUITERAPIA INTERSTICIAL

4.1 INTRODUCCIÓN

La Braquiterapia (BT) es una técnica que coloca material radiactivo cerca o dentro del tumor. Los lugares más usuales donde se usa la BT son los cánceres de próstata, mama, ginecológicos y oculares [1].

En el contexto del cáncer de próstata en etapa inicial, la BT de baja tasa de dosis (LDR) se asocia con una función urinaria y sexual significativamente mejor en comparación con los pacientes que se someten a una prostatectomía radical o EBRT [2].

La BT-LDR es un régimen de tratamiento exitoso para el cáncer de próstata primario en etapa temprana, con tasas de supervivencia sin enfermedad notificadas de 10 años cercanas al 94% [3].

Actualmente los TPS se basan en su gran mayoría en el formalismo TG-43. Este formalismo depende de un conjunto de parámetros predefinidos, para un modelo de semilla de BT específico, obtenido de simulaciones de Monte Carlo y/o mediciones experimentales [4, 5].

El cálculo de dosis mediante el TG-43 considera como medio de dosimetría de referencia a un volumen infinito compuesto solo por agua, por lo que no tiene en cuenta la atenuación entre las diferentes semillas, ya que la dosis se calcula individualmente para cada semilla y luego se suma para considerar todas las semillas. Además, las heterogeneidades del tejido del paciente se ignoran al asumir agua en toda el área de cálculo.

Dado estas aproximaciones los parámetros de dosis clínicas aceptadas pueden sobreestimarse o subestimarse en al menos un 7% y hasta en un orden de magnitud en ciertas situaciones, cuando se usa el modelo TG-43 [6].

La consideración de la verdadera naturaleza de los tejidos humanos en términos de composición atómica tiene un impacto no despreciable en los índices dosimétricos, como lo muestran los estudios que comparan los cálculos de MC con los resultados del TG-43 [7].

En un implante de próstata permanente, varias semillas de BT están confinadas en un volumen relativamente pequeño. La atenuación entre semillas puede ser significativa y este efecto no se tiene en cuenta con el formalismo TG-43 [8]. Los materiales de alto número atómico, como el titanio o la plata, absorben una fracción no despreciable de los fotones emitidos, lo que provoca una disminución de la dosis administrada en la próstata [9].

Con el objetivo de reducir las diferencias entre las dosis calculadas a través del TG-43 y las administradas en la clínica, la Asociación Americana de Física Médica (AAPM) ha impulsado el empleo del grupo de trabajo TG-186, el cual proporciona una guía para el uso de algoritmos de cálculo de dosis basados en modelos (MBDCA), que consisten en el uso de modelos de cálculo de dosis alternativos y más precisos que dan cuenta de medios no equivalentes al agua, como por ejemplo, el método de superposición / convolución de cono colapsado, los métodos basados en resolver la ecuación de Boltzmann basado en cuadrículas (GBBS), y el método de MC [10].

Hay dos opciones de MBDCA disponibles en los TPS comerciales: Acuros™ BV (GBBS) en Brachy Vision (VARIAN Medical Systems (Palo Alto, California, US)) y ACE (un método de superposición / convolución de cono colapsado) en Oncentra Brachy (Elekta, Veenendaal, Netherlands) [11].

Aunque la técnica de MC ha sido reconocida por mucho tiempo como un método de dosimetría computacional altamente preciso, su uso clínico de rutina ha sido limitado debido a los largos tiempos de cálculo (lo cual tiene gran importancia en la BT, ya que puede afectar el entorno intraoperatorio) o a la necesidad de computadoras con gran capacidad de cálculo, siendo para algunos servicios equipamientos muy costosos, además de tener que contar con un especialista para su uso.

En la actualidad, existen algunos códigos MC específicos de BT que corren rápidamente, sin embargo, aún no están aprobados en la rutina clínica [12, 13, 14, 15]. En algunos casos excepcionales (no en la rutina clínica), los grupos de investigación realizan simulaciones de MC basadas en imágenes tomadas posteriormente al plan, para tener en cuenta las heterogeneidades presentes en la próstata.

En resumen, en el contexto de la BT-LDR, la presencia de heterogeneidades en el medio puede contribuir significativamente a las discrepancias dosimétricas entre el plan de tratamiento y la dosis administrada, y varios grupos están realizando esfuerzos para superar estas desviaciones.

El objetivo de este trabajo es presentar una nueva metodología para determinar la dosis en BT con implantes permanentes, a partir de la disposición de las semillas y las dosis previamente simuladas en un medio equivalente al del órgano en cuestión, teniendo en cuenta la absorción producida por las semillas vecinas.

Como prueba del concepto, estudiamos el caso de una disposición de semillas que representa un implante de próstata ideal. Las dosis fueron determinadas por nuestra metodología y comparadas con una simulación completa de MC.

Hemos analizado las diferencias de dosis calculadas mediante ambas metodologías, obteniendo discrepancias estadísticas menores al 1%, además, el tiempo de simulación se reduce en más de 4 órdenes de magnitud. Con nuestra metodología, es posible realizar cálculos de dosis rápidos en BT, utilizando computadoras portátiles o de escritorio.

4.2 MATERIALES Y MÉTODOS

4.2.1 DESCRIPCIÓN DEL CÓDIGO

Para realizar las simulaciones, hemos utilizado PENELOPE 2011, un sistema de código para la simulación MC del transporte de electrones y fotones [16, 17], cuyo rendimiento y fiabilidad han sido ampliamente probados [18, 19]. Los datos de la sección transversal de PENELOPE se obtienen de EPDL97 [20] y EEDL [21].

Recientemente, se ha lanzado una nueva versión de PENELOPE 2014, donde también se describen las mejoras realizadas destinadas a la precisión del código y su estabilidad bajo variaciones de los parámetros de simulación definidos por el usuario. Estos incluyen el uso de secciones transversales confiables para la ionización de capas internas de electrones atómicos

por impacto de electrones / positrones, una reformulación del método de *random-hinge* y el uso de superficies cuadráticas difusas en la descripción de la geometría. Dado que estas características no afectan el análisis realizado en este trabajo, hemos utilizado las rutinas comparativas desarrolladas para PENELOPE 2011 y aplicadas en otros lugares [22, 23].

Las energías de absorción de electrones, fotones y positrones se establecieron en 5 keV. Sin embargo, no se esperan positrones ya que la energía incidente es menor que la energía necesaria para su creación. El tamaño de los *voxels* en el maniquí de agua fue de $0.04 \times 0.04 \times 0.04 \text{ cm}^3$. Cada simulación se realizó utilizando 10^9 fotones y cada una se repitió 100 veces para obtener una buena estadística.

4.2.2 CÁLCULOS COMPUTACIONALES

Los cálculos se desarrollaron empleado los clústeres del Centro de Computación de Alto Desempeño (CCAD) de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC), (<https://ccad.unc.edu.ar/>), en el cual en su clúster Mendieta permite realizar hasta 64 cálculos utilizando un nodo por vez.

El CCAD dispone del software Slurm para la gestión de colas, con el fin de utilizar de forma eficiente los recursos de computación disponibles.

Dado que normalmente hay más trabajos que nodos, se establece un método justo que determina cual es el próximo trabajo en ser despachado. Para esto Slurm realiza cálculos periódicamente basándose en un algoritmo de gestión de prioridades en base a varios parámetros configurables (por el administrador):

- Tamaño del trabajo (número de nodos/cores).
- Duración de los Jobs (se especifica a la hora de encolarlo).
- Tiempo del trabajo en la cola.
- Número de trabajos en cola.

4.2.3 MODELADO Y VALIDACIÓN DE LA GEOMETRÍA DE LA SEMILLAS

Las dimensiones de la fuente Braquibac™ (Bacon Co., Buenos Aires, Argentina) fueron tomadas del estudio de Pirchio *et al.* [24]. El elemento fuente de la semilla de Braquibac™ es una varilla cilíndrica de plata con un diámetro exterior de 0.50 mm y una longitud de 3.07 mm. La varilla está recubierta con una capa de haluro de plata que tiene un espesor de 1.00 μm . El encapsulado de titanio tiene un diámetro exterior de 0.779 mm y tiene un grosor de 0.09 mm. Las soldaduras finales tienen un grosor de 0.39 mm con forma semiesférica. La longitud total de la fuente es 4.68 mm y la longitud activa de la fuente es 3.07 mm. El elemento fuente cilíndrico es libre de moverse 0.415 mm a lo largo del eje de la semilla y 0.064 mm radialmente desde el centro de la semilla.

El esquema de la semilla simulada se muestra en la Figura 4.1. El espectro de yodo utilizado en las simulaciones se tomó de la actualización del TG-43 [4].

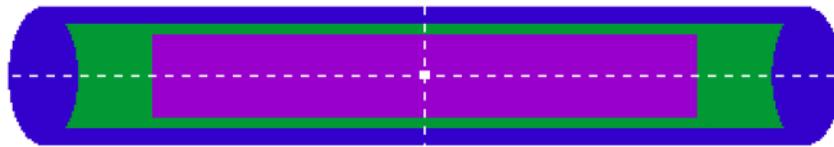


Figura 4.1: Bosquejo de la fuente simulada, semilla de Braquibac™ (Bacon Co., Buenos Aires, Argentina).

La geometría de la semilla del modelo Braquibac™ se validó mediante la comparación de la constante de tasa de dosis (Λ), la función de dosis radial $g_L(r)$, y la función de anisotropía 2D $F(r, \theta)$, publicadas por Pirchio *et al.* [24] y Taylor *et al.* [25] con cálculos de MC en agua. Para todos los cálculos del TG-43, la función de geometría se genera utilizando la aproximación de fuente lineal, $G_L(r, \theta)$.

Para minimizar el impacto de los efectos del tamaño de *voxel* mientras se mantiene una eficiencia razonable, los tamaños de *voxel* se eligen de la siguiente manera: *voxels* de $0.1 \times 0.1 \times 0.1 \text{ mm}^3$ para distancias en el rango de $r_{\text{seed}} < r \leq 1 \text{ cm}$, *voxels* de $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ mm}^3$ para $1 < r \leq 5 \text{ cm}$, y $1.0 \times 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^3$ *voxels* para $r > 5 \text{ cm}$, donde r se define como la distancia desde el centro de la semilla y r_{seed} es el radio de la encapsulación de la semilla cilíndrica [26].

La Λ se calcula dividiendo la dosis en agua por historia en un *voxel* de 0.1 mm^3 centrado en la posición de referencia, $(1 \text{ cm}, \pi/2)$, en el maniquí de agua esférico de 30 cm de radio, por el

air-kerma strength (S_K) por historia (calculado en vacío). EL S_K se calcula utilizando un tamaño de *voxel* de $0.1 \times 0.1 \times 0.05 \text{ cm}^3$ ubicado en el eje transversal a 10 cm de la fuente.

La $g_L(r)$ es tabulada para distintos radios, ver Tabla 4.1. La $F(r, \theta)$, se tabula en función de los radios y los ángulos polares, ver la Tabla 4.2. Los coeficientes másicos de absorción de energía para el aire utilizados en este cálculo se realizan con la composición recomendada por TG-43U1 (40% de humedad). Los cálculos de dosis se realizan con la fuente colocada en el centro de un maniquí esférico de agua con dimensiones de 30 cm de radio.

Para propósitos de cálculos, las densidades de masa del titanio, la barra de plata y el aire seco en condiciones de referencia al nivel del mar, son 4.54, 10.50 y $1.205 \times 10^{-3} \text{ g/cm}^3$, respectivamente. La composición del aire en masa es 78.44, 21.07, 0.47 y 0.015 % de nitrógeno, oxígeno, argón y carbono, respectivamente. El agua líquida es dos partes de hidrógeno, una parte de oxígeno, con una densidad de masa de 0.998 g/cm^3 .

4.2.3.1 ANÁLISIS ESPECTROMÉTRICO

Las características espectrales de los fotones de la fuente Braquibac™ fueron estudiadas, comparando el espectro energético obtenido mediante simulaciones por MC, con el espectro obtenido utilizando un detector de estado sólido de silicio de Amptek Inc. (XR-100SDD *Silicon Drift Detector* (SDD)) acoplado a un analizador multicanal. Se recomienda un detector de silicio con ventana de berilio para el rango energético entre aproximadamente los 2 - 30 keV, lo cual es perfecto para el yodo (I-125) que presenta una energía principal de 27.47 keV.

Medición

Los detectores de semiconductores utilizan los pares electrón-hueco generados por la radiación en la zona activa del detector. Debido a que el detector está polarizado, se crea un campo eléctrico que conduce las cargas creadas hacia un circuito externo, que consta de un electrómetro y que permite medir la carga colectada. Por lo tanto, un semiconductor opera como si se tratase de una cámara de ionización en la que el gas ha sido sustituido por un sólido, incrementándose de esta forma la sensibilidad del detector.

Para la medición del espectro, primeramente calibramos el detector, para esto empleamos una fuente de hierro (Fe-55), de la cual conocemos que presenta un decaimiento por emisión de fotones con dos energías, por tanto, hicimos coincidir el canal con mayor número de cuentas con la energía de 5.89 keV, que es la energía de mayor probabilidad de emisión para este radioisótopo, y el segundo canal que mostró un pico, con la energía de 6.49 keV, quedando así calibrado, ver Figura 4.2.

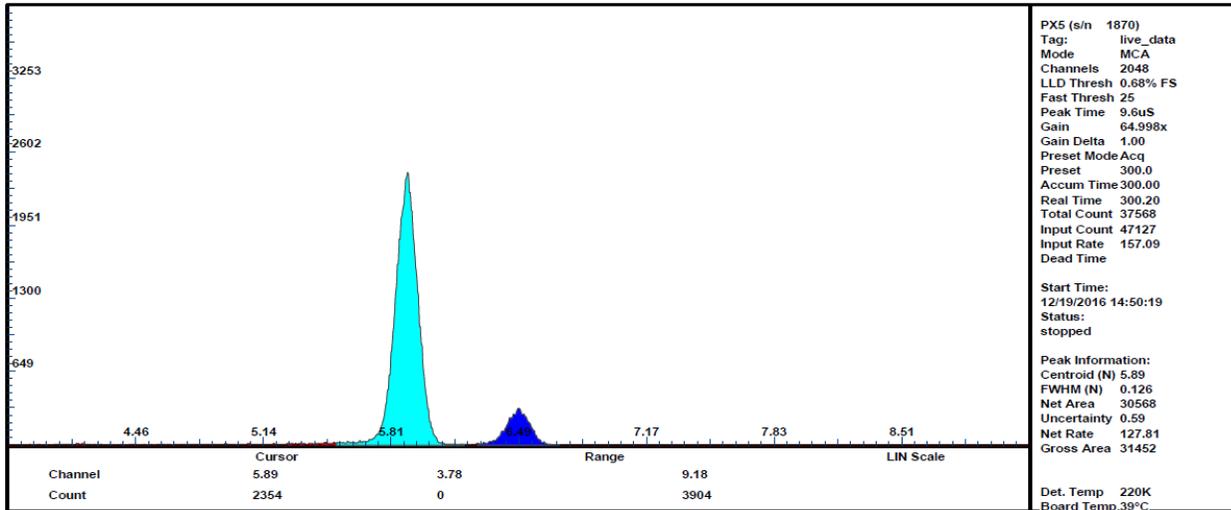


Figura 4.2: Calibración del detector XR-100SDD con una fuente de Fe-55.

Luego empleamos el *setup* que se muestra en la Figura 4.3, donde colocamos la semilla Braquibac™ a 1.0 cm de distancia del detector. Se realizó sobre Telgopor (poliestireno expandido) para minimizar la dispersión y una base de aluminio.

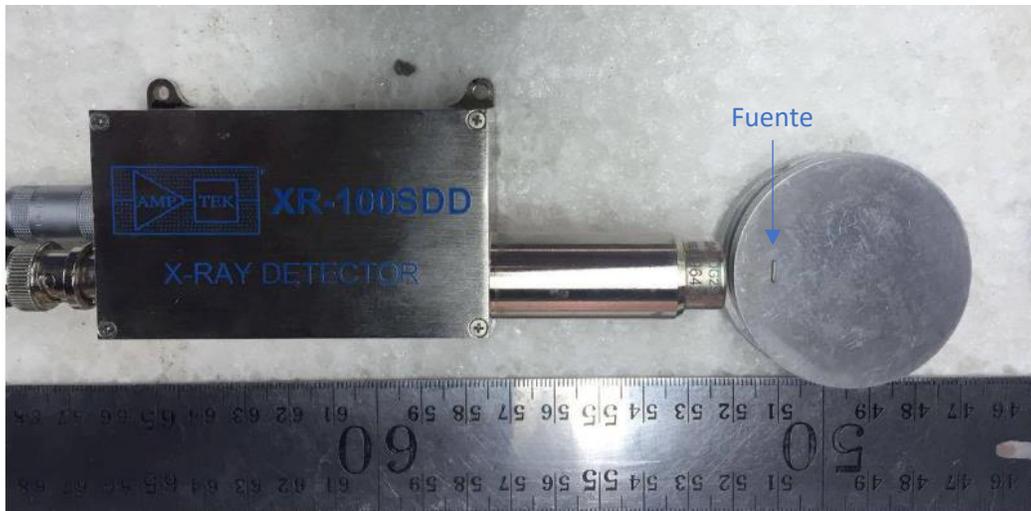


Figura 4.3: Setup experimental utilizado para la medición del espectro de fotones emitidos por la semilla Braquibac™ utilizando un detector semiconductor de silicio (XR-100SDD).

