



**Universidad**  
**Zaragoza**

---

TRABAJO FIN DE GRADO

ESTUDIO DE DOSIS ENTREGADA  
EN TRATAMIENTOS DE  
RADIOTERAPIA INTERNA EN LA  
MAMA

---

Autora:

**Andrea Victoria Rubio Esparcia**

Directoras:

**Gloria Luzón Marco**

**Valentina Zambrano**

Curso 2022-2023

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Física

*Departamento de física teórica*



# Índice

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Técnica de radioterapia intraoperatoria</b>	<b>2</b>
2.1. Generación de fotones: el acelerador lineal . . . . .	2
2.2. Efectos biológicos de la radiación . . . . .	4
<b>3. Dosimetría de la radiación: definiciones y cálculo de dosis</b>	<b>5</b>
3.1. Efectos de la radiación dosis-volumen en los órganos de riesgo . . . . .	9
3.1.1. Efectos en el corazón . . . . .	9
3.1.2. Efectos en los pulmones . . . . .	10
<b>4. Simulaciones de dosis entregada</b>	<b>10</b>
4.1. Geometría . . . . .	11
4.2. Simulaciones . . . . .	13
<b>5. Resultados</b>	<b>14</b>
5.1. Interacción de fotones con los órganos . . . . .	14
5.2. Estudio de la distribución de la dosis respecto a la distancia . . . . .	15
5.3. Estudio de la dosis administrada en IORT . . . . .	17
5.4. Estudio de la dosis en función del tamaño del aplicador . . . . .	18
<b>6. Conclusiones</b>	<b>21</b>
<b>7. Bibliografía</b>	<b>23</b>

# 1. Introducción

La técnica de radioterapia interna conocida como radioterapia intraoperativa (IORT) es una técnica de irradiación que consiste en la entrega de una sola dosis en la periferia del lecho tumoral del volumen de interés, en la misma sesión durante la operación quirúrgica. Esto proporciona un acceso directo al área a irradiar, permitiendo una aplicación precisa con una mínima exposición a los órganos circundantes.

En el caso del cáncer de mama, la IORT presenta varias ventajas: visualización directa del tejido objetivo, asegurando el tratamiento del tejido de alto riesgo y eliminando el riesgo en el tejido marginal; el uso de una sola dosis coordinada con la excisión quirúrgica necesaria reducen la emisión de radiación, lo que favorece el acceso a radioterapia para mujeres en selección para mastectomía, o que no puedan hacer frente a varias semanas de radiación diaria; favorece los perfiles tóxicos; y el tumor se controla mejor gracias a las condiciones microambientales y radiobiológicas.

La IORT requiere de equipamiento especial de radioterapia para tratamientos de entrega de dosis con electrones con energías entre 3 y 12 MeV (IOERT) o rayos X de 50 keV [1]. En ambos casos se trata de una unidad móvil que realiza la irradiación en el mismo quirófano donde se ha llevado a cabo el procedimiento quirúrgico.

A lo largo de este trabajo se realiza un estudio sobre la entrega de dosis en tratamientos de radioterapia interna en la mama utilizando fotones de baja energía, concretamente de 50 keV, con el objetivo de comprender la distribución de la dosis a lo largo del tejido orgánico, tanto en la zona de intervención como en los órganos que rodean a ésta. Al colocarse la fuente de radiación directamente en el interior de la cavidad tumoral, es importante asegurar que en los márgenes de la cavidad se administra la cantidad alta y correcta de dosis, mientras que en el resto de tejidos llega una cantidad de dosis no tóxica.

El objetivo de este trabajo es asegurar y comprender la administración y variación de la dosis. Para lograrlo se han realizado estudios sobre el depósito de dosis en órganos a diferentes distancias de la fuente, y sobre los cambios producidos en la entrega de dosis con la modificación del tamaño del aplicador.

Para la realización del trabajo es necesario comenzar por entender el funcionamiento de la técnica de tratamiento radio-oncológico del cáncer de mama con radioterapia intraoperativa. Así, en la sección 2, se presentan los aspectos físico-técnicos fundamentales de la IORT, abordando los distintos tipos de radiación disponibles, identificando la específica que se busca, explicando el motivo y el método para obtenerla. También se analiza cómo esta radiación interactúa con la materia y los efectos que genera en los tejidos.

Seguidamente, en la sección 3, se definen los conceptos necesarios para el estudio y el cálculo de las diferentes dosis entregadas, junto a los cálculos previos de las dosis que queremos administrar respetando los límites toxicológicos que no debemos sobrepasar a fin de evitar daños en el tejido adyacente.

En la sección 4 se procede a desarrollar la modelización tridimensional de geometrías en las cuales se ejecutarán las simulaciones de partículas. Estas simulaciones servirán como punto de partida para la realización de los diversos estudios planificados. Para su ejecución, se emplea

un software colaborativo creado por el Centro de Astropartículas y Física de Altas Energías de la Universidad de Zaragoza.

Por último, la sección 5 recoge los resultados obtenidos tras las simulaciones realizadas y en ella se analizan la distribución de la dosis frente a la distancia a la fuente, las dosis administradas en un tratamiento convencional y las dosis administradas en un tratamiento con unas propiedades que lo suelen definir como no apto para este tipo de procedimientos. Este último se efectúa con la finalidad de determinar si en realidad debería descartarse para este tipo de procedimiento o no, analizando en profundidad sus características.

El trabajo concluye con la sección 6 donde se recogen las conclusiones finales de todos los estudios realizados.

## 2. Técnica de radioterapia intraoperatoria

La radiación se clasifica en dos categorías principales, radiaciones no ionizantes e ionizantes, dependiendo de su capacidad para ionizar materia (figura 2.1). Las radiaciones no ionizantes, como su nombre indica, no son capaces de ionizar materia, mientras que las ionizantes pueden ionizarla de dos maneras: directa o indirectamente.

La radiación ionizante directa se lleva a cabo por partículas cargadas, como son los electrones, protones, partículas  $\alpha$  e iones pesados.

La radiación ionizante indirecta es causada por partículas neutras: fotones (rayos X y rayos  $\gamma$ ) y neutrones.

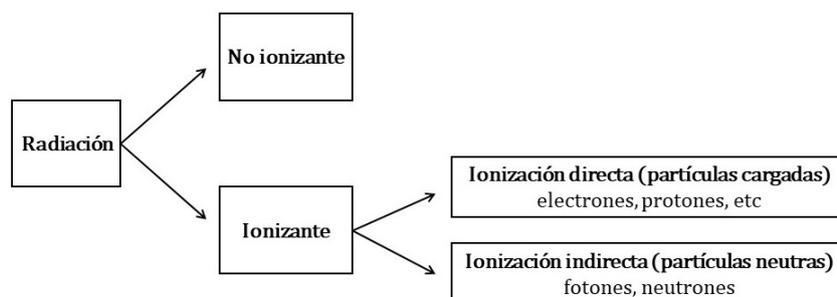


Figura 2.1: Clasificación de los tipos de radiación.

En el caso de la radioterapia se hace uso de la radiación ionizante, ya que el objetivo es que las partículas interactúen con el tejido orgánico del paciente. Existen tratamientos radioterapéuticos tanto con partículas cargadas como neutras, sin embargo, en el caso de la radioterapia intraoperatoria, se utilizan partículas neutras, concretamente fotones, por lo que el tipo de radiación del que se hace uso corresponde a radiación ionizante indirecta. Veremos el por qué de esta elección a lo largo de la sección.

### 2.1. Generación de fotones: el acelerador lineal

En la radioterapia intraoperatoria se utiliza un acelerador lineal especial, conocido como *Intrabeam*, caracterizado por ser móvil, manejable, y de un tamaño mucho menor al de uno pre-

parado para administrar radioterapia externa. Está compuesto por tres partes principales (figura 2.2): la mesa de entorno de trabajo, la parte estativa de pie, y el tubo de rayos X. La mesa de trabajo es donde se encuentran las herramientas informáticas para calibrar y controlar el tratamiento, con el objetivo de personalizar el procedimiento lo máximo posible tras la intervención quirúrgica. La parte estativa está compuesta por el soporte móvil y el brazo robótico. Ambas partes permiten acondicionar la posición del equipo adecuadamente hasta llegar al lecho tumoral del paciente. Por último, el tubo de rayos X, responsable del funcionamiento del acelerador, está dividido en tres secciones: sección generadora, sección aceleradora y sección deflectora.

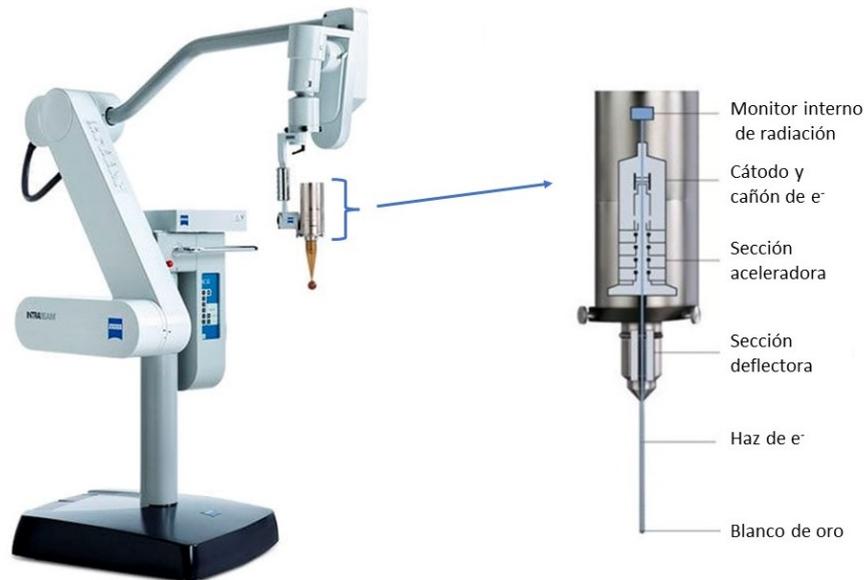


Figura 2.2: Equipo de radioterapia intraoperativa de mama: soporte móvil y brazo robótico con ampliación del tubo de rayos X indicando sus componentes [2].

