

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

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

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Guadalupe Martín Martín

Director

Eduardo Guibelalde del Castillo

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

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

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Guadalupe Martín Martín

DIRECTOR

Eduardo Guibelalde del Castillo

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



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

TESIS DOCTORAL

Guadalupe Martín Martín

Director

Eduardo Guibelalde Del Castillo

Departamento de Radiología, Rehabilitación y Fisioterapia

Facultad de Medicina

Universidad Complutense de Madrid

Junio 2021

La presente memoria de Tesis Doctoral se presenta en formato publicaciones según desarrollo del Real Decreto 99/2011 de 28 de enero (BOE 10/02/2011).

La doctoranda ha participado como autora principal en las siguientes publicaciones de la especialidad (Física-Médica) que se incluyen en la Tesis Doctoral:

I. Assessment of ion recombination correction and polarity effects for specific ionization chambers in flattening-filter-free photon beams

Guadalupe Martin-Martin, Pedro Borja Aguilar, Benigno Barbés, Eduardo Guibelalde

Physica Medica 67 (2019) 176 184

INDICIOS DE CALIDAD:

IF en JCR (2019): 2.485 Q2 en la categoría de Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging

II. Dosimetric impact of failing to apply correction factors to ion recombination in percentage depth dose measurements and the volume-averaging effect in flattening filter-free beams

Guadalupe Martin-Martin, Stefan Walter, Eduardo Guibelalde

Physica Medica 77 (2020) 176 180

INDICIOS DE CALIDAD:

IF en JCR (2019): 2.485 Q2 en la categoría de Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging

III. Dose accuracy improvement on head and neck VMAT treatments by using the Acuros algorithm and accurate FFF beam calibration

Guadalupe Martin-Martin, Stefan Walter, Eduardo Guibelalde

Reports of Practical Oncology & Radiotherapy 26 (2021) 73 85

INDICIOS DE CALIDAD:

CImago Journal Rank (SJR): 0.412

Reports of Practical Oncology and Radiotherapy es la revista oficial de las siguientes sociedades científicas e instituciones: Czech Society of Radiation Oncology, Biology and Physics; Catalan Occitan Oncology Group; Guild of Bulgarian Radiotherapists; Hungarian Society for Radiation Oncology; Latin American Association for Radiation Oncology; Polish Society of Radiation Oncology; Polish Study Group of Head and Neck Cancer; Portuguese Society of Radiotherapy Oncology; Romanian Society of Radiotherapy and Medical Oncology; Slovenian Society for Radiation Oncology; Spanish Society of Radiation Oncology ; Mexican Society of Radiooncology and the Greater Poland Cancer Centre.

A Jorge, mi fiel compañero
A Jorge y Marcos, mis queridos hijos

Agradecimientos

En estas líneas quiero mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que, de una manera u otra, me han apoyado y hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar, quiero agradecer de manera especial a mi director de tesis, Eduardo Guibelalde del Castillo, el aceptarme para realizar esta Tesis Doctoral bajo su tutela. Su apoyo y confianza en mi trabajo, y su capacidad para guiar mis ideas han sido un aporte de gran valor para finalizar con éxito este proyecto. Gracias Eduardo, por animarme y compartir con entusiasmo cada uno de mis éxitos durante esta investigación.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento, a algunos/as colegas cuyas aportaciones han sido relevantes para el desarrollo de este trabajo. A Beni (Benigno Barbés) por su confianza en mí y en el proyecto. Me gustaría agradecerte especialmente tu cercanía, afabilidad y buena disposición, que hicieron posible una colaboración muy agradable. A Diego Azcona, por involucrarse con ilusión en esta investigación en sus inicios, y por su honestidad. A Stefan Walter, por su apoyo en la parte metodológica de esta tesis y sus acertados comentarios. A Claudio Fiorino, por sus interesantes discusiones y observaciones que ayudaron a mejorar el enfoque de la presente Tesis Doctoral y a Jordi Sáez Beltrán, por su cuidadosa y exhaustiva revisión del manuscrito, que contribuyó a enriquecer notablemente el documento final. Finalmente, a Damián Guirado, por su dedicación y crítica constructiva del documento y a Víctor Hernández, por su interés y su importante aportación en el título final de la presente Tesis Doctoral.

A las técnicas de Radioterapia del Hospital de Fuenlabrada, a Merche por la alegría que traes cada día al trabajo y a Elena, por acompañarme en el lado “luminoso” del Servicio; agradezco sinceramente vuestro apoyo y el hacerme más agradable el trabajo diario en el Hospital. A mi grupo de “Desayuno con Diamantes”, Charo, Juan Sanz, Mari Luz, Fermín, Rafa, y Laura, por convertir en muchas ocasiones nuestros descansos del trabajo en el mejor momento de la jornada laboral, y en especial a Charo Rueda, por valorar y apoyar con entusiasmo mis iniciativas en el Hospital sobre la Física Médica y la aportación de las mujeres en esta especialidad.

A mi familia y amigas/os, especialmente a Jorge, por tu cariño y animarme con ilusión en este proyecto de mi vida. Gracias por apoyarme en los momentos difíciles y por valorar mi tiempo por encima del tuyo, especialmente asumiendo mi parte del cuidado de los niños y de las tareas

domésticas siempre que hizo falta. A mi hijo mayor Jorge, mi tierno y huidizo adolescente. Tu carácter amable y bondadoso han hecho que haya sido un gusto disfrutar de tu compañía en este tiempo. A mi hijo menor Marcos, ese pequeño torbellino que tantos momentos de alegría y ternura me ha aportado en estos años de la tesis.

A mi madre, mi más sincero agradecimiento por animarme en este proyecto de mi vida y en cualquier otro que yo emprendiera con ilusión. Gracias por estar siempre atenta a mis preocupaciones para apoyarme. A mi padre, que ha sido siempre para mí un gran ejemplo de tenacidad y esfuerzo. Espero que con este proyecto puedas decir con orgullo de tu hija aquello de “honra merece quien a los suyos se parece”. A mi querida hermana Ines, por tu cercanía. El saber que puedo contar contigo, especialmente en los momentos difíciles, tiene mucho valor para mí. A mi hermano Augusto, allá donde estés, por lo mucho que me habría gustado compartir contigo este esfuerzo con final feliz. Y a mis queridísimos sobrinitos/as Pablo, Diego, Jara e Izan Augusto.

A mi querida prima María José, y a Javier y a los “chicos” (Luis y Antonio), por vuestro cariño y hospitalidad, y por tantas sobremesas compartidas en vuestra agradable compañía. A Neneta, por disfrutar contigo de esos maravillosos paseos por el pinar de San Rafael. A Tía Isa, por ser para mí como una amiga y a Tío Toño, por todo lo que me haces reír. Habéis sido muy generosos al “adoptarme” como vuestra sobrina de toda la vida. A mi querida Tía Inés de Pela. A Dani “Patatas”, por ser tan cariñoso con mis hijos y por ser nuestro maestro favorito del Catán.

De forma muy especial, quiero agradecer también a todas mis amistades por compartir conmigo alegrías y penas durante estos años de mi Tesis Doctoral. En especial, a mi amiga Marisa, por aportarme luz y por tanto compartido contigo, y a mi amiga Alba, por tu comprensión y cariño en los momentos difíciles. También a Mariano, por seguir disfrutando de tu grata y leal compañía durante estos años y a mi amiga “Evita” de Pela, por tener el regalo de haberte reencontrado después de tanto tiempo.

Y por último, una mención especial a Paco (Francisco Sánchez Doblado), mi maestro. Tuve la suerte de encontrarte, casualmente, en el momento crucial de mi vida en el que tenía que decidir mi futuro profesional. La pasión y entusiasmo que me transmitiste por la Física Medica, me llenaron de ilusión para elegir yo también esta profesión. Tu apoyo posterior durante mi carrera profesional, especialmente en los momentos complicados, es algo que nunca olvidaré. Es difícil encontrar en la vida personas con la generosidad y rectitud que tú posees. No tengo palabras suficientes para mostrarte mi gratitud y afecto. Mil gracias, Paco.

ÍNDICE

Resumen	I
Summary	III
Abreviaturas	V
Lista de Figuras	VII
Lista de Tablas	XI
1 Introducción	1
1.1 El cáncer.....	1
1.1.1 Biología del cáncer	1
1.1.2 Incidencia del cáncer.....	2
1.1.3 Tipos de cáncer y tratamiento.....	4
1.2 La radioterapia	6
1.2.1 Inicio de la radioterapia	6
1.2.2 Fundamentos de la radioterapia	8
1.2.3 Planificación del tratamiento.....	10
1.2.4 Cálculo de la dosis	15
1.2.5 Importancia de la exactitud en la dosis	17
1.2.6 Exactitud de dosis clínicamente alcanzable	18
1.3 Unidades de tratamiento.....	19
1.3.1 El acelerador lineal de electrones para uso médico.....	20
1.3.1.1 Dosimetría de referencia	22
1.3.1.2 Detectores para la dosimetría de referencia	24
1.3.2 LINACs con haces sin filtro aplanador	26
1.3.2.1 Fundamentos de los LINACs FFF	26
1.3.2.2 Dosimetría de referencia de los LINACs FFF ..	29
1.4 Técnicas modernas de radioterapia	30
1.5 Radioterapia en el cáncer de ORL.....	32

2	Objetivos.....	37
2.1	Objetivo principal	37
2.2	Objetivos secundarios	37
3	Materiales, Métodos y Resultados	41
3.1	Efectos de recombinación y polaridad en haces FFF	42
3.2	Factores de corrección k_s y k_{vol} en la dosimetría de referencia de los haces FFF.....	53
3.3	Incremento en la exactitud de la dosis de los tratamientos modernos de radioterapia de ORL.....	61
4	Discusión Integradora.....	81
4.1	Exactitud en la dosis de los tratamientos de radioterapia de ORL.	81
4.1.1	Exactitud en la calibración.....	81
4.1.2	Exactitud del algoritmo	83
4.2	Estado del arte actual y perspectiva futura.....	85
5	Conclusion.....	89
6	Apéndices.....	93
6.1	Referencias.....	93
6.2	Otras contribuciones derivadas de este estudio	101

RESUMEN

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

La Radioterapia Externa es un componente crucial en el tratamiento de los cánceres de la región de Cabeza y Cuello (ORL). El patrón de progresión del cáncer de ORL es principalmente loco-regional, por lo que la gran mayoría de los/as pacientes con cáncer de ORL recibirán tratamiento radioterápico durante el curso de su enfermedad. Una de las opciones para aumentar la efectividad del tratamiento es incrementar la exactitud de la dosis, ya que existe una relación directa entre dicho aumento y la tasa de curación de tumores en fase temprana. Asimismo, una menor o mayor administración de dosis que la inicialmente calculada implica la posibilidad de recidiva del tumor o de aumento de la morbilidad del tratamiento, por lo que la exactitud de la dosis constituye un factor fundamental para el éxito del tratamiento.

En este contexto, el algoritmo empleado para el cálculo de la dosis desempeña un papel primordial, especialmente en los tratamientos de cáncer de ORL, para los que la mayoría de los algoritmos actuales son incapaces de calcular con exactitud la dosis en las zonas de alta heterogeneidad presentes en esta localización. Análogamente, la introducción de tecnologías avanzadas para la optimización de los tratamientos de radioterapia implica a su vez, una serie de consideraciones especiales que pueden comprometer la exactitud de la dosis del tratamiento. En particular, la introducción de Aceleradores Lineales (LINAC) con haces Sin Filtro Aplanador (FFF) puede suponer una opción superior para los tratamientos de radioterapia por su capacidad de reducir el tiempo de tratamiento y la radiación de fuga en los/as pacientes. Sin embargo, la elevada tasa de dosis que producen estos haces y el perfil en forma de pico de su haz de radiación, dan lugar a un aumento de los efectos de recombinación de iones y de volumen parcial en las cámaras de ionización, que pueden afectar la exactitud de su calibración.

En la presente Tesis Doctoral se investiga, por tanto, un método para abordar las limitaciones relativas al algoritmo de cálculo y a la calibración del haz FFF en los tratamientos modernos de radioterapia del cáncer de ORL. Para este propósito se evaluó el aumento de exactitud de la dosis resultante de emplear el algoritmo avanzado

AcurosXB (AXB), en lugar del Algoritmo Analítico Anisotrópico (AAA), típicamente utilizado en los Sistemas de Planificación de Tratamiento (TPS) actuales, y de optimizar el procedimiento de calibración del haz FFF a fin de reducir sus incertidumbres. Se pretende finalmente determinar si el impacto dosimétrico y clínico derivado de aplicar estos cambios justifica su incorporación en este tipo de tratamientos.