Simulación

La geometría del detector XR-100SDD se obtuvo de los manuales del fabricante [27] y de Zhang *et al.* [28], el detector está compuesto por una ventana delgada de berilio de 12.5 μm de espesor, para una buena eficiencia por encima de 2 keV. Además, está compuesto por colimadores internos de múltiples capas para mejorar la calidad espectral. Los rayos X que interactúan cerca de los bordes del volumen activo del detector pueden producir pequeños pulsos debido a la recolección de carga parcial. Estos pulsos dan como resultado artefactos en el espectro que, para algunas aplicaciones, oscurecen la señal de interés. El colimador interno restringe los rayos X al volumen activo, donde se producen señales limpias. El colimador multicapa utiliza materiales de número atómico (Z) inferior progresivamente. Cada capa actúa como absorbente de los picos de fluorescencia de la capa anterior. La capa final será del material de Z más bajo, cuyos picos de fluorescencia son de energía lo suficientemente baja como para estar fuera del rango de detección de rayos X. El colimador de Amptek está compuesto por una capa base de 100 μm de tungsteno, seguida por una capa de 35 μm de cromo, luego otra capa de 15 μm de titanio y la última capa es de 75 μm de aluminio. Presenta un área activa de silicio de 100 mm^2 y 500 μm de espesor. Todo esto dentro de una cavidad al vacío y una superficie de acero-níquel de 0.254 mm de espesor, Figura 4.4.

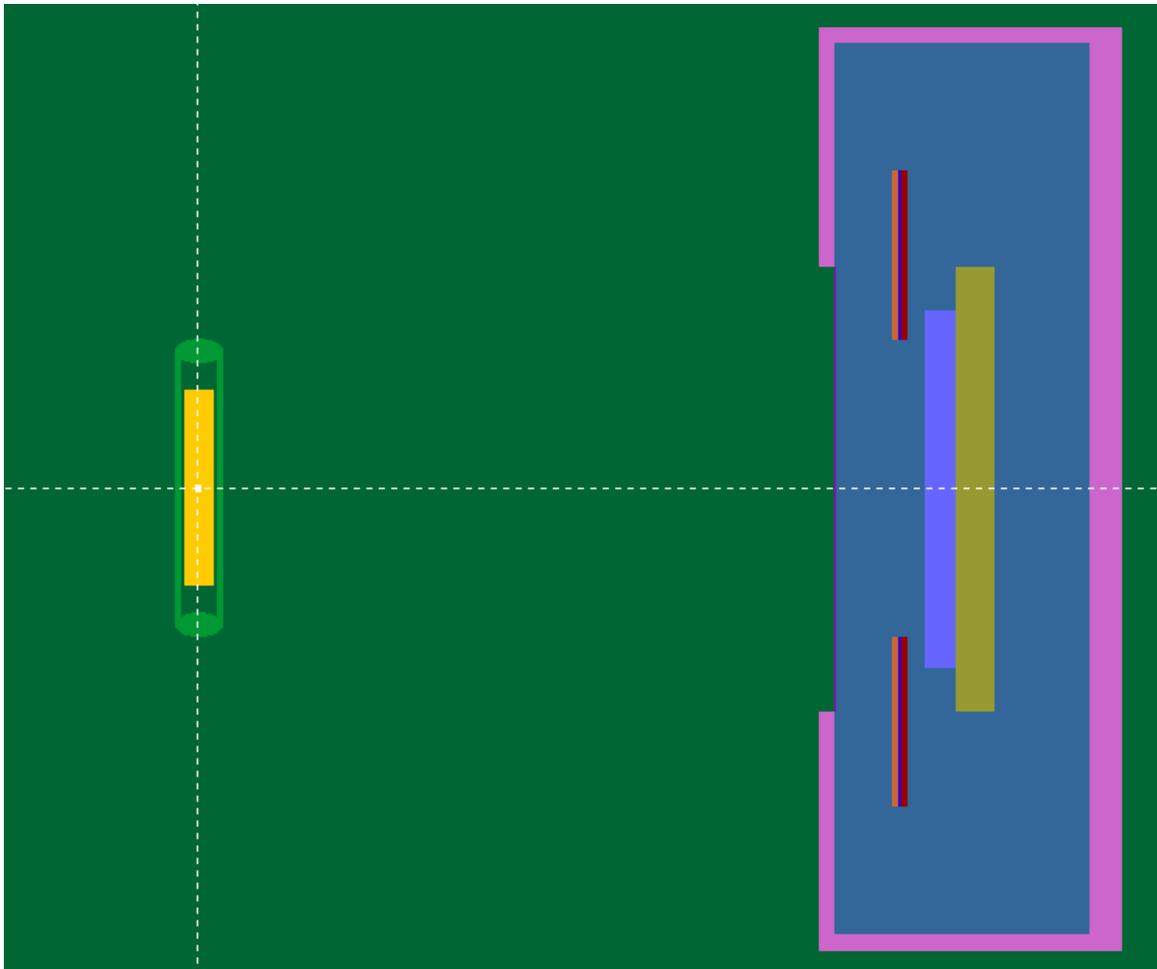


Figura 4.4: Geometría de la simulación del espectro de fotones emitidos por la semilla Braquibac™ utilizando un detector semiconductor de silicio (XR-100SDD).

4.2.4 DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA PROPUESTA

La metodología presentada se puede dividir en dos partes. Primero, simulamos arreglos básicos con una semilla como fuente y las semillas más cercanas como absorbentes para calcular las dosis, ver Figura 4.5. De esta manera construimos una base de datos de dosis usando simulación MC de semillas en diferentes posiciones, donde todas estas configuraciones se calculan en volúmenes mallados.

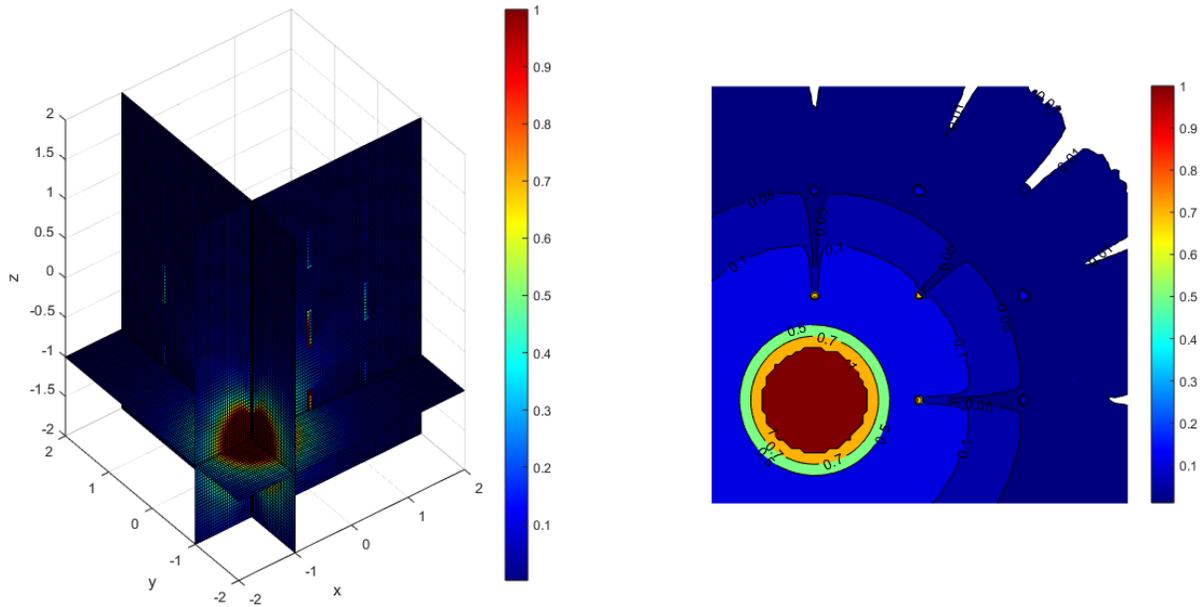


Figura 4.5: La imagen de la izquierda muestra la dosis mediante simulación de una semilla como fuente dentro de una disposición con otras semillas que actúan solo como absorbentes. La imagen de la derecha muestra el plano X-Y con las semillas actuando como absorbentes (puntos amarillos), la disminución de la dosis se muestra como pétalos. La dosis se normalizó a 0.5 cm en el eje de la fuente para mostrar isodosis.

Luego, una vez que se completa la sesión de implante y se conoce la ubicación de cada semilla, podemos determinar rápidamente la dosis total superponiendo las dosis almacenadas en nuestra base de datos.

Esta base de datos debe calcularse sólo una vez, por lo tanto, la reconstrucción completa de la dosis simulada producida por toda la disposición de semillas se reduce a simplemente agregar las dosis simuladas para cada semilla.

Para construir la base de datos con diferentes configuraciones de semillas simuladas por MC, estudiamos dos situaciones; en una de ellas, la semilla fuente tenía dos semillas vecinas en cada dirección a lo largo de los ejes X e Y, y una semilla a lo largo de cada dirección del eje Z y en la segunda situación consideramos tres semillas en cada dirección de los ejes X e Y, y dos semillas en cada dirección del eje Z. La diferencia de dosis entre estas dos geometrías propuestas fue menor del 0.2%, por lo que realizamos la simulación MC utilizando la primera opción.

En la Figura 4.6 de la izquierda, podemos observar las dosis absorbidas en el eje X después de tres semillas propuestas como absorbentes. La disposición de las semillas según el eje X (trazos azules) se muestra en la parte inferior, en las posiciones 1, 2 y 3 cm. La dosis absorbida frente a la posición de la semilla se muestra en la parte superior. El eje Y tiene un comportamiento idéntico. En el lado derecho de la Figura 4.6, podemos ver el comportamiento de las dosis en el eje Z. En la parte inferior se muestra la disposición de las semillas a lo largo del eje Z (trazos azules) y en la parte superior derecha, las dosis absorbidas versus la posición de la semilla. En ambos casos, las dosis absorbidas se incrementan dentro de la semilla que actúa como absorbente.

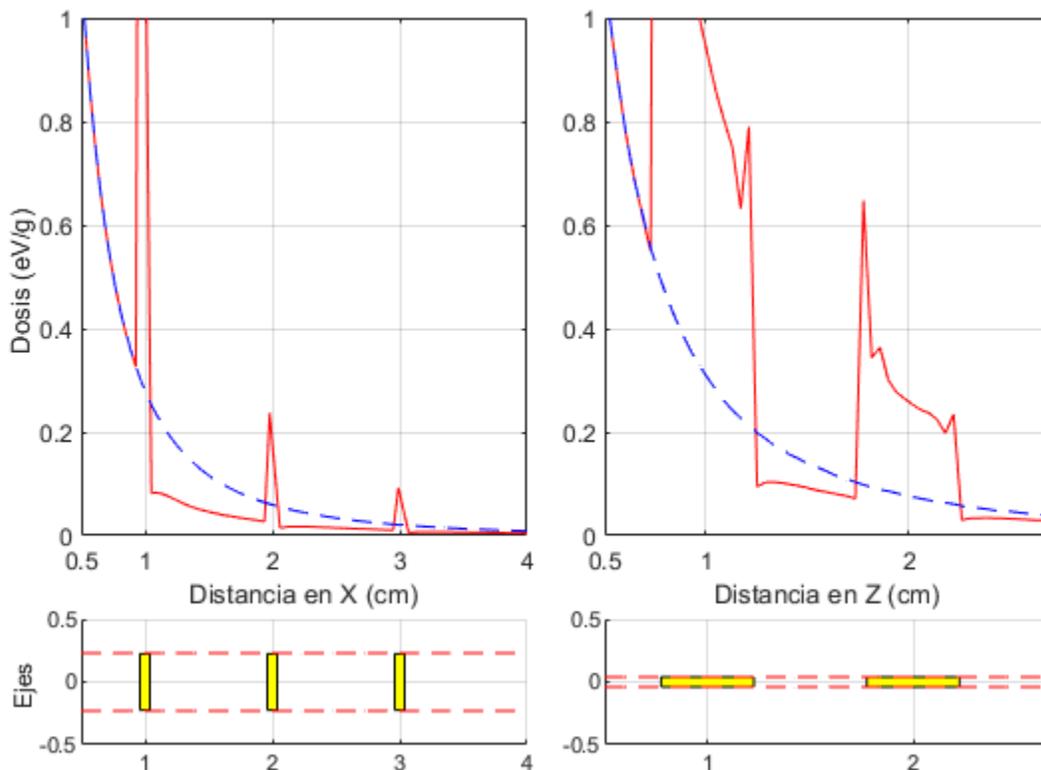


Figura 4.6: En la parte inferior, los trazos amarillos representan las semillas; en el lado izquierdo se muestra la disposición de las semillas en el eje X (en posiciones 1, 2 y 3 cm) y en el lado derecho la disposición en el eje Z (en posiciones 1 y 2 cm). En la parte superior, las dosis se absorben versus la posición de las semillas, que aumenta dentro de la semilla que produce la sombra. Las líneas azules muestran las dosis sin absorbente y las líneas rojas las dosis con absorbente.

equivalencias de simetría, el número de semillas también se reduce. Por lo tanto, la base de datos necesaria se reduce a sólo unas pocas de configuraciones.

Además, estas simulaciones se pueden realizar en diferentes medios equivalentes, en términos de composición atómica, para simular diferentes órganos donde se aplica LDR-BT.

Por simplicidad, en este trabajo, consideramos una disposición idealizada de semillas paralelas equidistantes, coplanares. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, las dosis simuladas de semillas pueden sufrir traslaciones y rotaciones en el eje Z o también en los ejes X e Y, por lo que es posible tener semillas inclinadas con diferentes ángulos con respecto al eje de simetría. No obstante, no es necesario tener en cuenta la inclinación de las semillas ya que para su inserción se utiliza una plantilla de aguja para implante de semillas, y todas serán paralelas y equidistantes. Las migraciones y movimientos de semillas sólo son importantes después de un tiempo y este efecto se puede tener en cuenta en el plan cuando se obtienen nuevas imágenes para determinar y calcular las dosis con las nuevas posiciones.

Las ventajas que introduce esta metodología son la corrección de las dosis de absorción de semillas vecinas y la velocidad del cálculo. La inclusión de dosis absorbidas producidas por semillas vecinas es una corrección del 5% en la dosis, en comparación con el protocolo TG-43. Un cálculo completo de la dosis por MC con una incertidumbre del 2% toma 15 horas en una computadora portátil con 4 procesadores, mientras que con esta metodología toma menos de 3 segundos.

4.2.5 VALIDACIÓN DEL MÉTODO

Para la validación del método propuesto, analizamos dos arreglos, un arreglo bidimensional (2D) en el plano XY de 7×5 semillas, ver Figura 4.8, y otro arreglo tridimensional (3D) (X-Y-Z) de $5 \times 4 \times 3$ semillas que representan el plano de un implante de próstata ideal, con una separación entre semillas de 1 cm, ver Figura 4.9.