La sección generadora está formada por el cañón de electrones, el modulador, y el generador de potencia. El cañón de electrones es un tubo de rayos X donde se hallan el cátodo, el filamento responsable de la emisión termoiónica<sup>1</sup>, y el ánodo. El modulador suministra simultáneamente pulsos de tensión al cañón de electrones y al generador de potencia. Se encarga de distribuir y controlar la potencia eléctrica a todas las áreas.

En la sección aceleradora se inyectan los electrones generados en el cañón de electrones y las ondas provenientes de la guía de ondas, la cual permite acelerar los electrones en un espacio reducido utilizando un campo eléctrico alternante y unas cavidades aceleradoras en cuyo interior los electrones experimentan campos eléctricos, mientras que los que se encuentran fuera de estas, transitando de una a otra, no experimentan ningún campo eléctrico. Esto permite que mientras el electrón transita entre cavidades se pueda invertir la fase de la siguiente cavidad, ocasionando de nuevo la aceleración en dicho electrón. Además, el campo eléctrico también se encarga de agrupar los electrones en paquetes monoenergéticos evitando las desviaciones del haz de electrones durante la aceleración.

La sección deflectora es la encargada de desviar y corregir la trayectoria de los electrones

<sup>1</sup>Emisión de los electrones de las capas más externas de los átomos del filamento debido al calentamiento generado por la corriente que lo atraviesa.

acelerados, causando una precesión del haz de electrones alrededor del eje central. Al final de esta sección se encuentra el blanco de oro contra el que chocarán los electrones produciendo radiación de frenado o *Bremsstrahlung*, provocando una pérdida de energía cinética que se transforma en radiación.

Los rayos X resultantes se emiten en un patrón de radiación esférico. La parte del haz que viaja de vuelta a lo largo del tubo de rayos X en dirección al cátodo se detecta en el monitor de radiación interno (IRM: *Internal Radiation Monitor*), permitiendo captar la dosis de salida en tiempo real. El resultado se muestra en la mesa de entorno de trabajo permitiendo al personal radiofísico conocer la dosis que se está administrando en todo momento.

## 2.2. Efectos biológicos de la radiación

Los rayos X producidos en el acelerador lineal interactúan con el tejido biológico transfiriendo toda su energía (efecto fotoeléctrico, figura 2.3a) o parte (efecto Compton, figura 2.3b) a un electrón, quien ioniza el medio. De esta forma, parte de la energía del fotón es absorbida por el medio, siendo esta la responsable de los efectos biológicos. Al no tener carga ni masa, los fotones tienen un alto poder de penetración, por lo que también tejidos alejados del aplicador pueden verse afectados.

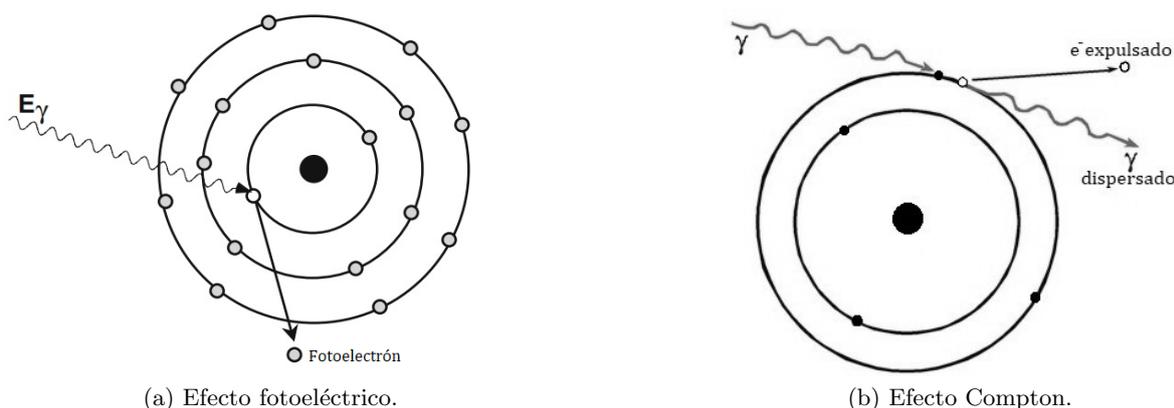


Figura 2.3: Esquemas de las diferentes interacciones principales de fotones de rayos X con la materia. En ambos casos resulta un electrón de igual (a) o menor (b) energía que el fotón incidente.

Cuando exponemos a las células a radiación ionizante aparecen una serie de efectos biológicos que surgen, en la mayoría de los casos, a partir de dañar el ADN; pero existen otros lugares en la célula que al dañarse también pueden provocar la muerte celular. Cuando la radiación ionizante es absorbida en el material biológico, el daño puede ocurrir de dos formas:

- **Acción directa:** La radiación interactúa directamente con el blanco de la célula. Los átomos del blanco se ionizan o excitan mediante interacciones coulombianas, provocando una reacción en cadena de eventos físicos y químicos que eventualmente producirán daño biológico. La acción directa predomina en interacciones de partículas con alto LET<sup>2</sup>.
- **Acción indirecta:** La radiación interactúa con otras moléculas y átomos (principalmente

<sup>2</sup>Siglas en inglés de *Lineal Energy Transfer*; transferencia lineal de energía.

agua) en el interior de la célula para producir radicales libres<sup>3</sup>, que pueden llegar a dañar el blanco crítico de la célula a través de la difusión. Aproximadamente dos tercios del daño biológico provocado por partículas con bajo LET, como los fotones, son debidos a la acción indirecta. Las etapas del proceso son las siguientes:

1. La interacción primaria (efecto fotoeléctrico, efecto Compton) produce un electrón de alta energía.
2. El electrón de alta energía produce radicales libres en el agua al moverse a través del tejido.
3. Los radicales libres producen cambios en el ADN debido a la rotura de enlaces químicos.
4. Los cambios en los enlaces químicos producen los efectos biológicos.

Existen diferentes tipos de respuestas de las células ante la irradiación, desde que no ocurra nada, pasando por la muerte celular, hasta una respuesta adaptativa en la que la célula se vuelve más resistente a la irradiación. Las respuestas más frecuentes son [3]:

- Retraso en la división celular.
- Apoptosis: Muerte celular programada. La célula muere antes de poder dividirse o tras fragmentarse en partes más pequeñas que son absorbidas por las células vecinas.
- Inestabilidad genómica: Fallo reproductivo.
- Efecto Bystander: La célula irradiada emite señales a las células vecinas no irradiadas, induciendo daño genético en ellas. Esto indica que las alteraciones genéticas pueden ocurrir en células que no reciben una exposición directa a radiación, produciendo en éstas diferentes daños de forma indirecta como mutaciones, alteraciones genéticas y apoptosis.

Cada una de estas respuestas posibilita la lesión o erradicación de las células “malignas”, garantizando que al aplicar la radioterapia y dirigirla hacia el tumor, este experimente una reducción o eliminación total, ocasionando un impacto mínimo o nulo en las células más distantes.

### 3. Dosimetría de la radiación: definiciones y cálculo de dosis

Dado que el objetivo de este trabajo es calcular y estudiar la dosis entregada en la zona de intervención quirúrgica; es decir, en la zona alrededor del tumor mamario tras las lumpectomía, así como en el resto de órganos de riesgo, conviene definir algunos conceptos que son necesarios para comprender el cálculo de la dosis.

La dosis en radiología es la medida del campo de radiación y los cambios biológicos. Principalmente sirve para el control de la exposición radiológica de las personas. La dosis absorbida ( $D$ ) se define como energía absorbida por unidad de masa y la unidad que la define son los Gray (Gy), que equivalen a julios por unidad de kilogramo ( $Gy=J \cdot kg^{-1}$ ). A partir de esta definición principal aparecen otros tipos de dosis y parámetros que facilitan los cálculos:

---

<sup>3</sup>Especie molecular capaz de existir independientemente con un electrón desapareado en un orbital atómico.

- Dosis equivalente ( $H$ ): Permite calcular la dosis para diferentes radiaciones ya que provocan diferentes daños biológicos. Para ello hace uso de un factor adimensional, el factor de ponderación de la radiación  $w_R$ , siendo  $H = D \cdot w_R$ . En el caso de los fotones  $w_R$  es 1 para todas las energías. La unidad de la dosis equivalente son los Sievert ( $Sv$ ).
- Dosis efectiva ( $E$ ): No todos los órganos son igualmente sensibles a la radiación, por lo que se define un factor de peso  $w_T$ , también adimensional, asociado a cada tejido  $T$  para tener en cuenta este efecto, por lo que  $E = H \cdot w_T$ , siendo su unidad también los Sievert.
- Supervivencia celular ( $S(D)$ ): Basándose en el modelo lineal cuadrático, es la probabilidad de supervivencia de una célula tras la exposición a una dosis de radiación. Se define como

$$S(D) = e^{\alpha D - \beta D^2}, \quad (3.1)$$

donde  $\alpha$  es una constante que describe la pendiente inicial de la curva de supervivencia celular y  $\beta$  otra constante más pequeña que describe la componente cuadrática de la muerte celular.