Para ello se realizó un estudio retrospectivo con 20 pacientes de cáncer de ORL que habían sido tratados previamente en el Servicio de Radioterapia del H.U. de Fuenlabrada con tecnología de haces FFF, para los que se había empleado el algoritmo AAA para calcular sus planes de tratamiento. Estos planes fueron comparados con los planes recalculados por el algoritmo AXB en sus dos modos de notificación de dosis (AXB_w, dosis en agua y AXB_m, dosis en medio), incluyendo una calibración del haz más robusta que la calibración de dosis estándar (AXB_{w,FFF} y AXB_{m,FFF}).

Los resultados mostraron un incremento en la exactitud de la dosis en torno a un 3% y una infradosificación en el tumor de hasta un 6% al cambiar del algoritmo AAA al algoritmo AXB_m y aplicar las correcciones adicionales en la calibración del haz (AXB_{m,FFF}). Asimismo, hasta un 80% de los planes recalculados con AXB_{m,FFF} no cumplían las restricciones establecidas para las distribuciones de dosis calculadas con el algoritmo AAA. Sin embargo, a pesar de la infradosificación resultante en el tumor, esto no tendría un impacto clínico significativo en los/as pacientes evaluados en este estudio. No obstante, si se considera el papel clave que desempeña la exactitud de la dosis en los ensayos clínicos para mejorar su solidez, tanto el algoritmo de cálculo empleado y su modo de notificación de dosis, como el procedimiento de calibración del haz FFF, deben ser revisados cuidadosamente.

En conclusión, en base a los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral, se recomienda cambiar del algoritmo AAA al algoritmo AXB_m y aplicar las correcciones adicionales propuestas para la calibración del haz FFF en los tratamientos modernos de radioterapia del cáncer de ORL. Esto garantizará un incremento en la exactitud de la dosis de aproximadamente un 3%, un aumento similar de la dosis del tratamiento y una mayor fiabilidad en los ensayos clínicos en los que se basan las decisiones para futuros pacientes.

SUMMARY

Dose accuracy improvement in H&N treatments using the Acuros algorithm and optimised flattening filter-free beam calibration.

External Radiation Therapy (RT) is a crucial component in the treatment of cancers of the Head and Neck (H&N) region. The progression pattern of H&N cancer is mainly locoregional, so the vast majority of H&N cancer patients will receive radiotherapy treatment during the course of their disease. One option to increase the effectiveness of these treatments is to increase the dose accuracy of the treatment, given that there is a direct relationship between the dose accuracy increase and the cure rate of early-stage tumours. Likewise, a lower or higher dose administration than initially calculated means that there is a possibility of tumour recurrence or an increase in treatment morbidity, so dose accuracy is a key factor for treatment success.

In this context, RT dose calculation algorithm plays a key role, especially in H&N treatments for which most current algorithms are unable to accurately compute the dose in the areas of high heterogeneity that are present in this site. Similarly, the introduction of state-of-the-art technologies for the optimization of RT treatments involves, as well, a number of special considerations that may compromise the accuracy of the treatment dose. Particularly, the introduction of Linear Accelerators (LINAC) with Flattening Filter-Free (FFF) beams represents an advanced choice for RT treatments, given their ability to reduce treatment time and radiation leakage to patients. However, high dose rate produced by these beams and their peak-shaped beam profile result in increased ion recombination and partial volume effects in ionization chambers, which may affect the accuracy of their calibration.

The present PhD thesis therefore investigates a method to address the shortcomings related to the dose algorithm and FFF beam calibration in H&N modern RT treatments. For this purpose, the dose accuracy increase resulting from using the advanced AcurosXB (AXB) algorithm instead of the Anisotropic Analytical Algorithm (AAA), typically used in current Treatment Planning Systems (TPS), and from optimizing the FFF beam calibration procedure in order to reduce its uncertainties, were evaluated. The final objective is to determine whether the dosimetric and clinical

impact of applying these changes justifies their incorporation for this type of treatments.

To this end, a retrospective study was conducted with 20 H&N cancer patients who had previously been treated at the Radiation Therapy Department of the H. U. de Fuenlabrada with FFF beam technology, for whom the AAA algorithm had been used to calculate their treatment plans. These plans were compared with the plans recalculated by the AXB algorithm in both of its two dose-reporting modes (AXB_w, dose to water and AXB_m, dose to medium), including a more robust beam calibration than the standard dose calibration (AXB_{w,FFF} and AXB_{m,FFF}).

Results showed an increase in dose accuracy of around 3% and tumour underdosage of up to 6% when switching from the AAA algorithm to the AXB_m algorithm and the additional corrections in the beam calibration were applied. Furthermore, up to 80% of the plans recalculated with AXB_{m,FFF} did not meet the constraints established for the dose distributions calculated with the AAA algorithm. However, despite the resulting tumour underdosage, this would not have a significant clinical impact on the patients evaluated in this study. Nevertheless, considering the key role that dose accuracy plays in clinical trials to improve their robustness, both, the calculation algorithm and its mode of dose reporting as well as the FFF beam calibration procedure, should be carefully reviewed.

In conclusion, based on the results of this doctoral thesis, switching from the AAA to the AXB_m algorithm and applying the proposed additional corrections for FFF beam calibration in modern H&N-RT treatments is recommended. This will ensure an increase in dose accuracy of approximately 3%, a similar dose increase, and higher reliability in clinical trials on which decisions for future patients are based.

ABREVIATURAS

AAA	Analytical Anisotropic Algorithm
AAPM	American Association of Physicists in Medicine
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AXB	AcurosXB
CBCT	Cone Beam Computed Tomography
CCC	Collapsed Cone Convolution
CoP	Code of Practice
CT	Computed Tomography
CTV	Clinical Target Volume (Volumen tumoral clínico en español)
DPP	Dosis Por Pulso
D_w	Dosis absorbida en agua
FFF	Flattening Filter Free (Sin Filtro Aplanador en español)
GTV	Gross tumor volume (Volumen tumoral macroscópico en español)
H&N	Head and Neck
IAEA	International Atomic Energy Agency (Organización Internacional de la Energía Atómica en español)
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
ISO	International Standards Organization
k_{elec}	Factor de corrección del electrómetro
k_{pol}	Factor de corrección por efectos de polaridad
k_q	Factor de corrección por la calidad del haz
k_s	Factor de corrección por la recombinación de iones
k_{T,P}	Factor de corrección por temperatura y presión
k_{vol}	Factor de corrección por efectos de volumen parcial
LBTE	Linear Boltzmann Transport Equations

LINAC	Linear Accelerator (Acelerador Lineal en español)
MC	Monte Carlo
MGS	MultiGrid method Superposition
MLC	MultiLeaf Collimator (Colimador Multiláminas en español)
MU	Monitor Units (Unidades de Monitor en español)
N_{D,w}	Coefficiente de calibración de dosis absorbida en agua
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
OAR	Organs at Risk (Órganos de Riesgo en español)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORL	Otorrinolaringología
PDD(10)	Percentage Depth Dose at 10 cm depth (Porcentaje de dosis a 10 cm de profundidad, en español)
PET	Positron Emission Tomography
PTV	Planning Target Volume
Q	Calidad o energía de un haz de radiación
QC	Quality Control (Control de Calidad en español)
RM	Resonancia Magnética
RT	Radiation Therapy
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TCP	Tumour Control Probability
TPS	Treatment Planning System
TVA	Two Voltage Analysis (Método de los Dos Voltajes en español)
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy (Arcoterapia Volumétrica modulada en español)
VPH	Virus del Papiloma Humano

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el periodo 2018-2040, ambos sexos.	2
Figura 2 Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2019 (Mujeres y Hombres). Fuente: REDECAN	2
Figura 3 a) Factores de riesgo medioambientales (Lippman et al., 2018), b) Probabilidad (%) de desarrollar un cáncer por sexos en España en el año 2020 (Red Española de Registros de Cáncer: REDECAN).....	3
Figura 4 Marie Curie en su laboratorio	6
Figura 5 a) Acelerador lineal de electrones para tratamientos de radioterapia externa (Varian Medical Systems) b) Implantación de semillas radiactivas de yodo-125 para el tratamiento de braquiterapia de cáncer de próstata (Clínica Mayo) c) tratamiento para el cáncer de tiroides con fuente de yodo-131 (ADAM images).....	9
Figura 6 Etapas del proceso del tratamiento de radioterapia	10
Figura 7 Paciente inmovilizada para tratamiento de cáncer de mama con inmovilizador termoplástico y fijaciones externas de tronco y extremidades (ORFIT INDUSTRIES ®, Bélgica)	11
Figura 8 a) Paciente inmovilizado mediante un sistema de máscara termoplástica. b) CT de simulación con el PTV y los OARs contorneados. Las líneas de colores representan las dosis previstas del tratamiento (International Encyclopedia of Public Health ScienceDirect 2017)	12
Figura 9 Simulación virtual de un tratamiento de cáncer de ORL en el TPS. a) Corte axial del CT de simulación con el PTV y los OARs (parótidas y médula espinal) contorneados, b) reconstrucción en 3D del CT de simulación (c) campo de radiación delimitado por el MLC, (d) representación virtual en 3D del tratamiento en el LINAC (con permiso de J. Cashmore).	13

Figura 10 Curvas de dosis-respuesta para el tumor y el tejido sano. Se aprecia que un pequeño cambio en la dosis de radiación tiene un efecto mucho mayor en el tejido sano que en el propio tumor.....	17
Figura 11 a) calibración del haz de radiación en condiciones de referencia y b) elementos del cálculo de la dosis en un paciente (AAPM report nº 85).....	19
Figura 12 Mecanismos de producción de a) un haz de Rayos X de alta energía en un LINAC (Varian Medical Systems) b) un haz de radiación aplanado tras su paso por el filtro aplanador (con permiso de J. Cashmore).	20
Figura 13 Diagrama del concepto del isocentro del tratamiento (con permiso de J. Cashmore).	21
Figura 14 a) Simulación de un tratamiento isocéntrico con el haz de radiación dirigido hacia el PTV. b) Imagen ampliada del MLC conformado en torno al PTV (Varian Medical System).....	22
Figura 15 Funcionamiento de una cámara de ionización cilíndrica	24
Figura 16 a) Cámara de ionización cilíndrica tipo Farmer, b) cámaras de ionización de diferentes tipos (cilíndricas y planas) y distintos tamaños (PTW dosimetría-Iberia).....	24
Figura 17 El filtro aplanador elimina una gran parte del haz mostrado, reduciendo la dosis en el eje central en aproximadamente el 50% de su valor inicial (para 6 MV) (con permiso de J. Cashmore).	26
Figura 18 El proceso de la IMRT se basa en la capacidad de las láminas del MLC para modular el haz "plano" y producir la fluencia necesaria de los fotones. Es posible que un haz inicialmente plano no sea necesario (a) o que toda la modulación necesaria pueda ser realizada por el MLC (b) (con permiso de J. Cashmore).	27
Figura 19 Simulación de un tratamiento de radioterapia con la técnica VMAT, en la cual el acelerador emite radiación de forma continua mientras gira alrededor del paciente (Elekta medical)	31

Figura 20 Cortes axiales y sagitales de un tratamiento de radioterapia de médula espinal que muestra las diferencias en las distribuciones de isodosis entre la técnica convencional (3D-CRT), la IMRT y la VMAT (M.T. Studenski et al. / Medical Dosimetry 38 [2013] 48-54)	32
Figura 21 Distribución geográfica de los/as participantes en las encuestas, cuyos países aparecen sombreados en rojo	53
Figura 22 Cámaras de ionización empleadas para la dosimetría de referencia absoluta en haces FFF según las respuestas de la encuesta	54
Figura 23 Cámaras de ionización empleadas para la dosimetría de referencia relativa en haces FFF según las respuestas de la encuesta.....	54

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1.** Clasificación de tumores en función de su localización dentro del cuerpo humano (NIH: National Institute of Health; <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/por-partes-cuerpo>).....5
- Tabla 2.** Características técnicas de las cámaras de ionización utilizadas en esta investigación según especificaciones del fabricante (PTW-Freiburg e IBA-dosimetry)..... 26
- Tabla 3.** Características de los haces FFF de los aceleradores TrueBeam (Varian), Artiste (Siemens) y Versa (Elekta). Todas las magnitudes dosimétricas vienen dadas para un campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ a 100 cm de distancia fuente-superficie y fueron proporcionadas por los fabricantes. * Los datos entre paréntesis corresponden a la tasa de dosis empleada para los haces con filtro aplanador..... 28

1 INTRODUCCIÓN

Este apartado introduce los fundamentos de la biología del cáncer, sus causas y su tratamiento, centrado específicamente en los tratamientos de radioterapia. También se introducen los conceptos básicos del uso de los aceleradores lineales para uso médico, así como la justificación para la eliminación de uno de sus componentes fundamentales, el filtro aplanador. Finalmente, se analizan los tratamientos modernos de radioterapia para el cáncer de ORL y la posibilidad de aumentar su efectividad.