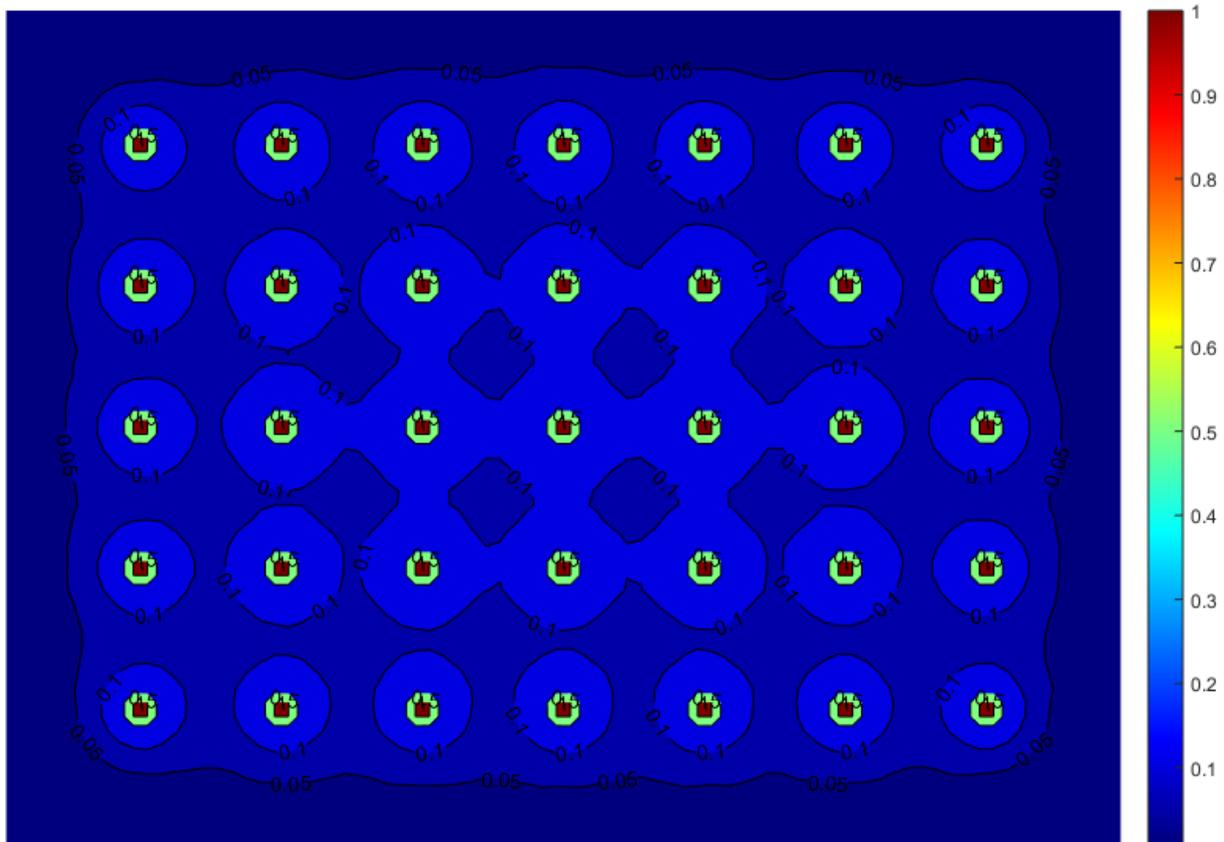


Figura 4.8: Dosis absorbida en una simulación para un arreglo de semillas 2D producido por la metodología propuesta en este trabajo.

Para reproducir el arreglo 2D de 7×5 semillas, necesitamos realizar sólo 7 simulaciones considerando una sola fuente y el resto de semillas como absorbentes. Las otras configuraciones de semillas se obtuvieron mediante rotación y / o desplazamiento. Posteriormente, para obtener el arreglo 2D final agregamos las dosis de las semillas de 7×5 .

Para reproducir la disposición de las semillas en 3D, sólo necesitábamos realizar 10 simulaciones de MC considerando una sola fuente y el resto como absorbentes. Luego de realizar estas 10 simulaciones, implementamos operaciones de simetría para reproducir todo el plan y la dosis total se obtuvo sumando las dosis de las 60 semillas con sus respectivas sombras.

Posteriormente, con la intención de probar nuestra propuesta, realizamos una simulación MC completa de todo el plano reproduciendo la disposición de las semillas 3D, considerando todas las semillas como fuentes y absorbentes.

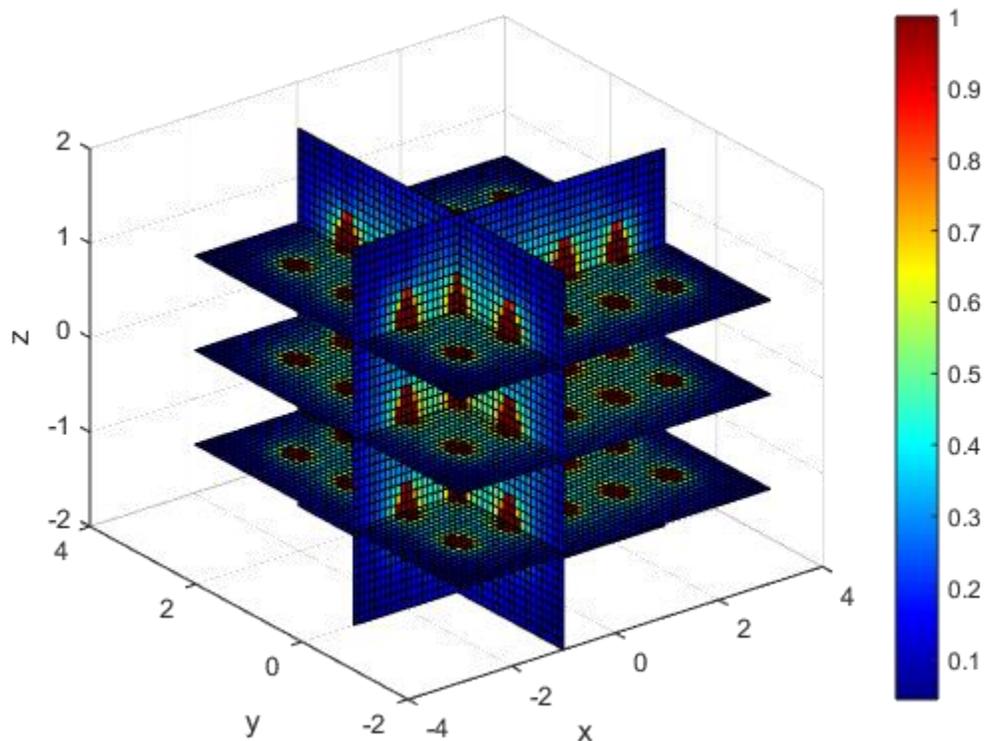


Figura 4.9: En la imagen se muestra la dosis tridimensional calculada completa para una disposición de semillas en 3D. Normalizado a la dosis a 2 mm de la semilla.

Posteriormente, calculamos las discrepancias entre ambos métodos, restando la dosis simulada según nuestra metodología a la simulación completa de MC.

Los resultados se muestran en la Figura 4.11 para la disposición 2D y en las Figura 4.12, Figura 4.13 y Figura 4.14(a) para la disposición 3D.

4.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La comparación de la función de dosis radial y la función de anisotropía entre los valores publicados por Pirchio *et al.* [24], Taylor *et al.* [25] y nuestros cálculos, siendo los tres obtenidos por MC, se muestran en las Tabla 4.1 y Tabla 4.2.

Tabla 4.1: La función de dosis radial, $g_L(r)$, para el modelo de Braquibac™ calculado en agua, con r en cm.

$g_L(r)$	0.25	0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Este trabajo	1.086	1.071	1.000	0.818	0.638	0.488	0.367	0.275	0.203	0.151	0.111	0.082
Pirchio <i>et al.</i>	1.087	1.071	1.000	0.816	0.637	0.487	0.366	0.273	0.203	0.154	0.112	0.083
Taylor <i>et al.</i>	1.085	1.070	1.000	0.818	0.639	0.488	0.367	0.274	0.203	0.150	0.110	0.081

Tabla 4.2: La función de anisotropía, $F(r, \theta)$, para el modelo de semilla de Braquibac™ calculada en agua.

Ángulo, θ (°)	$F(1, \theta)$			$F(2, \theta)$			$F(3, \theta)$			$F(4, \theta)$			$F(5, \theta)$			$F(7,5, \theta)$			$F(10, \theta)$		
	Este trabajo	Pirchio <i>et al.</i>	Taylor <i>et al.</i>	Este trabajo	Pirchio <i>et al.</i>	Taylor <i>et al.</i>	Este trabajo	Pirchio <i>et al.</i>	Taylor <i>et al.</i>	Este trabajo	Pirchio <i>et al.</i>	Taylor <i>et al.</i>	Este trabajo	Pirchio <i>et al.</i>	Taylor <i>et al.</i>	Este trabajo	Pirchio <i>et al.</i>	Taylor <i>et al.</i>	Este trabajo	Pirchio <i>et al.</i>	Taylor <i>et al.</i>
10	0.427	0.405	0.429	0.509	0.490	0.511	0.553	0.538	0.557	0.589	0.570	0.589	0.606	0.593	0.611	0.645	-	0.648	0.661	0.650	0.671
30	0.776	0.771	0.778	0.797	0.793	0.799	0.812	0.806	0.813	0.823	0.816	0.823	0.828	0.823	0.829	0.842	-	0.840	0.840	0.830	0.846
50	0.956	0.955	0.957	0.956	0.953	0.955	0.955	0.951	0.954	0.953	0.951	0.954	0.952	0.951	0.953	0.951	-	0.951	0.951	0.935	0.951
70	1.026	1.025	1.025	1.020	1.020	1.019	1.015	1.015	1.015	1.011	1.010	1.012	1.009	1.008	1.008	1.005	-	1.004	1.001	0.985	1.002
90	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	-	1.000	1.000	1.000	1.000

Se obtuvo una constante de tasa de dosis de (0.932 ± 0.005) cGy/hU, mientras que los valores publicados por Pirchio *et al.* [24] y Taylor *et al.* [25] son (0.937 ± 0.004) cGy/hU y (0.923 ± 0.004) cGy/hU, respectivamente.

En la Figura 4.10, se observa el resultado de la comparación entre el espectro energético obtenido mediante simulación por MC y a través del medido con un detector de Silicio (SDD), lo cual indica que tenemos muy buena concordancia entre el espectro simulado y el medido.

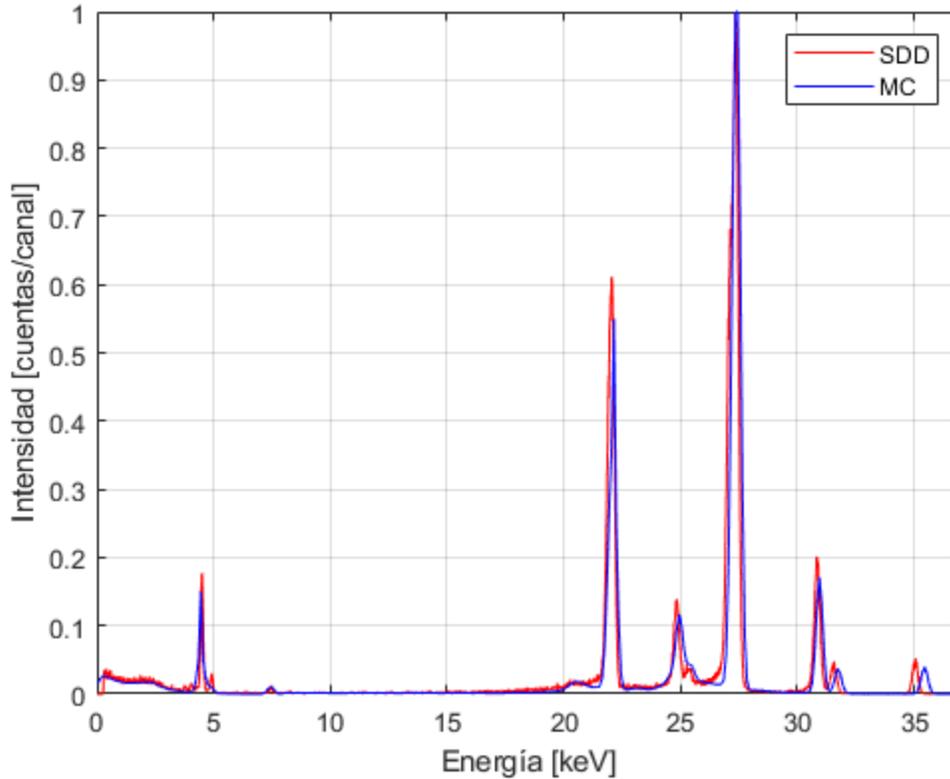


Figura 4.10: Espectros de fotones para la fuente modelo Braquibac™ colocada paralela al detector. En rojo se muestra el espectro medido por el detector XR-100SDD (SDD) y en azul el espectro obtenido por MC. Las intensidades de los fotones se normalizaron al pico a 27.47 keV.

En la Figura 4.6 se muestra la dosis absorbida como resultado de las sombras de las semillas. En el lado izquierdo, la dosis absorbida se muestra frente a la posición de las tres semillas según el eje X y en el lado derecho la posición de las semillas según el eje Z. Podemos observar que en el eje X después de tres semillas como absorbentes, la diferencia entre una simulación teniendo en cuenta la atenuación entre semillas (línea roja continua) y una simulación considerando un tejido homogéneo (línea azul discontinua), como en TG-43, es prácticamente insignificante. Mientras que para el eje Z después de dos semillas absorbentes hay muy poca diferencia considerando la atenuación entre semillas o no. Las dosis absorbidas son mayores dentro de las semillas que producen la absorción, pero no en el tejido de interés.

En la Figura 4.8 se muestra la disposición de semillas y las dosis absorbidas obtenidas por nuestra metodología, para una disposición de semillas 2D. La Figura 4.11 muestra la diferencia porcentual de dosis entre la simulación completa para esta disposición y la dosis producida por nuestra metodología. Se puede observar que las diferencias porcentuales de dosis se encuentran

entre $\pm 3\%$. A la derecha, una barra de color representa la diferencia porcentual de dosis en una escala del -3% al 3% , a efectos de comparación.

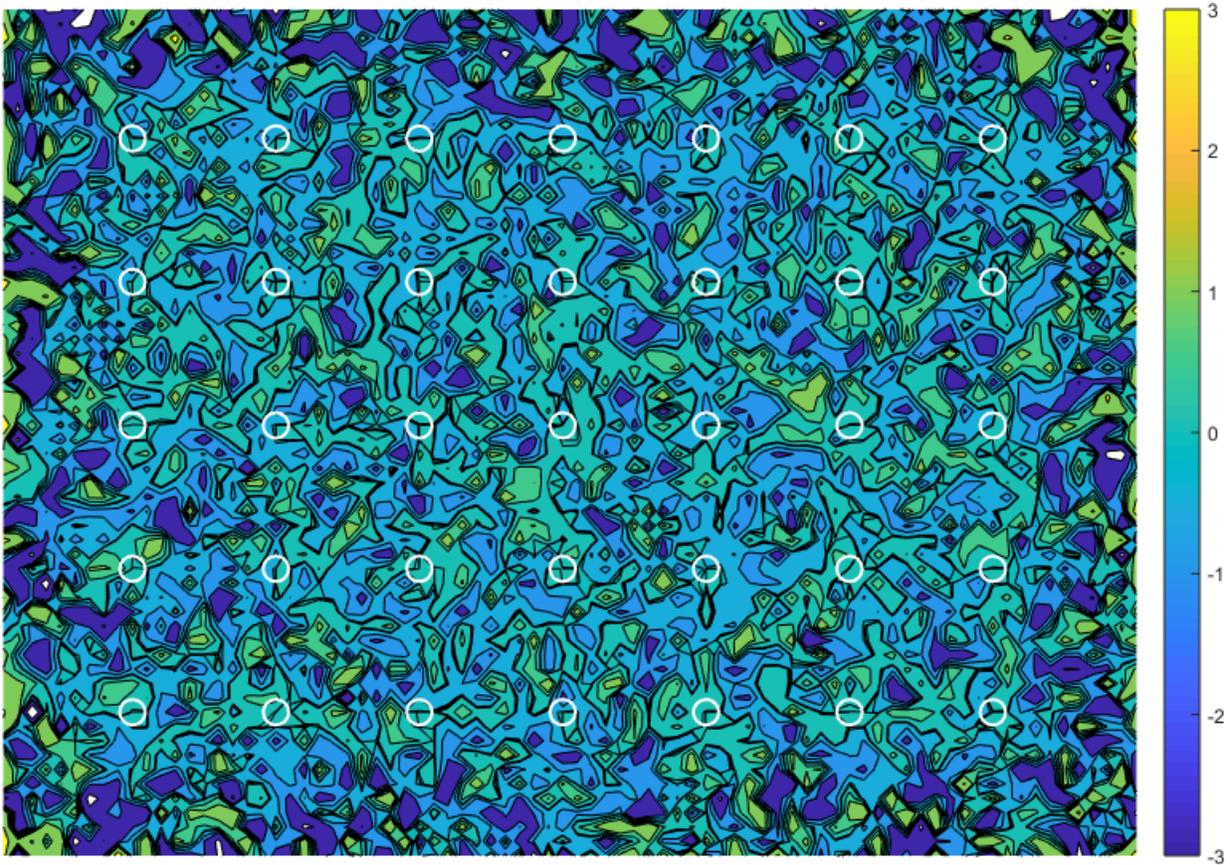


Figura 4.11: Diferencia porcentual de dosis entre la simulación completa para un arreglo de semillas 2D y la dosis producida por la metodología propuesta en este trabajo.