Cuando se representa gráficamente la supervivencia celular en escala logarítmica, se obtiene una respuesta cuadrática, como observamos en la figura 3.1. Se aprecia un dominio de la componente  $\alpha$  en la región de dosis bajas, al que le sigue una curvatura creciente según el factor  $\beta$  se vuelve más significativo.

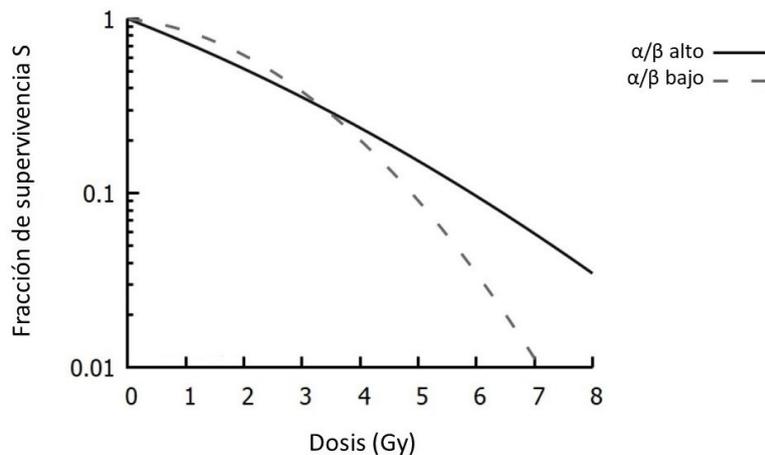


Figura 3.1: Curvas del modelo lineal cuadrático. Respuestas para un factor  $\alpha/\beta$  alto y bajo. Figura adaptada de [4].

- Factor alfa-beta ( $\alpha/\beta$ ): Indica la dosis a la que las componentes del modelo cuadrático lineal son iguales (figura 3.2). Representa el grado de curvatura de la fracción de supervivencia frente a la dosis de la figura 3.1 teniendo por unidades Gy.

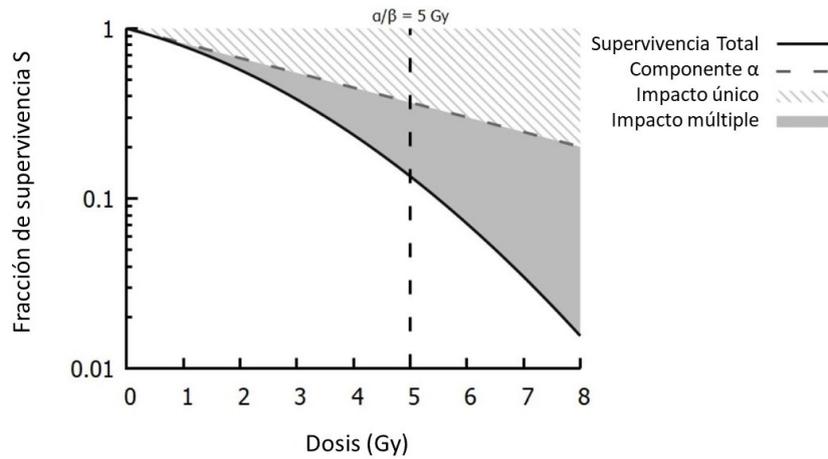


Figura 3.2: Curvas del modelo lineal cuadrático. Separación entre cinéticas de uno y múltiples impactos. Figura adaptada de [4].

Las células que presentan un factor  $\alpha/\beta$  alto se ven sometidas a una tasa relativamente constante de muerte celular según aumenta la dosis, mientras que aquellas con un  $\alpha/\beta$  bajo muestran una curvatura pronunciada, lo que quiere decir que la supervivencia celular decrece con el aumento de la dosis. Esto nos indica que el término  $\alpha$  refleja la muerte celular provocada por eventos de un solo impacto, es decir, daño letal causado por la incidencia de una sola partícula, mientras que el término  $\beta$  representa la muerte celular por impacto múltiple.

Este tipo de respuesta se vuelve particularmente significativa si la dosis se reparte en varias dosis más pequeñas, lo que es conocido como fraccionamiento. Si se le da a las células el suficiente tiempo para recuperarse de la irradiación, el daño subletal de la exposición inicial se verá totalmente reparado y las células responderán como si no hubieran sido previamente irradiadas, repitiendo la parte más pronunciada de la curva, por lo que se necesitará una dosis total mayor, comparada con la necesaria en una única dosis, para conseguir el mismo efecto. Sin embargo, en la radioterapia intraoperatoria, se usa una sola fracción, siendo un tratamiento inmediato tras la lumpectomía. Esto quiere decir que podemos administrar directamente una sola dosis, sin tener que aumentarla para conseguir los resultados deseados y sin dañar a los órganos de riesgo que rodean la zona tumoral.

- Dosis biológica equivalente ( $BED$ ): Ilustra los efectos biológicos observados tras la irradiación [5]. Se basa también en el modelo lineal cuadrático y se mide en Gy. Permite relacionar la dosis absorbida  $D$  con el número de fracciones  $n$  y el factor  $\alpha/\beta$  del tejido tal que

$$BED = n \cdot D \cdot \left( 1 + \frac{D}{\alpha/\beta} \right). \quad (3.2)$$

La dosis prescrita en tratamientos reales para la IORT de mama es de 20 Gy en la superficie del aplicador que se coloca sobre el área de intervención y permite administrar la radiación [6]. Para asegurar que se administra dicha dosis adecuadamente es necesario realizar unos cálculos previos teniendo en cuenta la zona a tratar, los órganos sanos alrededor de esta y sus dosis máximas permitidas. Estas últimas suponen un límite en la entrega de dosis en los órganos

sensibles con el fin de asegurar que no se dañe en exceso el tejido sano.

Cabe destacar que en tratamientos reales se utiliza la variable del tiempo de exposición, siendo la dosis entregada superior cuanto mayor sea éste, pero en nuestro caso la variable de estudio son los eventos, que representan fotones que depositan energía. Sabiendo que dosis es energía entre masa

$$D(Gy) = \frac{E(J)}{M(kg)} \quad (3.3)$$

podemos calcular la dosis que se va a entregar a partir de los eventos registrados en las simulaciones que se lanzarán y el cálculo de la masa de cada volumen sensible, del cual se conoce tanto el volumen como la densidad. En la siguiente tabla (3.1) se recogen a modo de resumen las posiciones definidas (en vista médica) y las masas de cada volumen con el objetivo de otorgar una idea rápida de la zona a estudiar.

Volumen sensible	Posición (mm)	Masa (kg)
Corazón	(0, 0, 0)	0,143
Pulmón Derecho	(-82, 7, -5)	2,224
Pulmón Izquierdo	(82, 5, -5)	2,357
Mama Derecha	(-90, 0, 140)	0,071
Mama Izquierda	(90, 0, 140)	0,064
Aplicador ( $\phi = 35 \text{ mm}$ )	(117.5, 25.5, 155)	0,006

Tabla 3.1: Posición en coordenadas cartesianas y masa de los volúmenes sensibles a estudiar.

Comenzamos por calcular la dosis biológica equivalente, ya que esta tiene en cuenta, tal y como se describe en la ecuación 3.2, el factor  $\alpha/\beta$ , el número de fracciones, siendo  $n = 1$  en nuestro caso y la dosis a entregar, parámetros que afectan a la recepción de la dosis en el volumen sensible.

El Volumen Tumor Macroscópico GTV (*Gross Target Volume*) es la extensión y localización expresa, palpable o visible/demostrable del crecimiento maligno. Se define como CTV (*Clinical Target Volume*) el volumen que contiene la extensión del crecimiento tumoral maligno, es decir, el GTV, incluyendo los márgenes que se utilizan en la cirugía, mientras que se define como PTV (*Planning Target Volume*) el volumen de planeamiento de la dosis, es decir, la región geométrica que asegura que toda la dosis prescrita llega y se absorbe en el CTV y sobre la que se realiza toda la dosimetría ( $GTV < CTV < PTV$ ). Como el PTV es la región de planeamiento que contiene el tumor, en nuestro caso corresponde con la localización del aplicador, en la cual se prescribe una dosis a entregar de 20 Gy en su superficie. El factor  $\alpha/\beta$  definido para el PTV son 4 Gy [1]. Con estos datos ya es posible calcular la BED del PTV

$$BED_{PTV} = 1 \cdot 20 \cdot \left(1 + \frac{20}{4}\right) = 120 \text{ Gy}.$$

Para calcular la BED del resto de órganos es necesario conocer la dosis de tolerancia, siendo esta la dosis máxima estipulada a la que pueden someterse los órganos sanos con el fin de no ser dañados. A día de hoy todavía no se ha establecido un consenso legal a nivel nacional sobre las dosis de tolerancia ni sobre los factores  $\alpha/\beta$  de los órganos de riesgo. Sin embargo, al

contrastar distintos estudios [7], [8], [9] y contactando con la unidad de radiofísica hospitalaria del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCUZ) hemos elegido los valores más convenientes y limitantes que se recogen en la tabla 3.2, junto a las BED correspondientes ya calculadas, utilizando como dosis  $D$  de la ecuación 3.2 la dosis de tolerancia  $D_{tolerancia}$ .