1.1 El cáncer

La multiplicación (proliferación) de células es un proceso fisiológico normal que ocurre en casi todos los tejidos del cuerpo humano. Normalmente, el equilibrio entre proliferación y muerte celular está regulado estrictamente para asegurar la integridad de órganos y tejidos. Sin embargo, cuando se producen mutaciones en el Ácido Desoxirribonucleico (ADN) se pueden interrumpir estos procesos dando lugar a la aparición del cáncer.

1.1.1 Biología del cáncer

El cáncer hace referencia a un grupo de enfermedades caracterizadas por una división celular incontrolada que conduce a un crecimiento anormal de los tejidos del cuerpo humano.

La proliferación incontrolada y con frecuencia acelerada de las células puede conducir a un tumor benigno o maligno (cáncer). Los tumores benignos no se propagan a otras partes del cuerpo, ni invaden otros tejidos, y raramente suponen una amenaza para la vida de la persona. Los tumores malignos, sin embargo, pueden invadir otros órganos, extendiéndose a otras localizaciones del cuerpo a través del sistema linfático o del torrente sanguíneo, convirtiéndose en potencialmente letales para el ser humano.

1.1.2 Incidencia del cáncer

El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo, con aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos en el mundo durante el año 2018. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas hasta 29,5 millones al año en 2040 (SEOM 2020) (Figura 1).

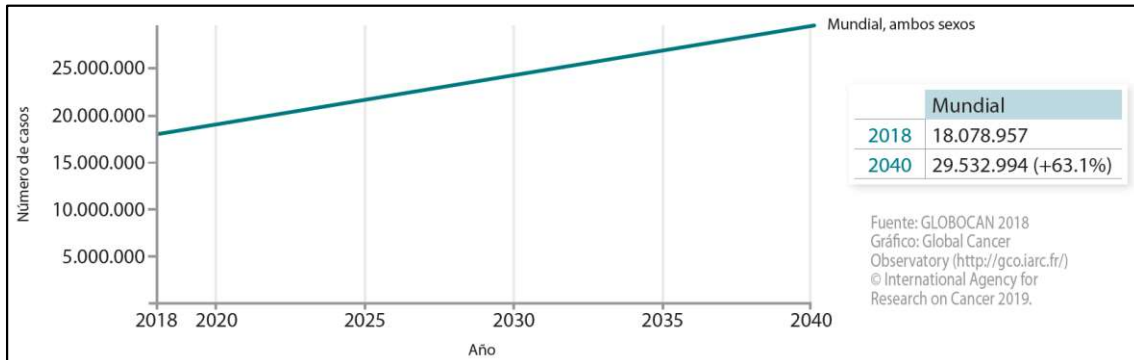


Figura 1 Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el periodo 2018-2040, ambos sexos.

También, en España, el cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad, constituyendo la segunda causa de muerte en el año 2018 (26,4% de los fallecimientos), siguiendo a las enfermedades del sistema circulatorio (28,3% de las muertes). Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2020 serán los de colon y recto (44.231 nuevos casos), próstata (35.126), mama (32.953), pulmón (29.638) y vejiga urinaria (22.350) (SEOM 2020). Según la Red Española de Registros

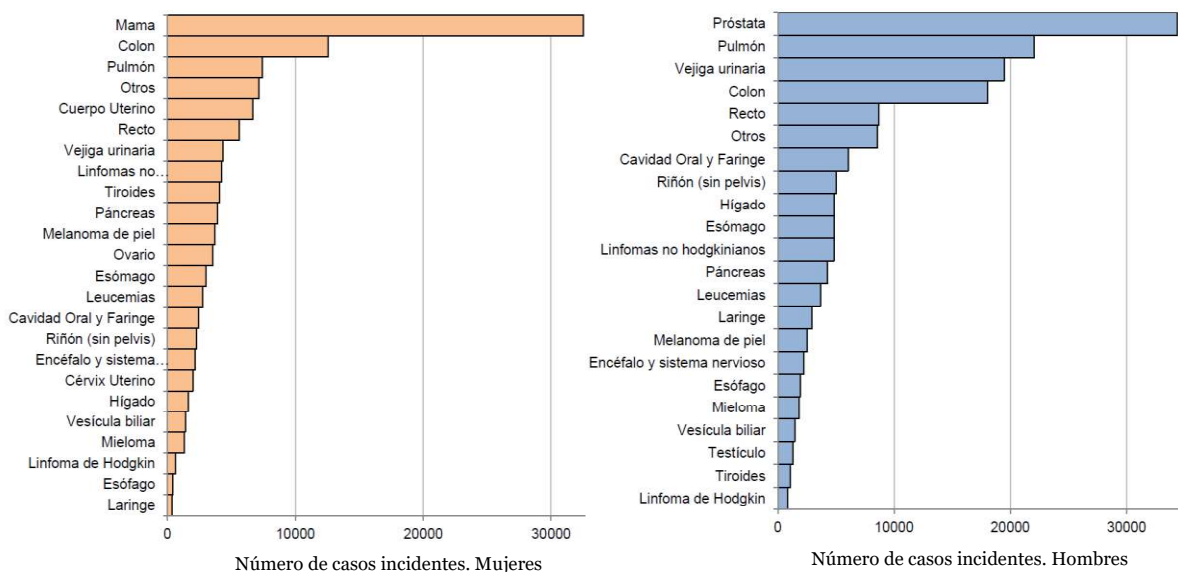


Figura 2 Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2019 (Mujeres y Hombres). Fuente: REDECAN

de Cáncer (REDECAN)¹, en 2019 se diagnosticarán en España unos 277.000 cánceres, 161.000 en hombres y 116.000 en mujeres. La Figura 2 muestra el número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral para mujeres y hombres para el año 2019.

Las causas del cáncer se encuentran principalmente relacionadas con factores medioambientales, con un 90-95% de los casos atribuidos a factores de estilo de vida, y entre un 5-10% debidos a factores genéticos (Anand et al. 2008). Los factores de riesgo medioambientales más comunes que conducen a la muerte por cáncer se muestran en la Figura 3a, siendo el tabaco el principal factor de riesgo (Lippman et al. 2018). Otro factor de riesgo fundamental para la aparición de tumores es la edad. La figura 3b muestra cómo va aumentando el riesgo o probabilidad (en porcentaje) de desarrollar un cáncer en función de la edad. Se puede observar que el riesgo empieza a aumentar de forma importante a partir de los 45-50 años. Desde el nacimiento hasta los 80 años, los hombres tienen un riesgo de desarrollar cáncer de un 41,7% y las mujeres de un 27,3%. A los 85 años, estos valores son de un 49,9% en los hombres y de un 32,2% en las mujeres.

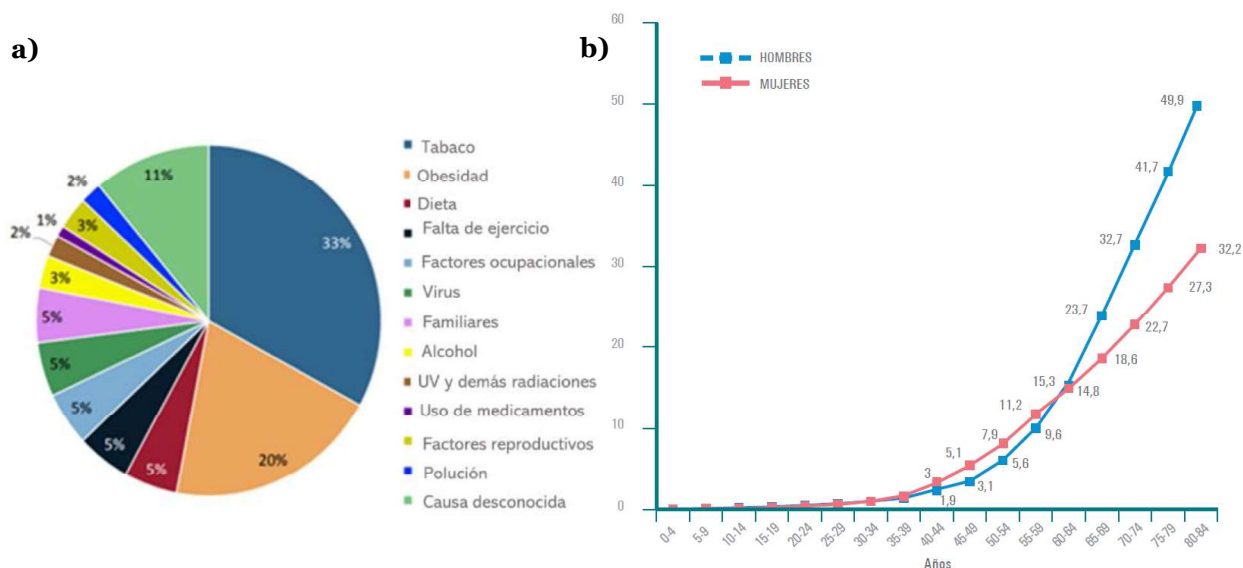


Figura 3 a) Factores de riesgo medioambientales (Lippman et al., 2018), b) Probabilidad (%) de desarrollar un cáncer por sexos en España en el año 2020 (Red Española de Registros de Cáncer: REDECAN).

¹ <https://redecán.org/redecán.org/es/index.html>

1.1.3 Tipos de cáncer y tratamiento

Los distintos tipos de cáncer se originan a partir de una única célula, por lo que se pueden clasificar según el tipo de célula originaria y según la localización de ésta célula en el cuerpo humano.

En función del tipo de célula originaria del cáncer se darán los siguientes tipos de cáncer (Cashmore 2013):

- **Carcinoma:** Cánceres que se originan en las células epiteliales. Este grupo engloba muchos de los cánceres más comunes incluyendo casi todos los que se desarrollan en la mama, próstata, pulmón, páncreas y colon. Generalmente se forman en el tejido epitelial.
- **Sarcoma:** Cánceres que se originan en el tejido conectivo (es decir, hueso y músculo).
- **Linfoma y leucemia:** Estos dos tipos de cáncer emergen de las células hematopoyéticas (formadoras de sangre) que abandonan la médula y tienden a desarrollarse en los ganglios linfáticos (tejido linfático) y en la sangre (células madre de la médula ósea), respectivamente.
- **Teratoma o tumor de células germinales:** Se inicia en el interior de las células germinales, generalmente en los testículos o en los ovarios (seminoma y disgerminoma, respectivamente).
- **Blastoma:** Cánceres derivados de células "precursoras" inmaduras o del tejido embrionario, generalmente más comunes en la infancia.
- **Melanoma:** se origina en los melanocitos, normalmente en los de la piel.

En función de la ubicación del tumor en el cuerpo humano tendremos una segunda clasificación de los tumores por su localización (Tabla 1).

Aparato locomotor	Aparato respiratorio y tórax	Cabeza y cuello (ORL)
Célula germinativa	Cerebro y sistema nervioso	Digestivo y gastrointestinal
Endocrino y neuroendocrino	Ojo	Piel
Primario desconocido	Relacionado con el sida	Riñones y aparato genitourinario
Sangre y sistema hematológico	Mama	Sistema reproductor femenino

Tabla 1 Clasificación de tumores en función de su localización dentro del cuerpo humano (NIH: National Institute of Health; <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/por-partes-cuerpo>)

El tratamiento del cáncer puede incluir cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapias específicas (usando agentes hormonales y biológicos). La cirugía convencional es el tratamiento de primera elección para la mayoría de los tumores sólidos, aunque en la práctica gran parte de los pacientes con cáncer reciben una combinación de tratamientos, cuya naturaleza exacta depende del tipo de cáncer, ubicación, grado y fase de la enfermedad, así como del estado general de salud de la persona.

La mayoría de los cánceres se detectan por los síntomas iniciales de el/la paciente (o a través de los programas de detección precoz), aunque el diagnóstico definitivo de la mayoría de las enfermedades malignas debe ser confirmado mediante análisis histológico de las células cancerosas. El análisis del tejido indica el tipo de célula que está proliferando, su grado o estadio, las anomalías genéticas y otras características del tumor. Toda esta información en conjunto se utilizará para evaluar el pronóstico del paciente y elegir el mejor tratamiento posible.

1.2 La radioterapia

1.2.1 Inicio de la radioterapia

En 1896, Henry Becquerel descubrió por casualidad un extraño fenómeno en las sales de uranio. Estas emitían un tipo de radiación capaz de velar las placas radiográficas al igual que los Rayos-X. En aquella época, este descubrimiento no tuvo tanto impacto en la comunidad científica como el reciente descubrimiento de los Rayos-X y el propio Becquerel abandonó su investigación sobre los “rayos uránicos”, como el los llamó.