En la Figura 4.9, mostramos la dosis de simulación tridimensional completa para una disposición de semillas en 3D.

Para hacer un mejor análisis de los resultados obtenidos de la metodología propuesta, en la Figura 4.12 mostramos la diferencia de dosis 3D entre los dos tipos de simulaciones. El color representa las diferencias en porcentaje y la escala de colores se muestra a la izquierda.

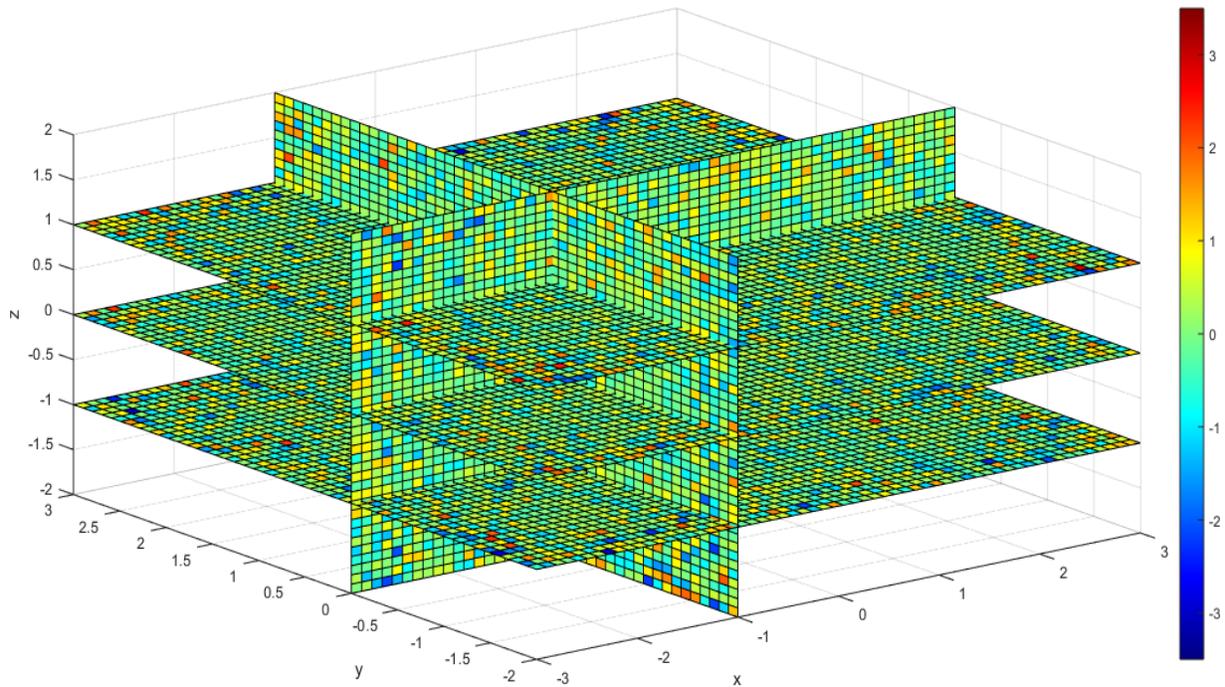


Figura 4.12: Diferencias porcentuales de dosis, entre la simulación completa para una disposición 3D de 60 semillas y la dosis producida por la metodología propuesta en este trabajo.

La Figura 4.13 muestra el plano central en $Z = 0$ de la Figura 4.12, equivalente al gráfico que se muestra en la Figura 4.11 para la disposición 2D.

Con la diferencia porcentual de dosis obtenida de la Figura 4.13, hemos realizado un histograma que se muestra en la Figura 4.14(a), donde es posible observar que las diferencias entre ambas simulaciones se encuentran principalmente entre el $\pm 1\%$ y la distribución es como una gaussiana.

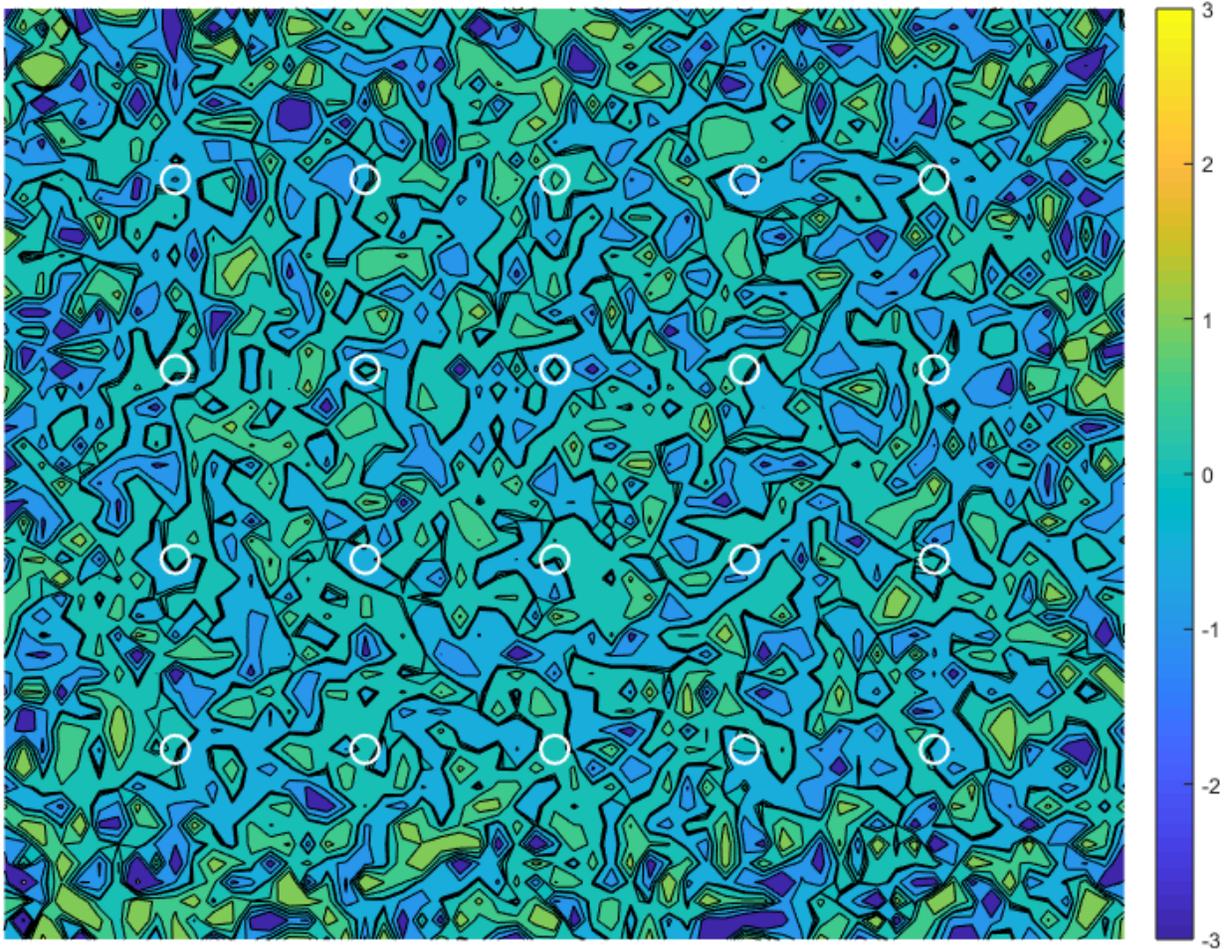


Figura 4.13: Para el plano en $Z = 0$, diferencias de dosis entre la simulación completa para un arreglo 3D de 60 semillas y la dosis producida por la metodología propuesta en este trabajo.

Se realizó una segunda simulación completa para una disposición 3D de 60 semillas para compararla con la simulación similar producida anteriormente. De esta forma, podríamos obtener las discrepancias estadísticas esperadas para estas simulaciones. En la Figura 4.14(b) se puede observar el histograma producido con las diferencias entre ambas dosis simuladas completas, mayoritariamente entre el $\pm 1\%$. Este histograma se puede comparar con el histograma obtenido con la metodología aquí propuesta, que se muestra en la Figura 4.14(a).

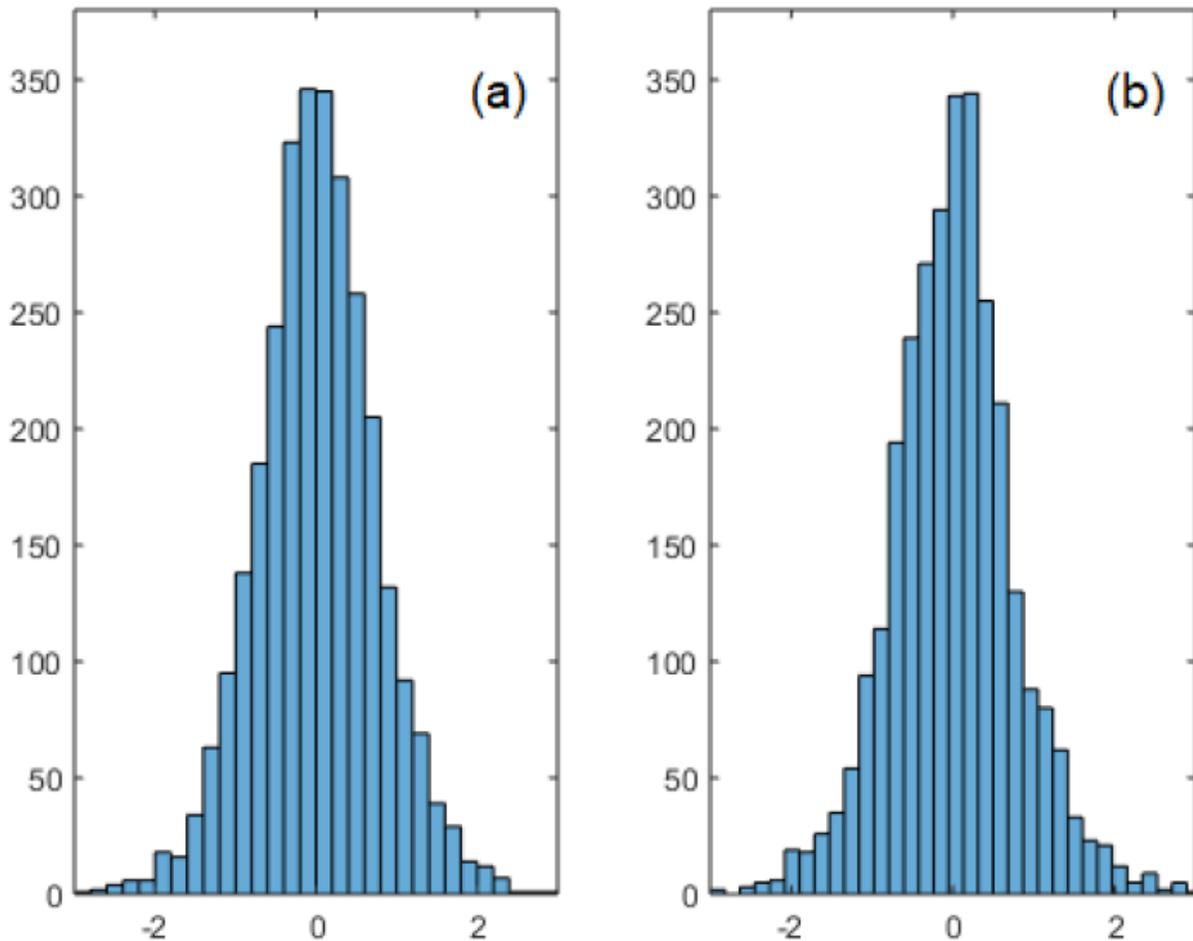


Figura 4.14: Histograma que muestra la distribución de la diferencia de dosis entre las dosis producidas por la metodología propuesta en este trabajo y una simulación completa de MC (a) y la distribución de la diferencia de dosis entre dos simulaciones completas de MC (b), para una disposición 3D de 60 semillas.

Se realizó un tercer histograma con las diferencias de dosis absorbida obtenidas con la metodología propuesta en este trabajo y la segunda simulación completa, que es similar a la que se muestra en la Figura 4.14 (no incluida).

4.4 CONCLUSIONES

En este trabajo presentamos cálculos de dosis para BT-LDR, donde se considera la absorción producida por las semillas y se presenta un cálculo rápido de dosis.

Analizamos cómo la dosis disminuye como consecuencia de la absorción que producen las semillas vecinas de cada semilla fuente, ubicadas en las coordenadas X, Y y Z, como se muestra en la Figura 4.6. Allí podemos observar que la absorción es mayor dentro de la semilla, que actúa como absorbente, que en el tejido. En el plano X-Y, esta corrección puede despreciarse más allá de dos semillas, y en la dirección Z la corrección puede despreciarse después de una semilla. Luego, para cada semilla de origen, incluimos esta corrección hasta dos semillas en el plano X-Y y hasta una semilla en la dirección Z.

En la segunda etapa del trabajo, para reducir el tiempo de cálculo de las simulaciones, se propone el uso de la base de datos de dosis previamente simuladas para cada semilla y luego estas dosis se suman según el esquema de la terapia realizada.

Además, al inspeccionar la base de datos, podemos reducir el número de semillas simuladas, aplicando operaciones de simetría. Por ejemplo, en el caso de un volumen con $5 \times 4 \times 3$ semillas, es necesario almacenar las dosis de 10 semillas diferentes en la base de datos.

Para probar nuestros resultados, se calcularon las dosis para dos esquemas y se compararon con simulaciones completas de MC. Uno de ellos era un plano de semillas 2D y otro era un arreglo tridimensional de semillas 3D.

Para poder comparar los resultados de nuestra metodología con las simulaciones completas de MC, se restaron las dosis simuladas utilizando ambas metodologías y se analizaron los residuos. Las diferencias entre ambas simulaciones están principalmente entre el $\pm 1\%$ y la distribución es como una distribución gaussiana alrededor de cero y un ancho de menos del $\pm 1\%$. Por esta razón, llegamos a la conclusión de que ambos cálculos de dosis son equivalentes y pueden utilizarse indistintamente.

Para observar la distribución estadística esperada de las diferencias, se realizó una segunda simulación de MC completa en 3D, encontrando que la distribución estadística de la diferencia entre las dos simulaciones de MC completas es similar a la distribución estadística de la diferencia entre nuestra metodología y una MC completa.

La conclusión más importante que obtenemos de este trabajo es la mejora de la velocidad para determinar la dosis final. Para mostrar esta mejora comparamos ambos cálculos en una computadora portátil con 4 núcleos, el cálculo completo de MC requirió 15 horas, mientras que nuestra metodología requirió menos de 3 segundos, incluido el trazado de la imagen de las dosis.

El siguiente paso será aplicar nuestra metodología a la planificación real.

4.5 REFERENCIAS

1. Thomadsen, B. R., Williamson, J. F., Rivard, M. J., & Meigooni, A. S. (2008). Anniversary paper: past and current issues, and trends in brachytherapy physics. *Medical physics*, 35(10), 4708-4723.
2. Chao, M. W., Grimm, P., Yaxley, J., Jagavkar, R., Ng, M., & Lawrentschuk, N. (2015). Brachytherapy: state-of-the-art radiotherapy in prostate cancer. *BJU Int*, 116(Suppl 3), 80-88.
3. Morris, W. J., Keyes, M., Spadinger, I., Kwan, W., Liu, M., McKenzie, M., ... & Tyldesley, S. (2013). Population-based 10-year oncologic outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer*, 119(8), 1537-1546.
4. Carrier, J. F., D'Amours, M., Verhaegen, F., Reniers, B., Martin, A. G., Vigneault, E., & Beaulieu, L. (2007). Postimplant dosimetry using a Monte Carlo dose calculation engine: a new clinical standard. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 68(4), 1190-1198.
5. Rivard, M. J., Coursey, B. M., DeWerd, L. A., Hanson, W. F., Saiful Huq, M., Ibbott, G. S., ... & Williamson, J. F. (2004). Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Medical physics*, 31(3), 633-674.
6. Rivard, M. J., Butler, W. M., DeWerd, L. A., Huq, M. S., Ibbott, G. S., Meigooni, A. S., ... & Williamson, J. F. (2007). Supplement to the 2004 update of the AAPM Task Group No. 43 Report. *Medical physics*, 34(6Part1), 2187-2205.

