



Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Ciencias Físicas

Dpto. de Física Atómica, Molecular y Nuclear

Grupo de Física Nuclear



Programa de Doctorado de Física Nuclear

Simulaciones Monte Carlo para Radioterapia Intraoperatoria con haces de electrones

Elena Herranz Muelas

Tesis dirigida por:

Dr. José Manuel Udías Moinelo

Dr. Joaquín López Herraiz

4 de octubre de 2013

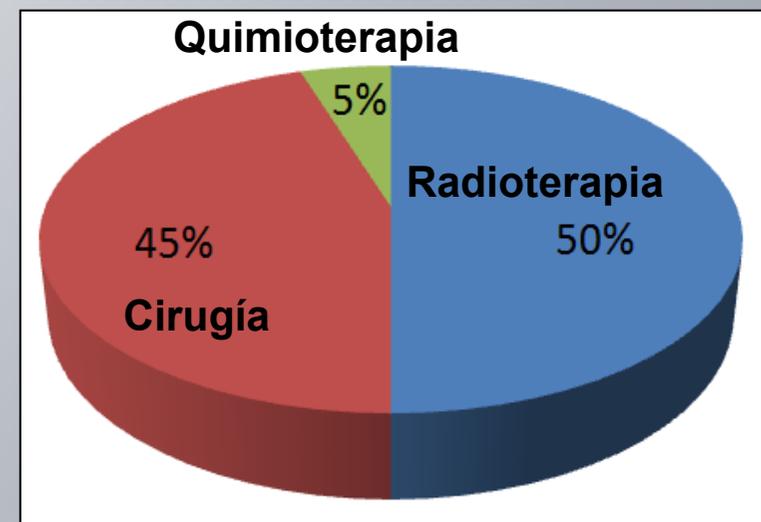
1

1. Motivación
2. Objetivos de la tesis
3. Simulaciones Monte Carlo
4. Descripción del método desarrollado
5. Validación con simulaciones
6. Validación con datos de aceleradores clínicos
7. Conclusiones generales

1. Motivación
2. Objetivos de la tesis
3. Simulaciones Monte Carlo
4. Descripción del método desarrollado.
5. Validación con simulaciones
6. Validación con datos de aceleradores clínicos
7. Conclusiones generales

Papel de la radioterapia en oncología

- ✓ El cáncer representa uno de los principales enfermedades a las que se enfrenta la sociedad actual.
- ✓ Una de cada tres personas desarrollará un cáncer a lo largo de su vida (OMS, 2012) y una de cada cinco morirá como consecuencia.
- ✓ La lucha contra el cáncer constituye uno de los principales objetivos en los países desarrollados.
- ✓ Hay tres principales herramientas terapéuticas: cirugía, radioterapia y quimioterapia.
- ✓ **El 50 % de los pacientes de cáncer son tratados con radioterapia**



OMS (2012) Estadísticas Sanitarias Mundiales

1. Braquiterapia

- ✓ La fuente de radiación se sitúa dentro del paciente
- ✓ En este caso la fuente de radiación ionizante es un radionúclido encapsulado



2. Radioterapia Externa

- ✓ La fuente de radiación se sitúa a cierta distancia del paciente
- ✓ Las radiaciones son generadas y emitidas generalmente por aceleradores lineales capaces de realizar tratamientos de muy alta precisión



Radioterapia Intraoperatoria

- ✓ Consiste en la irradiación del tumor durante el proceso de resección quirúrgica del mismo



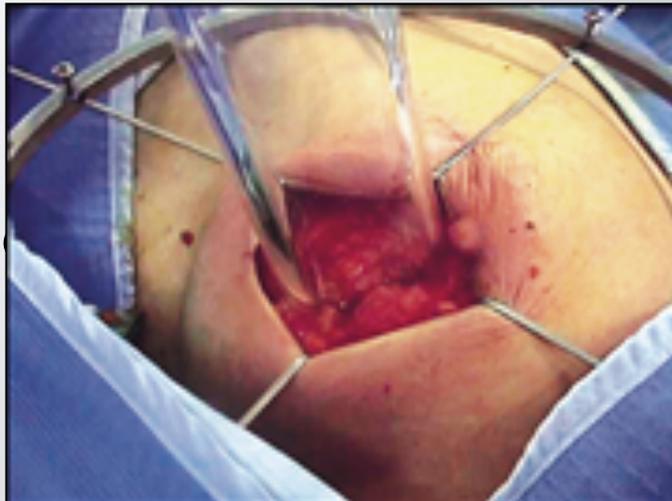
Radioterapia Intraoperatoria (RIO)

- ✓ La RIO con **electrones** combina los esfuerzos de dos disciplinas: cirugía y radioterapia.
- ✓ Administración en el lecho quirúrgico de una **alta dosis de radiación** (10 - 25 Gy).
- ✓ Permite realizar una **demarcación visual** y palpable del tumor.
- ✓ Permite **proteger estructuras más sensibles** a la dosis, por desplazamiento o por blindajes.
- ✓ Aplicación con **aceleradores convencionales** o **portátiles** dedicados



Presenta algunas ventajas...

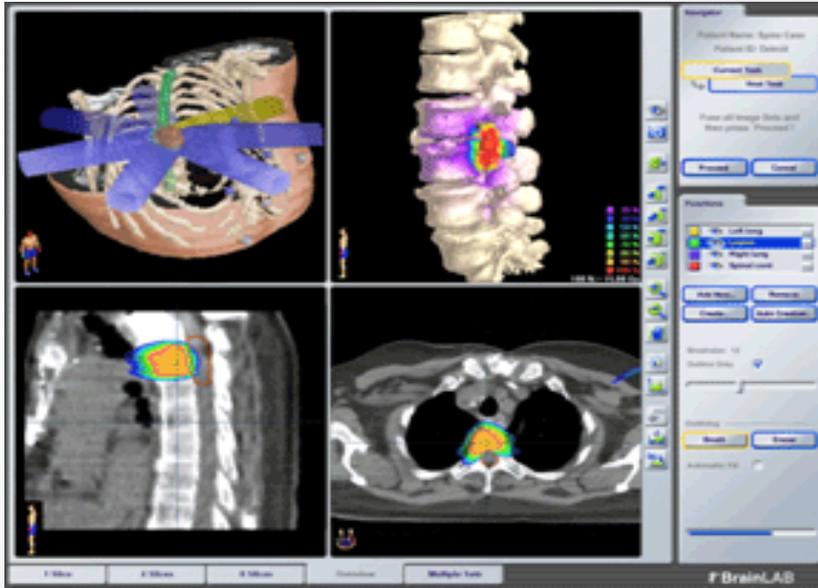
- ✓ Reduce la posibilidad de tumor residual
- ✓ Mejor definición del volumen a irradiar, reduciendo los daños en el tejido sano
- ✓ Maximiza el efecto radiobiológico
- ✓ Optimiza el tiempo de cirugía combinada con radioterapia externa.



de

Radioterapia Convencional

- ✓ Imágenes 3D: TAC, RM, PET



- ✓ Algoritmos de cálculo de dosis
- ✓ Comparación y evaluación de planes de tratamiento
- ✓ Planificación dosimétrica detallada

Radioterapia Intraoperatoria

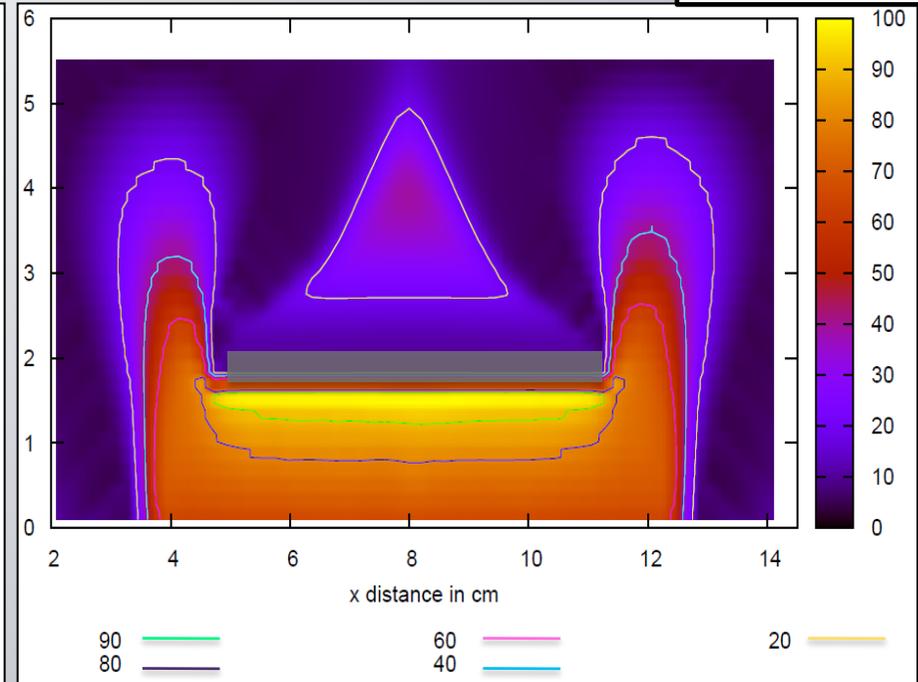
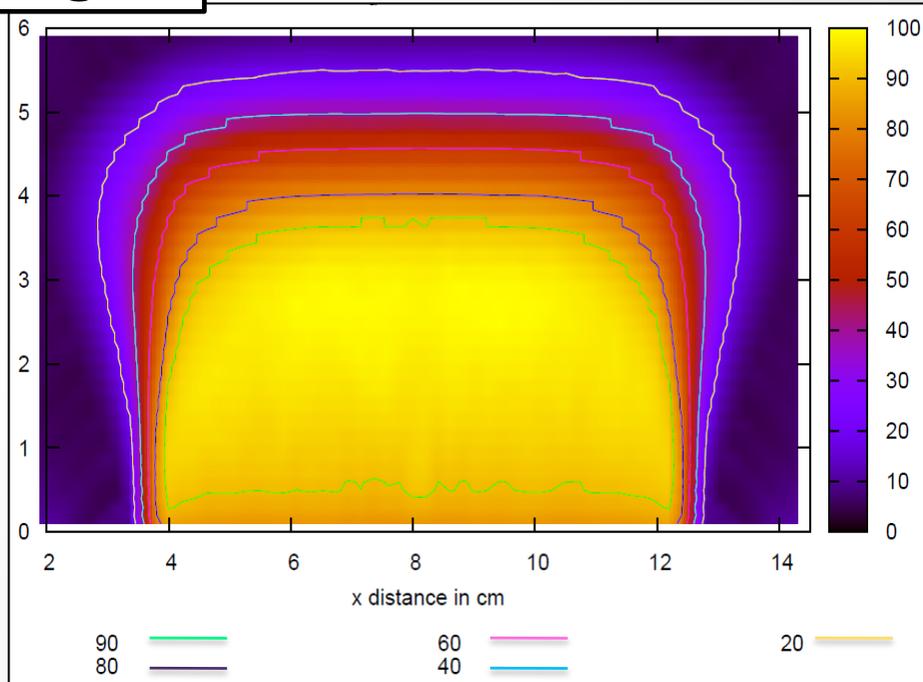
- ✓ Sólo se dispone de imágenes preoperatorias.
- ✓ La zona de tratamiento se ve modificada por diversos factores: retracción de estructuras, extirpación de tejido afectado, uso de aplicadores, etc.
- ✓ Los cálculos dosimétricos se realizan en tiempo real en el momento previo a la administración del tratamiento
- ✓ Planificación básica

Isodosis en agua vs isodosis realista

Las curvas de isodosis unen los puntos que reciben la misma dosis

Agua

Plomo



Un dosimetría precisa es la base de una
 Haz de **buena planificación de radioterapia**
 electrones electrones

Los métodos basados en técnicas Monte Carlo se consideran los más precisos para el cálculo de dosis en radioterapia

Primer prototipo:
1997 (Desco *et al.* 1997)
LIM HGUGM



Acuerdo en **2006**



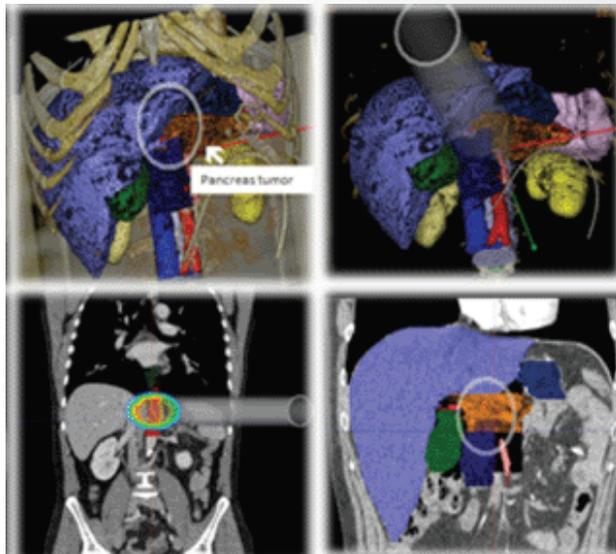
Proyecto Singular Estratégico
MICINN (ENTEPRASE,
PSE-300000-2009-005)



Proyecto INNPACTO
(PRECISION
IPT-300000-2010-3)



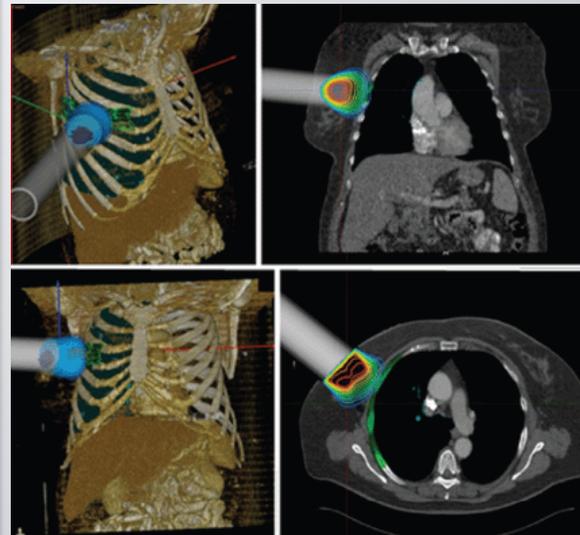
Segmentación



Definición de regiones

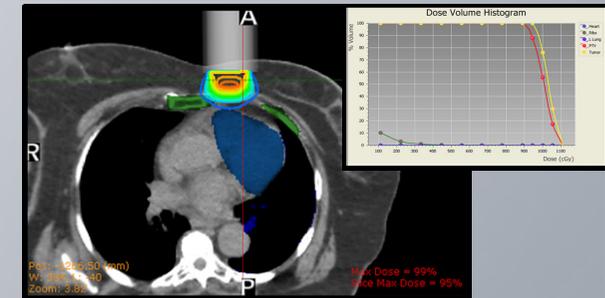
- ✓ Órganos a proteger

Simulación



- ✓ Posición del paciente
- ✓ Acceso quirúrgico

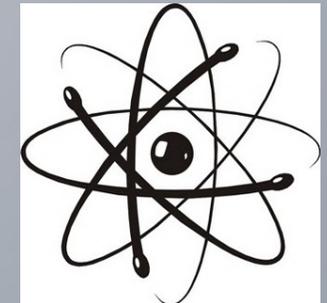
Planificación



- ✓ Diámetro, ángulo del bisel, del aplicador o la energía del haz.
- ✓ Cálculo de dosis con **Pencil Beam**
- ✓ Histogramas Dosis - Volumen

10

- ✓ Desarrollar un **planificador** de radioterapia basado en **técnicas Monte Carlo** (MC) que permita calcular dosis realistas en situaciones complejas.
- ✓ Es necesario disponer de **modelos realistas de los haces de partículas** producidos por los aceleradores. Esta modelización en RIO presenta retos particulares: múltiples aplicadores y biseles.
- ✓ En el **año 2010**, se une **GFN-UCM** a los proyectos para satisfacer estas demandas.
 - GFN-UCM: modelado del haz
 - Grupo de tecnologías de Imagen Biomédica, UPM: implementación en **radiance**®

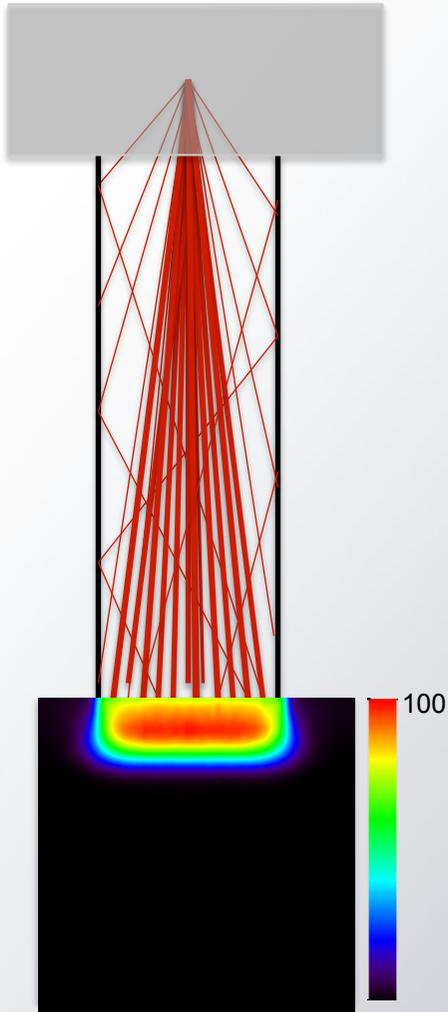




El objetivo principal de esta tesis ha sido el **desarrollo, implementación y evaluación** de una **herramienta** capaz de proporcionar una descripción realista y fiable del haz de radiación empleado en un tratamiento de RIO.