Tan solo un año después, Marie Curie (Figura 4) decide elegir estos “rayos uránicos” como tema principal para su Tesis Doctoral (Rosenwald y Nüsslin 2013). Sin embargo, su enfoque fue muy diferente al de Becquerel, que se limitó a estudiar los rayos emitidos por el uranio; Marie Curie se centró en estudiar diferentes compuestos a fin de descubrir otros elementos que emitieran la misma radiación que Becquerel había descubierto (Boudia 1998). Su intensa labor de investigación junto con su marido Pierre, el cual había abandonado su investigación en el campo de la cristalografía dado el interés de los descubrimientos de su esposa, dio sus frutos tan solo unos meses después con el hallazgo de varios compuestos radiactivos, el primero de los cuales denominó polonio, en honor a su país de nacimiento. Poco después, Marie Curie y su esposo descubrieron una sustancia altamente radioactiva, el radio. El descubrimiento de la radiactividad supuso el primer premio Nobel para Marie Curie (junto con su esposo Pierre y Becquerel), que posteriormente fue galardonada con su segundo Premio Nobel, esta vez en solitario, por el descubrimiento del radio y del polonio.



Figura 4 Marie Curie en su laboratorio

Tras el descubrimiento del radio, se observó que este elemento poseía la capacidad de destruir los tumores malignos. Esto dio lugar a las primeras aplicaciones médicas del radio en 1901 (Danlos y Bloch 1901), acontecimiento particularmente memorable para Marie Curie, como manifestó unos años después (Curie 1923):

“Los primeros experimentos con éxito en Francia sobre las propiedades biológicas del radio se llevaron a cabo con muestras de nuestro laboratorio, mientras que mi marido todavía estaba vivo. Los resultados fueron enseguida alentadores, de modo que la nueva rama de la ciencia médica, llamada radioterapia (en Francia, curiterapia) se desarrolló rápidamente, primero en Francia y a continuación en otros países (...). La radioterapia y la producción de radio se desarrollaron conjuntamente, y los resultados fueron cada vez más importantes para el tratamiento de varias enfermedades, y en particular del cáncer.

Puede comprenderse fácilmente cómo aprecié el privilegio de darnos cuenta de que nuestro descubrimiento se había convertido en un beneficio para la humanidad, no sólo por su gran importancia científica, sino también por su poder de acciones eficaces contra el sufrimiento humano y esa terrible enfermedad. Esta fue ciertamente una magnífica recompensa para nuestros años de duro trabajo”.

El éxito extraordinario de la terapia con radio para tratar el cáncer y la notoriedad y perseverancia de Marie Curie fueron clave para la construcción del Instituto del Radio en París en 1914, primer laboratorio independiente mundial para el desarrollo de la radiactividad y sus aplicaciones médicas (Boudia 1998). Posteriormente, en 1920 junto con el médico Claudius Regaud, crearía la Fundación Curie (una de las organizaciones más importantes para el tratamiento del cáncer a nivel mundial) y la primera clínica dedicada a la radioterapia (Curie y Regaud 1920).

Marie Curie tuvo además, un papel fundamental en la creación de una nueva especialidad, la Física Médica, que promovió bajo la consigna de *“la terapia debe ser respaldada permanentemente por la investigación científica sin la cual no es posible el progreso”* (Rosenwald y Nüsslin 2013). Asimismo, *Madame Curie* desempeñó también una labor fundamental respecto a la inclusión de las mujeres en esta disciplina, abriéndoles las puertas de sus laboratorios para que participaran en actividades científicas realizadas exclusivamente por hombres en otros laboratorios (Martín 2017).

El legado científico de Marie Curie propició el desarrollo de la radioterapia. Poco antes de su muerte, su hija Irene Joliot-Curie, descubrió la radiactividad artificial junto

con su marido, Frédéric Joliot-Curie, por lo cual fueron galardonados con un premio Nobel. Posteriormente, el descubrimiento de nuevos radioelementos dio lugar a tratamientos más efectivos del cáncer con “bombas de cobalto”, que fueron desplazando progresivamente a las “bombas de radio” iniciales, para derivar finalmente en los aceleradores lineales médicos de la actualidad.

1.2.2 Fundamentos de la radioterapia

La radiación de alta energía de rayos X y partículas (electrones, protones e iones pesados) puede dañar las células vivas y emplearse por tanto, para erradicar los tumores. La radioterapia es simplemente la técnica que emplea la radiación para tratar enfermedades, siendo una de las formas más eficientes para tratar el cáncer (Smith y McKenna 2004).

Aunque la radioterapia se puede administrar como una terapia única, también se utiliza en combinación con otras modalidades de tratamiento. Actualmente, se administra radioterapia al 40-50% de las personas con cáncer como parte de su tratamiento (Cashmore 2013). Se ha estimado que la inclusión de la radioterapia en el tratamiento del cáncer mejora la supervivencia a los 5 años en un 16% (Barton et al. 1995). En comparación, la supervivencia a los 5 años por la contribución de la quimioterapia se estima en un 2% (Morgan, Ward, y Barton 2004), lo que sitúa a la radioterapia en el segundo lugar en efectividad después de la cirugía. Por otro lado, la radioterapia y la quimioterapia se pueden combinar para mejorar los efectos tanto a nivel loco-regional como a nivel distante (Halperin 2008; Smith y McKenna 2004).

La intención del tratamiento de radioterapia, curativo o paliativo, dependerá del tipo de tumor, la localización y el estadio, así como de la salud general del paciente. El objetivo de un tratamiento radioterápico curativo es erradicar el tumor y curar al paciente, asumiendo éste un pequeño riesgo de efectos adversos importantes a cambio de la posibilidad de curación (Price y Sikora 2005). La radioterapia paliativa tiene como objetivo mejorar o prevenir los síntomas causados por la enfermedad para aumentar la calidad de vida sin un riesgo significativo de sufrir efectos adversos importantes (Casas et al. 2017).

La radioterapia puede ser administrada mediante tres modalidades distintas:

- 1. Radioterapia externa o teleterapia:** la radiación se administra desde una fuente externa al paciente empleando rayos X o partículas de alta energía, generalmente por medio de un LINAC para uso médico (Figura 5a).
- 2. Braquiterapia:** la dosis se administra a partir de fuentes radiactivas implantadas en los pacientes, cercanas o dentro del tumor (Figura 5b).
- 3. Terapia de fuentes no selladas:** se ingiere o se inyecta una sustancia radioactiva para irradiar internamente el tumor (Figura 5c).

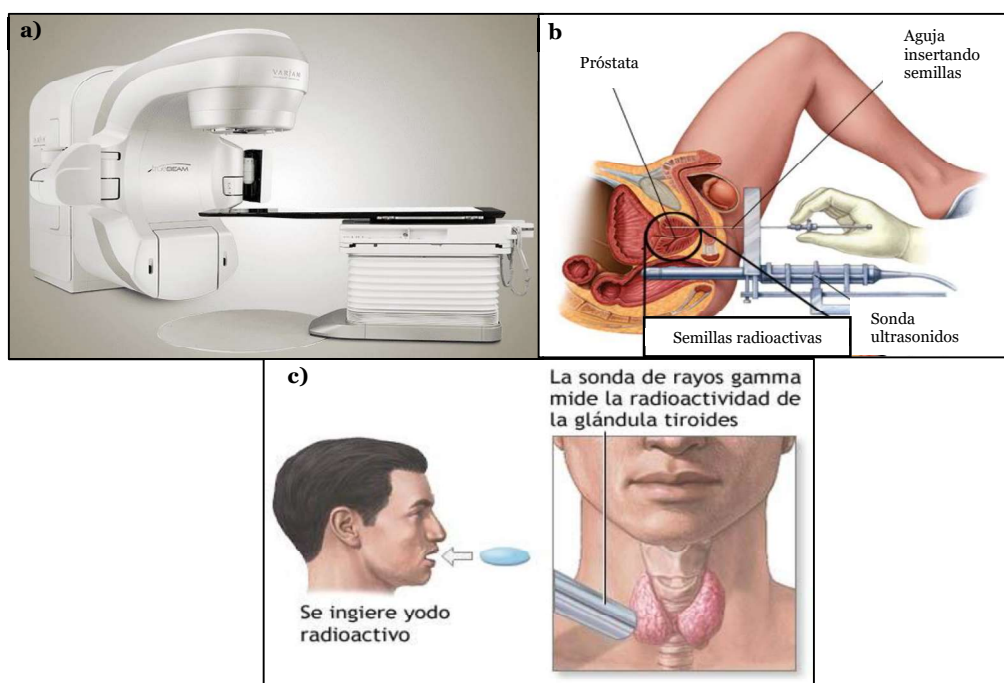


Figura 5 a) Acelerador lineal de electrones para tratamientos de radioterapia externa (Varian Medical Systems) b) Implantación de semillas radiactivas de yodo-125 para el tratamiento de braquiterapia de cáncer de próstata (Clínica Mayo) c) tratamiento para el cáncer de tiroides con fuente de yodo-131 (ADAM images)

La presente Tesis Doctoral se centra en la radioterapia externa, que actualmente constituye aproximadamente el 90% de los tratamientos de radioterapia (Cashmore 2013).

1.2.3 Planificación del tratamiento

La figura 6 muestra las distintas etapas que deben seguir los/as pacientes para su tratamiento de radioterapia (Cashmore 2013). El proceso se inicia cuando el/la paciente acude a el/la especialista de atención primaria con síntomas inespecíficos, o a través de un programa de cribado de cáncer (como, por ejemplo, con una mamografía). Dado que no hay síntomas específicos de esta enfermedad, es necesario realizar más pruebas y si hay sospecha de enfermedad maligna, el/la paciente es remitido a el/la especialista en oncología médica.

Una vez confirmado el diagnóstico definitivo de cáncer (mediante una biopsia del tumor) se pasará a su estadiaje para determinar el grado de extensión de la enfermedad. El éxito del tratamiento está estrechamente relacionado con el estadio de la enfermedad, que a su vez es clave para determinar el pronóstico y el régimen de tratamiento adecuados. En esta etapa, el estado de salud de la persona y sus prioridades particulares también son importantes para tomar cualquier decisión sobre el tratamiento.

En función de estas valoraciones, la primera elección que se debe hacer respecto al tratamiento es si será radical (con intención curativa) o paliativo (para aliviar los síntomas). A continuación, se tomarán decisiones sobre la modalidad del tratamiento (como, por ejemplo, cirugía o radioterapia, o ambas). Una vez tomada la decisión de administrar el tratamiento de radioterapia, se pueden realizar una serie de estudios de imagen complementarios como la Resonancia Magnética (RM), la Tomografía por Emisión de Positrones integrada con la Tomografía Computarizada (PET/CT), la Tomografía Computarizada de Emisión de Fotón Único (SPECT), la ecografía, etc., que servirán para definir el

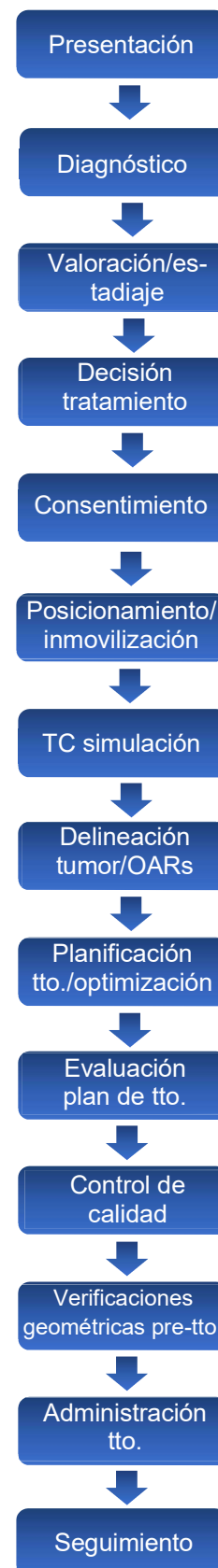


Figura 6 Etapas del proceso del tratamiento de radioterapia

volumen tumoral macroscópico o GTV (del inglés *gross tumour volumen*) y el volumen tumoral clínico o CTV (del inglés *clinical target volumen*).

Los fenómenos de reparación celular son, en general, mucho más importantes para los tejidos sanos que para las células tumorales para dosis no letales (Guirado y Ciudad Platero 2003). De hecho, los tiempos medios de reparación adoptan valores entre 0,5 h y 2 h para la mayoría de los tejidos sanos (Bentzen, Saunders, y Dische 1999). Esto supone una ventaja para reducir la toxicidad del tratamiento de radioterapia mediante la división de la dosis total en sesiones de dosis relativamente bajas (típicamente de 2 Gy), que permiten la recuperación de los tejidos sanos.

La administración de la dosis del tratamiento fraccionado durante un largo periodo de tiempo, en lugar de ser impartido en una única dosis, requiere la irradiación repetida del paciente en la misma posición. Para ello, es fundamental que cada fracción del tratamiento se administre según el plan previsto para cada sesión, para lo cual, es necesario que el posicionamiento diario del paciente sea estable y reproducible. Esto implica la necesidad de inmovilizar a los/as pacientes, mediante sistemas de fijación externos individualizados, para asegurar la reproducibilidad de su posición durante todas las sesiones del tratamiento. En la figura 7 se muestra una paciente con un inmovilizador específico para el tratamiento de cáncer de mama.