Volumen sensible	Factor $\alpha/\beta$	$D_{tolerancia}$ (Gy)	BED (Gy)
Corazón	2	16,00	144,00
Pulmón Derecho	3	7,00	23,33
Pulmón Izquierdo	3	7,00	23,33
Mama Derecha	3	10,00	43,33
Mama Izquierda	3	10,00	43,33

Tabla 3.2: Factores  $\alpha/\beta$ , dosis de tolerancia y dosis biológica equivalente de los órganos de riesgo.

### 3.1. Efectos de la radiación dosis-volumen en los órganos de riesgo

La radioterapia es un tratamiento efectivo contra el cáncer, pero también está asociada a los riesgos de los efectos secundarios. En particular, la radioterapia puede producir daños a los tejidos orgánicos tanto tempranos como retardados. Aunque la radioterapia intraoperatoria reduce los efectos dañinos en los órganos sanos circundantes a la zona afectada con el cáncer que puedan ser sensibles a la radiación aplicada, conocidos como órganos de riesgo o, con su abreviatura en inglés, OARS (*Organs At Risk*), es importante asegurar que se cumplen los límites toxicológicos con el fin de evitar la aparición de diferentes tipos de patologías en los diferentes tipos de tejidos.

Ciertos órganos son propensos a padecer patologías relacionadas con la radiación con tanta frecuencia que se destacan notablemente en comparación con otros. Esto incluye tanto a las patologías en sí como a los OARS para los que se considera que representan un mayor riesgo.

#### 3.1.1. Efectos en el corazón

Los efectos secundarios agudos en el corazón se manifiestan regularmente como pericarditis<sup>4</sup>, la cual es normalmente temporal pero puede volverse crónica. Aproximadamente el 20 % de los pacientes irradiados desarrolla una pericarditis crónica o constrictiva para la que necesitan pericardiectomía<sup>5</sup> [10].

Por otro lado, los efectos secundarios tardíos son más significantes clínicamente. Los más frecuentes son los siguientes:

- **Cardiopatía isquémica:** Estrechamiento o bloqueo de las arterias coronarias. Existe una mayor mortalidad entre las mujeres con cáncer de mama tratadas con radioterapia a las no tratadas. El riesgo a contraer esta enfermedad se ve severamente reducido al utilizar dosis por debajo de los 30 Gy.

<sup>4</sup>Inflamación del pericardio; membrana delgada y fibrosa con forma de saco que rodea el corazón y se encuentra adherida a él.

<sup>5</sup>Resección quirúrgica, total o parcial, del pericardio.

- Enfermedad valvular: Disfunción de las válvulas cardiacas. Está demostrado que existe un mayor riesgo de contraer una disfunción valvular en los pacientes tratados con radioterapia que en los no tratados. A su vez depende de la dosis de radiación, que aumenta exponencialmente al superar los 30 Gy. Se considera que cerca del 6 al 40 % de los pacientes que reciben radioterapia en la parte central torácica presentan complicaciones valvulares, pero más del 70 % de las personas afectadas permanecen asintomáticas.
- Miocardiopatía: Dificultades en el músculo cardiaco impidiendo el bombeo correcto de sangre. El riesgo de desarrollar esta enfermedad aumenta después de 5 años tras la radioterapia, pero puede progresar décadas después de la terapia, requiriéndose generalmente dosis acumuladas de 40 Gy.

Como vemos, las enfermedades más graves se evitan al mantener la dosis por debajo de los 30 Gy. Se debe tener en cuenta que los pacientes diagnosticados con cáncer suelen someterse a más de un tratamiento, recibiendo dosis en varias sesiones. A pesar de que la IORT se efectúa en una sola sesión, debe existir un margen donde el cáncer pueda volver a aparecer y el paciente necesite radioterapia de nuevo, o que la paciente venga de un tratamiento con radioterapia externa anterior.

### 3.1.2. Efectos en los pulmones

En el caso de los pulmones existe una enfermedad que resalta por encima del resto tras la radioterapia conservativa del cáncer de mama debido a las complicaciones que puede desarrollar. Se trata de la neumonitis por radiación, que aparece entre el 1 y el 5 % de las pacientes irradiadas y se manifiesta dentro de los 10 primeros meses, en un 80 % de los casos, tras la radioterapia. Esta enfermedad causa una inflamación en las vías respiratorias, reduciendo la cantidad de oxígeno que ingresa en el organismo, lo que puede desenlazar en daños permanentes irreparables en los tejidos [11].

Los estudios demuestran que a partir de los 20 Gy la probabilidad de contraer este tipo de neumonía aumenta del 20 % hasta casi el 50 % al llegar a los 30 Gy. Por esta razón el riesgo de esta enfermedad se reduce por debajo de los 20 Gy, dificultando la aparición del daño pulmonar crónico conocido como fibrosis.

## 4. Simulaciones de dosis entregada

Para llevar a cabo el estudio sobre la entrega de dosis en la IORT de mama necesitamos desarrollar un modelo que represente la zona de intervención, siendo en este caso el tumor mamario, así como lo órganos sanos circundantes, es decir, los OARS.

En el tratamiento radio-oncológico conservativo del cáncer de mama se reconocen como OARS los dos pulmones, el corazón y la mama sana. De esta forma implementaremos en nuestro modelo la parte superior del torso recogiendo en ella todos los órganos nombrados.

En el desarrollo del modelo de simulación se hace uso de la herramienta REST (*Rare Event Searches Toolkit*) [12], un software colaborativo desarrollado por investigadores del Centro de

Astropartículas y Física de Altas Energías (CAPA) de la Universidad de Zaragoza que permite realizar la adquisición, simulación y análisis de datos modelizando las geometrías necesarias y estudiando la energía depositada debida a la interacción de partículas. Este software es una expansión del entorno ROOT [13], un software coordinado por el CERN que permite la visualización, almacenamiento y análisis de datos. Añadiendo, además, la herramienta GDML (Geometry Description Markup Language) [14], compatible con ROOT, podremos definir la geometría de los órganos a estudiar.

#### 4.1. Geometría

Es necesario describir cada órgano de forma aproximada a partir de figuras geométricas sencillas que representen el volumen original con la mayor semejanza posible. Las dimensiones seleccionadas para estos órganos se basan en las de una persona promedio, siguiendo los estándares aplicables a pacientes con cáncer de mama que están destinados a someterse a un tratamiento con IORT. En este contexto, la mama izquierda es la escogida en la simulación para albergar el tumor.

- **Cuerpo:** Este volumen alberga en su interior al resto de órganos que vamos a definir. Para su descripción optamos por un elipsoide de ejes  $200 \times 200 \times 160 \text{ mm}^3$  con cortes rectos en ambos laterales para conseguir una mayor afinidad con el torso humano. Se define con un grosor de 2,5 mm y como material se elige el tejido blando general con una densidad  $\rho = 1,03 \text{ g/cm}^3$ .
- **Pulmones:** Localizados en el interior del cuerpo y centrados en éste, se definen como dos elipsoides triaxiales cortados por la parte inferior por otro elipsoide, separados entre ellos por 4 mm. Teniendo en cuenta que el pulmón izquierdo real es más pequeño que el derecho debido al espacio ocupado por el corazón, las medidas escogidas para representar estos volúmenes son, para el pulmón izquierdo  $65 \times 140 \times 85 \text{ mm}^3$  y para el pulmón derecho  $70 \times 150 \times 80 \text{ mm}^3$ . Ambos se definen con un grosor de 30 mm y una densidad  $\rho = 1,04 \text{ g/cm}^3$  debida a que el material del que están formados en la simulación es tejido pulmonar definido por la ICRP (International Commission on Radiological Protection).
- **Corazón:** Situado en el centro del cuerpo entre los dos pulmones, se define como un elipsoide triaxial de ejes  $45 \times 50 \times 37 \text{ mm}^3$ , compuesto por tejido blando definido por la ICRU (International Commission on Radiation Units & Measurements), con un grosor de 7 mm y una densidad  $\rho = 1,00 \text{ g/cm}^3$ .
- **Mamas:** El tejido mamario se encuentra adherido a la superficie exterior del cuerpo, por lo que se definen dos elipsoides de ejes  $75 \times 75 \times 55 \text{ mm}^3$  con cortes rectos en la parte que se encuentra en contacto con el cuerpo. Entre ambas mamas existe una separación de 30 mm respecto a sus extremos, están definidas con un grosor de 1,5 mm y formadas por tejido adiposo de una densidad  $\rho = 0,95 \text{ g/cm}^3$ .
- **Aplicador:** Los aplicadores se desarrollaron para el uso en IORT tras la lumpectomía de mama. Existen diferentes tamaños para una adaptación correcta a cada caso particular, de forma que se consigue minimizar el número de esterilizaciones por aplicador, siendo

100 el máximo número de esterilizaciones permitidas, implicando directamente un mayor número de posibles pacientes a tratar con cada aplicador.

En el tratamiento del cáncer de mama lo más común es el uso de aplicadores esféricos que permitan la aplicación de una cantidad alta de dosis, como son los 20 Gy prescritos, con una rápida caída de dosis según nos alejamos del volumen a tratar. Para ello se utiliza la fuente de rayos X “Intrabeam” donde el aplicador se conecta de tal forma que en el centro de la cavidad esférica de éste se encuentra la punta de oro que actúa como blanco del haz de electrones, los cuales al chocar con éste sufren una gran atenuación depositando la mayor parte de la dosis en el tejido más cercano. El aplicador se introduce en el interior de la cavidad creada por la extirpación del tumor, tal como se refleja en la figura 4.1, de forma que permite la aplicación directa sobre el tejido que pueda quedar “enfermo”.