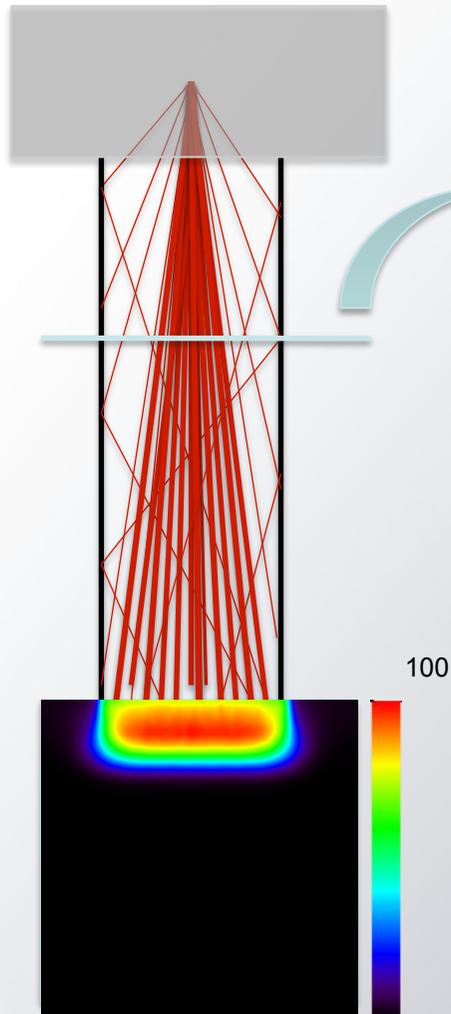
Ha de incluir modelos de los aceleradores adecuados para su utilización en **algoritmos de cálculo de dosis** mediante métodos **Monte Carlo** y debe poder ser incorporada en **radiance®**.

1. Motivación
2. Objetivos de la tesis
- 3. Simulaciones Monte Carlo**
4. Descripción del método desarrollado.
5. Validación con simulaciones
6. Validación con datos de aceleradores clínicos
7. Resumen
8. Conclusiones generales



- ✓ Reproducir mediante modelos matemáticos las interacciones y trayectorias de las partículas a partir del conocimiento de las distribuciones de probabilidad de los procesos físicos implicados.
- ✓ Cada partícula primaria y todos sus productos secundarios (*historia*) **se producen con modelos físicos realistas** y pueden programarse en el ordenador
- ✓ Imprescindible modelar un elevado número de historias para obtener suficiente precisión estadística

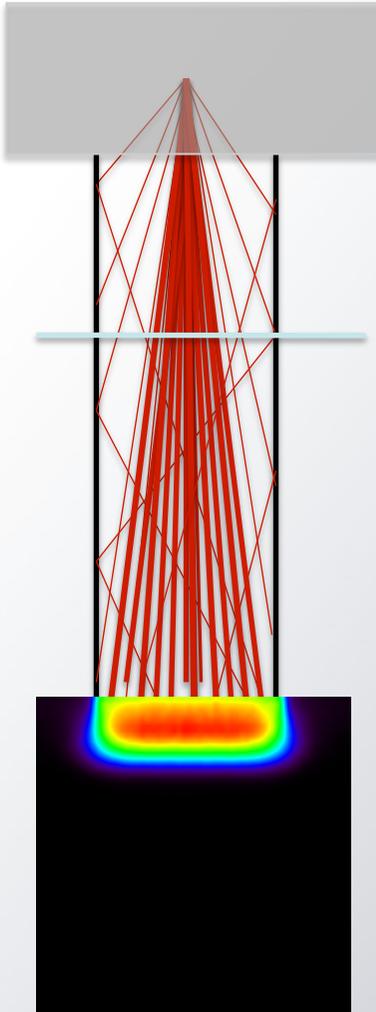
Información del haz de radiación



Requieren una descripción realista del haz de partículas empleadas en el procedimiento de radioterapia

$(x, y, z, u, v, E, \text{tipo})$

- ✓ Describe el haz clínico de partículas
- ✓ Elevado nº historias.
- ✓ Fichero de varios GB
- ✓ La correcta determinación del PS es la clave para obtener una correcta distribución de dosis.



Obtención de los Espacios de Fase

- 1. Simulación muy realista** de la geometría del acelerador.
El PS obtenido es muy realista y basta con ajustar el espectro de energía a partir de pocos datos para adaptar la simulación a las pequeñas variaciones que presentan aceleradores del mismo modelo y tipo
- 2. Simulación simplificada** de la geometría del acelerador, que represente a una gran variedad de aceleradores distintos. El ajuste a cada modelo y tipo de acelerador será más amplio, abarcando todas las variables del espacio de fases. Precisa de más datos.

En esta tesis se ha desarrollado un método flexible que no requiere conocimiento de la geometría del acelerador

PENELOPE

- ✓ Programa principal: **penEasy** (Badal 2008)
- ✓ Código muy detallado pero no es tan rápido como DPM

Dose Planning Method, DPM (Sempau *et al.* 2000)

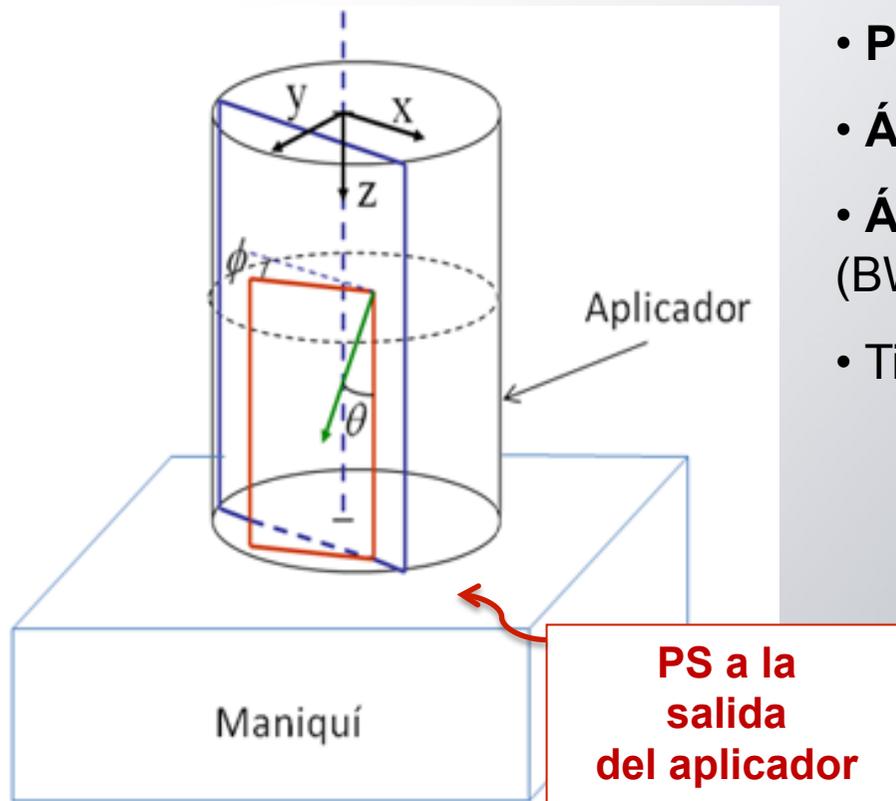
- ✓ Rápido, paralelizable y validado
- ✓ Permite simular y planificar tratamientos de radioterapia con **precisión** y en **poco tiempo**.
- ✓ Integrado en **radiance**®

1. Motivación
2. Objetivos de la tesis
3. Simulaciones Monte Carlo
- 4. Descripción del método desarrollado**
5. Validación con simulaciones
6. Validación con datos de aceleradores clínicos
7. Conclusiones generales

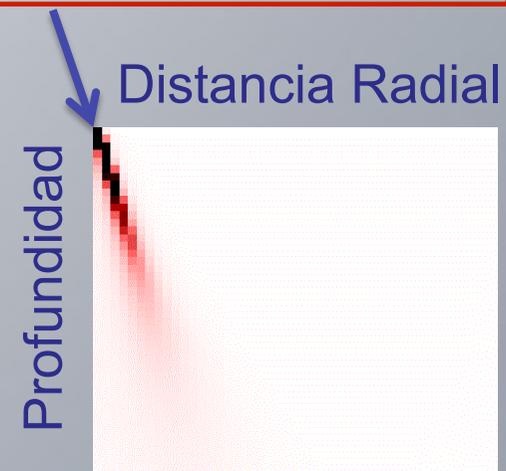
1. ¿Cómo caracterizamos el PS?

Explotar la **simetría cilíndrica**

- **Energía**, rango entre 0 y 25 MeV (BW= 0.25 MeV).
- **Posición radial** ρ (BW= 2 mm)
- **Ángulo axial** θ , rango entre 0 y 29° (BW = 0.64°).
- **Ángulo azimutal** ϕ , rango entre 0° y 180° (BW=10°).
- Tipo de partícula: (~~e-~~, ~~fotón~~).



Bin o fuente elemental (E, ρ, θ, ϕ)



2. ¿Como estimamos las dosis?

- ✓ La dosis estimada en un voxel j se obtiene como **combinación lineal** de las dosis producidas (d_{ij}) por estas fuentes elementales (i)

$$D_j^{est} = \sum_i w_i d_{ij}$$

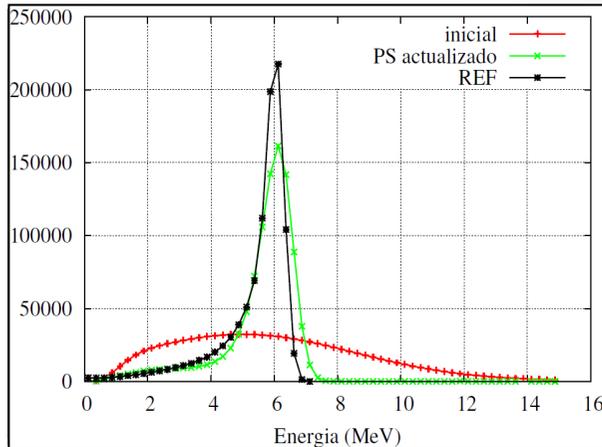
- ✓ Se restringe el número de soluciones.
- ✓ La dosis producida por cada una de las fuentes elementales primarias **puede calcularse una vez y ser almacenada.**

3. ¿Cómo obtenemos el espacio de fases?

- ✓ Optimizar el PS: encontrar la combinación lineal de las fuentes elementales
- ✓ Los pesos (w_i) de cada fuente se optimizan a partir de un algoritmo iterativo basado en ML-EM
- ✓ Datos de referencia en medios homogéneos

Algoritmo para la obtención de PS

Basado en el algoritmo **ML-EM**



Busca determinar el PS D_j^{med} que con mayor probabilidad reproduce la dosis d_{ij}^{bin} observada