Figura 7 Paciente inmovilizada para tratamiento de cáncer de mama con inmovilizador termoplástico y fijaciones externas de tronco y extremidades (ORFIT INDUSTRIES ®, Bélgica)

En algunas localizaciones, la inmovilización se logra mediante el uso de un sistema adicional de fijación externa, como se observa en la Figura 8, donde se muestra un sistema de inmovilización de máscara termoplástica y bloque de mordida personalizado para el tratamiento de un tumor localizado en la cabeza del paciente.

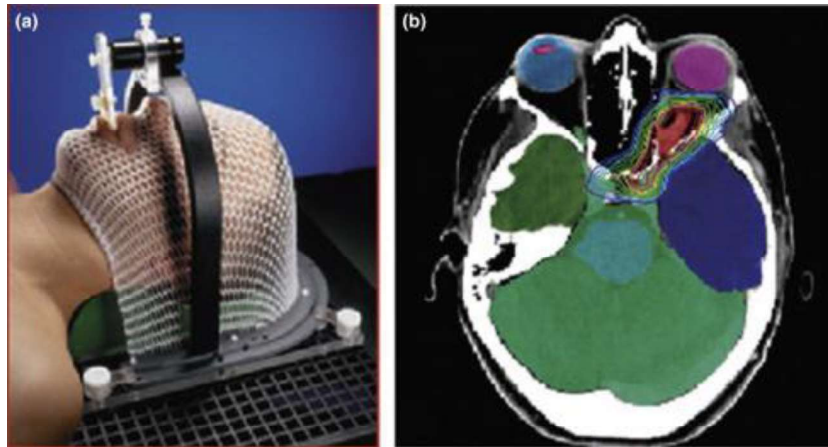


Figura 8 a) Paciente inmovilizado mediante un sistema de máscara termoplástica. b) CT de simulación con el PTV y los OARs contorneados. Las líneas de colores representan las dosis previstas del tratamiento (International Encyclopedia of Public Health | ScienceDirect 2017)

Una vez elegido el inmovilizador adecuado para el tratamiento, se realiza un CT de simulación de la región donde se encuentra localizado el tumor. El objetivo de realizar el CT de simulación es el de obtener la información física relativa a la densidad electrónica de los tejidos para el cálculo de la dosis y el de aportar la información necesaria para la delimitación del CTV y de los Órganos de Riesgo o OARs (del inglés *organs at risk*) circundantes.

La planificación del tratamiento se realiza mediante un software especializado capaz de calcular la dosis de radiación en un volumen determinado. Este tipo de software específico, comúnmente conocido como el sistema de planificación y cálculo o TPS (del inglés *Treatment Planning System*), permite la simulación virtual del tratamiento mediante la superposición de haces de radiación en cualquier orientación del espacio, sobre el conjunto de imágenes del CT de simulación de el/la paciente (Figura 9). Además, proporciona el entorno necesario para integrar el cálculo de la dosis en modo tridimensional y las herramientas adecuadas para la visualización del proceso completo de la planificación del tratamiento (Papanikolaou et al. 2004).

El plan de tratamiento específico de cada paciente suele basarse en una "solución de clase" para la que se determina generalmente una configuración inicial estándar que incluye el número de haces, su disposición alrededor del paciente y parámetros específicos del haz de radiación. La generación del plan de tratamiento se

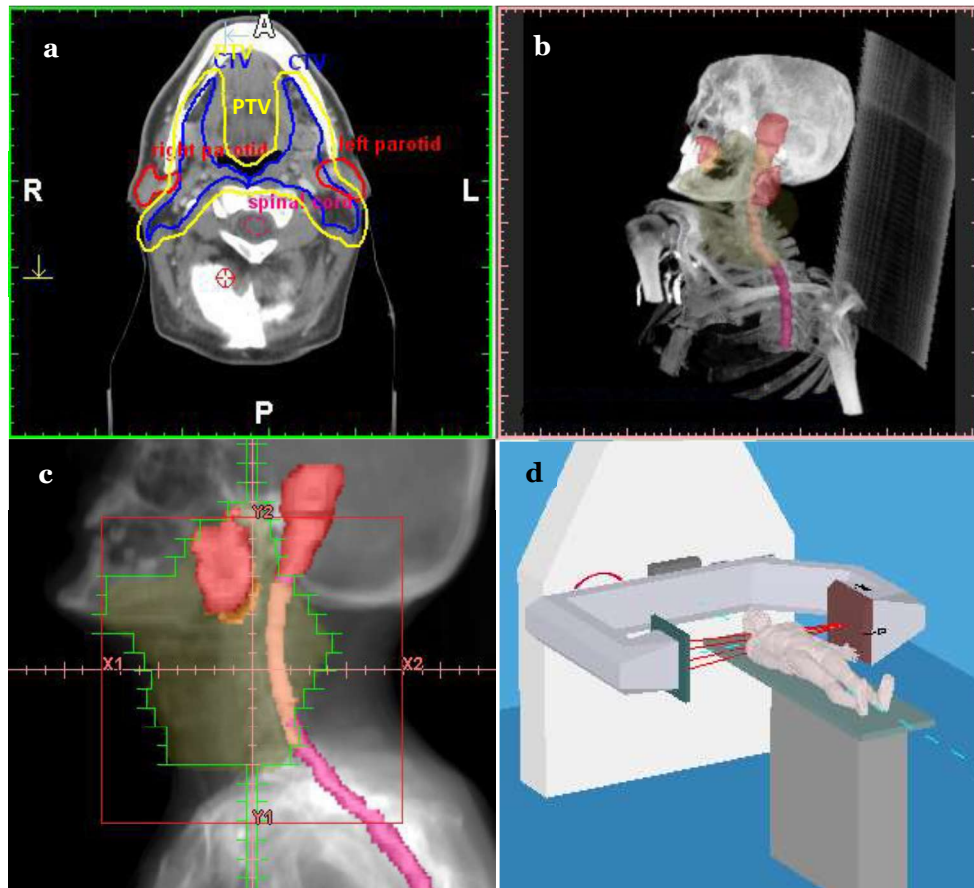


Figura 9 Simulación virtual de un tratamiento de cáncer de ORL en el TPS. a) Corte axial del CT de simulación con el PTV y los OARs (parótidas y médula espinal) contorneados, b) reconstrucción en 3D del CT de simulación (c) campo de radiación delimitado por el MLC, (d) representación virtual en 3D del tratamiento en el LINAC (con permiso de J. Cashmore).

realiza en el TPS bajo la supervisión de las/os radiofísicas/os. El objetivo para un plan óptimo de tratamiento es lograr administrar la dosis prescrita a una fracción determinada del volumen blanco de tratamiento o PTV (del inglés *planning target volumen*), minimizando al mismo tiempo la dosis en los OARs (ICRU 83 2010). Para mantener una alta Probabilidad de Control Tumoral o TCP (del inglés *tumour control probability*), se debe administrar la mayor dosis posible al volumen blanco para erradicar todas las células cancerosas viables. Al hacerlo, también se dañan los tejidos sanos circundantes, y esta dosis debe minimizarse para obtener una baja Probabilidad de Complicación del Tejido Normal (NTCP, del inglés *normal tissue complication probability*).

Para la planificación del tratamiento es fundamental obtener un equilibrio entre la probabilidad de producir un daño sobre el tejido sano y la de cubrir un porcentaje determinado del PTV con la dosis prescrita, por lo cual, si no se puede lograr un nivel de preservación del tejido sano aceptable, se contemplará sacrificar la cobertura del

PTV. Asimismo, resulta necesario emplear dispositivos modificadores del haz para conformar la radiación en torno a la zona de alta dosis donde se encuentra el tumor y proteger los OARs de la radiación. Para ello se utilizan los Colimadores Multiláminas (MLC, del inglés *multileaf collimator*), compuestos de láminas individuales de tungsteno insertadas en el cabezal del LINAC, que pueden moverse durante el tratamiento bajo control informático (figura 9c).

La subespecialidad de la oncología que se ocupa de la radioterapia se denomina oncología radioterápica. Las/os radioncólogas/os (licenciadas/os especialistas médicas/os) definen el PTV, los OARs, prescriben la dosis de radiación y el régimen de fraccionamiento de un tratamiento de radioterapia (Halperin 2008; Price y Sikora 2005; Smith y McKenna 2004). Las/os radiofísicas/os son las licenciadas/os especialistas que intervienen en la aplicación de la radiación en el entorno clínico. Sus funciones dentro del Servicio de Oncología Radioterápica incluyen la planificación dosimétrica del tratamiento, definir la técnica que se utilizará para administrar la radiación al volumen especificado y asegurarse de que la unidad de radiación funcione según normas estrictas de calidad (Caruana et al. 2018).

Cuando el plan de tratamiento está finalizado, debe ser evaluado por la/el radioncóloga/o y recibir nuevas comprobaciones por parte del personal del Servicio de Radiofísica antes de ser transferido electrónicamente al sistema de gestión de pacientes del LINAC. Este sistema es el encargado de controlar la administración del tratamiento y de realizar el registro y la verificación de todos los parámetros del mismo.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe verificar la posición del haz de radiación en relación con la anatomía interna del paciente, ya sea mediante imágenes bidimensionales de kilovoltaje o megavoltaje, o mediante el uso de imágenes 3D de *Cone Beam CT* (CBCT). Estas imágenes adquiridas justo antes de la administración del tratamiento se comparan con las imágenes de referencia del CT de simulación en el que se delimitaron los PTVs y los OARs del tratamiento. Cualquier discrepancia en la posición se evalúa, dando lugar a correcciones posicionales del paciente. Si la diferencia entre las imágenes adquiridas para el tratamiento y las del CT de simulación es demasiado grande se puede repetir la adquisición de imágenes tras el reposicionamiento de el/la paciente o la replanificación del tratamiento.

Finalmente, se procederá a la administración del tratamiento, cuya efectividad dependerá de factores físicos (programas de garantía de calidad, herramientas de control de calidad, etc.), relativos al paciente (clínica específica del paciente, aspectos específicos biológicos de los tumores, cambios anatómicos durante el tratamiento, posicionamiento del paciente, etc.), humanos (personal adecuado para realizar el tratamiento, su capacitación, etc), y especialmente de la exactitud de la dosis administrada en relación con la dosis prescrita para el tratamiento.

1.2.4 Cálculo de la dosis

Hasta la década de 1970, las distribuciones de dosis se calculaban generalmente suponiendo que el/la paciente estaba compuesto en su totalidad por agua. Esto se debía principalmente a la falta de información anatómica específica del paciente. Con la llegada del CT se hizo posible, por primera vez, obtener información sobre la densidad electrónica de los distintos tejidos que podía incorporarse al proceso del cálculo de la dosis. Esto, combinado con los importantes avances que surgieron en el campo de la tecnología informática, dio lugar a la optimización del cálculo de la dosis en los tratamientos de radioterapia.

Actualmente, se puede obtener información tridimensional muy precisa a partir de una variedad de modalidades de imagen tales como el CT, la RM, el PET/CT, el SPECT/CT, etc. El cálculo de la dosis de radiación para un volumen determinado dentro del paciente es realizado por el TPS. La complejidad de los cálculos de la dosis ha aumentado progresivamente, desde simples cálculos en 2D que empleaban tablas específicas, hasta sofisticados algoritmos de cálculo 3D y métodos de Monte Carlo (MC). La exactitud del cálculo de la dosis realizada por el TPS depende fundamentalmente del algoritmo de cálculo empleado (del tipo de algoritmo utilizado, de su correcta configuración, etc). Los algoritmos de cálculo de dosis han ido evolucionando con los avances en el campo de la tecnología informática consiguiendo cálculos de dosis sucesivamente más rápidos y de mayor exactitud.

Hoy en día, los distintos TPSs disponibles en el mercado ofrecen una variedad de algoritmos de cálculo de dosis. En 2006, se sugirió la clasificación de los algoritmos en dos subtipos, los de tipo "a" y los de tipo "b" (Knöös et al. 2006). Los algoritmos pertenecientes al tipo "a" no incluyen los cambios debidos al transporte lateral de

electrones, mientras que los de tipo "b" si los tienen en cuenta. Los algoritmos tipo "a" comprenden todos los algoritmos de convolución tipo *Pencil Beam* con corrección de heterogeneidades. Los de tipo "b" incluyen los algoritmos de Convolución de Cono Colapsado (CCC), el AAA y el de Superposición de Multicuadrícula (MGS). Un tercer grupo de algoritmos, que podría ser nombrado como tipo "c", incluye los algoritmos basados en métodos de MC, considerado como el método de cálculo de dosis más exacto en radioterapia (Chetty et al. 2007), y otros de similar exactitud basados en la resolución de la Ecuación Lineal de Transporte de Boltzmann (LBTE).

Entre los algoritmos más empleados actualmente se encuentra el AAA (Kisling et al. 2018), un algoritmo de tipo convolución-superposición de tipo "b", disponible en el TPS *Eclipse*[™] (Varian Medical Systems). Su principal limitación se presenta ante el cálculo de distribuciones de dosis en zonas heterogéneas, donde el error puede alcanzar hasta un 20% en casos extremos (Fogliata et al. 2007).