7. Bonenfant, É., Magnoux, V., Hissoiny, S., Ozell, B., Beaulieu, L., & Després, P. (2015). Fast GPU-based Monte Carlo simulations for LDR prostate brachytherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 60(13), 4973.
8. Carrier, J. F., Beaulieu, L., Therriault-Proulx, F., & Roy, R. (2006). Impact of interseed attenuation and tissue composition for permanent prostate implants. *Medical physics*, 33(3), 595-604.
9. Rivard, M. J., Venselaar, J. L., & Beaulieu, L. (2009). The evolution of brachytherapy treatment planning. *Medical physics*, 36(6Part1), 2136-2153.
10. Beaulieu, L., Carlsson Tedgren, Å., Carrier, J. F., Davis, S. D., Mourtada, F., Rivard, M. J., ... & Williamson, J. F. (2012). Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: current status and recommendations for clinical implementation. *Medical physics*, 39(10), 6208-6236.
11. Papagiannis, P., Pantelis, E., & Karaiskos, P. (2014). Current state of the art brachytherapy treatment planning dosimetry algorithms. *The British journal of radiology*, 87(1041), 20140163.
12. Miksys, N., Cygler, J. E., Caudrelier, J. M., & Thomson, R. M. (2016). Patient-specific Monte Carlo dose calculations for ¹⁰³Pd breast brachytherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 61(7), 2705.
13. Lemaréchal, Y., Bert, J., Falconnet, C., Després, P., Valeri, A., Schick, U., ... & Visvikis, D. (2015). GGEMS-Brachy: GPU GEant4-based Monte Carlo simulation for brachytherapy applications. *Physics in Medicine & Biology*, 60(13), 4987.
14. Chamberland, M. J., Taylor, R. E., Rogers, D. W. O., & Thomson, R. M. (2016). egs_brachy: a versatile and fast Monte Carlo code for brachytherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 61(23), 8214.

15. Famulari, G., Renaud, M. A., Poole, C. M., Evans, M. D., Seuntjens, J., & Enger, S. A. (2018). RapidBrachyMCTPS: a Monte Carlo-based treatment planning system for brachytherapy applications. *Physics in Medicine & Biology*, 63(17), 175007.
16. Salvat, F., Fernández-Varea, J. M., & Sempau, J. (2008, June). PENELOPE-2008: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. In *the Workshop Proceedings, June*.
17. Sempau, J., Badal, A., & Brualla, L. (2011). A PENELOPE-based system for the automated Monte Carlo simulation of clinacs and voxelized geometries—application to far-from-axis fields. *Medical physics*, 38(11), 5887-5895.
18. Ye, S. J., Brezovich, I. A., Pareek, P., & Naqvi, S. A. (2004). Benchmark of PENELOPE code for low-energy photon transport: dose comparisons with MCNP4 and EGS4. *Physics in Medicine & Biology*, 49(3), 387.
19. Hueso-González, F., Vijande, J., Ballester, F., Perez-Calatayud, J., & Siebert, F. A. (2015). A simple analytical method for heterogeneity corrections in low dose rate prostate brachytherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 60(14), 5455.
20. Pronyaev, V. G., & McLaughlin, P. (1998). *EPDL97: the evaluated photon data library, '97 version. Summary documentation* (No. IAEA-NDS--196). International Atomic Energy Agency.
21. Perkins, S. T., Cullen, D. E., & Seltzer, S. M. (1991). Tables and graphs of electron-interaction cross-sections from 10 eV to 100 GeV derived from the LLNL evaluated electron data library (EEDL), Z= 1-100. *UCRL-50400*, 31, 21-24.
22. Granero, D., Vijande, J., Ballester, F., & Rivard, M. J. (2011). Dosimetry revisited for the HDR brachytherapy source model mHDR-v2. *Medical physics*, 38(1), 487-494. Vijande, J.,
23. Granero, D., Perez-Calatayud, J., & Ballester, F. (2013). Monte Carlo dosimetric study of the medium dose rate CSM40 source. *Applied Radiation and Isotopes*, 82, 283-288.

24. Pirchio, R., Galiano, E., Saraví, M., Banchik, D., & Muñoz, C. (2007). On the physical, spectral, and dosimetric characteristics of a new brachytherapy source. *Medical physics*, 34(7), 2801-2806.
25. Taylor, R. E. P., & Rogers, D. W. O. (2008). An EGSnrc Monte Carlo-calculated database of TG-43 parameters. *Medical physics*, 35(9), 4228-4241.
26. Taylor, R. E. P., Yegin, G., & Rogers, D. W. O. (2007). Benchmarking brachydose: voxel based EGSnrc Monte Carlo calculations of TG-43 dosimetry parameters. *Medical physics*, 34(2), 445-457.
27. Amptek.com. 2021. SDD Silicon Drift Detector – Amptek – X-Ray Detectors And Electronics. [online] Available at: <<https://www.amptek.com/products/x-ray-detectors/sdd-x-ray-detectors-for-xrf/sdd-silicon-drift-detector>> [Accessed 18 January 2021].
28. Zhang, H., Wu, R., Wan, W., Feng, T., Lei, W., Wang, Y., ... & Zhou, J. (2020). Application of a silicon drift detector to measuring internal conversion electrons and analysis of their spectra. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 950, 162941.

5 RADIOTERAPIA EXTERNA

5.1 INTRODUCCIÓN

La determinación de la forma funcional de la distribución en energías de la radiación emitida por un equipo de rayos X, usualmente denominada “espectro de rayos X”, es una necesidad permanente y cada vez más exigente en muchas áreas de la ciencia y la tecnología, como son; los procesos industriales, el diagnóstico por imágenes y las terapias médicas con radiaciones.

El espectro energético de un haz de fotones de un acelerador lineal de electrones clínico (LINAC), es un parámetro importante tanto en Radioterapia (RT) como en la física de los LINACs. Los espectros desempeñan un papel fundamental en la mejora de la precisión del cálculo de dosis y la descripción más completa de la calidad de un haz.

El haz real de fotones de un LINAC, está formado por un espectro energético de fotones resultante del impacto de los electrones acelerados sobre el material del blanco, y de otras interacciones con diversas partes de la estructura, como filtro aplanador, sistema de colimadores, etc. De todo ello resulta un espectro complejo y difícil de modelar en forma teórica, aun cuando se conozcan los detalles de diseño del sistema.

El problema de determinación de espectros no es un caso trivial, y los intentos por lograr resultados aceptables fueron muchos a lo largo de las últimas décadas, por lo cual hay gran variedad de técnicas para reconstruir distribuciones espectrales. Actualmente, existen principalmente tres formas de obtener los espectros de energía fotónica: fuente de modelado mediante la simulación de Monte Carlo (MC) [1, 2]; medición mediante el espectrómetro de dispersión Compton, etc. [3, 4]; y reconstrucción mediante un modelo matemático utilizando las curvas de dosis porcentuales en profundidad (PDD) u otros datos medidos [5, 6, 7]. De los cuales cada uno tienen sus inconvenientes.

En el caso de la obtención del espectro mediante el modelado por MC del cabezal del LINAC, es necesario tener un conocimiento de toda la geometría y materiales de las diferentes estructuras que conforman el equipo, como son, filtro aplanador, el blanco, sistema colimadores, etc. Los detalles exactos de la geometría del cabezal para un LINAC dado son generalmente

difíciles de obtener; y el método no puede detectar cambios en el espectro de salida debido a cambios sutiles en los parámetros críticos de producción de haces electromecánicos y la geometría del cabezal. Además, es necesario tener experiencia en simulaciones, y sólo será válido para un LINAC que conserve exactamente sus especificaciones de diseño. Sin embargo, los espectros de haz de fotones obtenidos por este método [2, 8, 9], constituyen una de las pocas referencias disponibles contra las cuales se pueden validar otros espectros obtenidos a través de otros métodos de reconstrucción. No obstante, esto es sólo una simulación.

La determinación directa de un espectro del haz de fotones de un LINAC implica colocar un detector de alta resolución en energías en la trayectoria del haz o realizar una determinación secuencial con un cristal que dispersa el espectro en longitudes de onda, lo cual está lleno de dificultades técnicas [10]. El alto flujo de partículas del haz típico durante cada pulso corto de salida de radiación, provoca la acumulación de señal y tiempos muertos inducidos por saturación en el detector. Una forma precisa de determinar experimentalmente el espectro es con un espectrómetro de dispersión Compton [3]. Sin embargo, estos son prohibitivamente caros para la mayoría de las clínicas y, además existen problemas con las dimensiones de las salas de tratamientos (búnker) donde estén instalados los LINACs.

La reconstrucción de un espectro a partir de un conjunto de mediciones es la tercera vía para determinar el espectro de energía de los fotones. Joseph [11] fue el primero en abordar este problema. El método consiste en medir la transmisión de un haz bajo una geometría de haz estrecho a través de varios espesores diferentes de un material y funciona desde los datos recopilados hasta la distribución de energía espectral del haz. Las dimensiones de la sala de tratamiento y el LINAC limitarán la geometría experimental que se puede lograr y, por lo tanto, pueden restringir en gran medida la precisión con la que se pueden medir las curvas de transmisión de haz estrecho. También requiere la disponibilidad de un atenuador con niveles de impureza y composición conocidos con precisión, numerosas mediciones de transmisión, generalmente veinticinco mediciones [12, 13], una determinación precisa de la dispersión de la habitación y las condiciones de fuga del cabezal [14], así como el uso de atenuadores a veces poco prácticos y voluminosos [4]. Por otra parte, uno de los datos básicos de toda unidad de RT, son los PDD, los cuales son una consecuencia de la dosis depositada por el espectro efectivo del acelerador en agua, por lo que la reconstrucción del espectro a partir de ella podría ser una forma práctica de obtenerlo. Para ello es necesario establecer una metodología que reconstruya de forma realista el espectro en cuestión.

En este trabajo presentamos la robustez y la utilidad práctica de utilizar mediciones de dosis en profundidad en agua, producido por el espectro que será determinado.

En este caso utilizamos un operador lineal, representado por una matriz, que relaciona el espectro con las mediciones de dosis en profundidad a través de una ecuación integral de Fredholm [15]. Para obtener el espectro, debemos invertir este operador matricial, el cual presenta "un problema clásico de inversión mal condicionado".

Para resolver este problema, presentamos en este trabajo una metodología novedosa que resuelve el problema usando Inteligencia artificial (IA) o *Machine Learning* (ML), a través de redes neuronales artificiales. La matriz es obtenida mediante simulaciones por el método MC, y los resultados son comparados con espectros obtenidos por otros métodos.

5.2 MATERIALES Y MÉTODOS

5.2.1 ENUNCIADO FORMAL DEL PROBLEMA

Los coeficientes de atenuación de los fotones dependen de su energía; por lo tanto, la transmisión a varias profundidades está relacionada con el espectro a través de una ecuación integral de Fredholm, que en teoría puede resolverse exactamente.

De acuerdo con esto, existe una estrecha relación entre la curva de PDD en el eje central en un maniquí de agua, y el haz de fotones de alta energía emitido por un LINAC, $X(E)$. Esta relación se basa en la teoría de que la curva de dosis en profundidad puede expresarse como la superposición lineal de contribuciones de un continuo de haces de fotones monoenergéticos, cada uno ponderado por la fluencia de fotones de salida de cada energía E .

La dosis en profundidad, $d(x)$, (donde x es la profundidad en el maniquí de agua) se puede expresar (Ecuación 5.1) como una convolución del espectro de energía incidente $X(E)$ y una matriz de respuesta, $r_E(x)$, que contiene información de las curvas de dosis en profundidad para diferentes haces monoenergéticos consecutivos:

$$d(x) = \int_0^{E_{max}} r_E(x)X(E)dE \quad \text{Ecuación 5.1}$$

En principio, esta ecuación lineal es invertible, por lo que debería ser posible obtener el espectro del LINAC que produce la curva de dosis en profundidad. Sin embargo, el ruido asociado de las medidas de la curva de dosis experimental y la naturaleza del problema convierten este problema de inversión en uno mal condicionado. Para resolver la ecuación, $d(x)$ se puede discretizar en m intervalos, que corresponden a las diferentes posiciones de profundidad para analizar. La dosis en la posición i -ésima se denota por d_i y se puede expresar como, Ecuación 5.2:

$$d_i = \int_{x_{i-1}}^{x_i} d(x)dx, \quad i = 1, \dots, m \quad \text{Ecuación 5.2}$$

Del mismo modo, esto se puede aplicar al espectro, obteniendo la energía promedio para cada intervalo del espectro de energía, Ecuación 5.3:

$$X_j = \int_{E_{j-1}}^{E_j} X(E)dE, \quad j = 1, \dots, n \quad \text{Ecuación 5.3}$$

donde X_j es el espectro de fotones con energías entre E_{j-1} y E_j .

Por otro lado, $r_E(x)$ puede aproximarse mediante una matriz $A_{m \times n}$, cuyos elementos son, Ecuación 5.4:

$$A_{ij} = \int_{x_{i-1}}^{x_i} \int_{E_{j-1}}^{E_j} r_E(x)dEdx \quad \text{Ecuación 5.4}$$

Se establece que A_{ij} es la dosis depositada en una posición i , para un espectro de energía dado j . Se puede aproximar la Ecuación 5.1 por la siguiente expresión, Ecuación 5.5:

$$d_i = \sum_{j=1}^n A_{ij} X_j, \quad i = 1, \dots, m \quad \text{Ecuación 5.5}$$

donde $\vec{X} = (X_1, \dots, X_n)$ es el espectro desconocido y $\vec{d} = (d_1, \dots, d_m)^T$ es la curva de dosis en profundidad medida.

La matriz de respuesta $A_{m \times n}$, se puede obtener simulando las curvas de dosis en profundidad correspondientes para diferentes haces monoenergéticos incidentes con diferentes E_j energías para $j = 1, \dots, n$, utilizando el método de MC.

La discretización del problema ofrece una matriz de ecuaciones de un sistema lineal, Ecuación 5.6:

$$d = A \cdot X \quad \text{Ecuación 5.6}$$

La cual queda de forma ampliada como, Ecuación 5.7:

$$\begin{aligned} d(1) &= A(1,1) \cdot X(1) + A(1,2) \cdot X(2) + \dots + A(1,n) \cdot X(n) \\ d(2) &= A(2,1) \cdot X(1) + A(2,2) \cdot X(2) + \dots + A(2,n) \cdot X(n) \\ &\quad \vdots \\ d(m) &= A(m,1) \cdot X(1) + A(m,2) \cdot X(2) + \dots + A(m,n) \cdot X(n) \end{aligned} \quad \text{Ecuación 5.7}$$

Idealmente, la inversa de la Ecuación 5.6, se encontraría como, Ecuación 5.8:

$$X = A^{-1}(A \cdot X) = A^{-1} \cdot d \quad \text{Ecuación 5.8}$$

Como han señalado varios científicos en este campo, la matriz A está mal condicionada o es singular; por lo tanto, no es posible una solución usando manipulaciones matriciales normales para la inversa [4]. Por tanto, nosotros propusimos resolver el problema con redes neuronales artificiales.

5.2.2 SIMULACIÓN POR MONTE CARLO DE LAS CURVAS DE DOSIS EN PROFUNDIDAD MONOENERGÉTICAS

Para realizar las simulaciones hemos utilizado PENELOPE 2014. PENELOPE es un conjunto de subrutinas para la simulación MC de transporte acoplado de electrones y fotones [16], cuyo

rendimiento y fiabilidad han sido ampliamente probados. PENELOPE fue detallado en el Capítulo 3.

Fueron simulados PDDs en agua para una serie de haces de fotones monoenergéticos, con una energía que varía desde los 50 keV hasta 7.35 MeV, con un intervalo de energía de 50 keV, para un total de 147 curvas. Para todas las simulaciones de los haces de fotones monoenergéticos, empleamos una distancia fuente superficie (SSD) de 100 cm, con una fuente puntual. El tamaño del campo utilizado ha sido de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ definido en la superficie. La energía de absorción para electrones y positrones (energía de corte) se definió de 200 keV y de 10 keV para fotones. El tamaño de los *voxels* en el maniquí de agua fue de $1.0 \times 1.0 \times 0.3 \text{ cm}^3$ en el eje central, hasta 30 cm de profundidad, obteniendo 101 mediciones por PDD.

Cada simulación se realizó con $5 \cdot 10^6$ fotones y cada una se repitió 64 veces para obtener una buena estadística (mejorando la generación de números aleatorios), siendo finalmente $3.2 \cdot 10^8$ fotones o *shower*.

Se obtuvo la matriz $A_{m \times n}$, ver Figura 5.1, donde m es el número de mediciones en profundidad (101) y n es el número de PDD monoenergéticos simulados (147), la cual puede usarse para cualquier reconstrucción de espectros por debajo de 7 MeV, siempre que se conozca la curva PDD medida.