$$w_i^{it+1} = w_i^{it} \frac{\sum_j d_{ij}^{med}}{\sum_j d_{ij}^{obs}}$$

$$D_j^{est} = \sum_i w_i d_{ij}$$

PS Inicial

Dosis Estimada

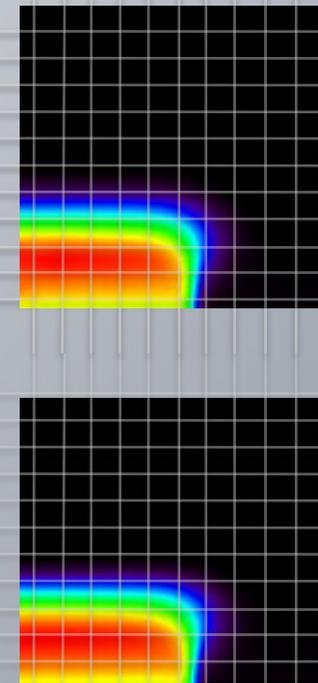
1) Proyección

Dosis Medida

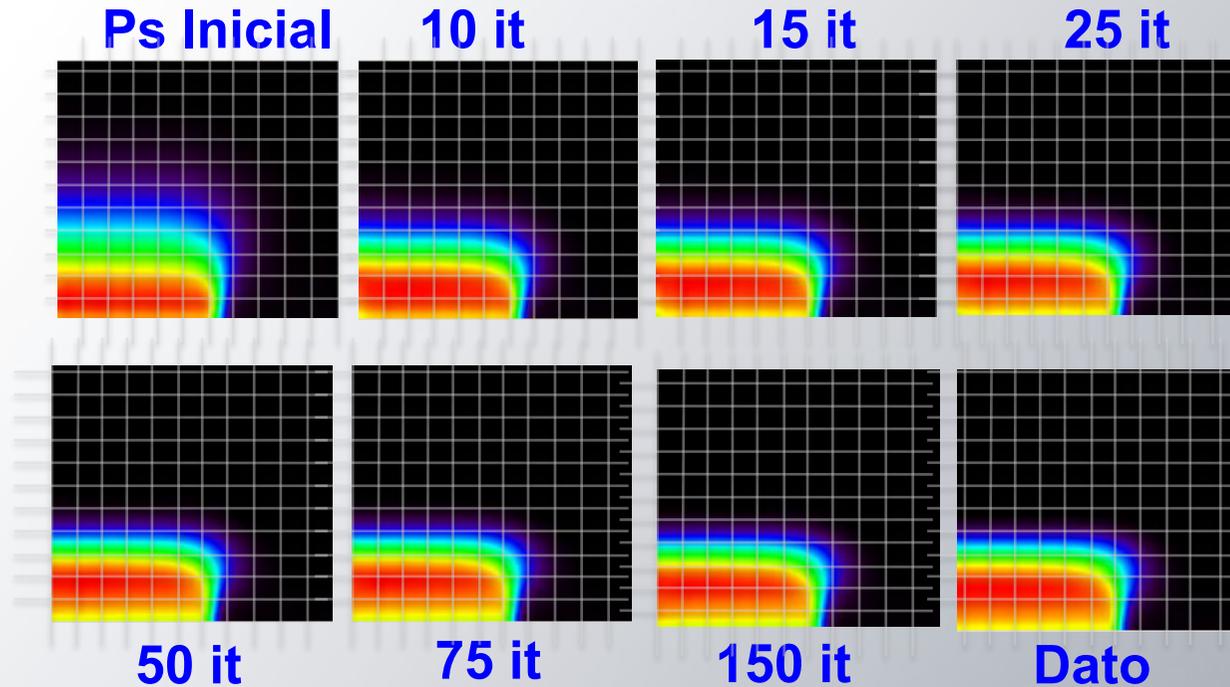
2) Retroproyección

Factores de corrección

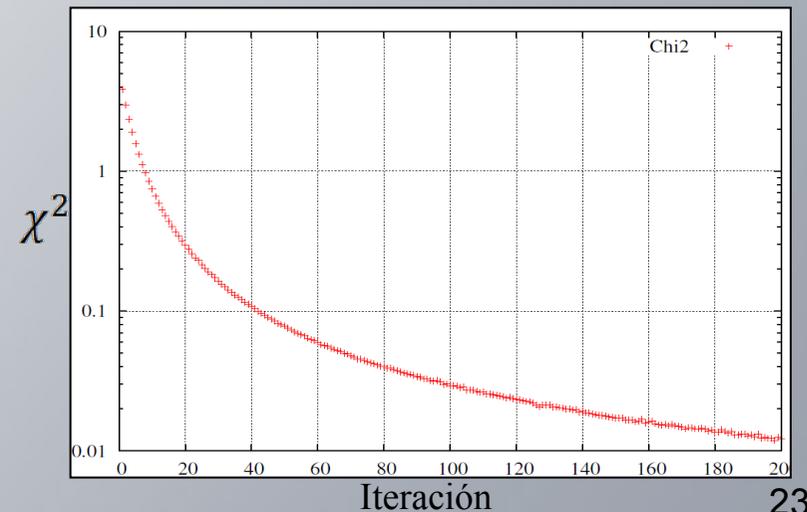
Actualización



Algoritmo para la obtención de PS



$$\chi^2 = \frac{1}{n} \sum \left(\frac{D^{est} - D^{med}}{D^{est}} \right)^2$$



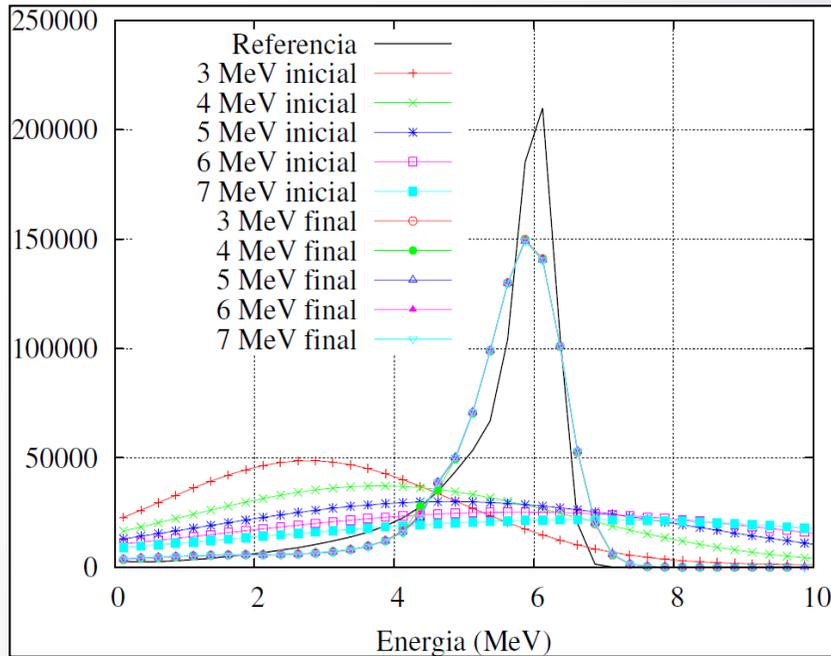
Entradas requeridas por el algoritmo

1. Espacio de Fases Inicial

2. Datos: Volumen de Dosis

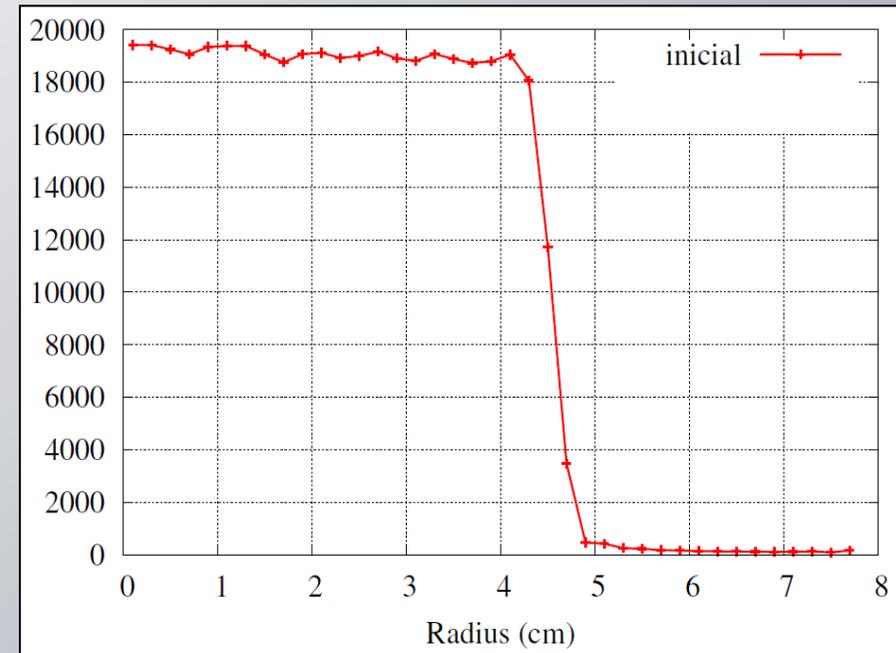
Medios de referencia
(homogéneos)

Distribución de energía



Espectro gaussiano muy ancho, centrado aproximadamente alrededor de la energía nominal que se pretende estudiar, más un fondo constante

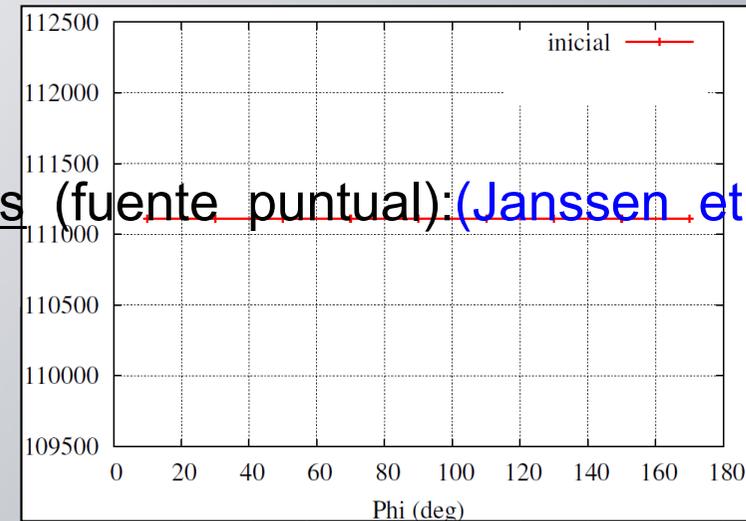
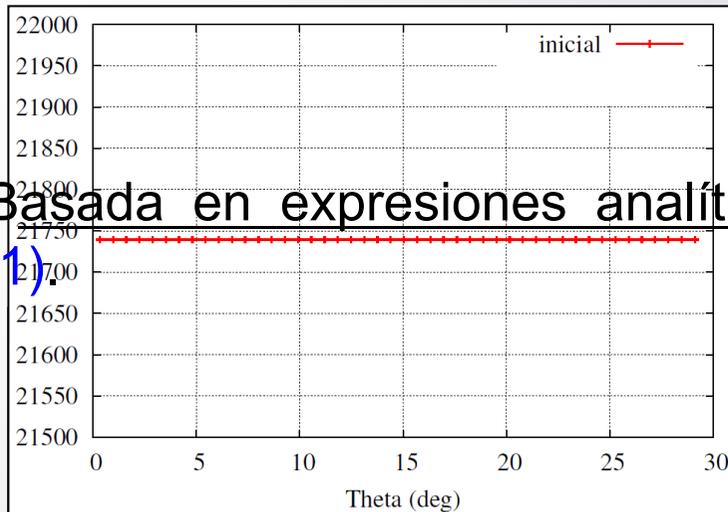
Distribución radial



Proporcional a los perfiles de dosis inmediatamente después del aplicador

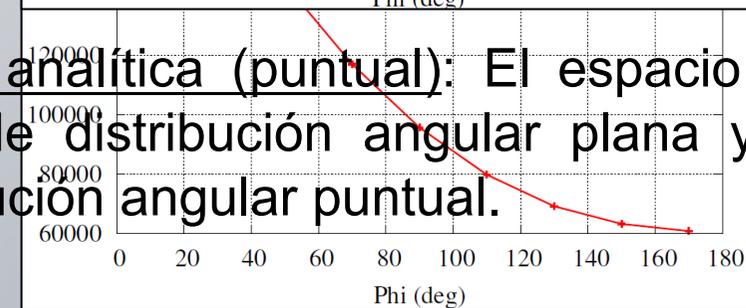
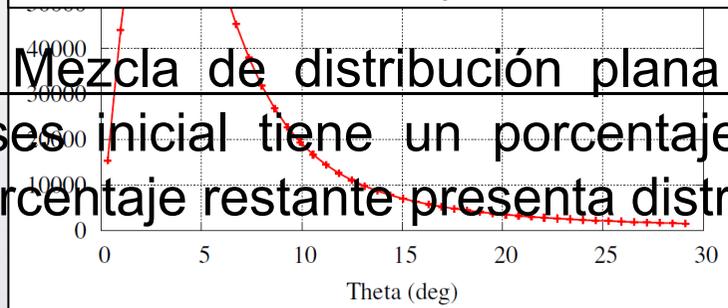
Distribuciones angulares

- ✓ Plana (uniforme) en (θ, ϕ) : Esta suposición inicial no es muy realista



- ✓ Basada en expresiones analíticas (fuente puntual): (Janssen et al. 2001).

- ✓ Mezcla de distribución plana y analítica (puntual): El espacio de fases inicial tiene un porcentaje de distribución angular plana y el porcentaje restante presenta distribución angular puntual.



Métodos estudiados

	Distribución de ángulos inicial	Datos en aire	Datos en agua	Ajuste 4-D
Método 1	Puntual	Sí	Sí	Sí
Método 2	Plana	Sí	Sí	Sí
Método 3	Puntual	No	Sí	Sí
Método 4	Plana	No	Sí	Sí
Método 5	Puntual	No	Sí	No, sólo en energía
Método 6	Plana	No	Sí	No, sólo en energía

1. Etapa de cálculo intensivo

- ✓ Se generan los PS y las dosis de un gran número de fuentes elementales.
- ✓ Se preparan conjuntos de PS para distintos tipos de aceleradores
- ✓ Requiere meses de cálculo

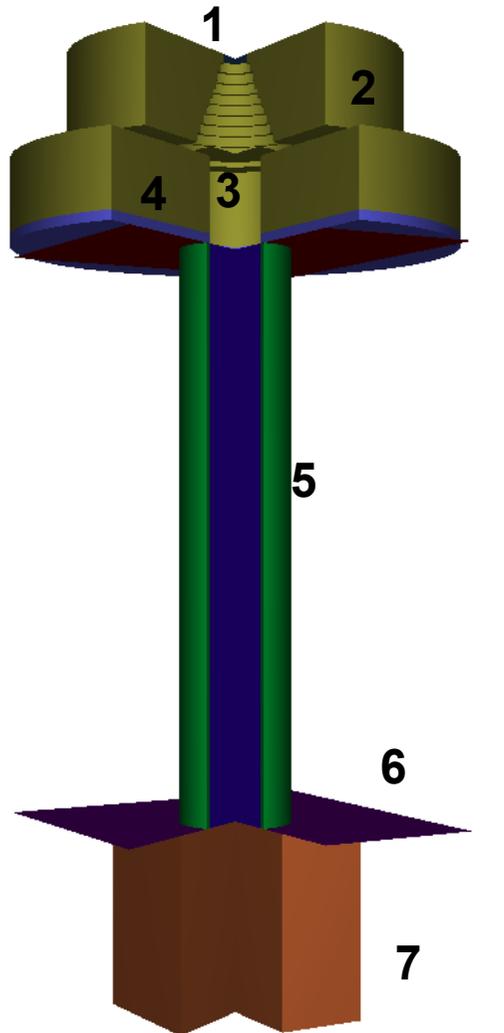
2. **Se comparan combinaciones lineales de las dosis generadas por las fuentes elementales y un conjunto de medidas** experimentales llevadas a cabo en los servicios de radiofísica. **No requiere conocimiento en simulaciones.**



1. Motivación
2. Objetivos de la tesis
3. Simulaciones Monte Carlo
4. Método implementado
- 5. Validación con simulaciones**
6. Validación con datos de aceleradores clínicos
7. Conclusiones generales

Simulación MC de datos de referencia

Código MC **penEasy** (Badal 2008)



➤ Acelerador

1. Ventana de salida: lámina Ti
2. Colimador primario: Al
3. Filtro aplanador: 0.1 cm
4. Colimador primario: Al
5. Aplicador: PMMA, 4.5 cm radio interno, 0.5 cm espesor
 - 100 cm
 - 60 cm
6. **Plano del PS**: 200M de historias
7. Maniquí: **agua o aire** 16 x16 x 20 cm³

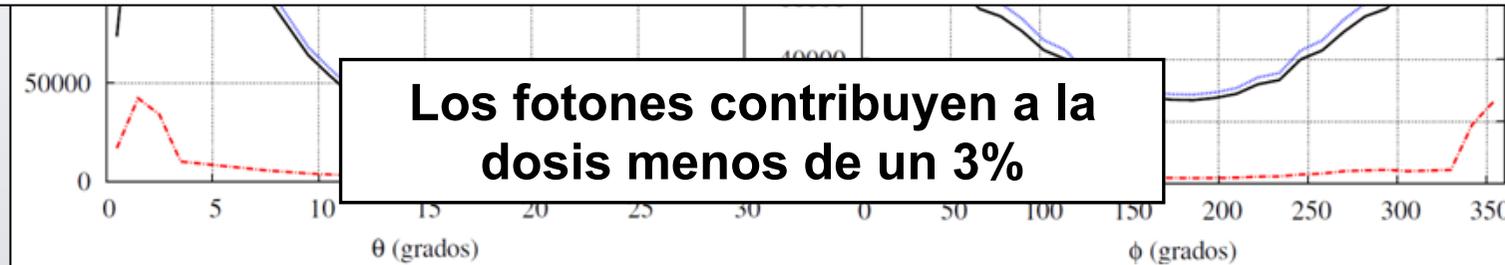
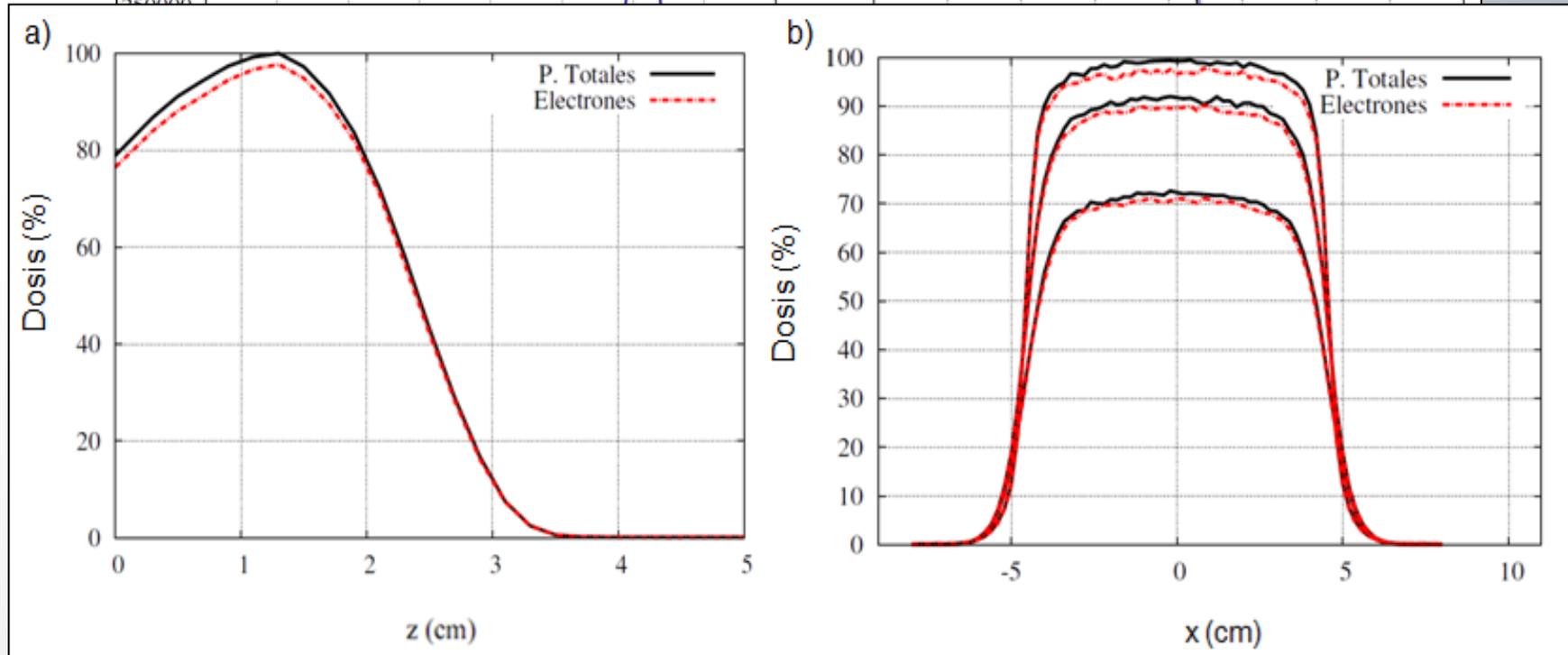
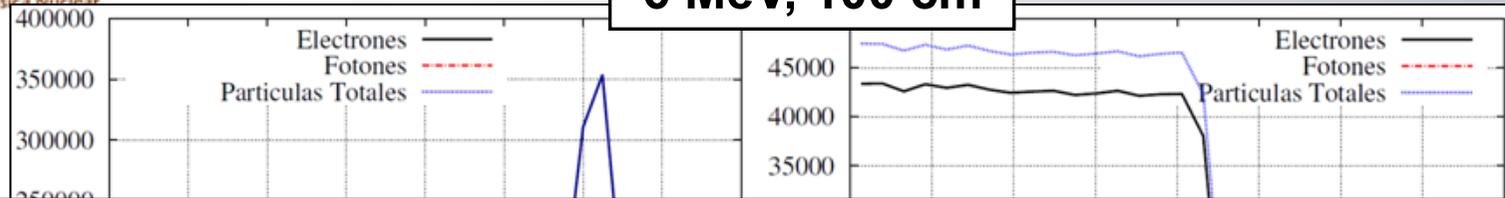
➤ Fuente: electrones

Fuente circular de 0.5 cm de radio

Distribuciones gaussianas de energía, con energías nominales de **6 MeV** y **12 MeV** ambas con un ancho a media altura (FWHM) de 0.5 MeV.