Un algoritmo alternativo ofrecido por el TPS *Eclipse*[™] es el AcurosXB (AXB), que es un algoritmo de tipo "c", capaz de resolver la LBTE y, por tanto, modelar explícitamente las interacciones físicas de la radiación en los materiales (Vassiliev et al. 2010). Varios estudios han demostrado que el algoritmo AXB proporciona una alternativa válida y precisa a los cálculos de MC en medios heterogéneos (Fogliata et al. 2011; Vassiliev et al. 2010; Kroon, Hol, y Essers 2013; Bush et al. 2011; Han et al. 2011). Además, si bien el algoritmo AAA solo tiene capacidad para reportar la dosis en agua (D_w), el algoritmo AXB puede hacerlo tanto en agua (D_w) como en el medio (D_m), ya que tiene en cuenta la composición elemental de los materiales asignada a la serie de imágenes.

Por otra parte, aunque las diferencias de dosis entre D_m y D_w reportadas por el algoritmo AXB en los tejidos blandos son del orden del 1% y no tienen relevancia clínica (C.-M. Ma y Li 2011), en otros medios, como el pulmón de baja densidad o el hueso, la diferencia puede ser mayor (Fogliata et al. 2012; Takizawa et al. 2020; Muñoz-Montplet et al. 2018). Por lo tanto, teniendo en cuenta el debate actual sobre qué modo de notificación de dosis, D_w o D_m , es el más adecuado desde el punto de vista clínico (Liu 2002), en este trabajo se investigan ambos. Asimismo, el grado de incremento de exactitud en la dosis debido al cambio del algoritmo AAA al AXB constituye una de las partes fundamentales de la investigación de esta Tesis Doctoral.

1.2.5 Importancia de la exactitud en la dosis

El objetivo de la radioterapia es administrar una dosis de radiación suficiente al tumor para erradicarlo, evitando irradiar los tejidos sanos circundantes a una dosis que provoque complicaciones graves (morbilidad) (Hall y Giaccia 2006). Es decir, en términos de dosis-respuesta, se persigue obtener una alta probabilidad de control tumoral (TCP) mediante la administración de la máxima dosis posible al blanco, minimizando a su vez el daño al tejido sano circundante para obtener una baja probabilidad de complicaciones del tejido sano (NTCP). En la práctica, se debe elegir una dosis que ofrezca niveles de complicaciones aceptables para un nivel dado de posible curación (Cashmore 2013).

Debido al gradiente de las curvas de dosis-respuesta (Figura 10), cualquier incertidumbre en la dosis implica que la respuesta puede ser mucho mayor en el tejido sano que en el tumor. De hecho, un cambio del 5% en la dosis puede resultar en un cambio del 10-20% en el TCP en la zona media de la curva, mientras que ese mismo cambio en la dosis puede suponer una variación del 20-30% en el NTCP (Papanikolaou et al. 2004). Por este motivo resulta fundamental la exactitud en la dosis de los tratamientos de radioterapia, que contribuye asimismo al éxito del tratamiento de los/as pacientes (de Prez, Leon Armand et al. 2019).

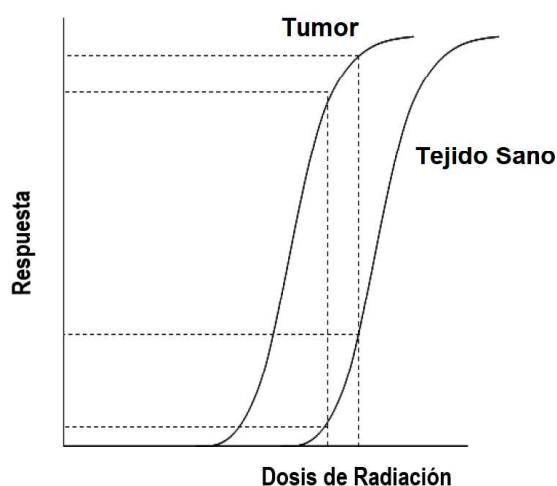


Figura 10 Curvas de dosis-respuesta para el tumor y el tejido sano. Se aprecia que un pequeño cambio en la dosis de radiación tiene un efecto mucho mayor en el tejido sano que en el propio tumor.

Por otra parte, las decisiones para los tratamientos individuales de cada paciente se basan en los resultados de los ensayos clínicos, que a su vez aplican las recomendaciones de las guías o protocolos de organizaciones expertas en la materia,

tales como el Organismo Internacional de la Energía Atómica (IAEA) y la Asociación Americana de Física Médica (AAPM). A este respecto, existen Códigos de Práctica (CoP) bien establecidos en el marco de la radioterapia para la dosimetría de referencia de haces de fotones y electrones de alta energía, como por ej., los CoP TRS-398 y TRS-483 o el TG-51 y su *Addendum*. Estos CoPs tienen un papel fundamental para garantizar la seguridad del paciente y aumentar la fiabilidad de los resultados de los ensayos clínicos. No obstante, cuando se introducen nuevas modalidades o técnicas de tratamiento, algunos datos de estos CoPs podrían quedar (parcialmente) desactualizados debido a los cambios introducidos en los métodos, en las correcciones del instrumental empleado, o en las constantes físicas. En estos casos, resulta fundamental realizar medidas complementarias para determinar las correcciones necesarias no contempladas en estas guías (de Prez, Leon Armand et al. 2019).

En este contexto, en la primera parte de la presente Tesis Doctoral se investigan ciertos aspectos relativos a los factores de corrección de las cámaras de ionización empleadas para la dosimetría de referencia en haces FFF, no contemplados en los CoPs actualizados IAEA/AAPM TRS-483 y AAPM TG-51 *Addendum* para la dosimetría clínica de referencia.

1.2.6 Exactitud de dosis clínicamente alcanzable

La cuestión de cuantificar un nivel de exactitud de dosis razonable en los tratamientos de radioterapia no es trivial. El debate sobre lo que es razonable y alcanzable depende de la finalidad de la medida y de los recursos e información disponibles. En general, se acepta que los requisitos de exactitud en la dosis de los tratamientos de radioterapia vienen determinados por los efectos biológicos de las curvas de dosis-respuesta, es decir, en función de los datos del TCP y del NTCP. Una dosis insuficiente para el tumor podría suponer una disminución del TCP, mientras que en el caso de los tejidos sanos, una sobredosificación implicaría una probabilidad de morbilidad significativamente mayor.

En un intento de cuantificar la exactitud real necesaria en la dosis de los tratamientos de radioterapia, se estudió el impacto de la incertidumbre de la dosis sobre el control tumoral libre de complicaciones, concluyendo que un incremento en la exactitud del 1% resulta en un 2% de aumento en la tasa de curación de los tumores

en fase temprana (Boyer y Schultheiss 1988). El nivel de exactitud de la dosis en los tratamientos de radioterapia ha sido revisado posteriormente por varios autores/as, determinando que la exactitud total requerida en la dosis de los tratamientos de radioterapia debe estar entre el 3-5% (IAEA, 2017b; Thwaites, 2013).

Por otro lado la exactitud de la dosis absorbida prescrita a un volumen blanco determinado, depende en primer lugar de la exactitud con que se pueda calibrar el haz de radiación en condiciones de referencia y en segundo lugar, de la precisión del cálculo de la dosis en el/la paciente y su correlación con la dosis de calibración. En la figura 11 se muestran los principales aspectos incluidos en el proceso de la determinación de la dosis absorbida en un punto concreto del paciente (Papanikolaou et al. 2004).

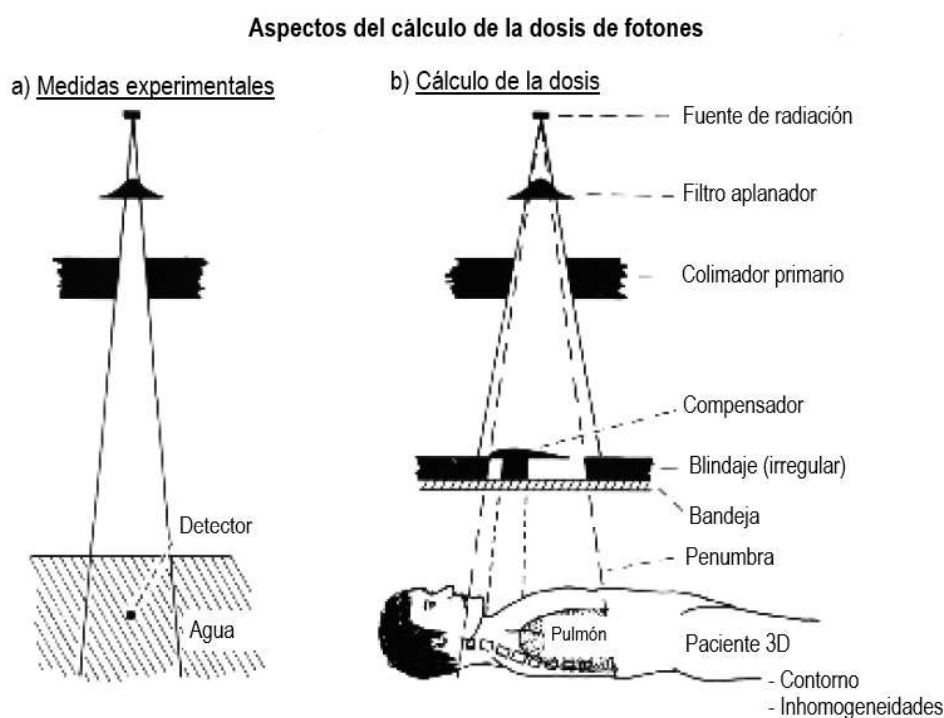


Figura 11 a) calibración del haz de radiación en condiciones de referencia y **b)** elementos del cálculo de la dosis en un paciente (AAPM report nº 85)

1.3 Unidades de tratamiento

Los tratamientos de radioterapia se basan en el empleo de haces de radiación ionizante, producidos generalmente en un LINAC para uso médico, capaces de generar haces de alta energía que resultan idóneos para tratar tumores en profundidad. Las primeras experiencias en radioterapia se vieron obstaculizadas por la limitación de la energía de los generadores de rayos X que se emplearon inicialmente. Estos eran útiles

para tratar lesiones de la piel, pero no poseían suficiente energía para suministrar dosis suficientemente altas a los tumores que se encontraban a una determinada profundidad. Los avances en la tecnología de la radioterapia se centraron, por tanto, en la producción de haces de energías cada vez mayores, con el objetivo de aumentar la dosis máxima en profundidad y preservar a su vez la dosis en piel.

1.3.1 El acelerador lineal de electrones para uso médico

El LINAC para uso médico es un equipo que emplea rayos X o electrones de alta energía para tratar los tumores de pacientes con cáncer. El mecanismo básico de generación de haces de rayos X de alta energía en un LINAC se muestra en la Figura 12a. Inicialmente los electrones son generados por un cañón de electrones para ser acelerados (en la guía de ondas del acelerador) y dirigidos (mediante un imán deflector) hacia un blanco metálico de alto número atómico. Al golpear el blanco, los electrones experimentan una rápida desaceleración y dan lugar a la formación de un haz de rayos X de alta energía o radiación de frenado.

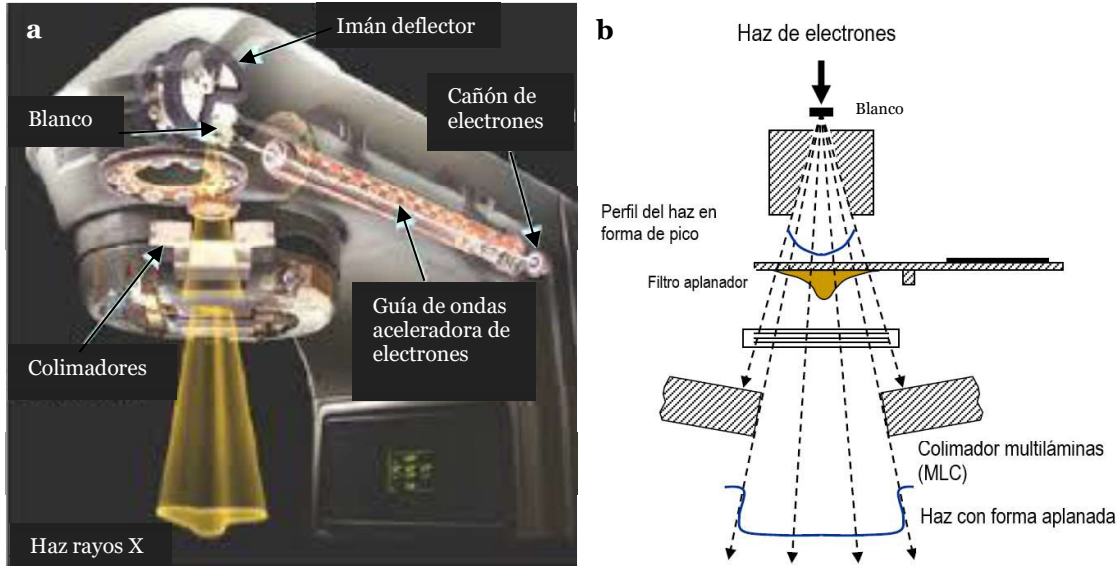


Figura 12 Mecanismos de producción de a) un haz de Rayos X de alta energía en un LINAC (Varian Medical Systems) b) un haz de radiación aplanado tras su paso por el filtro aplanador (con permiso de J. Cashmore).