Los aplicadores están compuestos por materiales acrílicos plásticos, por lo que elegimos como material referente el polietileno con una densidad  $\rho = 0,94 \text{ g/cm}^3$ . Su tamaño puede variar desde los 25 mm de diámetro hasta los 50 mm en incrementos de 5 mm.

Para elegir la posición del aplicador en el interior de la mama nos regimos por los casos de mayor frecuencia, donde el tumor se encuentra en el cuadrante superior-externo de la mama izquierda. Siguiendo el mismo criterio escogemos realizar el estudio para un aplicador esférico de 35 mm de diámetro.

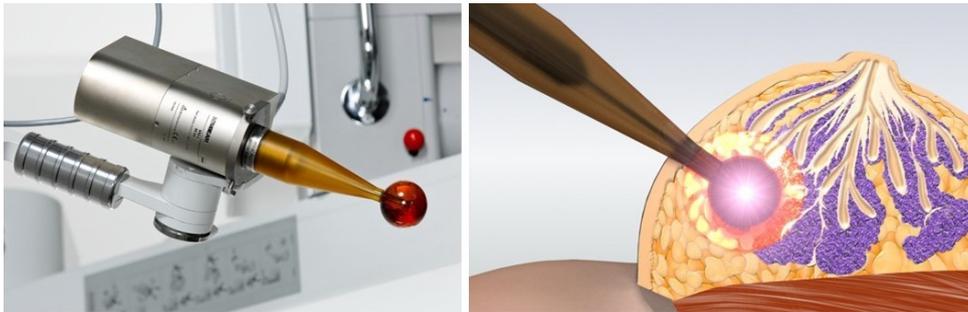


Figura 4.1: Uso de los aplicadores en el tratamiento de radioterapia intraoperatoria en la mama utilizando el acelerador lineal Intrabeam. En la primera imagen se observa el aplicador conectado al final del tubo de rayos X. En la segunda imagen el aplicador administra la dosis en el interior de la mama.

Una vez definidos todos los volúmenes necesarios en el entorno de REST-ROOT queda completado el modelo de simulación, el cual se puede observar en la figura 4.2, y da paso al lanzamientos de simulaciones con partículas.

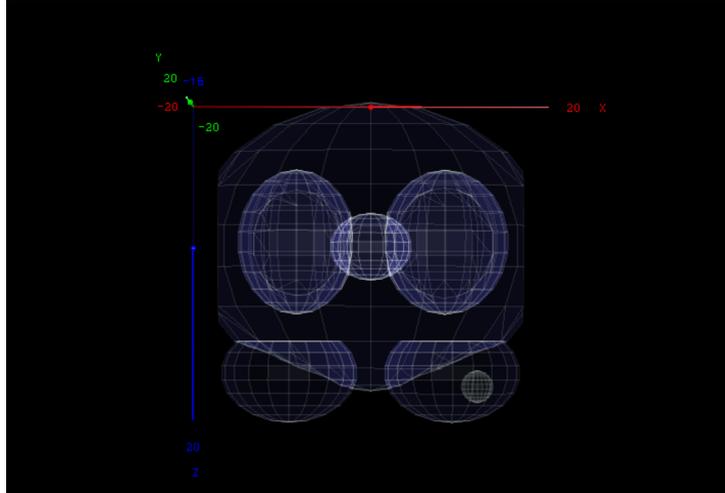


Figura 4.2: Vista en planta del modelo de simulación implementado. Se aprecia el corazón situado entre los dos pulmones, ambas mamas en la parte inferior de la imagen, y el aplicador introducido en la mama izquierda (vista médica).

## 4.2. Simulaciones

Para la realización de las simulaciones se hace uso del programa Geant4 [15], un conjunto de herramientas, también desarrollado por el CERN, que permite generar las partículas iniciales, sus desintegraciones e interacciones con la materia. Para llevarlas a cabo, se utilizan los diseños de geometría en GDML definidos anteriormente, donde se especifican el material, volumen y posición de cada volumen descrito.

Los materiales elegidos se recogen en un archivo XML donde se definen los elementos químicos de los que están formados, especificando la fracción en masa de cada uno, su densidad y su estado. Para la elección de los materiales se ha hecho uso de la base de datos del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología de Estados Unidos (NIST [16]).

El programa Geant4 se utiliza dentro del software REST con el ejecutable restG4, de forma que al lanzar una simulación los datos se almacenan y analizan utilizando el software ROOT, permitiendo observar, a su vez, la geometría y los eventos registrados.

Para llevar a cabo las simulaciones se crea un fichero llamado *PointSource.rml* donde se define un volumen sensible, el cual hará de *trigger* para el programa. Esto significa que el volumen que esté definido como volumen sensible en el momento de la ejecución del programa será el volumen sobre el que guardemos la información de los sucesos que hayan depositado energía en dicho volumen, por lo que es necesario cambiar el *trigger* para caso de estudio, es decir, para cada uno de los OARS, realizando una simulación para cada volumen sensible.

Para especificar las variables del entorno, tales como el tipo de partícula, el número de eventos y el lugar origen desde donde se lanzan las simulaciones, se crea un archivo llamado *Test.sh*. Las partículas que elegimos para realizar la interacción son fotones de 50 keV, tal y como hemos visto que se utiliza en este tipo de tratamientos, el número de eventos que se ha elegido lanzar son  $10^6$  eventos para un mejor resultado y el origen de las simulaciones se sitúa en el punto central del aplicador, debido a que el objetivo del tratamiento es conseguir una dosis distribuida homogéneamente. Seleccionando como origen un punto, la dosis en la superficie del

aplicador es isótropa y podrá distribuirse de esta misma forma a lo largo de todo el tejido circundante.

Una vez realizadas las simulaciones obtenemos como resultado un fichero propio de ROOT que contiene un *Tree*, un tipo de almacenamiento óptimo que guarda la información en forma de columnas, llamadas *branches*, que contienen valores de todo tipo de datos, siendo en este caso la energía depositada en cada volumen sensible. Con este fichero obtenido, de tipo *.root*, podemos llevar a cabo el análisis de las simulaciones lanzadas.

Se obtiene un histograma en el que se representa el número de eventos registrados, o cuentas, frente a la energía, de forma que se pueda apreciar visualmente la distribución de energía a lo largo del volumen sensible. Además, utilizando la herramienta REST-ROOT se pueden observar también las trayectorias de las partículas en el interior de la geometría creada.

El análisis de las simulaciones nos proporciona el número de eventos que han depositado energía en el volumen sensible, es decir, el número de fotones que han interactuado con el volumen, y la energía que han depositado. A partir de estos datos es posible calcular la dosis entregada en el volumen estudiado en cada caso.

## 5. Resultados

### 5.1. Interacción de fotones con los órganos

En primer lugar se representa la energía depositada frente al número de eventos recogidos en las simulaciones para cada volumen sensible en forma de histograma, con el objetivo de analizar el comportamiento interactuante de los fotones con el tejido.

En la figura 5.1 se representa la energía depositada en la superficie del aplicador; es decir, en la superficie del PTV desde cuyo centro se han lanzado las simulaciones de partículas.

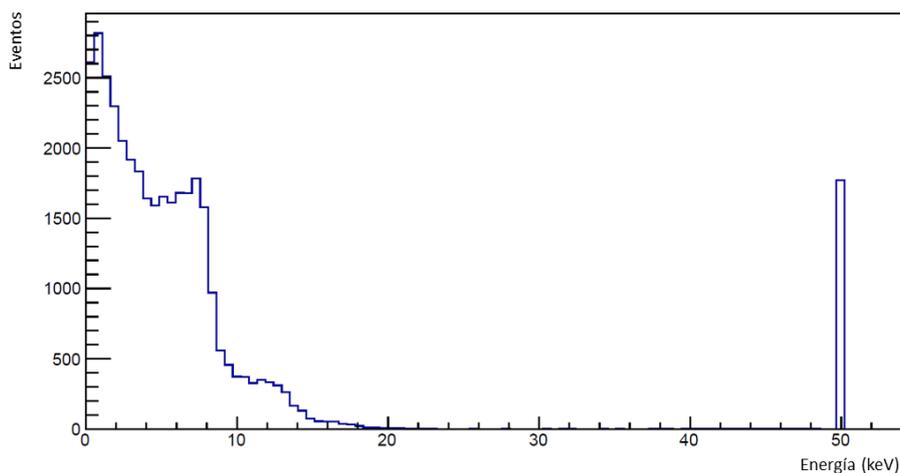


Figura 5.1: Energía depositada frente al número de eventos recogidos en la superficie del aplicador. Se observa el fotopico, el espectro Compton, e interacciones multicompton.

Se aprecian dos zonas distintivas en el histograma: en el primer rango de energías, hasta aproximadamente 8 keV, se puede discernir la zona correspondiente a interacciones Compton. La zona contigua a ésta corresponde a interacciones Compton dobles, menos probables. Entre

los 20 keV y antes de llegar a los 50 keV encontramos una zona donde no se aprecia ningún pico. Esta corresponde a interacciones tipo Compton con fotón retro-dispersado, lo que indica que en este caso no ha habido una cantidad detectable de éstos. Por último, aparece un pico en los 50 keV correspondiente al efecto fotoeléctrico, donde el fotón transfiere toda su energía a un electrón, siendo esta 50 keV y, por ello, se produce un fotopico en esta misma sección de energía.

Podemos realizar el mismo estudio en los OARS, donde destacamos dos órganos más representativos como son la mama izquierda, donde se encuentra situado el aplicador (figura 5.2a) y el corazón, órgano de riesgo cuyo histograma es similar al resto de OARS que no se comentan (figura 5.2b).