30

6 MeV, 100 cm

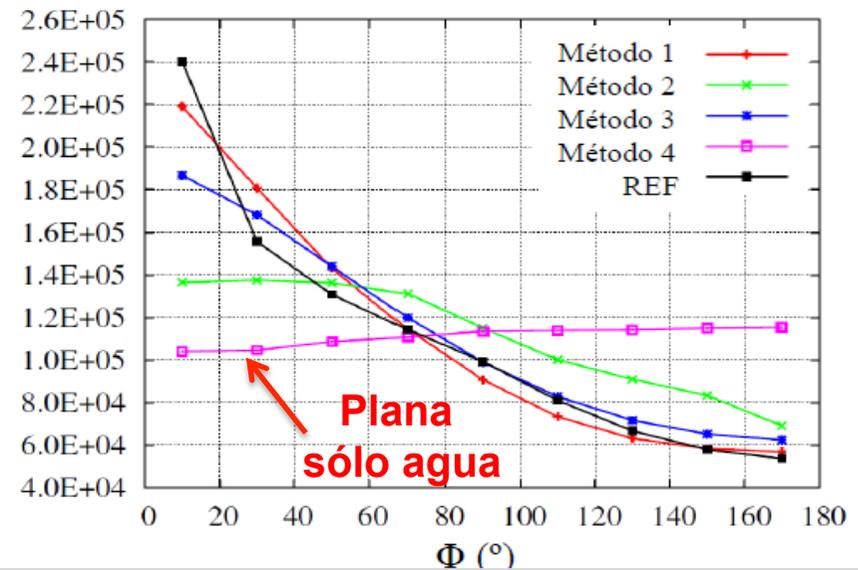
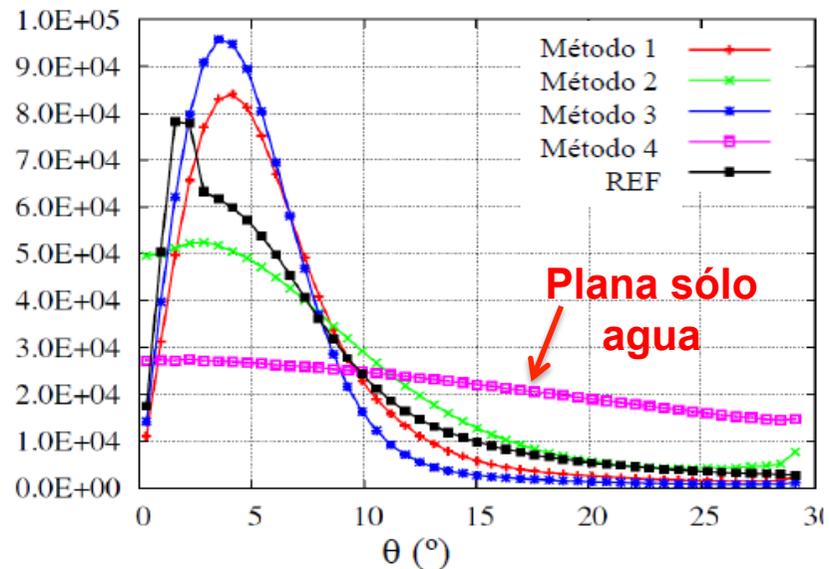
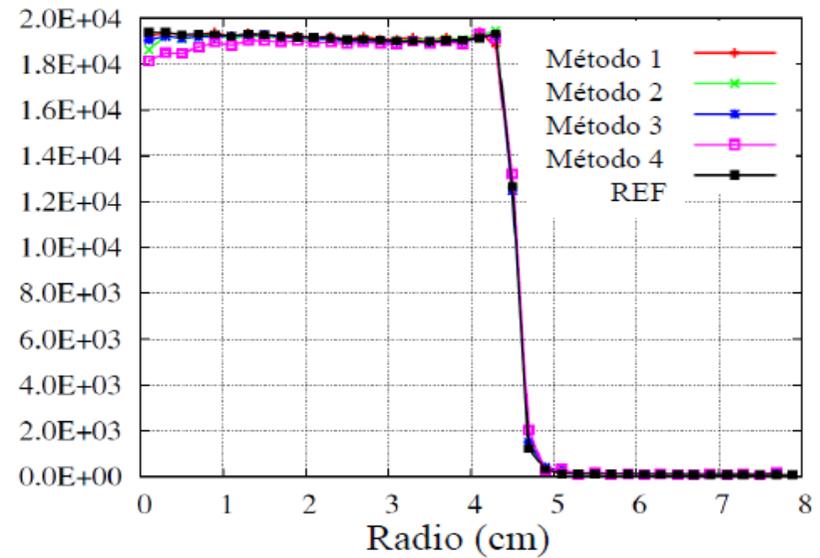
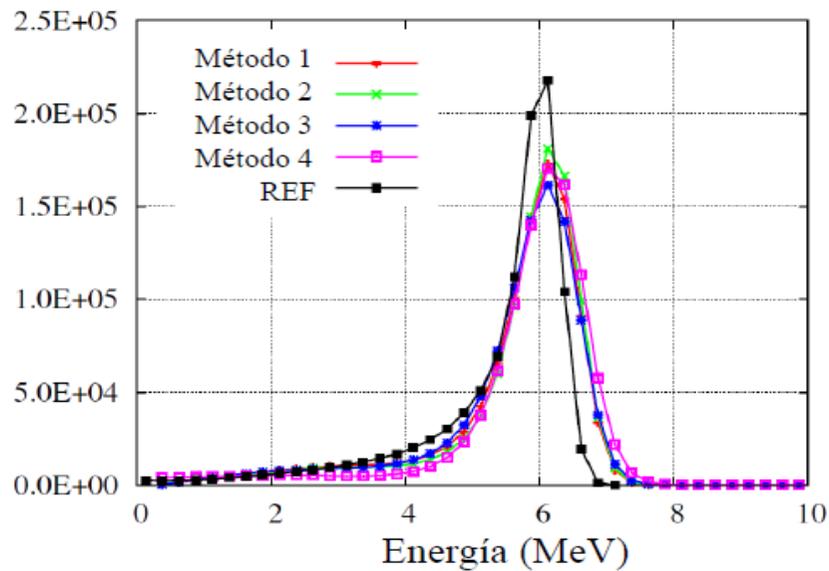


Los fotonos contribuyen a la dosis menos de un 3%

	Distribución de ángulos inicial	Datos en aire	Datos en agua	Ajuste 4-D
Método 1	Puntual	Sí	Sí	Sí
Método 2	Plana	Sí	Sí	Sí
Método 3	Puntual	No	Sí	Sí
Método 4	Plana	No	Sí	Sí
Método 5	Puntual	No	Sí	No, sólo en energía
Método 6	Plana	No	Sí	No, sólo en energía

PS reconstruido vs PS de referencia

6 MeV, aplicador 100 cm de longitud



1. Comparación de perfiles

2. Comparación cuantitativa

✓ Criterio de aceptación: **diferencia de dosis**

✓ Criterio de aceptación: **DTA** (Distance To Agreement)

Criterio Gamma

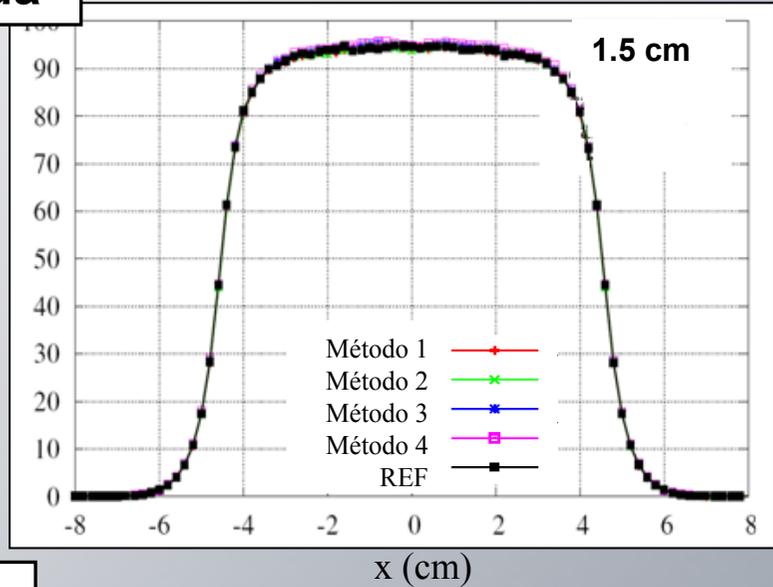
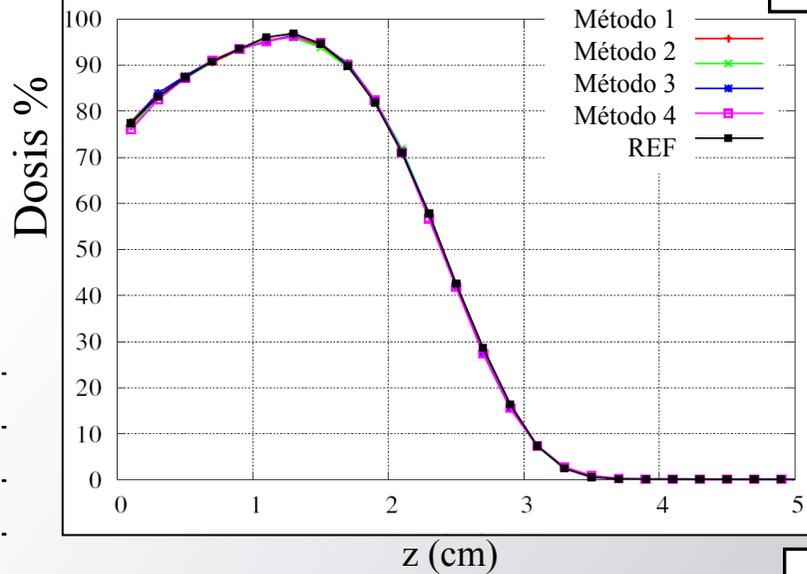
$\gamma \leq 1$ la dosis compara adecuadamente con la referencia

$\gamma > 1$ la dosis evaluada no es equivalente a la de referencia

Tolerancia: **3% y 3 mm**. Se da por buena la dosimetría cuando el 95% de los puntos superan este criterio

Comparación de dosis: medios homogéneos

Agua



3% 3 mm

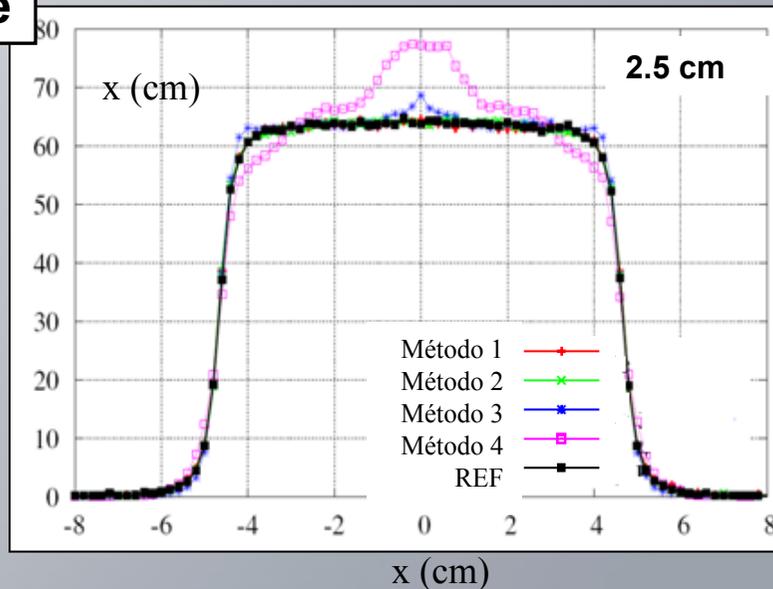
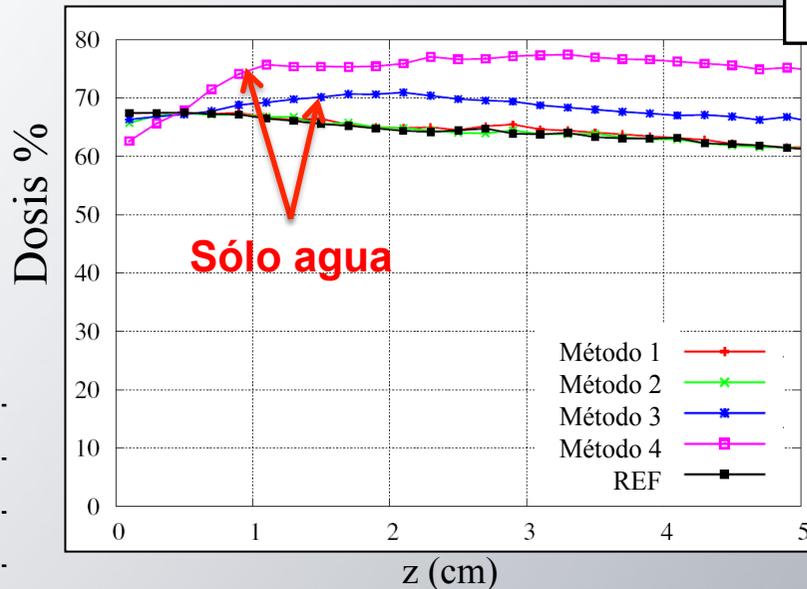
Met. 1 100

Met. 2 100

Met. 3 100

Met. 4 100

Aire



3% 3 mm

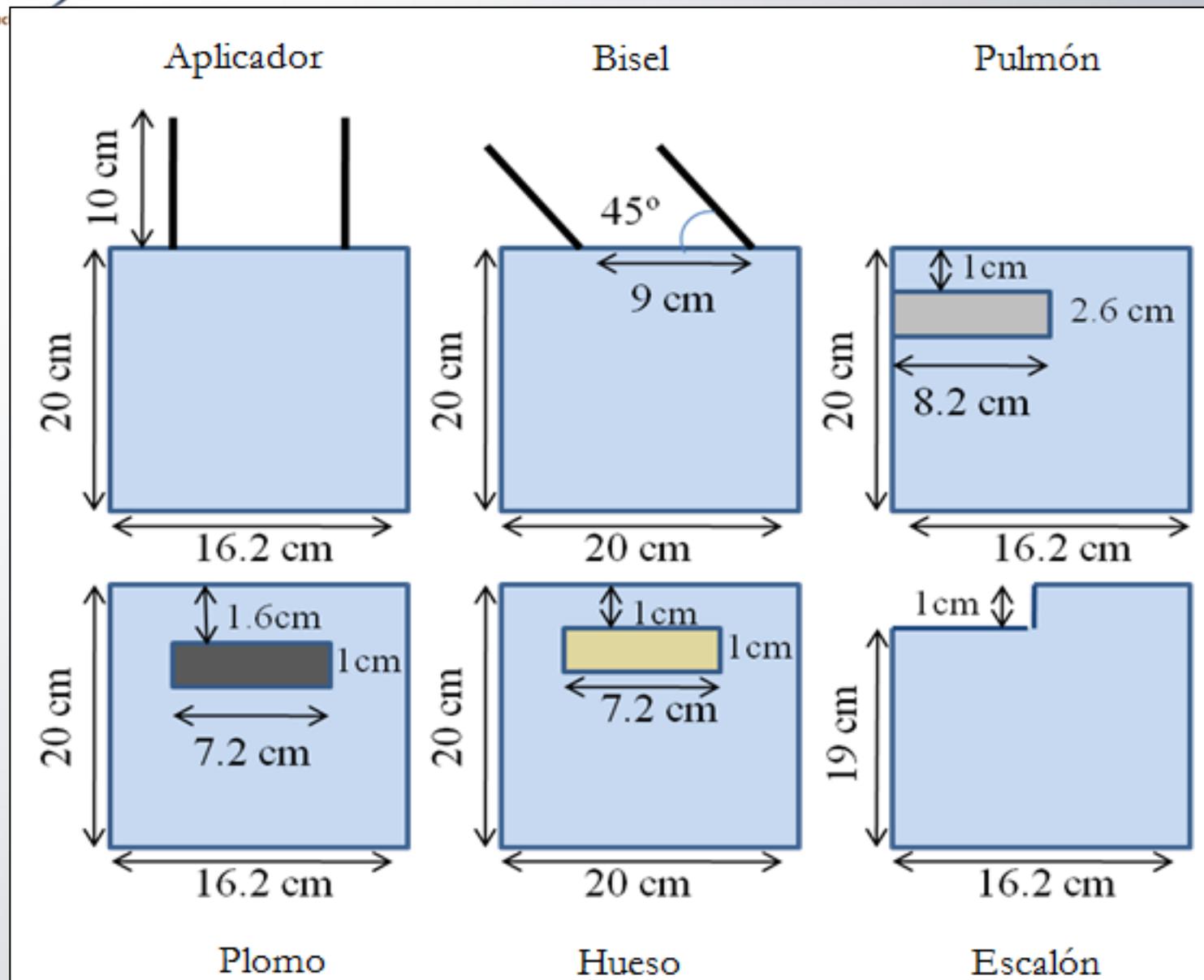
Met. 1 100

Met. 2 100

Met. 3 76.4

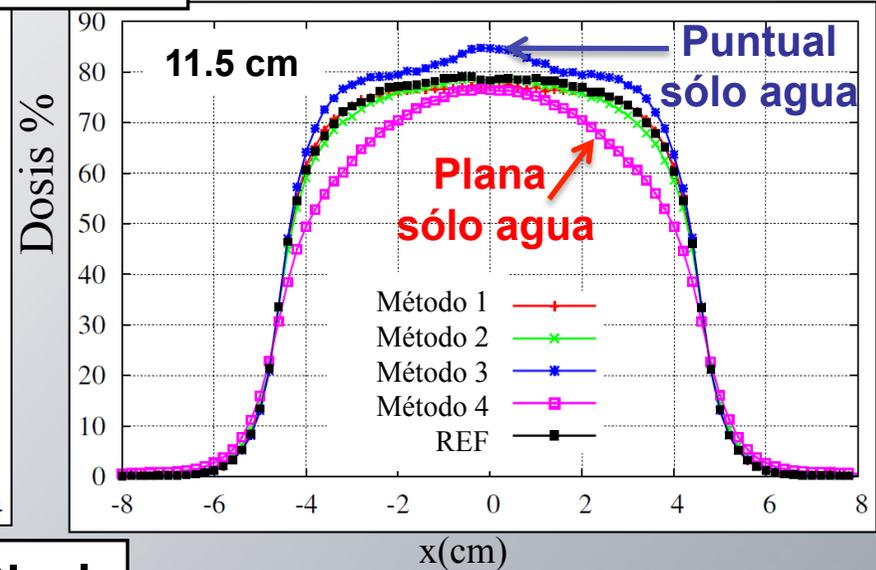
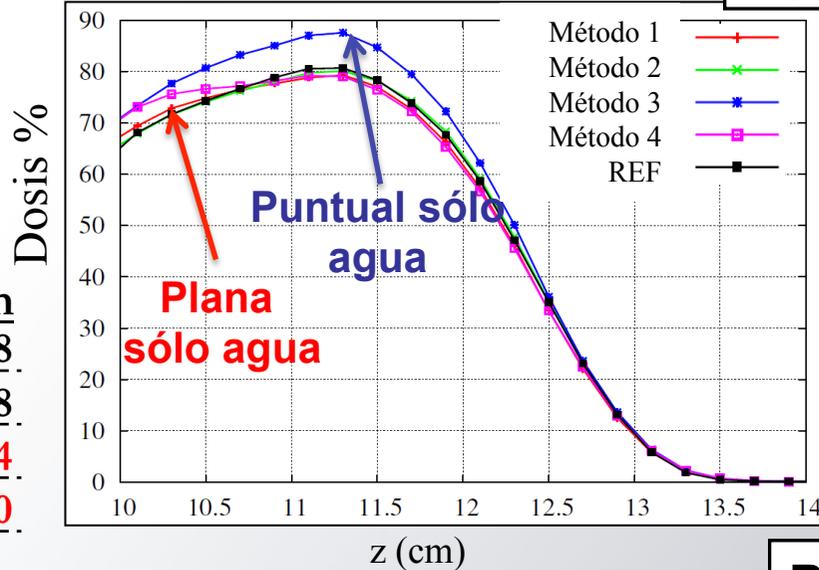
Met. 4 28.9