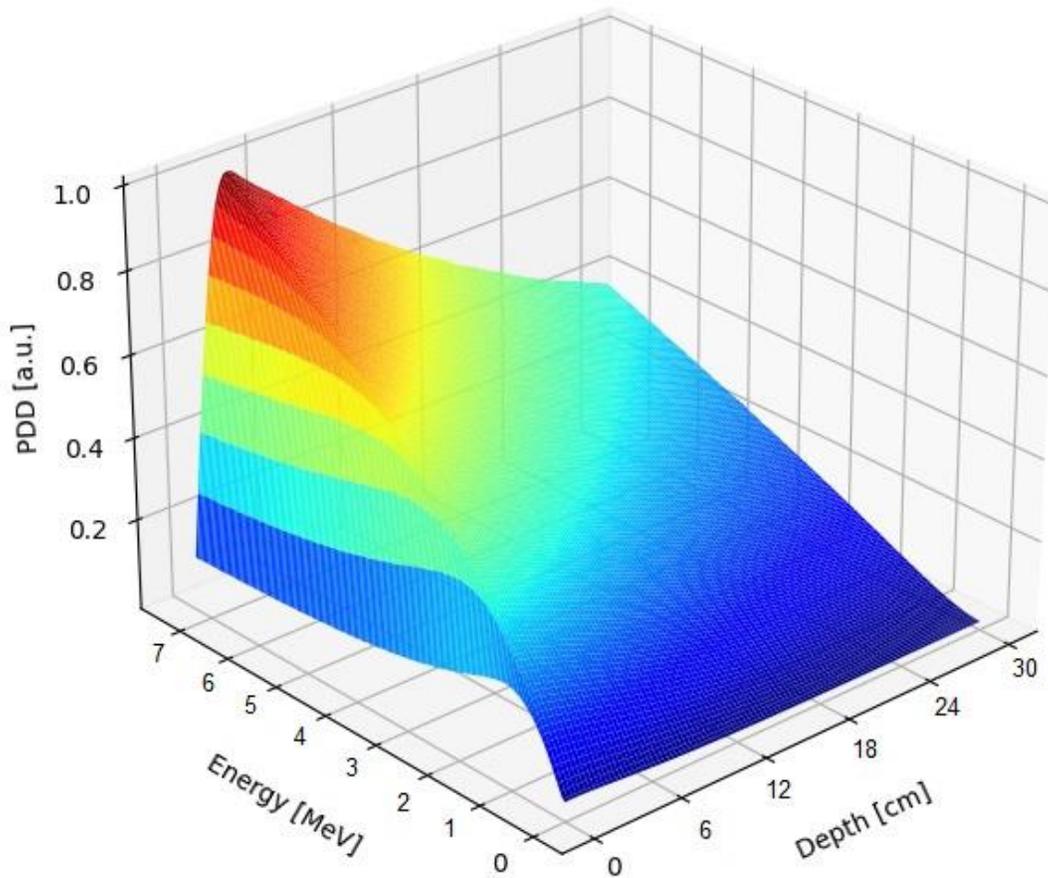


Figura 5.1: Matriz $A_{m \times n}$. Compuesta por PDD monoenergéticos simulados.

5.2.3 RECONSTRUCCIÓN BASADA EN REDES NEURALES

Las redes neuronales proporcionan una gran flexibilidad en cuanto a su estructura y la información que pueden procesar. Son capaces de aprender representaciones internas complejas que les permiten extraer las características relevantes de una entrada determinada, sin necesidad de un modelo matemático que represente la física del problema. Se pueden implementar una variedad de arquitecturas de red y funciones de pérdida de manera sencilla utilizando marcos modernos de aprendizaje automático. La información previa se puede proporcionar explícitamente mediante una selección sistemática de los datos de formación o entrenamiento. Los propios datos proporcionan, además de la función de pérdida, una regularización de posibles sugerencias. En consecuencia, las soluciones propuestas tienen la ventaja de ser similares a las de los datos de entrenamiento.

El *software* de cálculo con redes neuronales, fue escrito en Python 3 [17], utilizando librerías Keras [18] y TensorFlow [19], disponibles en Google Collaborative, utilizando GPU y TPU. Keras es una API (*application programming interface*) de redes neuronales de alto nivel, escrita en Python y capaz de ejecutarse sobre TensorFlow, CNTK o Theano. Keras es una API diseñada para seres humanos, no para máquinas, que es fácil de usar, modular, fácil de ampliar y codificable con Python 3. TensorFlow es una biblioteca de código abierto desarrollada por Google que nos permite realizar cálculos numéricos usando diagramas de flujo de datos. Los nodos del grafo representan operaciones matemáticas, mientras que los arcos del grafo representan los arreglos de datos multidimensionales (tensores) comunicados entre ellos. Esta arquitectura flexible nos permite realizar los cálculos en más de una CPU o GPU utilizando la misma API. Google Collaboratory es un producto de Google Research, que permite escribir y ejecutar códigos escritos en Python en el navegador. Es ideal para aplicarlo en proyectos de aprendizaje automático, análisis de datos y educación. Google Colaboratory más comúnmente conocido como "Google Colab" o simplemente "Colab" es un proyecto de investigación para la creación de prototipos de modelos de aprendizaje automático en potentes opciones de hardware como GPU y TPU. Proporciona un entorno portátil Jupyter sin servidor para el desarrollo interactivo. Google Colab es de uso gratuito al igual que otros productos de G Suite. Para ampliar ver Capítulo 3.

La siguiente sección comienza con notas sobre el diseño de la red neuronal que empleamos y termina con la explicación detallada del procedimiento de entrenamiento y las funciones de pérdida utilizadas.

5.2.4 ALGORITMO DE REDES NEURONALES

Construimos una red neuronal "superficial" compuesta de tres capas, una capa de entrada de 410 neuronas, una capa oculta de 2000 neuronas y una capa de salida de 147 neuronas, Figura 5.2.

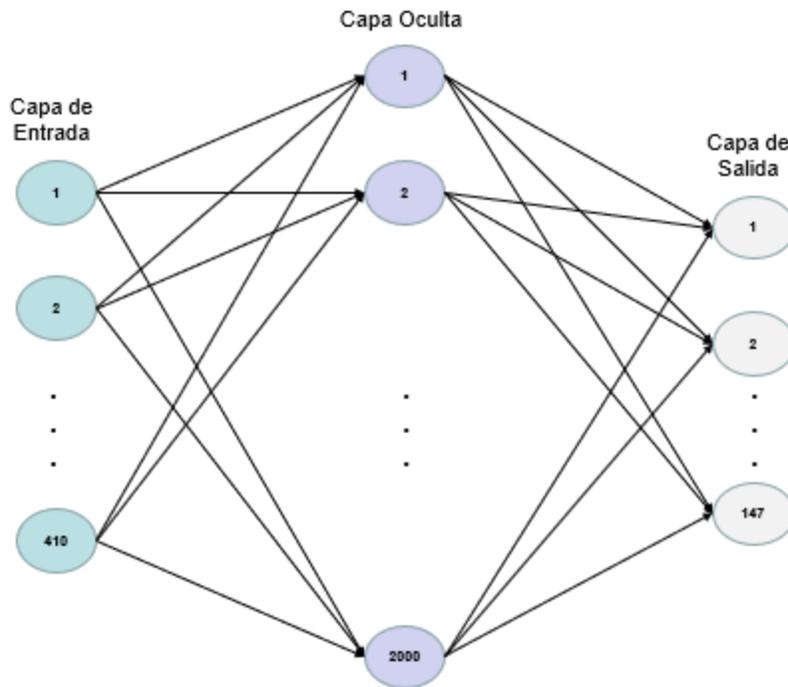


Figura 5.2: Esquema de nuestra red neuronal.

Empleamos el modelo secuencial, ya que es apropiado para una pila simple de capas donde cada capa tiene exactamente un tensor de entrada (el PDD medido en nuestro caso) y un tensor de salida (el espectro reconstruido en nuestro caso). Este modelo permite la creación de modelos capa por capa y no permite la creación de modelos que compartan capas o tengan múltiples entradas o salidas. El tipo de capa empleado fue la densa, la cual es la capa de red neuronal totalmente conectada, es la capa más común y utilizada.

Usamos los siguientes métodos para entrenar la neurona:

- **Función de Activación:** La función de activación es una conexión matemática entre la entrada que alimenta a la neurona actual y su salida que va a la siguiente capa. En este caso se utilizó una función de activación de unidad lineal rectificadora (ReLU). La función ReLU es altamente eficiente desde el punto de vista computacional y permite que la red converja muy rápidamente. Sin embargo, no es aplicable cuando las entradas se acercan a cero o son negativas, el gradiente de la función se vuelve cero, la red no puede realizar retropropagación y no puede aprender. Aunque parece una función lineal, ReLU tiene una función derivada y permite la propagación hacia atrás.

- Función de Perdida (*loss*): El propósito de las funciones de pérdida es calcular la cantidad que un modelo debe buscar minimizar durante el entrenamiento. En este caso, usamos *Mean Squared Error* (MSE) que calcula el error medio cuadrado entre etiquetas y predicciones.
- Función Error: La función de error define qué tan lejos está la salida real del modelo actual de la salida correcta. Al entrenar el modelo, el objetivo es minimizar la función de error y acercar la salida lo más posible al valor correcto.

No se utilizó ningún método para evitar el sobreajuste, ya que no se consideró necesario debido al tamaño del corpus.

- Algoritmo de optimización: Cada vez que una red neuronal termina de pasar un lote a través de la red y genera resultados de predicción, debe decidir cómo usar la diferencia entre los resultados que obtuvo y los valores que sabe que son verdaderos para ajustar los pesos en los nodos para que la red avance hacia una solución. El algoritmo que determina ese paso se conoce como algoritmo de optimización. Usamos la optimización de Adam, el cual es un método de descenso de gradiente estocástico que se basa en la estimación adaptativa de momentos de primer y segundo orden.
- Métodos de ajuste de hiperparámetros: Se utilizó el método de búsqueda de cuadrícula, que implica probar sistemáticamente múltiples valores de cada hiperparámetro y reentrenar el modelo para cada combinación.

5.2.4.1 ESTRATEGIA DE ENTRENAMIENTO

La red neuronal se entrenó de manera supervisada. Este enfoque permite imponer implícitamente una distribución previa en el sentido bayesiano. El desafío radica en construir un conjunto de datos de entrenamiento que sea lo suficientemente preciso como para contener las estructuras relevantes que pueden constituir las funciones espectrales reales en aplicaciones prácticas.

Para el entrenamiento se utilizaron 15000 espectros y para el control se utilizaron 2000 espectros. Para ello, consideramos cinco diferentes modelos compuestos por ecuaciones paramétricas, para obtener diferentes espectros de energía de los haces de fotones de los LINACs, los cuales una vez multiplicados por la matriz $A_{m \times n}$, permite obtener el PDD correspondiente a dicho espectro.

Para cada modelo de espectros, se analizó el rango de validez de los parámetros, para obtener espectros diferentes se los varió aleatoriamente de manera uniforme dentro de su rango permitido, Tabla 5.1.

Tabla 5.1: Intervalos permitidos para los parámetros de los modelos propuestos.

Modelo	Parámetros (mínimo, máximo)					
	a	b	c	d	f	g
A	(150.0, 400.0)	(2.0, 6.0)	(120.0, 170.0)	(0.4, 1.0)	-	-
B	(2.0, 8.0)	(-1.0, -0.4)	(0.1, 0.5)	-	-	-
C	(4, 7)	(4, 12)	-	-	-	-
D	(2.0, 2.5)	(3.5, 4.9)	(1.5, 1.9)	(0.6, 0.7)	(1.0, 100.0)	(100.0, 300.0)
E	(150.0, 400.0)	(2.0, 6.0)	(120.0, 170.0)	(0.4, 1.0)	-	-

Para todos los casos hemos definido E como la energía de los fotones monoenergéticos, $E = (50, 100, 150, \dots, E_{max})$ expresados en keV, con $E_{max} = 7350 \text{ keV}$.

Para el primer modelo propusimos una función empírica, Ecuación 5.9, con cuatro parámetros (a, b, c, d).

$$Modelo_A = a \cdot \exp(-b \cdot E) + c \cdot \exp(-d \cdot E) \quad \text{Ecuación 5.9}$$

Con la variación aleatoria uniforme de cada parámetro, se pueden obtener miles de espectros diferentes con la misma estructura matemática. En la Figura 5.3 se observa la mancha producida por 2000 espectros y sobre ella se muestran 5 espectros como ejemplos, además, la mancha de los PDD obtenida a partir de los espectros de este modelo, multiplicados por la matriz $A_{m \times n}$. Esta imagen muestra el subespacio de dominio (PPD) y el subespacio de rango (espectro) para la resolución de la Ecuación 5.9.

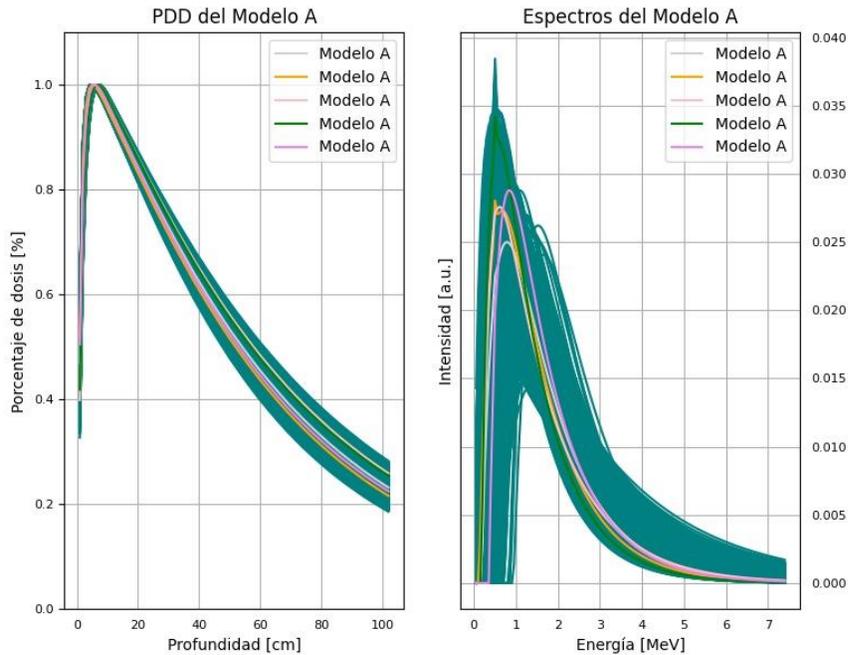


Figura 5.3: A la derecha, se muestra la mancha producida por los espectros obtenidos con el Modelo_A. A la izquierda, se muestra la mancha de los PDD obtenida a partir de los espectros de este modelo, multiplicado por la matriz A.

Para el segundo modelo empleamos la ecuación propuesta por el trabajo de Ming *et al.* [7], donde propusieron una función con tres parámetros (a, b, c), Ecuación 5.10, para representar el espectro de energía de los haces de fotones.

$$Modelo_B = \exp\left(a + b \cdot E + c \cdot \frac{\ln(E)}{E^2}\right) \quad \text{Ecuación 5.10}$$

En la Figura 5.4 se observa la mancha producida por 2000 espectros y sobre ella se muestran 5 espectros.

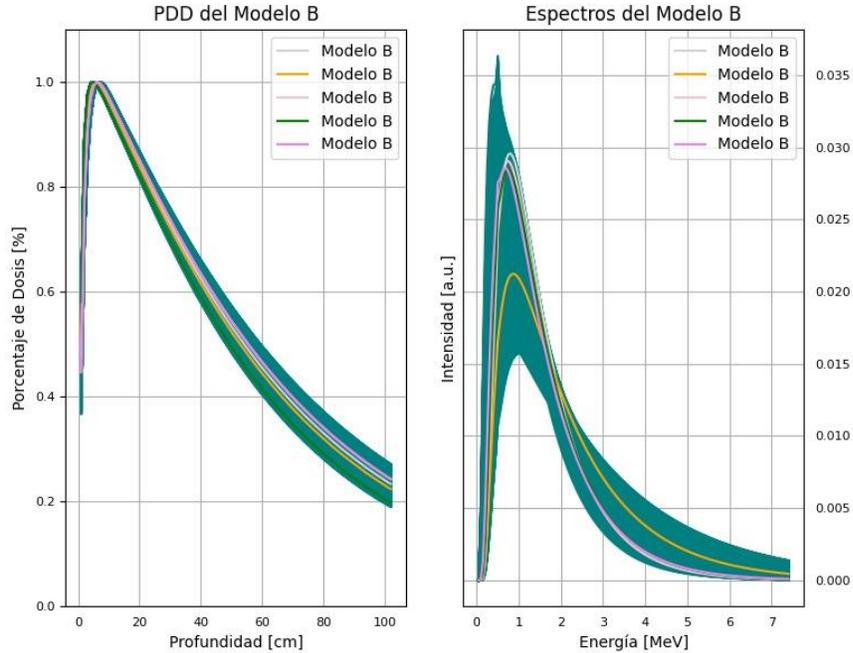


Figura 5.4: A la derecha, se muestra la mancha producida por los espectros obtenidos con el Modelo_B. A la izquierda, se muestra la mancha de los PDD obtenida a partir de los espectros de este modelo, multiplicado por la matriz A.