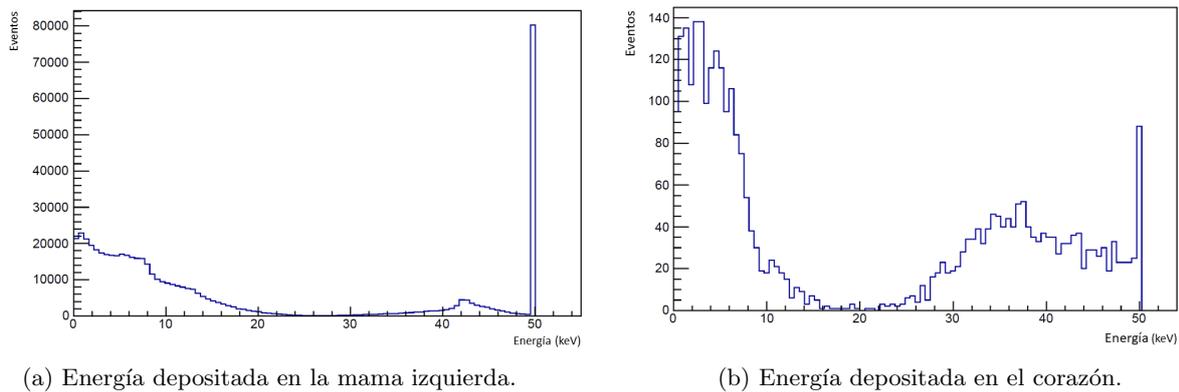


Figura 5.2: Energía depositada frente al número de eventos recogidos en órganos sensibles representativos.

En ambos histogramas se aprecian tanto la zona de interacción Compton como el fotopico, además de multicompton y retrodispersión. En el caso de la mama izquierda, la mayoría de eventos han sufrido efecto fotoeléctrico debido a que la fuente de radiación se encuentra en su interior, de forma que la mayor parte de la energía se acumula alrededor de los 50 keV iniciales. También se observan cerca de esta energía interacciones de fotones que han sido retro-dispersados en el aplicador, conformando un pico de *backscattering* en torno a los 42 keV. Aún así no son despreciables el número de eventos que sufren efecto Compton, ya que la mama posee un volumen mayor que el aplicador descrito anteriormente, o que el corazón. Esta mama, que es la que queremos tratar, recibe mayor dosis.

En el caso del corazón se aprecian claramente tres zonas destacables: efecto Compton alrededor de los 8 keV, fotones que ya han depositado parte de su energía antes de llegar al corazón y sufren aquí una interacción fotoeléctrica en torno a 35 keV, y un fotopico en 50 keV. En este caso el número de eventos registrados es mucho menor debido tanto al menor volumen del órgano como a la distancia a la que se encuentra de la superficie del aplicador.

## 5.2. Estudio de la distribución de la dosis respecto a la distancia

Se realiza un estudio cualitativo de la distribución de la dosis en función de la distancia a la superficie del aplicador. Se ha elegido la mama izquierda para este estudio, ya que es el órgano que va a recibir la máxima radiación. Esta dosis debería decaer proporcionalmente al inverso del cuadrado de la distancia según nos alejamos de la zona de aplicación, tal y como indica la teoría: “la tasa de fluencia es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia

desde la fuente.” (SEFM, 2012, p. 107) [17]. Esta disminución de la dosis es debida al poder de frenado de los electrones secundarios generados por la interacción de los fotones con el tejido.

Este tipo de estudio se realiza en los hospitales como parte de las rutinas de control de calidad con el objetivo de asegurar que las dosis que se van a administrar a los pacientes son las planeadas y deseadas. Cuando se lleva a cabo el estudio en un entorno profesional, como ocurre en hospitales, se realiza *in situ* utilizando maniqués que simulan el tejido orgánico.

Haciendo uso de las simulaciones lanzadas y los programas REST-ROOT se puede realizar un estudio de la distribución de la energía a lo largo del tejido, que equivalentemente representa la dosis. En la figura 5.3 se representa gráficamente dicho estudio.

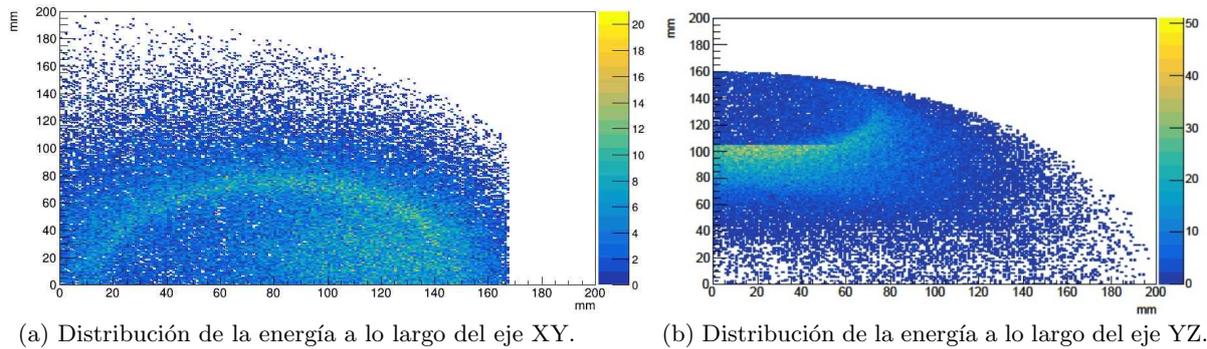


Figura 5.3: Distribución de la energía depositada a lo largo de diferentes perfiles de profundidad de la mama izquierda, donde se encuentra el aplicador. A la derecha de cada figura se representa la energía en keV depositada a lo largo del perfil en escala de colores.

Escogemos representar los perfiles XY e YZ ya que estos son los que mejor reflejan el contorno de la mama y facilitan la visualización.

En la figura 5.3a se aprecia claramente el contorno de la superficie del aplicador en el color más claro de la escala de colores, ya que es en la superficie de éste donde se deposita el mayor porcentaje de dosis. Seguidamente se observa cómo la energía disminuye rápidamente al alejarse del aplicador hasta desaparecer, siguiendo el perfil de la mama.

En la figura 5.3b apreciamos de nuevo la localización del aplicador resaltada por una mayor deposición de energía, reconociendo en este perfil parte del diámetro del aplicador, así como el contorno de la mama sobre el cual la energía vuelve a disminuir rápidamente al alejarse del aplicador. En este caso el valor que la energía deposita aumenta hasta los 50 keV ya que se trata del eje Z, es decir, de la profundidad del cuerpo, donde se produce la interacción de los fotones con un electrón al que ceden toda su energía, mientras que en el perfil XY la energía alcanza solamente los 20 keV debido a éste representa la parte más superficial de la mama.

De esta forma se demuestra que conseguimos el objetivo principal del tratamiento; irradiar el tejido alrededor del aplicador, ya que puede seguir conteniendo células cancerosas, sin dañar el resto de tejido sano adyacente.

### 5.3. Estudio de la dosis administrada en IORT

Ahora que hemos comprobado que se obtiene una distribución de energía correcta, conviene asegurar que la dosis entregada es también la planeada y deseada. Podemos conocer la energía depositada en cada volumen sensible haciendo uso de la ecuación 3.3, ya que conocemos la dosis que debe haber en la superficie del aplicador y la dosis de tolerancia de cada uno de los OARS, como se recoge en la tabla 3.2, así como la masa de cada volumen. Además, las simulaciones nos proporcionan la energía media depositada en cada uno de estos volúmenes.

Para obtener la dosis entregada real se utiliza como referencia la zona de la superficie del aplicador, donde aseguramos que tenemos una dosis de 20 Gy. Conociendo los eventos lanzados, los cuales son  $10^6$  eventos, y los eventos recogidos en el aplicador: 36063 eventos, se normalizan el resto de datos obtenidos en torno a este valor de referencia, relacionando la energía depositada con la dosis correspondiente.

Calculando la energía depositada en el aplicador conocemos la energía necesaria para que se entreguen 20 Gy en su superficie;  $E_{PTV;20\text{ Gy}} = 20 \times 0,064 \approx 0,129\text{ J}$ . Al conocer también la energía media depositada en la simulación ( $6,974\text{ keV} \approx 1,117 \cdot 10^{-15}\text{ J}$ ) vemos que para obtener la dosis prescrita sería necesario recoger  $1,153 \cdot 10^{14}$  eventos y, por tanto, lanzar  $3,196 \cdot 10^{15}$  eventos. Relacionando el número de eventos que se necesitan lanzar para obtener la dosis deseada en la superficie del aplicador y el número de eventos lanzados en la simulación, se obtiene el factor de normalización, adquiriendo un valor de  $3,196 \cdot 10^9$ . Este factor posibilita la extrapolación de los resultados obtenidos en las simulaciones a una dosis real basada en 20 Gy localizados en la superficie del aplicador.

En primer lugar se calcula la energía depositada en cada volumen sensible como la energía media por el número de eventos recogidos correspondientes a cada uno de los OARS, teniendo en cuenta el error estadístico correspondiente a cada una de las contribuciones. En segundo lugar, al conocer la masa de cada volumen y dividir ésta entre la energía depositada, se obtiene la dosis. Multiplicando la dosis por el factor de normalización se obtiene finalmente la dosis real, extrapolada de los 20 Gy de la superficie del aplicador. Por último, se calcula el porcentaje de dosis entregada en cada volumen sensible respecto al entregado en el aplicador. Se recogen todos los valores de las dosis reales calculadas en los OARS en la tabla 5.1.