Casos prueba empleados para la validación



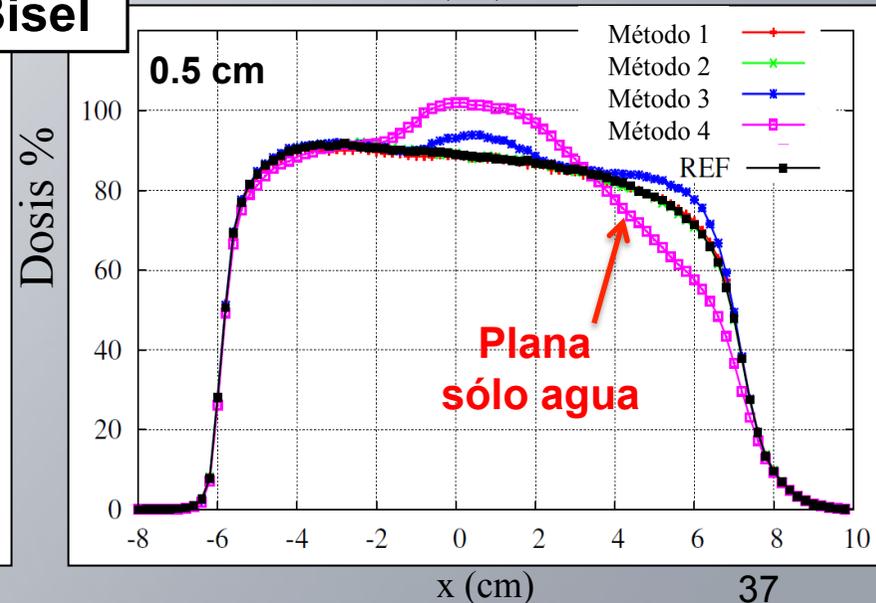
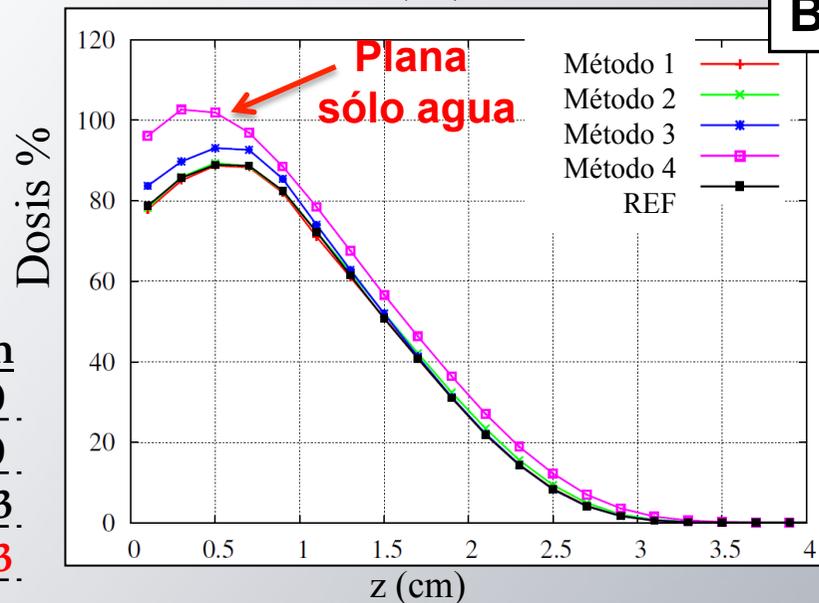
Comparación de dosis: heterogeneidades

Aplicador



3% 3 mm
 Met. 1 99.8
 Met. 2 99.8
 Met. 3 88.4
 Met. 4 53.0

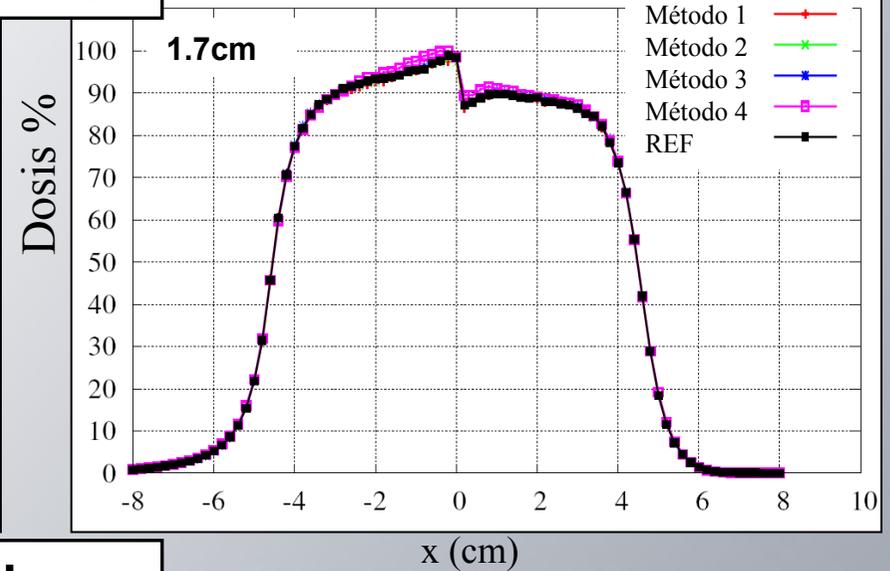
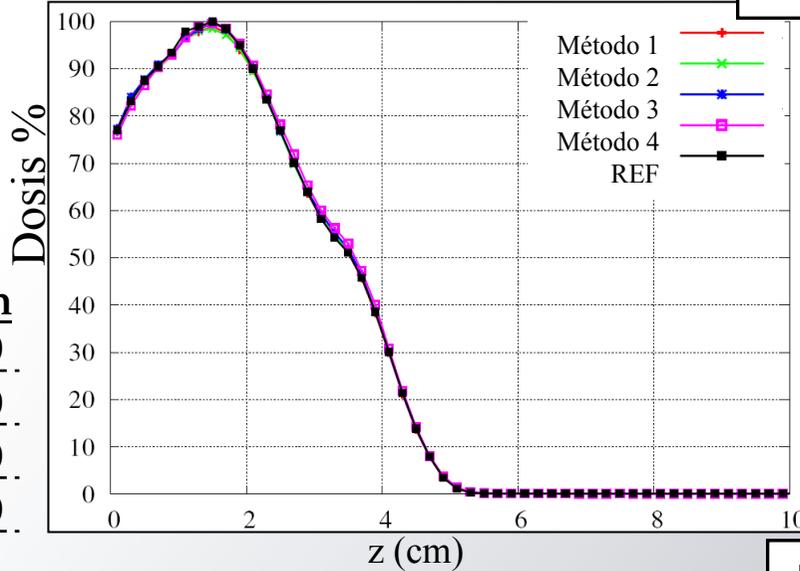
Bisel



3% 3 mm
 Met. 1 100
 Met. 2 100
 Met. 3 97.3
 Met. 4 72.3

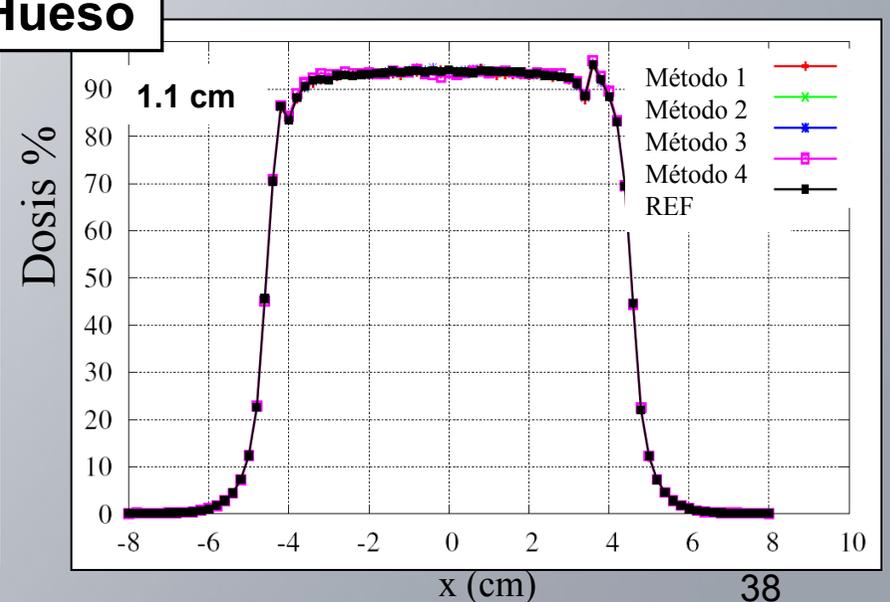
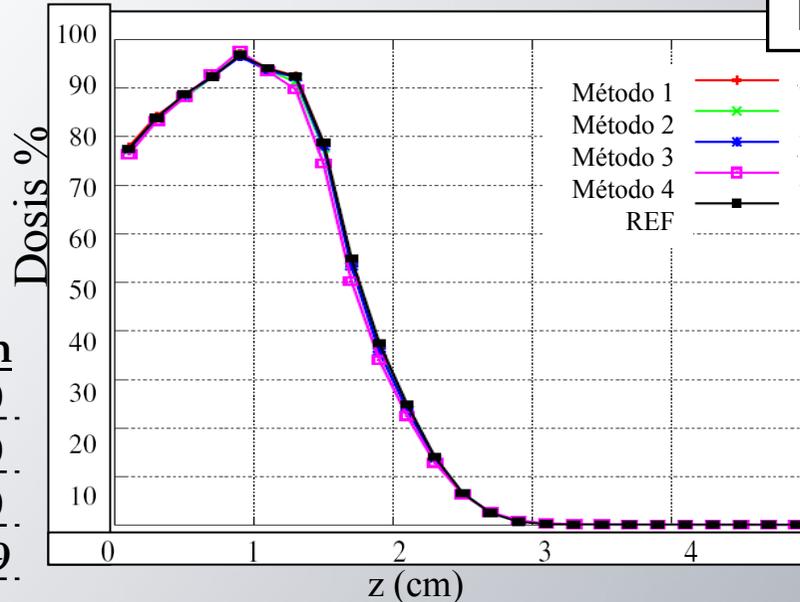
Comparación de dosis: heterogeneidades

Pulmón



3% 3 mm
 Met. 1 100
 Met. 2 100
 Met. 3 100
 Met. 4 100

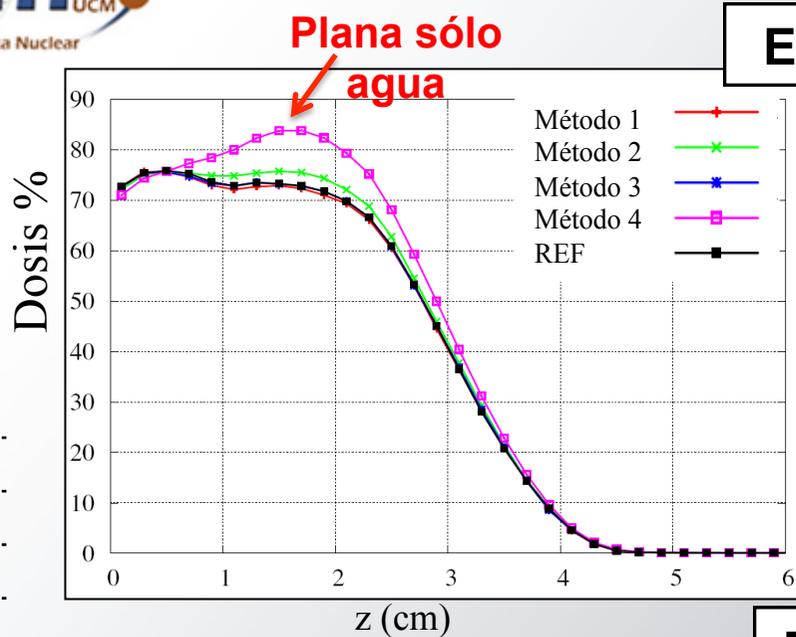
Hueso



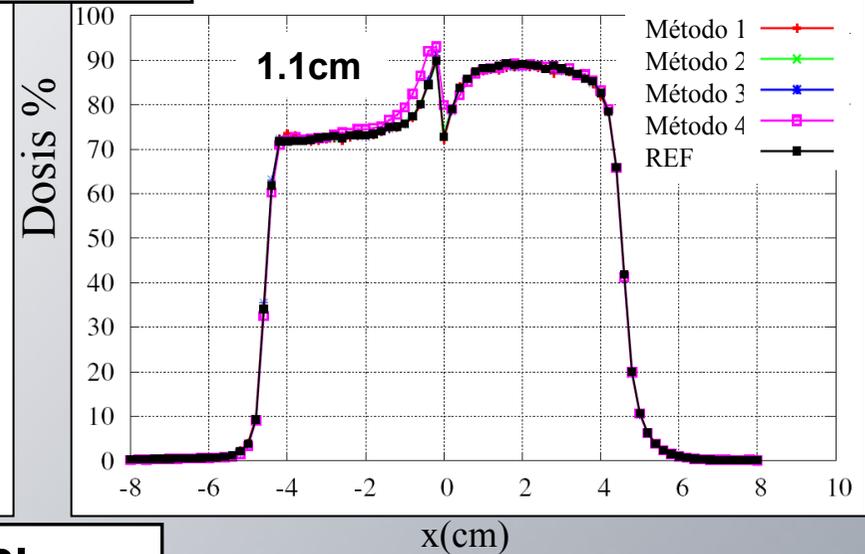
3% 3 mm
 Met. 1 100
 Met. 2 100
 Met. 3 100
 Met. 4 99.9

Comparación de dosis: heterogeneidades

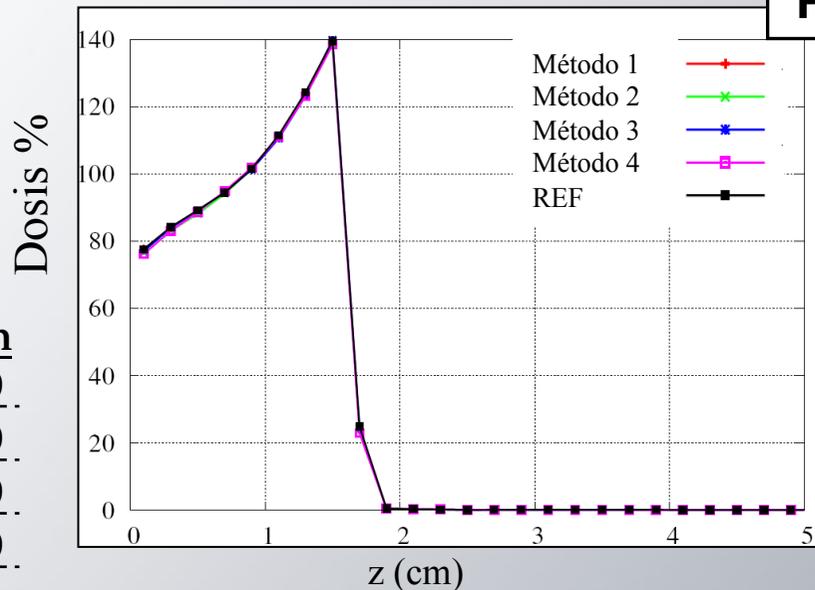
3% 3 mm
 Met. 1 100
 Met. 2 100
 Met. 3 100
 Met. 4 **90.1**