En el tercer modelo aplicamos el propuesto por Kramer *et al.* [20]. Kramer desarrolló un modelo para espectros de los tubos de rayos X, que nosotros extendimos para energías de los megavoltios. Esta ecuación parametriza la sección eficaz de *bremstrahlung* predicha por la teoría cuántica de la radiación, considerando la atenuación en el blanco y ajustando los parámetros del modelo en concordancia con datos de atenuación, Ecuación 5.11. Este modelo tiene en cuenta la Ley de Atenuación Universal, la cual depende del coeficiente de atenuación másico, el cual está dado como la multiplicación entre el coeficiente de atenuación lineal (μ) y la densidad (ρ) del material. Utilizamos aluminio (Al) como el material del blanco, y un espesor (d_{Al}) de 0.2 cm.

$$Modelo_C = cte \left(\frac{E_{max}}{E} - 1 \right) \exp(-\mu_{Al}(E) \cdot \rho_{Al} \cdot d_{Al}) \quad \text{Ecuación 5.11}$$

Para parametrizar la curva de μ_{Al} , obtuvimos la curva del NIST [21] para el aluminio y la ajustamos por la Ecuación 5.12 en escala logarítmica, la cual tiene cuatro variables independientes (a, b, c, d), y posteriormente obtenemos la exponencial del valor obtenido en la Ecuación 5.12 mediante la Ecuación 5.13.

$$f\mu_{AI}(E) = a \cdot \ln E^4 + b \cdot \ln E^3 + c \cdot \ln E^2 + d \cdot \ln E + g \quad \text{Ecuación 5.12}$$

$$\mu_{AI}(E) = \exp(f\mu_{AI}(E)) \quad \text{Ecuación 5.13}$$

En la Figura 5.5 se observa la mancha producida por 2000 espectros y sobre ella se muestran 5 espectros.

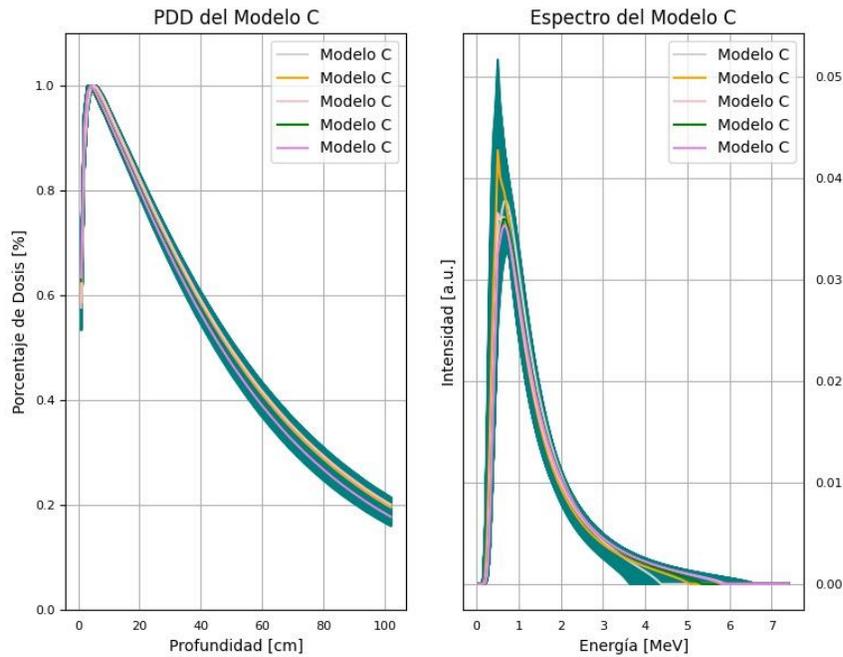


Figura 5.5: A la derecha, se muestra la mancha producida por los espectros obtenidos con el Modelo_C. A la izquierda, se muestra la mancha de los PDD obtenida a partir de los espectros de este modelo, multiplicado por la matriz A.

Para el cuarto modelo se propuso un ajuste de exponenciales ponderadas, con 6 parámetros, Ecuación 5.14.

$$\text{Modelo}_D = -a \cdot \exp(-b \cdot E) + c \cdot \exp(-d \cdot E) - f \cdot \exp(-g \cdot E) \quad \text{Ecuación 5.14}$$

En la Figura 5.6 se observa la mancha producida por 2000 espectros y sobre ella se muestran 5 espectros.

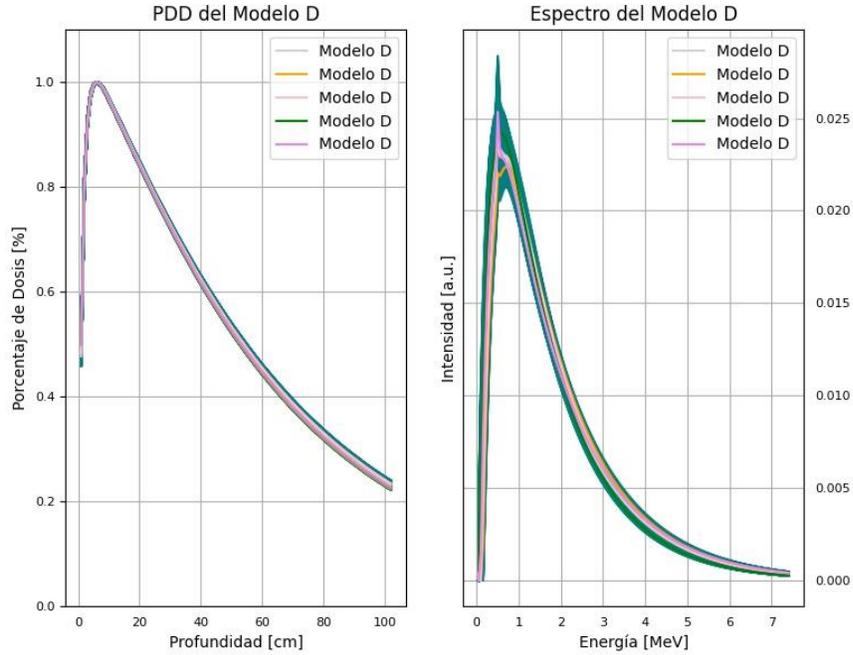


Figura 5.6: A la derecha, se muestra la mancha producida por los espectros obtenidos con el Modelo_D. A la izquierda, se muestra la mancha de los PDD obtenida a partir de los espectros de este modelo, multiplicado por la matriz A.

Para el quinto modelo con cuatro parámetros, se propuso modificar el modelo del primer caso, en donde a la primera exponencial se la elevó al cuadrado, Ecuación 5.15.

$$Modelo_E = -a \cdot \exp(-b \cdot E)^2 + c \cdot \exp(-d \cdot E) \quad \text{Ecuación 5.15}$$

En la Figura 5.7 se observa la mancha producida por 2000 espectros y sobre ella se muestran 5 espectros.

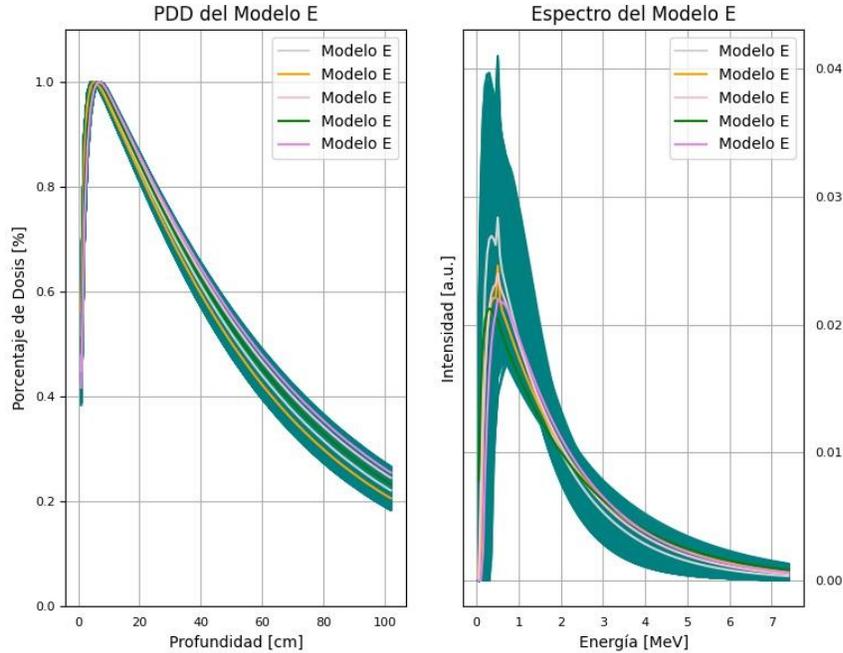


Figura 5.7: A la derecha, se muestra la mancha producida por los espectros obtenidos con el Modelo_E. A la izquierda, se muestra la mancha de los PDD obtenida a partir de los espectros de este modelo, multiplicado por la matriz A.

A todos los espectros utilizados, se les sumó un pequeño pico en los *bins* correspondientes a la energía de aniquilación de los positrones (energía de 511 keV), con una intensidad aleatoria entre (0.04, 0.3), lo cual mejora a los modelos propuestos. Además, se los normalizó igualando su área a 1.

Con estos espectros, y mediante la matriz $A_{m \times n}$, se calcularon los PDD correspondientes, de esta manera se construyó el corpus para el aprendizaje y testeo del aprendizaje.

5.2.5 MEDICIÓN DE LAS CURVAS DE DOSIS EN PROFUNDIDAD

Se midió la curva de PDD para un campo cuadrado de 10 cm² y energía de 6 MV de tres LINACs, un Elekta Precise™, un Varian TrueBeam® y un Siemens PRIMUS™.

Todas las medidas se realizaron siguiendo las recomendaciones recopiladas en la Serie de Informes Técnicos No. 398 (TRS 398) del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA)

[22]. Para la medición de las curvas de PDD de los LINACs Precise™ y TrueBeam® empleamos un sistema dosimétrico de PTW (Freiburg, Alemania, <https://www.ptwdosimetry.com>), el maniquí MP3-M y la cámara de ionización Semiflex 31010 con un volumen sensible nominal de 0.125 cm³, y para el LINAC PRIMUS™ utilizamos un sistema dosimétrico de IBA (Bartlett, TN, EE. UU., <https://www.iba-dosimetry.com>), con un maniquí Blue Phantom 2 y la cámara de ionización CC04 con un volumen sensible nominal de 0.04 cm³. Se empleó una SSD de 100 cm y agua destilada en todos los casos.

Los PDDs medidos fueron posteriormente procesados, los cuales fueron interpolados de forma tal que las profundidades de medición tengan un paso constante, haciéndolas coincidir con las profundidades de los PDDs monoenergéticos simulados. Para la interpolación empleamos el método *spline*.

5.2.6 VALIDACIÓN

Para validar el método desarrollado, hemos comparado los espectros reconstruidos con los espectros obtenidos mediante simulaciones con el software PRIMO [2, 23].

PRIMO es un programa basado en los códigos PENELOPE 2011 [24], PENEASY [25], PENEASYLINAC [25] y una interfaz gráfica de usuario que engloba todos estos componentes en un único entorno fácil de usar.

- PENEASY es un programa principal de propósito general para PENELOPE que incluye varios modelos fuente, recuentos, técnicas de reducción de varianza y la posibilidad de combinar geometrías cuadráticas y voxelizadas.
- PENEASYLINAC es una herramienta complementaria que genera los archivos de entrada necesarios para la simulación de la mayoría de LINACs Varian y Elekta con PENELOPE / PENEASY.
- La Capa Gráfica para la Automatización del Sistema de Simulación (GLASS) es una interfaz gráfica de usuario que permite a los usuarios definir la configuración de la máquina simulada, es decir, modo de irradiación, energía nominal del haz, posiciones

de las mordazas, posición de cada lámina del MLC (modo fotón) o tipo de aplicador de electrones (modo electrón). Todos los demás parámetros, los de la simulación y los de las técnicas de reducción de varianza aplicadas, son seleccionados automáticamente por el sistema sin intervención del usuario. PRIMO incorpora herramientas gráficas y numéricas para el análisis de archivos de espacio de fase y distribuciones de dosis absorbidas.

PRIMO también puede importar y simular archivos de espacio de fase escritos por otros códigos en el formato binario del OIEA [26]. Las distribuciones de dosis se pueden contar en fantomas o tomografías computarizadas de pacientes.

Debido a una serie de técnicas de reducción de la varianza desarrolladas específicamente [27, 28, 29], PRIMO simula geometrías LINAC de manera eficiente. Los usuarios con una computadora de múltiples núcleos pueden reducir el tiempo de simulación al distribuir automáticamente la simulación entre los núcleos informáticos disponibles.

Simulamos en PRIMO dos LINACs, obteniendo dos espectros, uno de un LINAC Elekta Precise™ y otro de un LINAC Varian TrueBeam®, ambos para una energía nominal de 6 MV, y estos fueron comparados con los obtenidos por nuestro método, empleando los PDDs medidos de estos LINACs. Además, reconstruimos el espectro de un Siemens PRIMUS™ el cual comparamos con el simulado por Rucci *et al.* [30].

5.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se desarrolló un *software* mediante redes neuronales para la reconstrucción de los espectros energéticos de fotones de LINACs para la energía de 6 MV. Las neuronas obtuvieron muy buenos resultados en la reconstrucción de los espectros, resolviendo un sistema subdimensionado y para un caso mal condicionado.

Finalmente, se entrenaron diez redes con igual arquitectura, cada red entrenada obtiene una solución para el PDD medido, siendo los espectros obtenidos muy similares entre sí. Esto debe ser entendido como que, si bien el sistema tiene una dimensionalidad de 101 x 147, estas dimensiones están fuertemente correlacionados, además, el subespacio de salida (domain)

como el subespacio de llegada (range), están acotados por la naturaleza del problema. Estos subespacios y la fuerte correlación tanto en los vectores PDD y los vectores resultantes X , también presentan una fuerte correlación entre sus dimensiones, haciendo que los valores que puede tomar cada dimensión dependen de los valores de las dimensiones próximas, mostrando que no hay una total ortogonalidad entre sí, por lo que podemos decir que nuestro espacio no es $m \times n$ sino un subespacio de este.

Por otro lado, si bien el corpus para el entrenamiento de las redes neuronales es obtenido de modelos matemáticos de espectros, los resultados no están condicionados a esos modelos, dándonos una gran flexibilidad en los espectros obtenidos.

Las Figura 5.8, Figura 5.9, y Figura 5.10, muestran los resultados obtenidos contrastados con los espectros simulados en PRIMO y obtenidos por otros autores para el caso del LINAC Siemens, para la validación del *software* de reconstrucción de espectros. Solamente los espectros de los LINACs Elekta y Varian fueron simulados en PRIMO, ya que este software no dispone de datos para los LINACs marca Siemens.

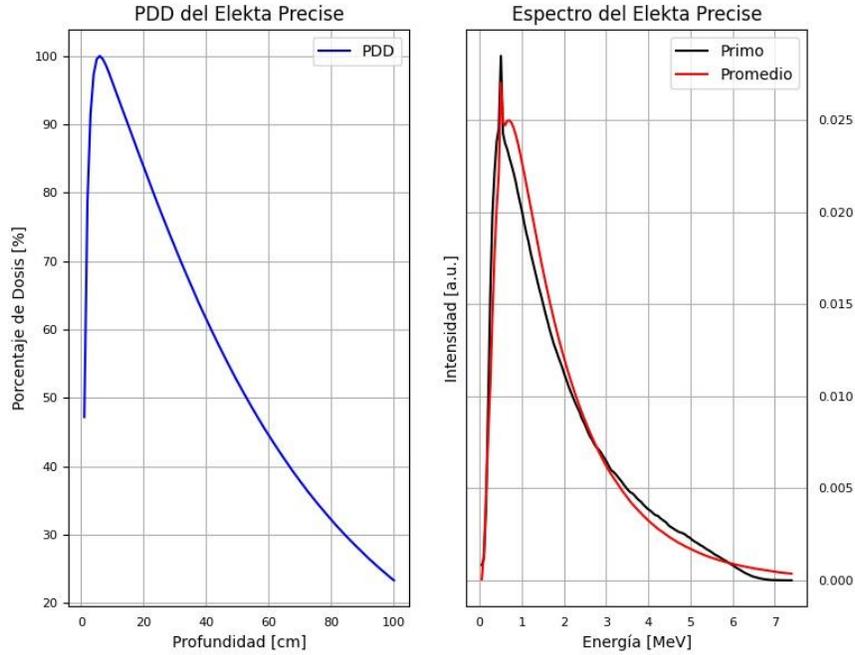


Figura 5.8: Espectro de un LINAC Elekta Precise™. Comparación del espectro reconstruido por la red neuronal a través de PDD medido y el simulado mediante PRIMO.