Volumen sensible	Energía media (keV)	Dosis entregada (Gy)	Porcentaje de dosis entregada (%)
Aplicador	6,97	20,00 (11)	100,0
Corazón	19,55	0,229 (4)	1,2
Pulmón Derecho	26,11	0,0342 (5)	0,2
Pulmón Izquierdo	25,95	0,3229 (13)	1,6
Mama Derecha	17,78	0,1108 (11)	0,6
Mama Izquierda	16,69	5,891 (8)	29,5

Tabla 5.1: Energía media depositada y dosis real entregada en los volúmenes sensibles normalizada a los 20 Gy de la superficie del aplicador de 35 mm de diámetro situado en el cuadrante superior externo de la mama izquierda.

El error estadístico asociado a la dosis no supera en ningún momento el 2%. Al ser tan

pequeño, y por simplificar la tablas, no se ha incluido este error en la columna de porcentaje de dosis entregada. No se han tenido en cuenta los errores debidos a la definición de geometrías. Así mismo se observa que todas las dosis reales son inferiores en todos los casos a las dosis de tolerancia definidas (tabla 3.2), tal y como se pretendía. En el caso de la mama izquierda, donde se encuentra situado el aplicador y, anteriormente, el tumor, encontramos una dosis de 5,891 Gy, suponiendo una deposición del 29,45 % de la dosis inicial. Este valor sigue cumpliendo el estar por debajo de los 10 Gy de tolerancia, aún siendo el órgano en contacto directo con el aplicador, donde se entrega una dosis de 20 Gy, lo que vuelve a indicar el rápido decrecimiento de la entrega de dosis con la distancia.

De esta forma llegamos al resultado deseado con éxito; en la superficie del aplicador se consiguen administrar 20 Gy, tratando los márgenes del tumor y administrando una dosis mínima al resto de tejido adyacente, protegiendo los OARS.

Cabe destacar que este estudio se realiza sobre un tumor de 35 mm de diámetro, correspondiente a un estadio T2 del cáncer mamario, el cual pertenece a la categoría de estadios aceptados para el tratamiento con IORT. El estadio T2 incluye tumores desde los 20 hasta los 50 mm de diámetro. Cuando el tumor sobrepasa los 50 mm de diámetro pasa a ser de estadio T3 y ya no es aceptado para tratamiento con IORT debido a que el tamaño supera al de los aplicadores comunes disponibles y, además, el cáncer suele extenderse a los ganglios linfáticos y otras partes de la mama, complicando el tratamiento, además de implicar un depósito de dosis mayor alrededor de la zona de intervención. Aún así, un tumor de más de 35 mm de diámetro también suele rechazarse para este tipo de tratamiento y se deriva a radioterapia externa convencional debido, mayormente, a complicaciones médicas.

Por esta razón creemos que es conveniente realizar un estudio sobre un tumor de mayor tamaño y comprobar, si médicamente es posible, es apto para la aplicación de IORT.

#### 5.4. Estudio de la dosis en función del tamaño del aplicador

Escogemos un caso clínico de un tumor mamario de 50 mm de diámetro en la zona más recurrente que es, al igual que en la sección anterior, el cuadrante superior externo de la mama izquierda. Las medidas de los OARS se mantienen, conservando los datos de la tabla 3.2. Únicamente se modifica el tamaño del aplicador y, por tanto, la masa del mismo, siendo ahora de 0,014 kg.

Se vuelve a realizar un lanzamiento de simulaciones con el nuevo aplicador, manteniendo como base el lanzamiento de  $10^6$  fotones de 50 keV, recogiendo ahora 36134 eventos en la superficie del aplicador; es decir, un 0,19 % de eventos más que en el caso del aplicador de 35 mm de diámetro. La simulación nos da la energía depositada en la superficie del aplicador que, conociendo la masa de éste, nos permite hallar la energía necesaria para el depósito de 20 Gy en la superficie del aplicador:  $E_{PTV;20 Gy} = 20 \times 0,014 \approx 0,272 J$ .

La energía media depositada en la simulación ( $7,345 \text{ keV} \approx 1,177 \cdot 10^{-15} J$ ) nos indica que para obtener la dosis prescrita es necesario recoger  $2,315 \cdot 10^{14}$  eventos, que se traduce en lanzar  $6,403 \cdot 10^{15}$  eventos. Calculamos, al igual que en el caso anterior, el factor de normalización como la relación entre el número de eventos que se necesitan lanzar para obtener 20 Gy en la superficie del aplicador y el número de eventos lanzados en la simulación, adquiriendo ahora un valor de

$6,403 \cdot 10^9$  para el aplicador de 50 mm de diámetro.

En la tabla 5.2 se recogen los valores de las dosis reales recalculadas para el aplicador de 50 mm de diámetro, teniendo en cuenta los datos de las nuevas simulaciones y el nuevo factor de normalización.

Volumen sensible	Energía media (keV)	Dosis entregada (Gy)	Porcentaje de dosis entregada (%)
Aplicador	7,35	20,00 (5)	100,0
Corazón	18,98	0,491 (4)	2,5
Pulmón Derecho	26,13	0,0742 (5)	0,4
Pulmón Izquierdo	25,98	0,6718 (14)	3,4
Mama Derecha	17,89	0,2332 (12)	1,2
Mama Izquierda	16,50	10,867 (8)	54,3

Tabla 5.2: Energía media depositada y dosis real entregada en los volúmenes sensibles normalizada a los 20 Gy de la superficie del aplicador de 50 mm de diámetro situado en el cuadrante superior externo de la mama izquierda.

En este caso los errores estadísticos asociados a la dosis real se mantienen en todos los casos por debajo del 1 %. Observamos que todas las dosis vuelven a encontrarse por debajo de la dosis de tolerancia en todos los OARS, cumpliendo el propósito de este tipo de tratamiento. Lo que puede llamar nuestra atención es la dosis real administrada en la mama izquierda, superando ahora los 10 Gy de tolerancia previamente acordados. Este valor en realidad no debería ser una alerta, ya que esta es la mama “enferma”, es decir, aquella que contenía el tumor y en la que debemos aplicar la radiación para eliminar las células cancerosas que puedan quedar en los márgenes del tejido tras la lumpectomía, por lo que esta mama no está obligada a seguir las indicaciones de tolerancia máximas. Además, existen algunos estudios donde se trabaja aplicando una dosis de tolerancia de 15 Gy en las mamas en lugar de 10 Gy [18]. Como se comentaba con anterioridad, las dosis límite todavía no están reguladas, por lo que siempre se trata de actuar de forma limitante pero efectiva y personalizada con cada paciente.

En la tabla 5.3 se realiza una comparación entre los dos casos estudiados de aplicador.

Volumen sensible	Dosis (%) aplicador 35 mm	Dosis (%) aplicador 50 mm
Aplicador	100,0	100,0
Corazón	1,2	2,5
Pulmón Derecho	0,2	0,4
Pulmón Izquierdo	1,6	3,4
Mama Derecha	0,6	1,2
Mama Izquierda	29,5	54,3

Tabla 5.3: Comparación entre el porcentaje de dosis real entregada en el aplicador de 35 mm y el de 50 mm de diámetro.

Tanto en el aplicador de 35 mm como en el de 50 mm de diámetro (como en cualquier otro tamaño de aplicador en IORT) la dosis prescrita son 20 Gy y debe depositarse el 100 % de esta en la superficie de dicho volumen con el fin de irradiar toda la zona afectada, cumpliendo los

márgenes impuestos por el PTV. En ambos casos se cumple este requerimiento. En el resto de órganos se observa que la dosis entregada es siempre menor en el caso del aplicador de 35 mm debido a que su geometría es menor; un menor volumen con una masa menor implica una dosis menor manteniendo la energía constante.

Por otro lado, en el caso de la mama izquierda la dosis entregada aumenta un 84,5 %. Esto se debe a que esta mama entra en contacto directo con el aplicador de, ahora, mayor tamaño, lo que resulta en una distribución predominante de la dosis en esta región, como se evidencia en los datos correspondientes a ambos tamaños de aplicador. Esto implica que el aplicador de mayor tamaño será capaz de irradiar mayor porción de tejido de la mama izquierda, destacando claramente la zona del PTV, por lo que también aumentará las probabilidades de acabar con todas las células cancerosas que puedan quedar tras la lumpectomía, que finalmente es el objetivo del tratamiento.

La descripción del PTV es responsabilidad del médico oncólogo, quien decide cuáles son los márgenes a extraer quirúrgicamente, por lo que el tamaño del aplicador queda a elección de éste, ya que depende del tamaño de la cavidad que haya quedado. Mientras que la responsabilidad del radiofísico hospitalario es asegurar la correcta administración de la dosis y la seguridad de los OARS durante el tratamiento.

A pesar del aumento que se detecta en la dosis de la mama izquierda, recordamos que es la mama que albergaba el tumor, el resto de OARS mantiene unas dosis muy inferiores a las límite, por lo que se demuestra, una vez más, lo seguro que es este tipo de tratamiento con respecto al tejido sano adyacente.

Se debe tener en cuenta que el cuerpo humano tiene unos rangos de variación amplios, es decir, cada persona tiene una complejión completamente diferente, por lo que no es lo mismo aplicar una dosis de 10 Gy en una mama de tamaño medio, como es la descrita en la geometría de este estudio, o en una mama de un tamaño mucho menor o mucho mayor. Ya que la dosis es inversamente proporcional a la masa no se obtendrán los mismos resultados en los estudios de mamas de diferentes tamaños ni con el resto de OARS de diferentes formas y tamaños a su vez. Por ello cada paciente recibe un tratamiento completamente personalizado y adaptado a su condición tanto oncológica como fisiológica.