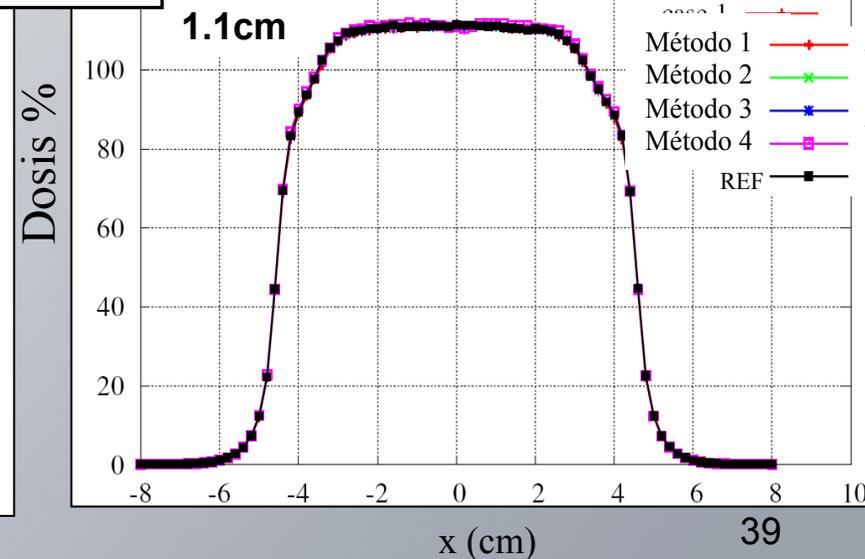
Escalón



3% 3 mm
 Met. 1 100
 Met. 2 100
 Met. 3 100
 Met. 4 100



Plomo



Evaluación de resultados

Distribuciones angulares analíticas

Distribuciones angulares planas

Optimización sólo en E

	Tol.	Agua y Aire Met. 1	Met. 2	Agua Met. 3	Met. 4	Met. 5	Met. 6
Agua	2% 2 mm	100.0	100.0	100	99.9	97.7	76.2
	3% 3 mm	100.0	100.0	100	100.0	99.8	95.1
Aire	2% 2 mm	97.8	99.5	40.7	14.0	65.4	13.9
	3% 3 mm	100.0	100.0	76.4	28.9	73.5	21.6
Aplicador	2% 2 mm	90.8	87.8	57.8	24.7	71.6	22.7
	3% 3 mm	99.8	99.8	88.4	53.0	81.3	42.7
Bisel	2% 2 mm	99.2	98.3	80.6	37.2	91.6	50.2
	3% 3 mm	100.0	100.0	97.3	72.3	93.7	64.4
Pulmón	2% 2 mm	100.0	100.0	100.0	99.7	96.5	80.1
	3% 3 mm	100.0	100.0	100.0	100.0	99.9	96.8
Escalón	2% 2 mm	99.5	99.2	99.8	87.5	96.1	81
	3% 3 mm	100.0	100.0	100.0	90.1	99.6	83.0
Plomo	2% 2 mm	100.0	100.0	100.0	100.0	97.1	90.1
	3% 3 mm	100.0	100.0	100.0	100.0	99.9	97.7
Hueso	2% 2 mm	100.0	100.0	100.0	99.2	97.3	89.2
	3% 3 mm	100.0	100.0	100.0	99.9	99.7	95.9

40

- ✓ Los métodos los que se han empleado datos en agua y aire en el ajuste proporcionan resultados muy satisfactorios.
- ✓ Para los métodos en los que sólo se ha empleado datos en agua sería conveniente utilizar en el ajuste algún dato adicional
- ✓ Si sólo se dispone de datos en agua, entonces se debería partir de una distribución angular inicial semi-realista
- ✓ El ajuste 4D se muestra superior al ajuste solo en energía

1. Motivación
2. Objetivos de la tesis
3. Simulaciones Monte Carlo
4. Algoritmo desarrollado
5. Validación con simulaciones
- 6. Validación con datos de aceleradores clínicos**
7. Conclusiones generales

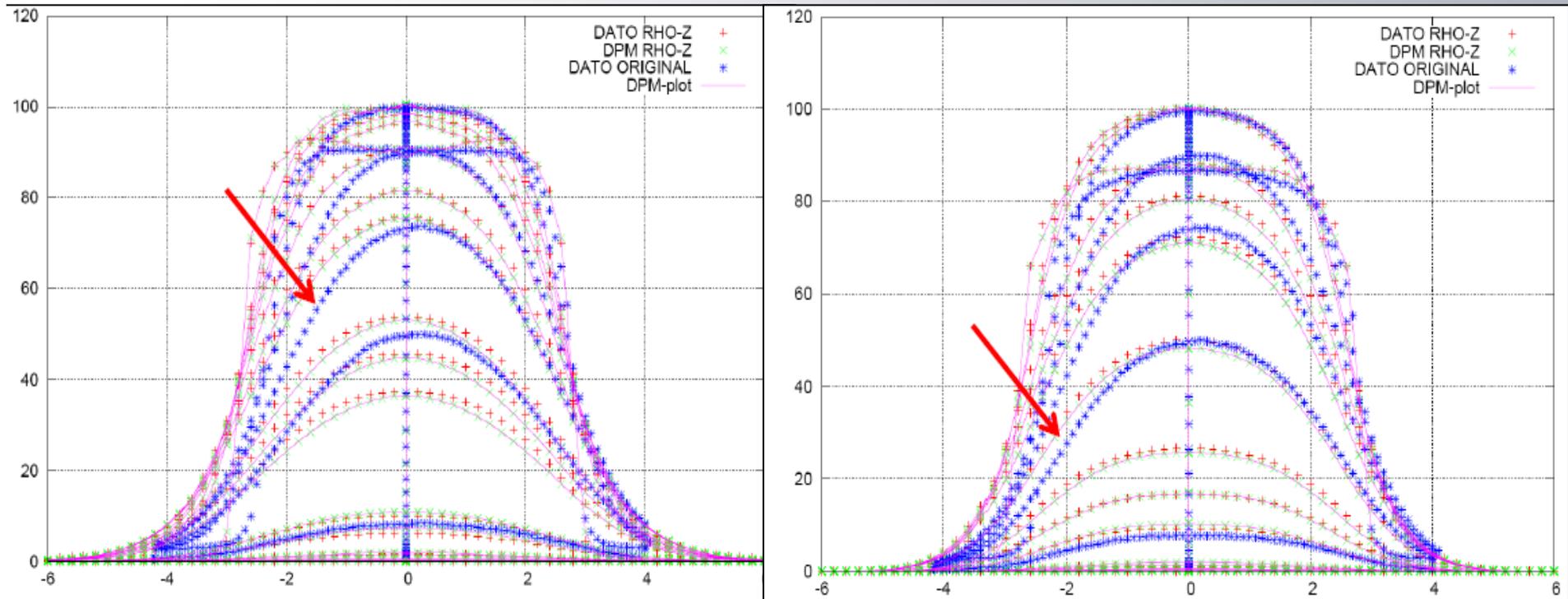
Varian Clinac 21 EX 2100 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA)



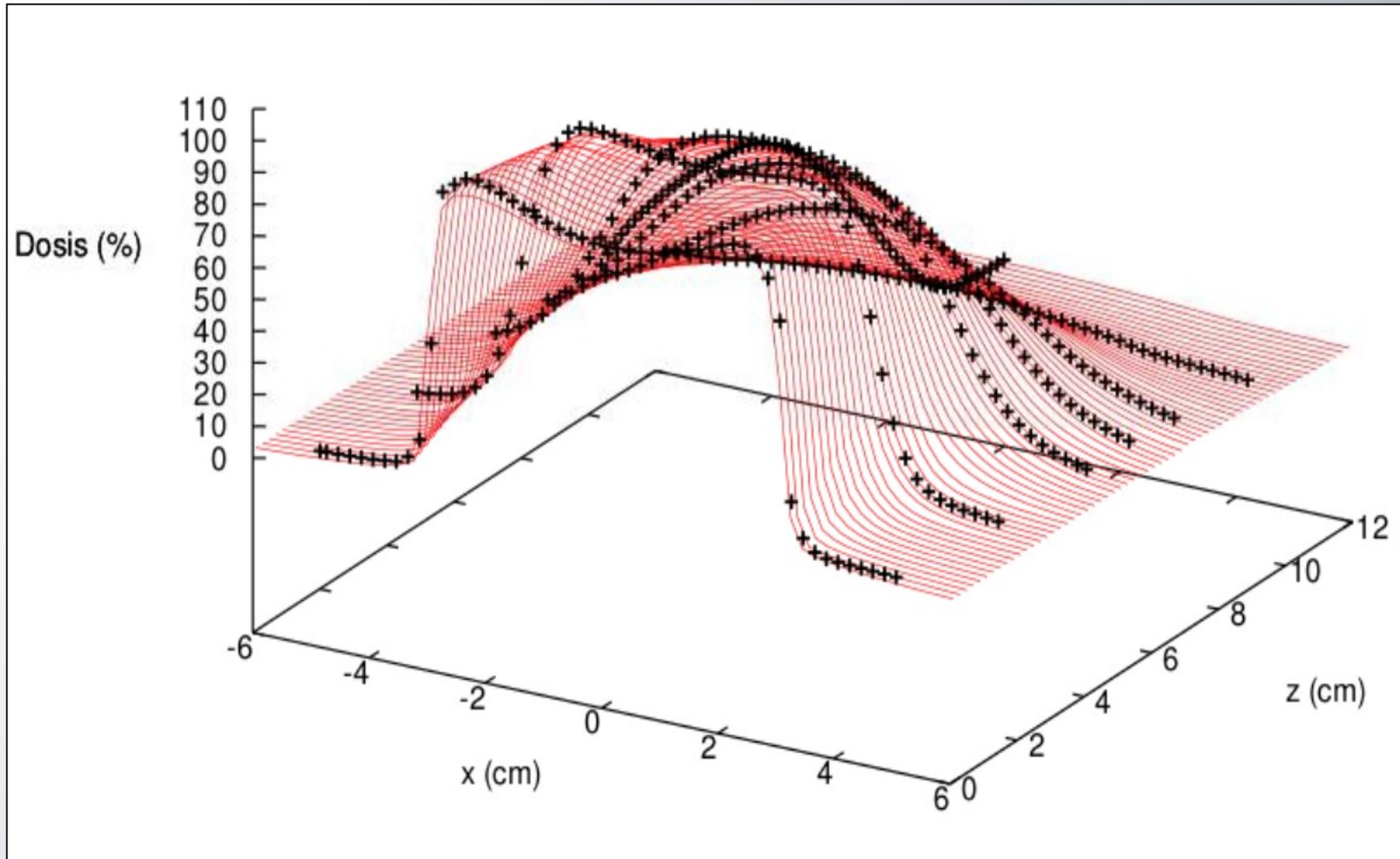
- ✓ Medidas disponibles para validar **Pencil Beam**
- ✓ Haces de electrones de 6, 9, 12, 16 y 20 MeV.
- ✓ Aplicadores de metacrilato (PMMA) con paredes de 0.5 cm de espesor.
- ✓ Diferentes diámetros (4, 6, 7, 8 y 9 cm) y con distintos biseles (0° , 15° , 30° y 45°)

Se han reconstruido los PS de cada una de las combinaciones de dosis medidas, con todas las energías disponibles de electrones y diámetro de aplicador.

1. Centrado de perfiles y corrección de asimetrías

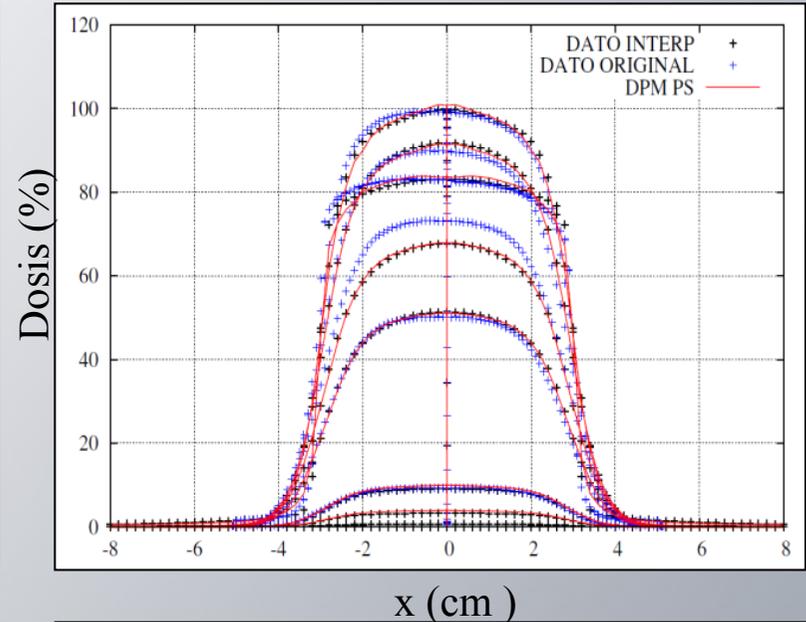
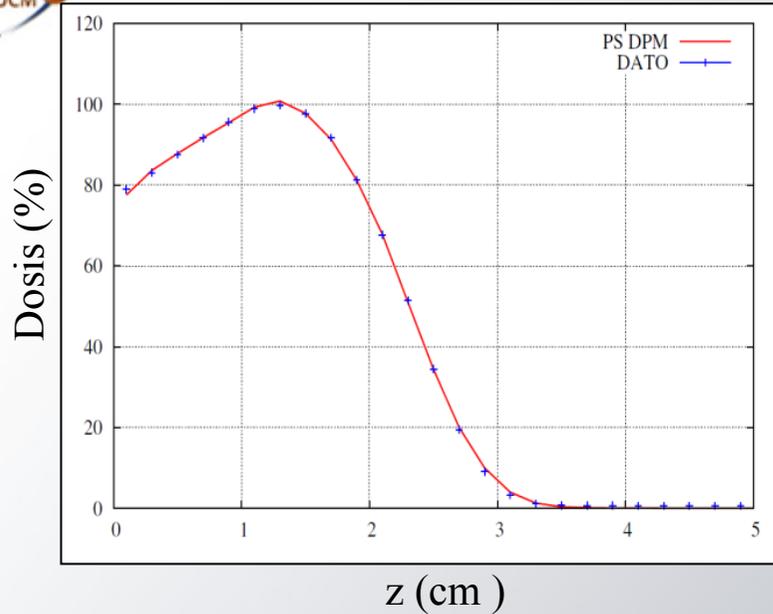


2. Interpolación

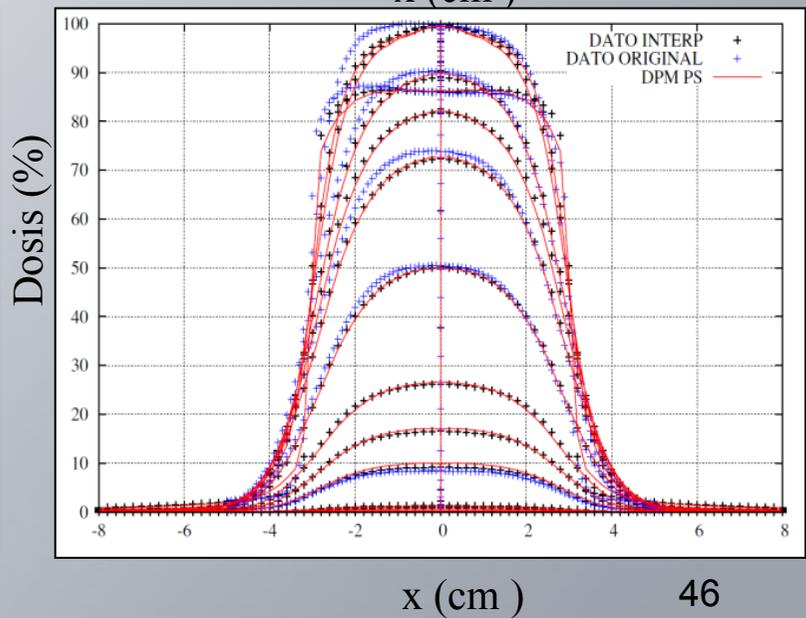
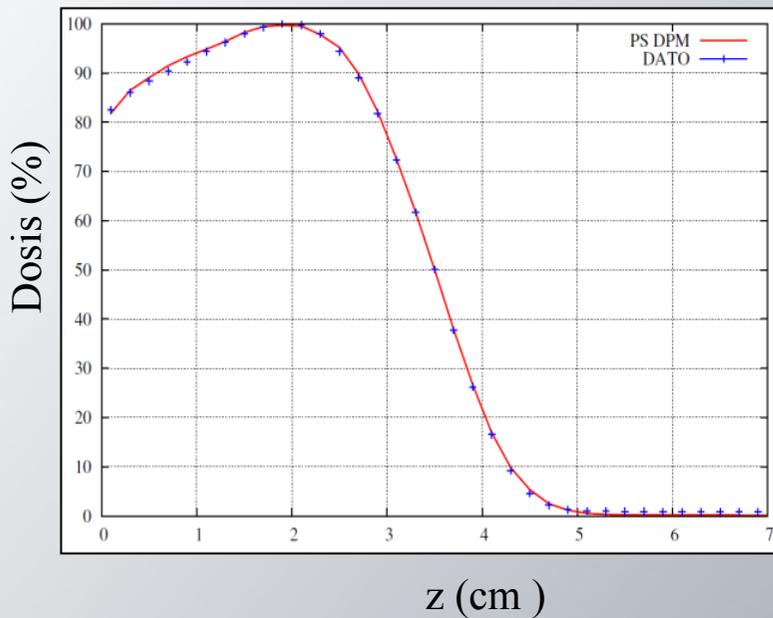