La radiación de frenado se produce predominantemente hacia adelante y su intensidad es mayor en el centro que en los laterales, por lo que es necesario el empleo de un filtro aplanador para evitar la deposición de dosis mayores en el eje central (Figura 12b). El filtro aplanador, en sí mismo, es una pieza de metal con forma cónica

que absorbe preferentemente la radiación en el eje central proporcionando una intensidad más uniforme del haz de radiación.

Por otro lado, el cabezal y el brazo o *gantry* del acelerador son capaces de girar 360° alrededor de un punto de referencia en el espacio. La intersección del eje central del haz de radiación con los ejes de rotación del *gantry*, del colimador y de la mesa de tratamiento se conoce como el isocentro (Figura 13).

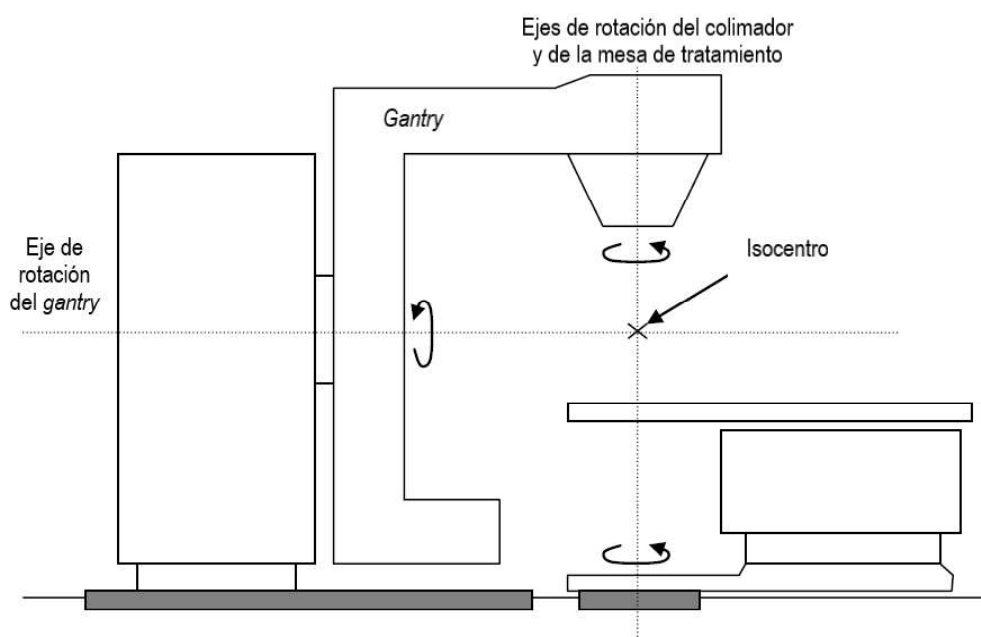


Figura 13 Diagrama del concepto del isocentro del tratamiento (con permiso de J. Cashmore).

La localización exacta del tumor en relación con la anatomía de la superficie de el/la paciente constituye un desafío importante para la planificación de los campos del tratamiento y para el posicionamiento reproducible de el/la paciente en la unidad de tratamiento. La mayoría de las unidades de tratamiento son isocéntricas, lo que significa que pueden moverse en relación a su isocentro. La idea es, por tanto, situar el tumor de el/la paciente en la posición del isocentro de forma que los haces de radiación puedan ser dirigidos hacia el tumor, desde varios ángulos, sin necesidad de entrar en la sala de tratamiento o de mover a el/la paciente entre campo y campo de tratamiento (Figura 14a).

Los campos de radiación se deben ajustar a la forma del volumen de tratamiento para evitar irradiar los tejidos normales (como la piel u otros OARs que la radiación debe atravesar para alcanzar el tumor) (ICRU 83 2010). Para bloquear y conformar los

haces de radiación en torno al PTV se emplean MLCs insertados en el cabezal del LINAC (Figura 14b).

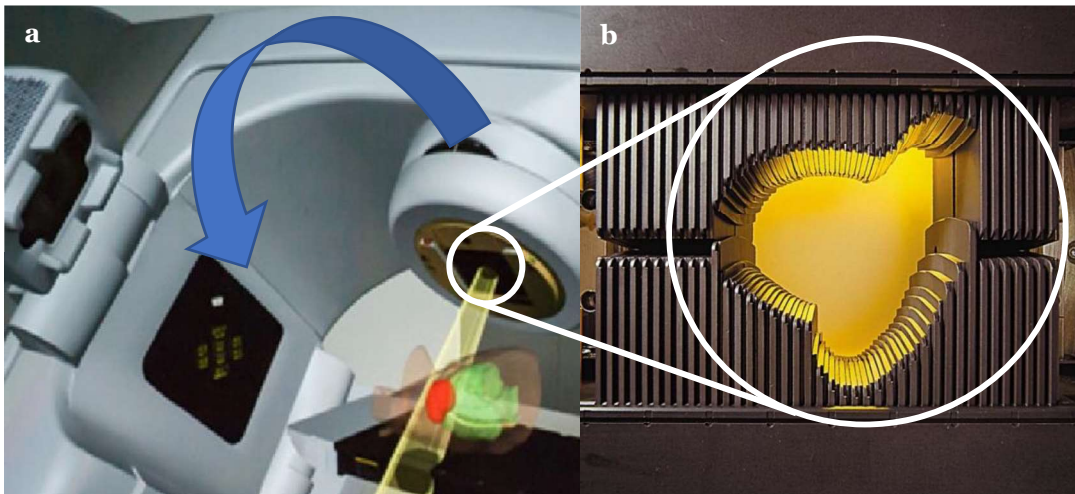


Figura 14 a) Simulación de un tratamiento isocéntrico con el haz de radiación dirigido hacia el PTV. b) Imagen ampliada del MLC conformado en torno al PTV (Varian Medical System).

1.3.1.1 Dosimetría de referencia

La dosimetría de referencia de los aceleradores de tipo médico es la medida de la dosis absorbida por la radiación con referencia a un patrón internacional primario basado en métodos calorimétricos en agua. La mayoría de los centros clínicos participan en auditorías internacionales de dosimetría para controlar externamente la dosis absorbida en su unidad de tratamiento (QUATRO 2007).

Los aceleradores para uso médico están calibrados en términos de dosis absorbida en agua, D_w , la cual se mide en la unidad Gy, donde 1 Gy representa la absorción de 1 julio de energía de radiación por unidad de masa en kg (es decir, $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J kg}^{-1}$). La calibración de los LINACs, expresada en Gy, se realiza generalmente mediante detectores de radiación de tipo cámaras de ionización y se relaciona con la radiación emitida por el acelerador según unas unidades arbitrarias, denominadas Unidades de Monitor (MU). De esta forma se obtiene un factor de calibración de la dosis absorbida en agua (D_w) en condiciones de referencia, en unidades de Gy MU^{-1} .

El formalismo general para la obtención de la dosis absorbida en agua en los LINACs sigue las recomendaciones de los CoPs establecidos para la dosimetría de referencia de los aceleradores de tipo médico. Uno de los más utilizados, y el empleado en este estudio, es el CoP TRS-398 de la IAEA (Andreo et al. 2006). Según dicho CoP, la magnitud D_w viene determinada por:

$$D_w = M \cdot N_{D_w} \cdot k_Q \quad (1)$$

Donde N_{D_w} es el coeficiente de calibración de la cámara de ionización empleada para determinar D_w en la calidad del haz en condiciones de referencia; k_Q es el factor que corrige la calidad del haz de las condiciones de referencia por la calidad del haz del usuario/a (Q), y M es la lectura de la cámara de ionización corregida por las magnitudes de influencia.

El coeficiente de calibración de una cámara de ionización se establece en unas condiciones de referencia en las cuales dicho coeficiente tiene validez; si la cámara se utiliza en condiciones diferentes a las de referencia, se han de introducir correcciones. Se definen las magnitudes de influencia como aquellas magnitudes que no forman parte de la medida pero que influyen en el resultado de la misma, como son las condiciones atmosféricas, la diferencia de potencial y polaridad de la tensión aplicada a la cámara de ionización, etc (Lizuain Arroyo, Hernández Vitoria, y Picón Olmos 2011).

Las magnitudes de influencia que se deben incluir como factores de corrección de la medida en la ecuación (1) son el factor de temperatura y presión, $k_{T,P}$, el del efecto de polaridad de la cámara, k_{pol} , el de recolección de carga incompleta debida a los efectos de recombinación de iones, k_s , y el del uso de un electrómetro distinto al de la calibración inicial de la cámara, k_{elec} . Es decir:

$$M = M_0 \cdot k_{T,P} \cdot k_{elec} \cdot k_{pol} \cdot k_s \quad (2)$$

El grado de incertidumbre de cada uno de los factores de la determinación de la dosis debe ser significativamente inferior que el grado de incertidumbre total para poder alcanzar el grado de exactitud en la dosis del tratamiento del 3,5 - 5% (Thwaites 2013) (véase apartado 1.2.3). Para cumplir esto, la dosis absorbida en agua en haces de fotones, D_w , debe tener una incertidumbre inferior al 1,5% y preferiblemente del orden del 1% ($k=1$), por lo que la incertidumbre asociada a cada una de las magnitudes de influencia debería ser inferior al 1% y preferiblemente inferior al 0,5% (IAEA 2017b).

1.3.1.2 Detectores para la dosimetría de referencia

El método más adecuado para establecer la dosis de radiación en el entorno clínico es el empleo de una cámara de ionización de aire trazada a un patrón primario internacional y colocada en un maniquí de agua (IAEA 2006). El modo de funcionamiento de este tipo de detector (Figura 15) se basa en la recolección de carga proporcional a la cantidad de radiación que atraviesa la cámara de ionización. La tensión de polarización aplicada sobre la cámara de ionización produce un campo eléctrico suficiente para que sea posible la colección de toda la carga generada por la radiación incidente en el volumen de la misma.

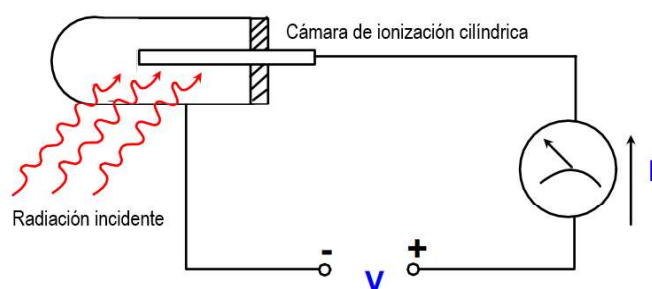


Figura 15 Funcionamiento de una cámara de ionización cilíndrica

Las cámaras de ionización se clasifican, atendiendo a la forma de sus electrodos, en planas o cilíndricas, según estén dotadas de electrodos plano-paralelos o cilíndricos (Figura 16).

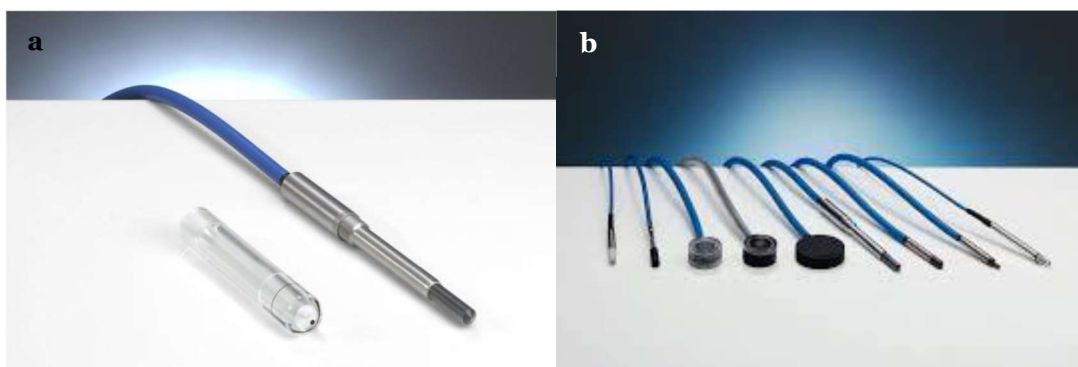


Figura 16 a) Cámara de ionización cilíndrica tipo Farmer, b) cámaras de ionización de diferentes tipos (cilíndricas y planas) y distintos tamaños (PTW dosimetría-Iberia)

Las cámaras cilíndricas están formadas por un electrodo con forma de cilindro hueco, siendo el otro electrodo un alambre o varilla central. La cavidad de la cámara llena de gas, ha de cumplir las características tales que se cumpla el principio de *Bragg-Gray*, por el que se establece una relación sencilla entre la energía cedida a un sólido por la radiación indirectamente ionizante, y la cedida al gas confinado en una cavidad

de pequeñas dimensiones practicada en dicho sólido. Este principio permite estimar la dosis absorbida por el sólido a partir de la ionización producida en el gas. Para que la cavidad de la cámara cumpla con el principio de *Bragg-Gray* la pared exterior de la cámara no debe ser muy gruesa a fin de que pueda ser atravesada por la radiación que se quiere detectar (C. M. Ma y Nahum 1991).