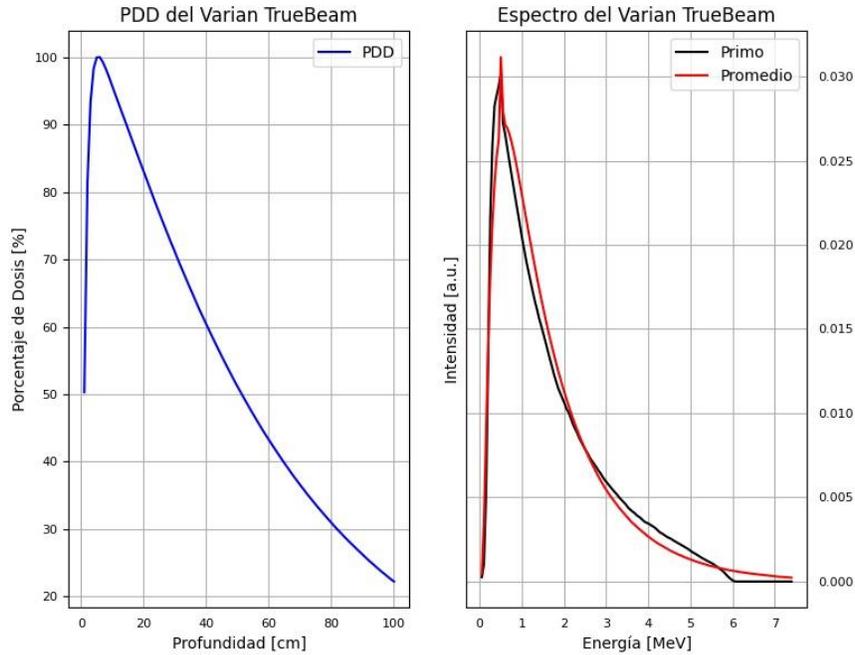


Figura 5.9: Espectro de un LINAC Varian TrueBeam®. Comparación del espectro reconstruido por la red neuronal a través de PDD medido y el simulado mediante PRIMO.

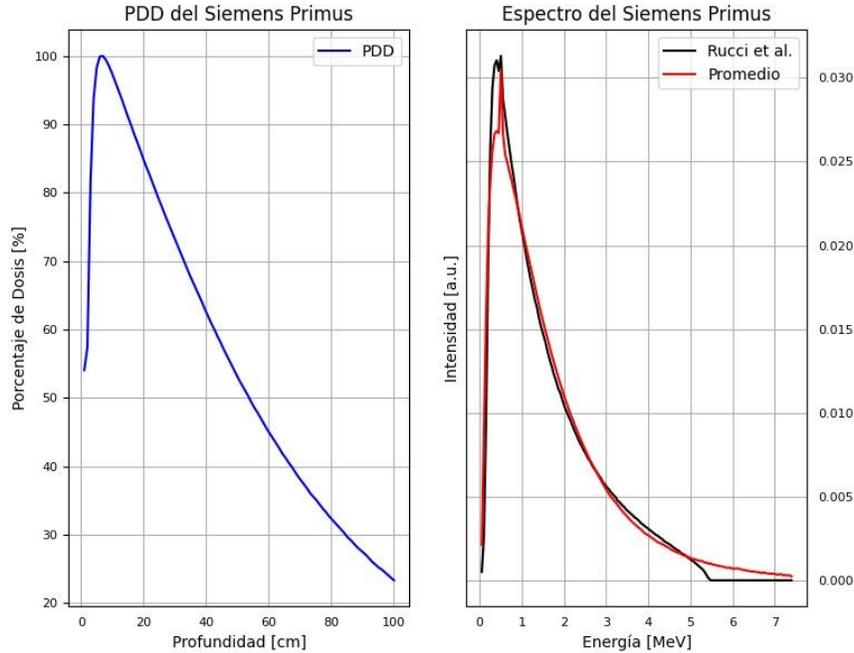


Figura 5.10: Espectro de un LINAC Siemens PRIMUSTM. Comparación del espectro reconstruido por la red neuronal a través de PDD medido y el simulado por Rucci et al. [30].

5.4 CONCLUSIONES

La obtención de los espectros se logró resolviendo la ecuación integral de Fredholm para un sistema de ecuaciones indeterminadas donde normalmente se espera una solución no única. Sin embargo, la resolución obtenida a través de la ML nos brindó una solución única de esta ecuación.

En este trabajo proporcionamos una metodología para la inversión de la ecuación integral de Fredholm, para el caso de un sistema mal condicionado. Para ello se discretizó la ecuación, se lo transformó en un sistema de ecuaciones lineales de m ecuaciones y n incógnitas, con $m < n$, y se lo resolvió mediante ML.

Con esta metodología, se determinaron de manera indirecta los espectros para las tres marcas principales de LINACs: Varian, Elekta y Siemens. En el caso de los dos primeros, los resultados fueron comparados con espectros calculados por simulación mediante el código

PRIMO, y al tercero (Primus LINAC) fue comparado con el trabajo de Rucci *et al.* [30]. En todos los casos, nosotros medimos los PDD.

A partir de las comparaciones, podemos observar que la reconstrucción de los espectros es más que satisfactoria.

Los espectros reconstruidos, no utilizan ningún modelo matemático, por lo que no están restringidos a ello.

Además, estos resultados dependen del estado de funcionamiento del LINAC, no es una simulación, y puede ser aplicado a cualquier LINAC, pues no es necesario conocer el diseño del equipo, solamente debemos mantener la misma geometría de medición. Si fuera necesario modificar la geometría, deberíamos calcular una nueva matriz A . Si las dimensiones de los PDD y de la matriz son las mismas, no será necesario realizar una búsqueda de los hiperparámetros de la neurona.

El tiempo de cálculo de la matriz A depende del tipo de computadoras que se encuentra disponible, puede ser desde unas pocas horas hasta semanas de cálculo. En tanto que el entrenamiento de la neurona, que también se lo realiza una sola vez, es de menos de 60 minutos. La reconstrucción del espectro, teniendo el PDD medido, lleva segundos en hacerse.

5.5 REFERENCIAS

1. Andreo, P. (1991). Monte Carlo techniques in medical radiation physics. *Physics in Medicine & Biology*, 36(7), 861. Erratum in: *Phys Med Biol* 1992 Oct;37(10):2031-2. PMID: 1886926.
2. Rodriguez, M., Sempau, J., & Brualla, L. (2013). PRIMO: A graphical environment for the Monte Carlo simulation of Varian and Elekta linacs. *Strahlentherapie und Onkologie*, 189(10), 881-886.
3. Landry, D. J., & Anderson, D. W. (1991). Measurement of accelerator bremsstrahlung spectra with a high-efficiency Ge detector. *Medical physics*, 18(3), 527-532.

4. Jalbout, W. T., & Spyrou, N. M. (2006). Spectral reconstruction by scatter analysis for a linear accelerator photon beam. *Physics in Medicine & Biology*, 51(9), 2211.
5. Shimozato, T., Tabushi, K., Kitoh, S., Shiota, Y., Hirayama, C., & Suzuki, S. (2006). Calculation of 10 MV x-ray spectra emitted by a medical linear accelerator using the BFGS quasi-Newton method. *Physics in Medicine & Biology*, 52(2), 515. Erratum in: *Phys Med Biol*. 2007 Nov 21;52(22):6779. PMID: 17202630.
6. Deng, J., Jiang, S. B., Pawlicki, T., Li, J., & Ma, C. M. (2001). Derivation of electron and photon energy spectra from electron beam central axis depth dose curves. *Physics in Medicine & Biology*, 46(5), 1429.
7. Ming, X., Feng, Y., Liu, R., Yang, C., Zhou, L., Zhai, H., & Deng, J. (2017). A measurement-based generalized source model for Monte Carlo dose simulations of CT scans. *Physics in Medicine & Biology*, 62(5), 1759.
8. Mohan, R., Chui, C., & Lidofsky, L. (1985). Energy and angular distributions of photons from medical linear accelerators. *Medical physics*, 12(5), 592-597.
9. Sheikh-Bagheri, D., & Rogers, D. W. O. (2002). Monte Carlo calculation of nine megavoltage photon beam spectra using the BEAM code. *Medical physics*, 29(3), 391-402.
10. Levy, L. B., Waggener, R. G., McDavid, W. D., & Payne, W. H. (1974). Experimental and calculated bremsstrahlung spectra from a 25-MeV linear accelerator and a 19-MeV betatron. *Medical Physics*, 1(2), 62-67.
11. Joseph, P. M. (1975). Mathematical method for determining kVp from x-ray attenuation measurements. *Medical Physics*, 2(4), 201-207.
12. Hinson, W. H., & Bourland, J. D. (2002). Spectral reconstruction of high energy photon beams for kernel based dose calculations. *Medical physics*, 29(8), 1789-1796.

13. Waggener, R. G., Blough, M. M., Terry, J. A., Chen, D., Lee, N. E., Zhang, S., & McDavid, W. D. (1999). X-ray spectra estimation using attenuation measurements from 25 kVp to 18 MV. *Medical physics*, 26(7), 1269-1278.
14. Baker, C. R., & Peck, K. K. (1997). Reconstruction of 6 MV photon spectra from measured transmission including maximum energy estimation. *Physics in Medicine & Biology*, 42(11), 2041.
15. Wing, G. M. (1991). A Primer on Integral Equations of the First Kind: the Problem of Deconvolution and Unfolding (Philadelphia, PA: SIAM).
16. Salvat, F., Fernández-Varea, J. M., Acosta, E., & Sempau, J. P. (2001, November). a code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. In *Proceedings of a Workshop/Training Course, OECD/NEA* (pp. 5-7).
17. Van Rossum, G. (1995). Python tutorial, Technical Report CS-R9526, Centrum voor Wiskunde en Informatica (CWI), Amsterdam."
18. Chollet, F. (2018). others. Keras; 2015. *XH Lu et al./Application of Machine Learning and Grocery Transaction Data*, 252.
19. Abadi, M., Agarwal, A., Barham, P., Brevdo, E., Chen, Z., Citro, C., ... & Zheng, X. (2016). Tensorflow: Large-scale machine learning on heterogeneous distributed systems. *arXiv preprint arXiv:1603.04467*.
20. Kramer, H. M., & Von Seggern, H. (1983). The determination of x-ray spectra from attenuation data: Part I: The potentials of various methods. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 213(2-3), 373-380.
21. Hubbell, J. H., & Seltzer, S. M. (2019). X-ray mass attenuation coefficients. NIST Standard Reference Database 126. 2004.
22. Andreo, P., Huq, M. S., Westermarck, M., Song, H., Tilikidis, A., DeWerd, L., & Shortt, K. (2002). Protocols for the dosimetry of high-energy photon and electron beams: a comparison

of the IAEA TRS-398 and previous international Codes of Practice. *Physics in Medicine & Biology*, 47(17), 3033.

23. Brualla, L., Rodriguez, M., Sempau, J., & Andreo, P. (2019). PENELOPE/PRIMO-calculated photon and electron spectra from clinical accelerators. *Radiation Oncology*, 14(1), 6.
24. Salvat, F., Fernández-Varea, J. M., & Sempau, J. (2011). PENELOPE-2011: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport (No. NEA/NSC/DOC (2011) 5). In *Nuclear Energy Agency. Workshop Proceedings. Barcelona*.
25. Sempau, J., Badal, A., & Brualla, L. (2011). A penelope-based system for the automated Monte Carlo simulation of linacs and voxelized geometries—application to far-from-axis fields. *Medical physics*, 38(11), 5887-5895.
26. Capote, R., Jeraj, R., Ma, C. M., Rogers, D. W. O., Sánchez-Doblado, F., Sempau, J., ... & Siebers, J. V. (2006). *Phase-space database for external beam radiotherapy. Summary report of a consultants' meeting* (No. INDC (NDS)--0484). International Atomic Energy Agency.
27. Brualla, L., Salvat, F., & Palanco-Zamora, R. (2009). Efficient Monte Carlo simulation of multileaf collimators using geometry-related variance-reduction techniques. *Physics in Medicine & Biology*, 54(13), 4131.
28. Brualla, L., & Sauerwein, W. (2010). On the efficiency of azimuthal and rotational splitting for Monte Carlo simulation of clinical linear accelerators. *Radiation Physics and Chemistry*, 79(9), 929-932.
29. Rodriguez, M., Sempau, J., & Brualla, L. (2012). A combined approach of variance-reduction techniques for the efficient Monte Carlo simulation of linacs. *Physics in Medicine & Biology*, 57(10), 3013.
30. Rucci, A., Carletti, C., Cravero, W., & Strbac, B. (2014). Use of IAEA's phase-space files for the implementation of a clinical accelerator virtual source model. *Physica Medica*, 30(2), 242-248.

6 RESUMEN DE CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

6.1 CONCLUSIONES

A continuación, se resumen las principales conclusiones alcanzadas en esta tesis dando cumplimiento a los objetivos planteados. Las mismas se dividen en dos partes: las relacionadas a los estudios realizados para BT y para EBRT, respectivamente.

- En el área de la BT desarrollamos una metodología super rápida para el cálculo de dosis en BT-LDR, donde se considera la absorción producida entre las semillas que se utilizan. Obtuvimos que las diferencias porcentuales de nuestro método durante la validación, forman una distribución gaussiana en torno a cero y un ancho menor que $\pm 1\%$. Para esto desarrollamos las siguientes tareas:
 - ✓ Representamos en PENGINEO la geometría de la fuente Braquibac™ de producción nacional. Para la validación de la geometría obtuvimos los parámetros descritos en el TG-43 y los comparamos con los resultados obtenidos por investigadores de referencia. Además, realizamos un análisis espectroscópico, en el cual comparamos el espectro obtenido en MC con el espectro medido con un detector de estado sólido.
 - ✓ Analizamos cómo disminuye la dosis por absorción entre fuentes, tanto en sentido horizontal como vertical. En el caso de la absorción horizontal, se observa que después de dos semillas se puede desprejar la absorción producida, mientras que en el eje vertical se puede desprejar después de una semilla.
 - ✓ Para reducir los tiempos de cálculo de las simulaciones, propusimos utilizar una dosis previamente simulada para cada semilla y sumarlas según el esquema de la terapia propuesta.
 - ✓ Validamos la metodología propuesta mediante la simulación MC de un arreglo ideal de un tratamiento de próstata y la comparación entre la distribución de dosis obtenida por nuestro método.

- En el área de la EBRT creamos un *software* (red neuronal artificial de tres capas) mediante ML, que determina de modo indirecto los espectros de fotones de los LINACs, el cual emplea como dato de entrada la curva de PDD medida del LINAC correspondiente. Para lo cual desarrollamos las siguientes tareas:
 - ✓ Estudiamos que el espectro energético de un LINAC se relaciona con la curva de PDD mediante una ecuación integral de Fredholm, a través de una matriz de PDDs monoenergéticas, la cual no tiene solución única. Para la resolución de este problema empleamos redes neuronales.
 - ✓ Medimos las curvas de PDD para la energía de 6 MV de tres LINACs: Elekta Precise, Varian TrueBeam y Siemens Primus. Los cuales son modelos de las marcas de LINACs con mayor presencia en el mercado.
 - ✓ Construimos mediante simulaciones MC en PENELOPE una matriz *A* de curvas de dosis en profundidad monoenergéticas.
 - ✓ Para el entrenamiento y control de la red neuronal, obtuvimos cinco diferentes modelos compuestos por ecuaciones paramétricas para lograr diferentes espectros de energía de los haces de fotones de los LINACs, los cuales una vez multiplicados por la matriz *A*, adquirimos el PDD correspondiente a dicho espectro.
 - ✓ Desarrollamos, entrenamos y validamos una red neuronal de tres capas, la cual resuelve la ecuación integral de Fredholm mal condicionada, logrando así reconstruir espectros de fotones mediante la curva de PDD del LINAC.

6.2 DIRECCIONES FUTURAS

Para dar continuidad a este trabajo se pretende:

- Implementar nuestra metodología para el cálculo de dosis en la clínica.
- Crear una metodología equivalente para la BT de HDR, simulando una fuente de iridio (Ir-192).
- Crear una red neuronal equivalente para la reconstrucción de espectros de electrones.