Medidas en medios homogéneos

**6 MeV
6 cm**

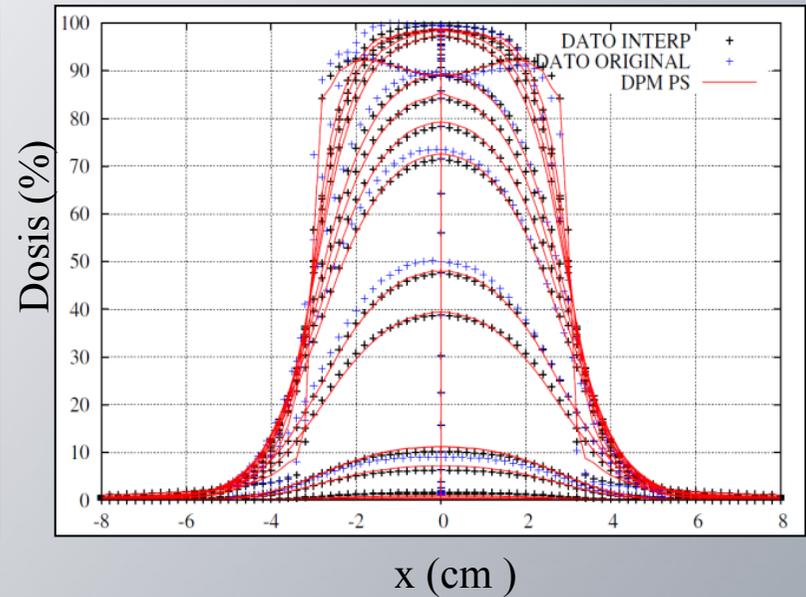
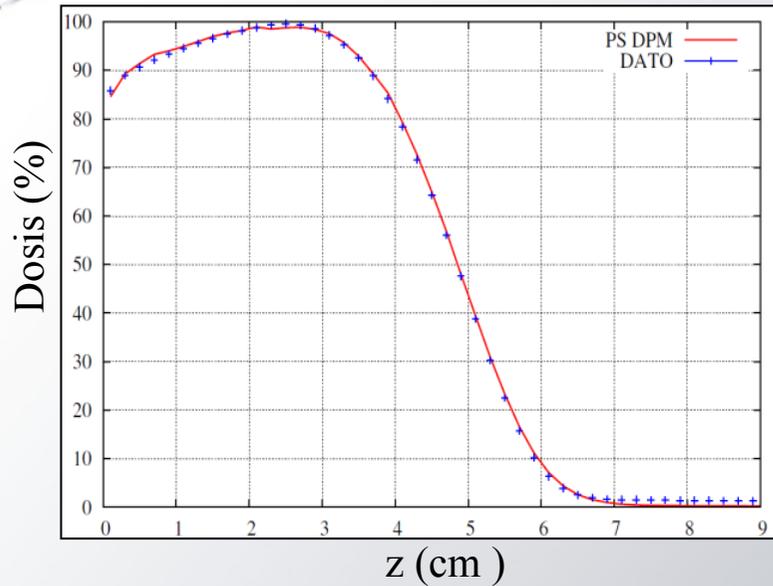


**9 MeV
6cm**

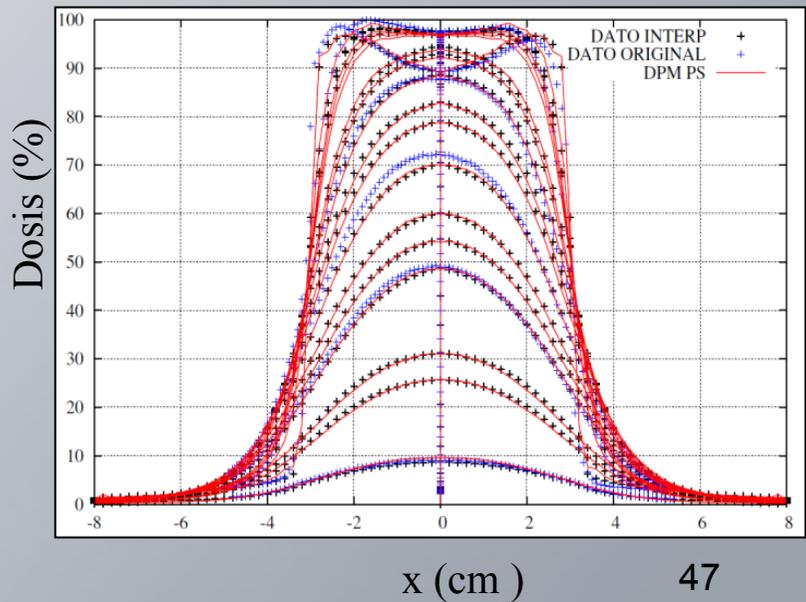
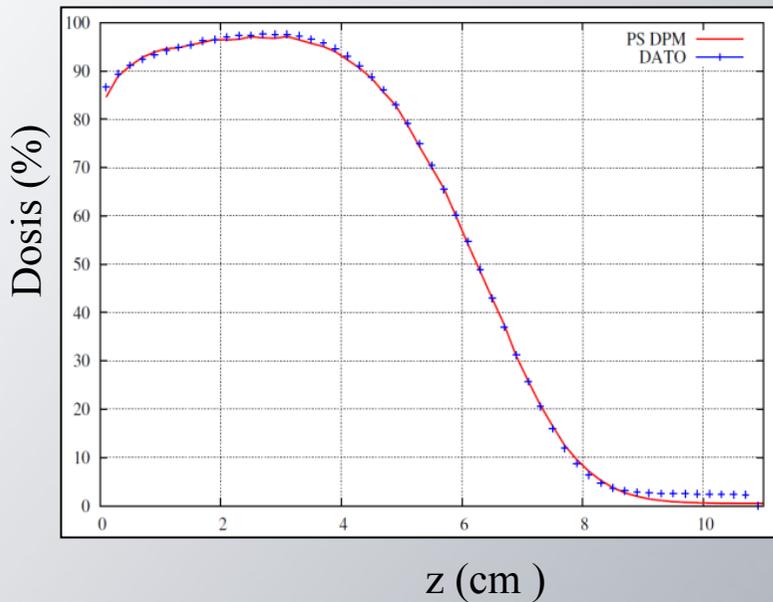