## 6. Conclusiones

A lo largo de este trabajo se ha analizado un tratamiento de radioterapia intraoperatoria, ya que es una de las técnicas radioterápicas más novedosas, por lo que todavía no se ha explotado todo su potencial y sigue en etapa de estudio y desarrollo. El estudio se ha aplicado al tratamiento radio-oncológico conservativo del cáncer de mama, ya que este tipo de cáncer es el más común y afecta, además, a una región estética del cuerpo, lo que puede generar inquietudes psicológicas en muchas mujeres en relación a su imagen después de someterse a una mastectomía, por lo que también se trata de conservar la mayor parte de la mama sin causar daño al resto de órganos. Para esto la IORT es una gran opción, ya que es capaz de irradiar la zona a tratar causando un daño mínimo a los OARS.

Realizando diferentes simulaciones basadas en la construcción de una geometría aproximada de las partes del cuerpo que se ven sometidas a la irradiación, cuyas medidas se basan en las más comunes entre las pacientes de este tipo de cáncer, se han estudiado los depósitos de energía y dosis en los OARS con el fin de aportar nuevos resultados sobre la distribución de estas dos magnitudes a lo largo del tejido orgánico. Si bien todo este estudio se basa en simulaciones de lanzamientos de partículas, los datos obtenidos pueden contribuir a una nueva visión sobre el funcionamiento de este tipo de radioterapia, ya que se han considerado algunos parámetros que no suelen tenerse en cuenta en el tratamiento real y se han comparado diferentes modelos geométricos.

El objetivo principal del trabajo era asegurar y comprender la administración y variación de la dosis administrada en este tratamiento. Para ello se ha estudiado, en primer lugar, la interacción de los fotones con los tejidos, identificando y localizando los diferentes fenómenos físicos que se han llevado a cabo. En segundo lugar, se ha analizado la distribución de la dosis respecto a la distancia, donde se ha confirmado la rápida pérdida de dosis al alejarse de la fuente, pero asegurando el depósito correcto de ésta en la zona deseada. En tercer lugar, se ha estudiado la dosimetría de los volúmenes sensibles, donde se han conseguido entregar los 20 Gy prescritos en la superficie del aplicador mientras que en los OARS la dosis depositada disminuye por debajo del 3,5% en todos ellos, de forma que queda demostrado la eficacia de este tipo de tratamiento protegiendo los OARS.

En el estudio de la dosimetría de los volúmenes sensibles se han utilizado dos modelos diferentes de aplicador, manteniendo las características del resto de órganos. Se han comparado los resultados de un aplicador de 35 mm de diámetro, medida convencional, con los de un aplicador de 50 mm de diámetro cuyo uso es mucho menor. En ambos casos los resultados son satisfactorios, con la diferencia de que en el caso de los 50 mm de diámetro la mama izquierda, mama donde se encuentra la cavidad que alberga al aplicador, la dosis entregada es de casi el 50% de la dosis administrada. Se han discutido los datos llegando a la conclusión de que en el caso de la mama tratada no es necesario adherirse a los límites toxicológicos, ya que este es el órgano que alberga las células cancerosas y el objetivo primordial del tratamiento es erradicar cualquier vestigio de cáncer por completo.

Todos los resultados obtenidos mediante las simulaciones realizadas son correctos y satisfactorios, pero debe tenerse en cuenta de que al fin y al cabo se trata de una aproximación de las geometrías del cuerpo humano. A pesar de haberlas modelizado de la forma más afín

posible, las formas y composiciones que adquieren los órganos reales son mucho más irregulares y complejas, por lo que una de las principales mejoras que se podrían implementar para lograr unos resultados más correctos es tener en cuenta todos los diferentes materiales de los que están compuestos cada órgano y una descripción más exacta de cada volumen. Así como contar con un conocimiento más profundo de la parte médica de este trabajo que pueda afectar a las incertidumbres en los datos o en la obtención de resultados, que en este caso son conocimientos que escapan al margen del objetivo del trabajo.

A través de los diversos estudios realizados en este trabajo, se aspira a presentar una perspectiva renovada sobre la radioterapia intraoperatoria, así como contribuir al análisis y perfeccionamiento de esta técnica médica-física, con el objetivo de habilitar tratamientos altamente personalizados para cada paciente, garantizando la protección de todos sus órganos sensibles y, lo más importante, maximizando la probabilidad de erradicar el cáncer que afecta al paciente.

En lo personal, este trabajo me ha ofrecido una puerta de entrada a la investigación en radiofísica hospitalaria, tanto en su carácter teórico como en su aplicación práctica en el tratamiento de datos en dosimetría. El conocimiento de herramientas de simulación desarrolladas por el CAPA e incluso el CERN, junto a la capacidad de análisis e interpretación de resultados de carácter interdisciplinar, suponen un salto hacia delante en mi desarrollo personal en el ámbito de la física-médica.

## 7. Bibliografía

- [1] A. Sethi, B. Emami, Small Jr. W, and T.O. Thomas. Intraoperative radiotherapy with intrabeam: Technical and dosimetric considerations. *Frontiers in Oncology*, 8:74, March 2018.
- [2] ZEISS Meditec. Zeiss intraoperative radiotherapy systems. <https://www.zeiss.com/meditec/en/products/intraoperative-radiotherapy-systems.html>, 2023.
- [3] Ervin B. Podgorsak. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. IAEA (International Atomic Energy Agency), Vienna, July 2005.
- [4] S.J. McMahon. The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges. *Physics in Medicine & Biology*, 64(1):01TR01, 2019.
- [5] C. Voyant, D. Julian, R. Roustit, K. Biffi, and C. Lantieri. Biological effects and equivalent doses in radiotherapy: A software solution. *Rep Pract Oncol Radiother*, 19(1):47–55, January 2014.
- [6] F. Sedlmayer, R. Reitsamer, F. Wenz, E. Sperk, C. Fussl, J. Kaiser, I. Ziegler, F. Zehentmayr, H. Deutschmann, P. Kopp, and G. Fastner. Intraoperative radiotherapy (iort) as boost in breast cancer. *Radiation Oncology*, 12, 2017.
- [7] S. Bisello, S. Cilla, A. Benini, R. Cardano, N.P. Nguyen, F. Deodato, G. Macchia, M. Buwenge, S. Cammelli, T. Wondemagegnehu, A.F.M.K Uddin, S. Rizzo, . Bazzocchi, L. Strigari, and A.G. Morganti. Dose–volume constraints for organs at risk in radiotherapy (corsair): An ‘all-in-one’ multicenter–multidisciplinary practical summary. *Current Oncology*, 29:7021–7050, 2022.
- [8] M.S. Thomsen, M. Berg, S. Zimmermann, C.M. Lutz, S. Makocki, I. Jensen, M.H.B. Hjelstuen, S. Pensold, M.P. Hasler, M.-B. Jensen, and B.V. Offersen. Dose constraints for whole breast radiation therapy based on the quality assessment of treatment plans in the randomised danish breast cancer group (dbcg) hypo trial. *Clin Transl Radiat Oncol*, 28:118–123, May 2021.
- [9] B. Emami, J. Lyman, A. Brown, L. Coia, M. Goitein, J. E. Munzenrider, B. Shank, L. J. Solin, and M. Wesson. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 21(1):109–122, May 1991.
- [10] G. Gagliardi, L.S. Constine, V. Moiseenko, C. Correa, L.J. Pierce, A.M. Allen, and L.B. Marks. Radiation dose-volume effects in the heart. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76(3):S77–S85, 2010.
- [11] Lawrence B. Marks, Soren M. Bentzen, Joseph O. Deasy, Feng-Ming (Spring) Kong, Jeffrey D. Bradley, Ivan S. Vogelius, Issam El Naqa, Jessica L. Hubbs, Joos V. Lebesque, Robert D. Timmerman, Mary K. Martel, and Andrew Jackson. Radiation dose-volume effects in the lung. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76(3):S70–S76, 2010.

- [12] Konrad et al Altenmüller. Rest-for-physics, a root-based framework for event-oriented data analysis and combined monte carlo response. *Computer Physics Communications*, 273:108281, 2021.
- [13] Root, data analysis framework. <https://root.cern.ch/>, 2022.
- [14] Geometry description markup language (gdml). <https://gdml.web.cern.ch/GDML/>, 2022.
- [15] Sea Agostinelli, John Allison, K. al Amako, John Apostolakis, H. Araujo, Pedro Arce, Makoto Asai, D Axen, Swagato Banerjee, GJNI Barrand, et al. Geant4—a simulation toolkit. *Nuclear instruments and methods in physics research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506(3):250–303, 2003.
- [16] National Institute of Standards and Technology (NIST). X-ray mass attenuation coefficients. <https://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/tab2>, 2023.
- [17] A. Hernández, M.C. Lizuain, and C. Picón. *Fundamentos de Física Médica, Volumen 3: Radioterapia externa I. Bases físicas, equipos, determinación de la dosis absorbida y programa de garantía de calidad*. Sociedad Española de Física Médica, España, 2012.
- [18] M.A. Shah, N. Janardhan, P. Bhavani, R. Shivakumar, S. Ibrahim, P.Y. Reddy, J. Surrendharen, B. Sarangnathan, B. Johnson, B. Madhuri, and R. Dar. Dosimetric comparison of 3dcrt versus imrt in whole breast irradiation of early stage breast cancer. *International Journal of Cancer Therapy and Oncology*, 2(3):020318, August 2014.