Medidas en medios homogéneos

12 MeV
6 cm



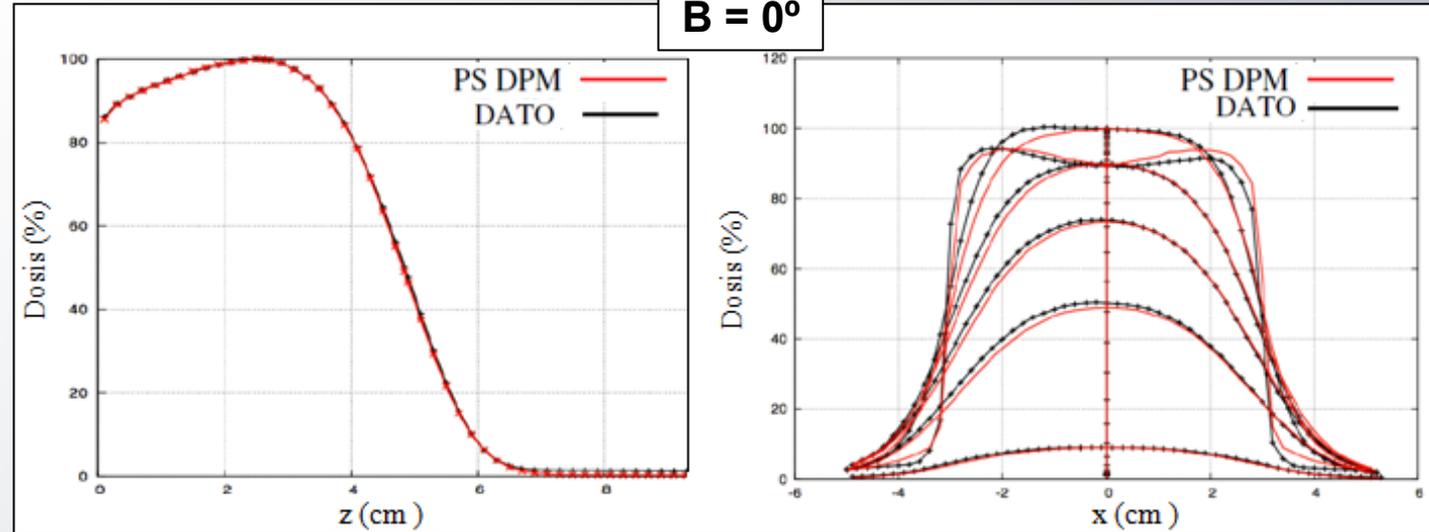
16 MeV
6 cm



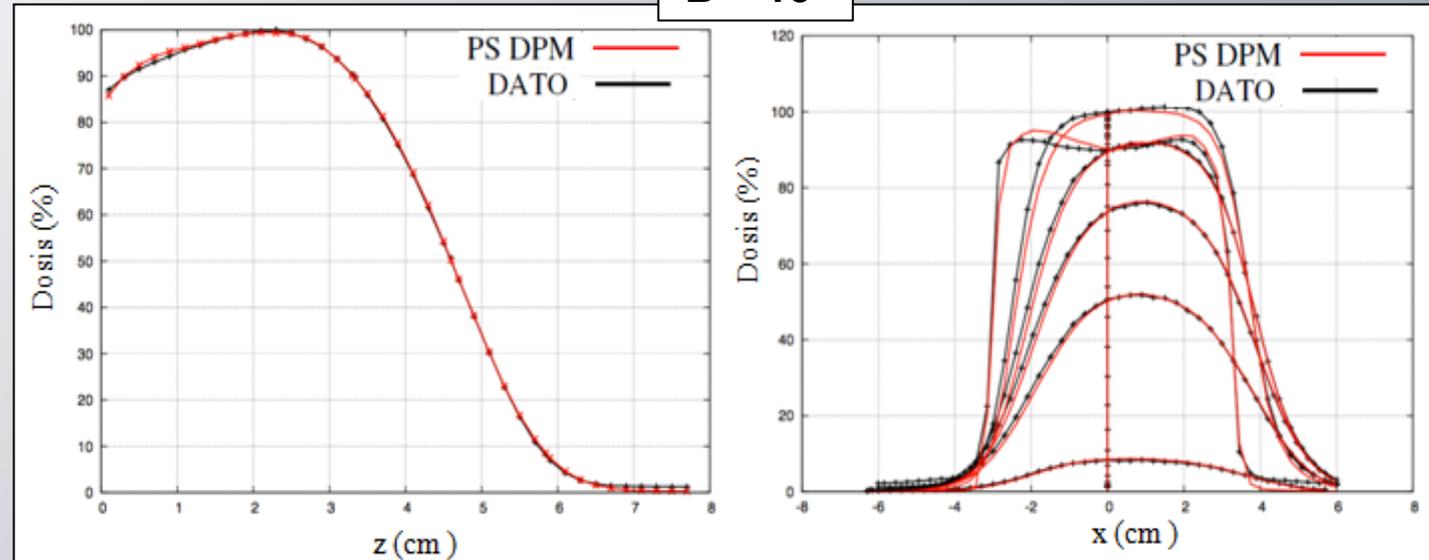
Evaluación de resultados: Biseles

12 MeV, 6 cm

$B = 0^\circ$



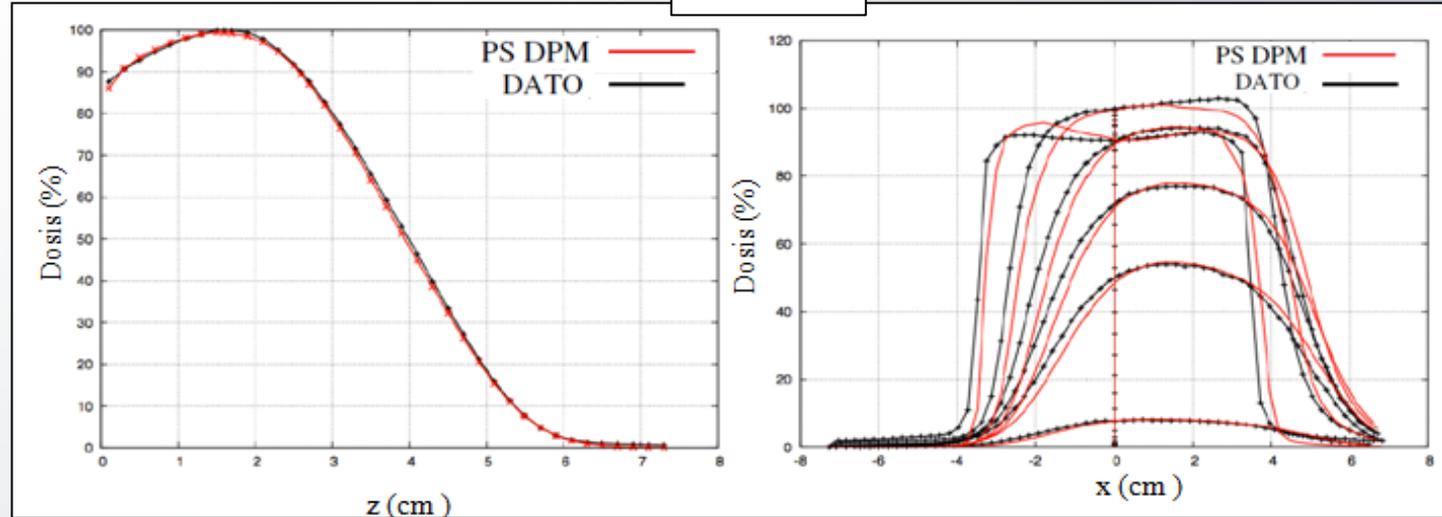
$B = 15^\circ$



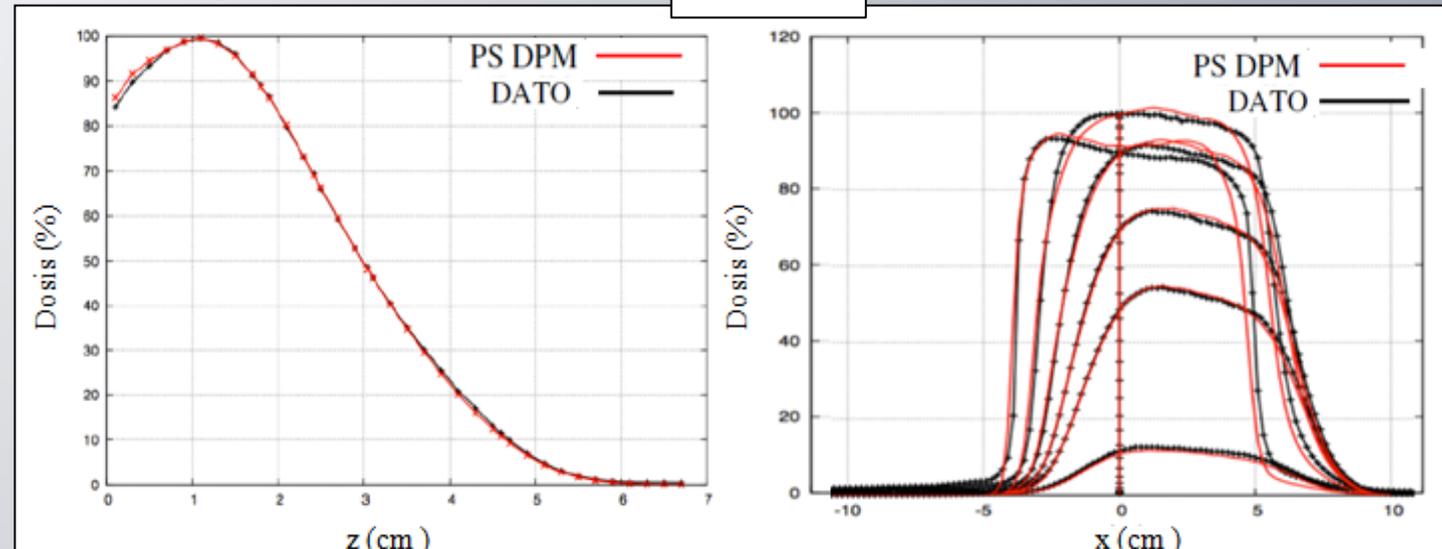
Evaluación de resultados: Biseles

12 MeV, 6 cm

B = 30°

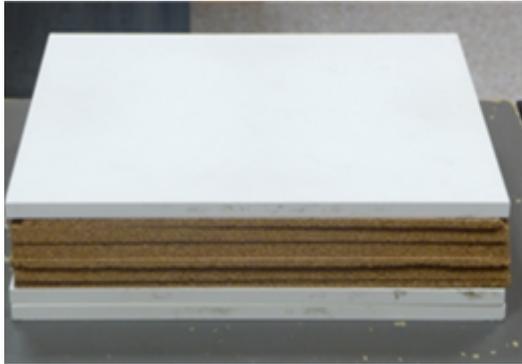


B = 45°



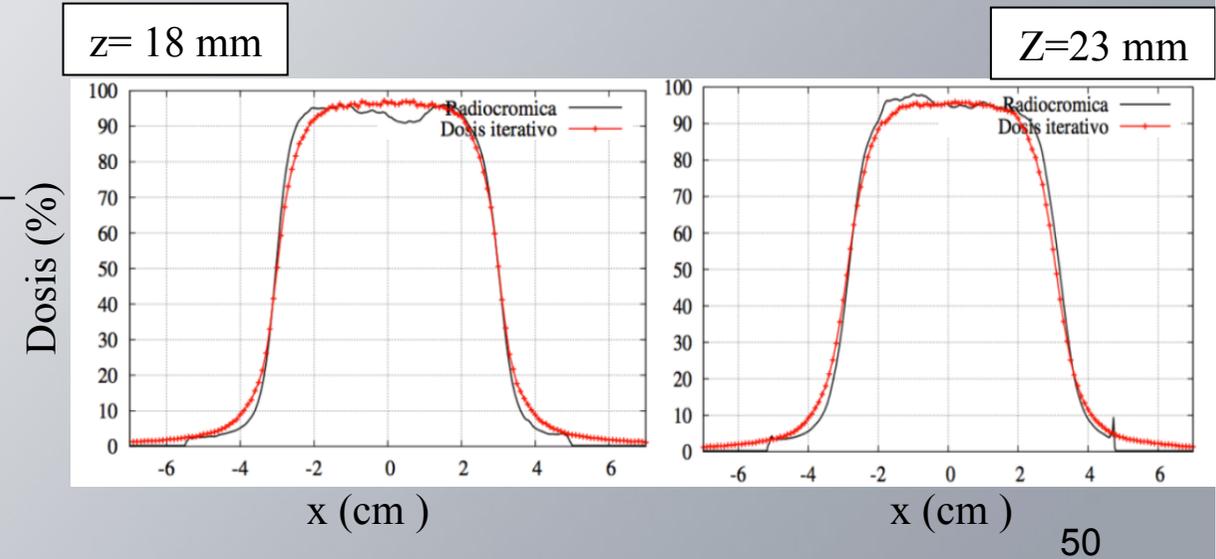
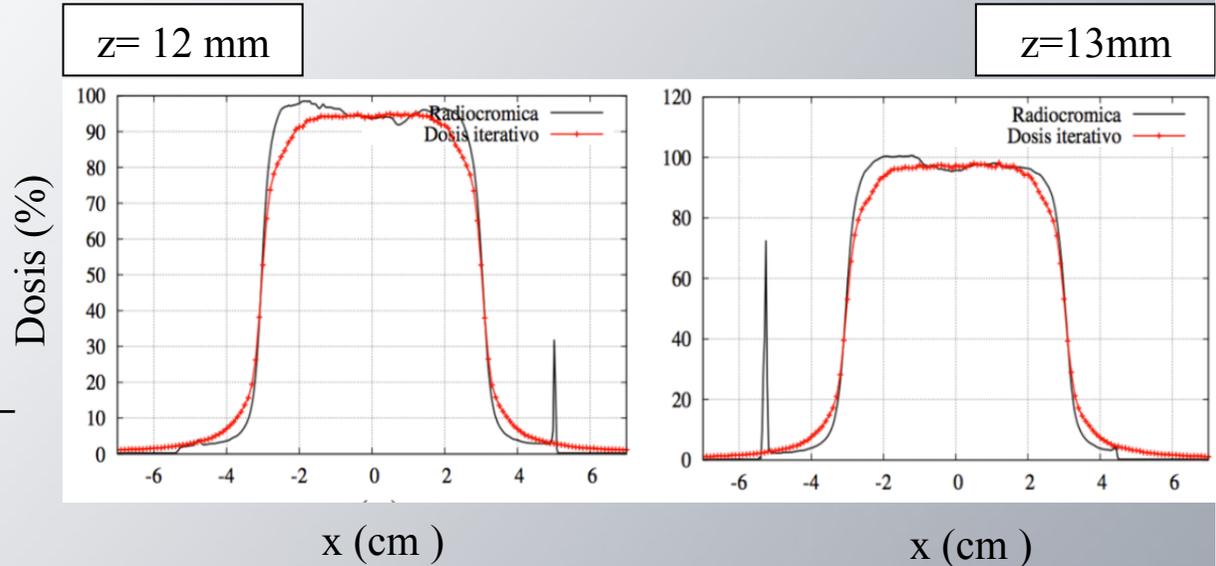
Evaluación de resultados: Heterogeneidades

Maniquí de pared costal

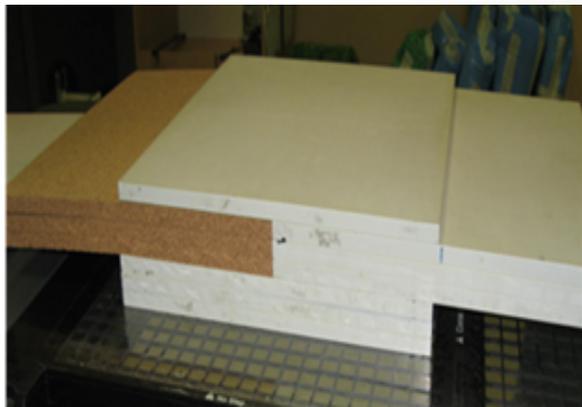


Diám. Aplicador (cm)	6
Energía (MeV)	12
Bisel	0°
Espesor agua sólida (mm)	13
Espesor del Corcho	10
Medidas	Película
Prof. perfiles (mm)	12, 13, 18, 23

z (cm)	3% 3 mm	5% 5 mm
1.2	79.0	96.1
1.3	82.9	95.2
1.8	95.5	99.8
2.3	93.1	99.5

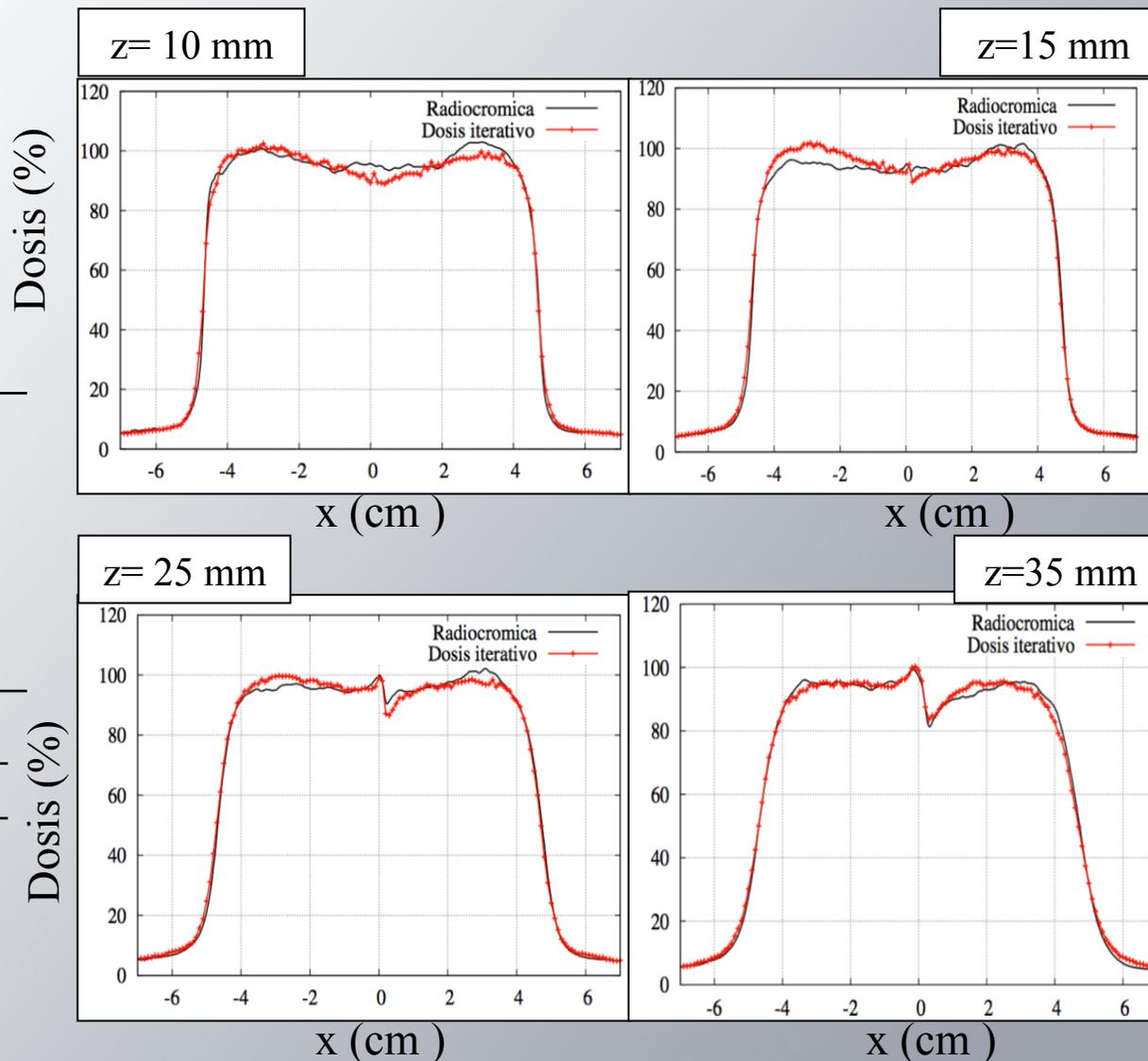


Maniquí de mediastino-pulmón

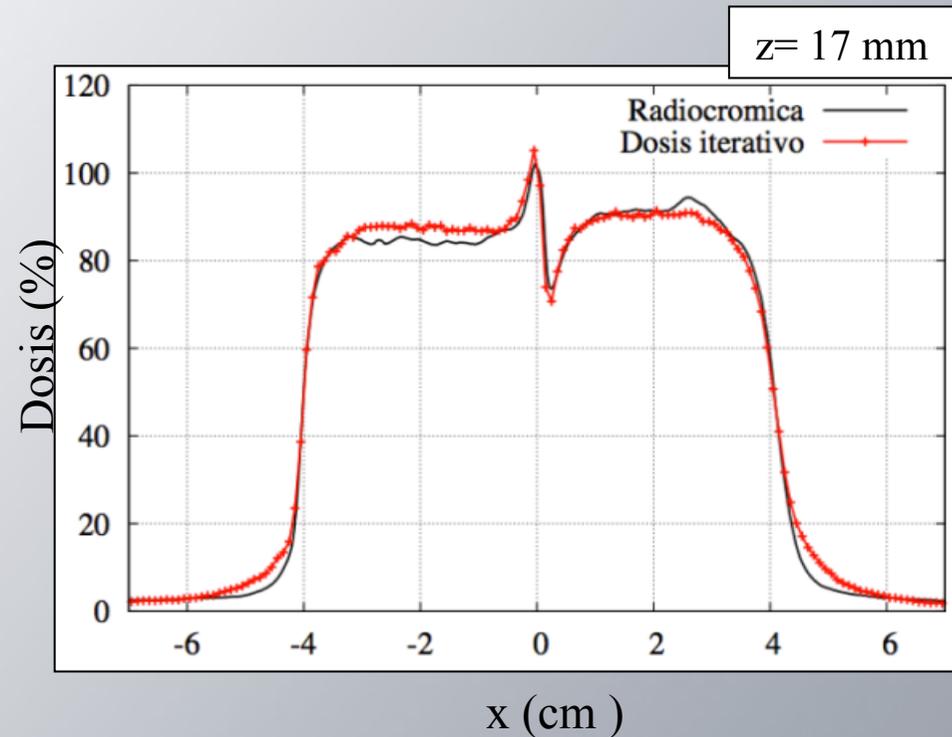
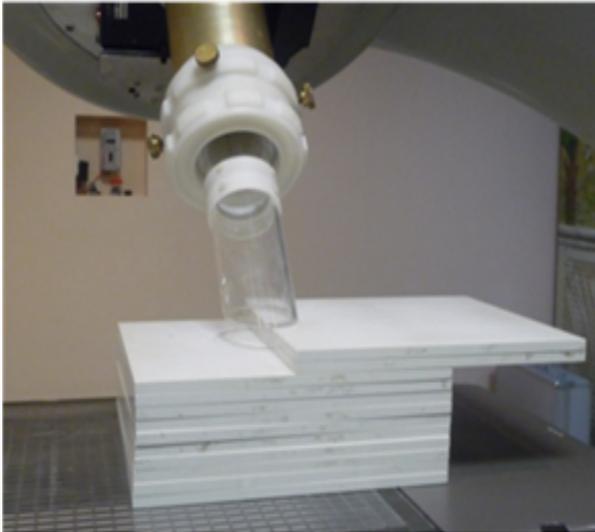


Diám. Aplicador (cm)	9
Energía (MeV)	20
Bisel (°)	0
Agua sólida (mm) 1	10
Corcho	25
Agua sólida (mm) 2	11
Medidas	Película

z (cm)	3% 3 mm	5% 5 mm
1.0	91.0	99.3
1.5	93.5	99.7
2.5	88.5	97.6
3.5	92.9	99.8
3.6	93.4	99.9



Escalón de agua sólida



Diámetro del Aplicador (cm)	8
Energía (MeV)	12
Bisel	0°
Altura del escalón (mm)	10
Medidas	Película
Profundidad de los perfiles (mm)	12,17

z (cm)	3% 3 mm	5% 5 mm
1.7	90.9	99.4

- ✓ Para las **medidas en agua**, se tiene buen acuerdo
- ✓ Una parte de las diferencias entre las dosis simuladas y las medidas hay que atribuir las a **errores en las medidas** tales como asimetrías y descentrados.
- ✓ Dentro de las incertidumbres experimentales hay un acuerdo razonable, con las predicciones de los espacios de fase reconstruidos.
- ✓ En vista de la disponibilidad de la herramienta MC para RIO, **nuevas medidas, más precisas y más detalladas, se están llevando a cabo con el fin de determinar los límites en la precisión del cálculo MC.**
- ✓ Es muy importante establecer un protocolo de medidas mínimas necesarias

1. Motivación
2. Objetivos de la tesis
3. Simulaciones Monte Carlo
4. Descripción del método desarrollado
5. Validación con simulaciones
6. Validación con datos de aceleradores clínicos
- 7. Conclusiones generales**

- ✓ Es posible obtener la información suficiente de los haces de electrones de RIO como para poder hacer planificación MC, a partir de medidas experimentales de dosis en medios homogéneos (agua y aire).
- ✓ Si sólo se dispone de datos en agua, se debería partir de una distribución angular inicial semi-realista.
- ✓ Se ha mostrado este método como alternativa válida a la simulación realista y detallada de cada conjunto linac/aplicador.
- ✓ En esta tesis se ha constatado que la aplicabilidad del método depende considerablemente de la precisión de las medidas.

- ✓ El método tiene el potencial de ser aplicado de forma independiente del tipo de acelerador.
- ✓ Como consecuencia directa de los resultados de esta tesis, se está llevando a cabo un **ambicioso programa para el modelado de PS** de diferentes aceleradores, tanto convencionales, modelos **ELEKTA PRECISE SLI** (Hospital Provincial de Castellón, Castellón) y **Varian 21 EX** (Clínica La Luz, Madrid), como dedicados para RIO, entre los que se incluyen los modelos **Novac7, Novac11, Liac y Mobetron**, a partir de un conjunto de medidas experimentales proporcionados por diferentes centros.
- ✓ **Los espacios de fase han sido incorporados** en la implementación MC que ha llevado a cabo UPM **en radiance®** de forma que puede ser utilizado en la práctica clínica.



Se ha **cumplido el objetivo inicial** de este trabajo que era el desarrollo e implementación de un **algoritmo capaz de reproducir espacios de fase** a partir de medidas experimentales de dosis, para incorporar un sistema de planificación MC en ***radiance***®.

El desarrollo de este algoritmo supone un **avance importante en el campo de la RIO** ya que mejora muchos aspectos de la técnica tal como se venía llevando a cabo con las ventajas de precisión y fiabilidad que una buena planificación MC permite.



Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Ciencias Físicas

Dpto. de Física Atómica, Molecular y Nuclear

Grupo de Física Nuclear



Programa de Doctorado de Física Nuclear

Simulaciones Monte Carlo para Radioterapia Intraoperatoria con haces de electrones

Elena Herranz Muelas

Tesis dirigida por:

Dr. José Manuel Udías Moinelo

Dr. Joaquín López Herraiz

4 de octubre de 2013

58