Las cámaras de ionización cilíndricas se utilizan principalmente en medidas de haces de fotones generados por electrones con energías en el rango de 1 a 50 MeV (energías medias y altas), así como para electrones de energías superiores a los 10 MeV. Debido a su sección circular, son adecuadas tanto para medidas relativas de distribuciones de dosis absorbida en planos como para la determinación de la dosis absorbida en condiciones de referencia. En su construcción se ha de llegar a un compromiso en el tamaño, suficientemente grande para que la carga recogida sea apreciable pero no demasiado, para que no produzca una perturbación importante en la fluencia del haz. Por la misma razón, los materiales han de ser homogéneos y equivalentes al aire y al medio, pero teniendo en cuenta que la cámara ha de ser lo suficientemente robusta para que tenga utilidad en el entorno clínico (Lizuain Arroyo, Hernández Vitoria, y Picón Olmos 2011).

Las cámaras de ionización que se emplean en radioterapia se pueden clasificar según su volumen de detección, que puede variar entre 0,1 y 1 cm³. Las denominadas cámaras tipo Farmer (0,6 cm³) son las más empleadas para la dosimetría absoluta de referencia de haces de fotones y electrones de alta energía, mientras que las de menor volumen son las más adecuadas para la dosimetría relativa de referencia. Las más pequeñas de todas, conocidas como microcámaras o tipo PinPoint (< 0,05 cm³), son las más indicadas para medir campos de radiación extremadamente pequeños (M. McEwen et al. 2014). En general, a menor capacidad de volumen menos interferirán en la medida y serán más adecuadas para medir campos pequeños de radiación, pero tendrán una mayor probabilidad de presentar inconvenientes, como se explica a continuación (véase apartado 1.3.3.2). La Tabla 2 muestra las cámaras empleadas en este estudio (todas cilíndricas) y sus principales características técnicas.

	PTW Farmer 30013	PTW Semiflex 31010/31021	PTW Pinpoint 31016	IBA CC13	IBA CCo4
Volumen Activo	0,6 cm ³	0,125/0,07 cm ³	0,016 cm ³	0,13 cm ³	0,04 cm ³
Longitud Cavidad	23 mm	6,5/4,8 mm	2,9 mm	5,8 mm	3,6 mm
Radio Cavidad	3,05 mm	2,75/2,4 mm	1,45 mm	3 mm	2 mm
Voltaje Nominal	400 V	400 V	400 V	300 V	300 V

Tabla 2 Características técnicas de las cámaras de ionización utilizadas en esta investigación según especificaciones del fabricante (PTW-Freiburg e IBA-dosimetry)

1.3.2 LINACs con haces sin filtro aplanador

El filtro aplanador ha sido considerado un componente esencial de los LINACs desde su aparición en los años 50. Sin embargo, a pesar de su prolongado uso, existen todavía una serie de aspectos sin resolver que cuestionan su utilización.

1.3.2.1 Fundamentos de los LINACs FFF

El filtro aplanador elimina una gran parte de la intensidad del haz inicial para producir el haz de radiación aplanado (Figura 17) y esta radiación se convierte en radiación dispersa. Asimismo, el filtro aplanador actúa como una fuente secundaria de radiación, siendo el responsable de la mayoría de la radiación dispersa producida en el cabezal del acelerador (Petti et al. 1983; Zhu y Bjärngard 1995).

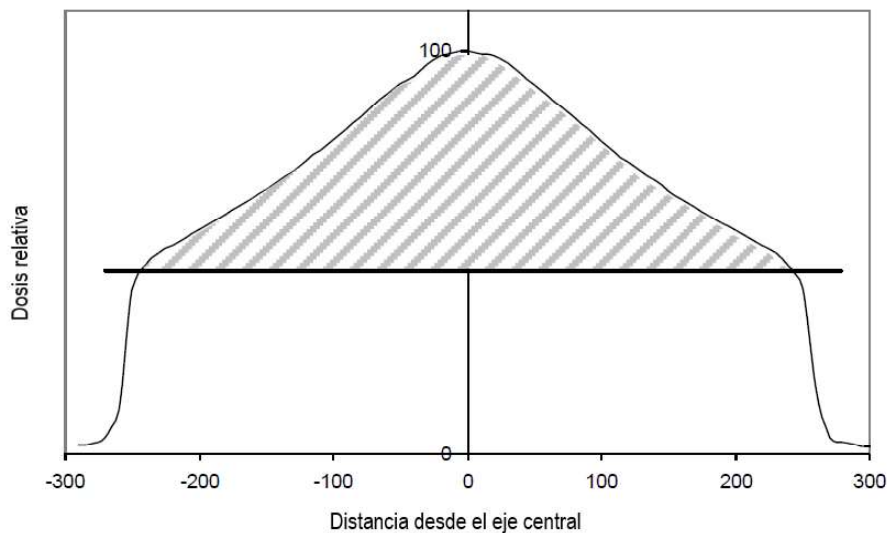


Figura 17 El filtro aplanador elimina una gran parte del haz mostrado, reduciendo la dosis en el eje central en aproximadamente el 50% de su valor inicial (para 6 MV) (con permiso de J. Cashmore).

Por otro lado, el filtro aplanador también actúa como principal fuente de contaminación de electrones, lo cual en sus inicios supuso un reto para ser modelado por los sistemas de planificación y cálculo de dosis (Nilsson 1985; Hounsell y Wilkinson

1997; Klein, Esthappan, y Li 2003). Esta radiación dispersa contribuye a la deposición de dosis indeseada sobre el cuerpo entero de el/la paciente y requiere la incorporación de cantidades importantes de blindaje en el LINAC para reducir la radiación de fuga de su cabezal.

La eliminación del filtro como solución a los problemas anteriores, planteaba en sus inicios la cuestión adicional de cómo abordar la forma de pico de la distribución de dosis de los haces FFF. Históricamente, la radioterapia se ha basado en la administración de haces planos (o en cuña) para tratar volúmenes "tipo caja" a una dosis uniforme. Sin embargo, Las técnicas modernas de imagen y los avances en el hardware y software de los ordenadores actuales permiten una vista mucho más detallada de la anatomía de los/as pacientes, requiriendo el empleo de la modulación de intensidad de los campos de radiación. Es decir, la radioterapia moderna necesita cada vez menos el uso de campos de radiación planos y cada vez más el empleo rutinario de dispositivos y técnicas modificadores de la fluencia del haz de radiación.

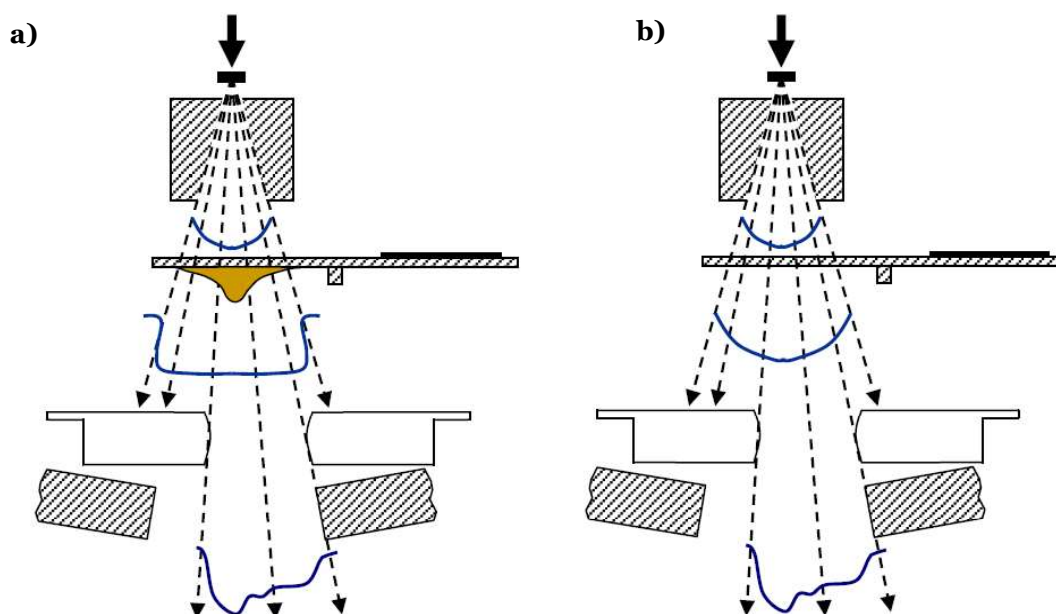


Figura 18 El proceso de la IMRT se basa en la capacidad de las láminas del MLC para modular el haz "plano" y producir la fluencia necesaria de los fotones. Es posible que un haz inicialmente plano no sea necesario (a) o que toda la modulación necesaria pueda ser realizada por el MLC (b) (con permiso de J. Cashmore).

En el extremo de esto se encuentra la técnica de Radioterapia por Intensidad Modulada (IMRT), para la cual el filtro aplanador no debería ser necesario, pues la modulación podría ser realizada íntegramente por el MLC (Figura 18), aunque en

determinados casos en los que se necesite un haz plano, esto puede producir otros efectos indeseados.

En los últimos años, los LINACs con tecnología de haces FFF han aumentado considerablemente en popularidad. Sin embargo, las características particulares de estos LINACs que producen tasas de dosis muy superiores a las de los LINACs convencionales, pueden influir en la exactitud de su calibración (Xiao et al. 2015; Vassiliev et al. 2006).

La Tabla 3 muestra las principales características de los haces FFF de los tres modelos de aceleradores empleados en esta Tesis Doctoral. Como se puede observar, la tasa de dosis máxima de los haces convencionales se incrementa en un factor de 4 a 7, al retirar el filtro aplanador.

	<i>TrueBeam® LINAC</i>		<i>Artiste LINAC</i>	<i>Versa HD™ LINAC</i>	
Energía Nominal (MV)	6 FFF	10 FFF	7 FFF	6 MV FFF	10 MV FFF
Tasa de dosis máxima en d_{max} (cGy/min o MU/min)	1400 (600)*	2400 (600)*	2000 (300)*	1200 (470)*	2000 (300)*
d_{max} (cm) (profundidad del máximo de dosis)	1,5	2,3	1,9	1,7	2,5
DPP en el eje central en d_{max} (cGy/pulso)	0,08	0,13	0,13	0,63	1,21

Tabla 3 Características de los haces FFF de los aceleradores TrueBeam (Varian), Artiste (Siemens) y Versa (Elekta). Todas las magnitudes dosimétricas vienen dadas para un campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ a 100 cm de distancia fuente-superficie y fueron proporcionadas por los fabricantes. * Los datos entre paréntesis corresponden a la tasa de dosis empleada para los haces con filtro aplanador.

Al inicio de este proyecto de investigación se habían publicado varios artículos sobre las particularidades dosimétricas de los LINACs con tecnología FFF del fabricante Varian, existiendo un importante vacío en referencia a los LINACs-FFF de los fabricantes de aceleradores Siemens y Elekta. Asimismo, también existía una falta de estudios realizados sobre los efectos de la tasa aumentada de dosis de los haces FFF en las cámaras de ionización empleadas para la dosimetría de referencia de estos haces. En esta Tesis Doctoral se investigan, por tanto, tales efectos en algunas de las cámaras de ionización más empleadas en los Servicios de Radioterapia, incluyendo modelos de aceleradores FFF de los fabricantes Siemens y Elekta.

1.3.2.2 Dosimetría de referencia de los LINACs FFF

Cuando se introdujeron en el mercado de la radioterapia los aceleradores con tecnología FFF, los CoPs existentes para la dosimetría de referencia de aceleradores con filtro aplanador recomendaban la utilización de ciertos modelos de cámaras de ionización. Sin embargo, varios/as autores cuestionaron la idoneidad del empleo de algunas de estas cámaras para su uso en la dosimetría de referencia de los LINACs con tecnología FFF (M. R. McEwen 2010; Miller et al. 2016; Sudhyadhom et al. 2016).

La mayoría de las consideraciones especiales que plantea la dosimetría de referencia de los haces FFF fueron abordadas posteriormente en las versiones actualizadas de los CoPs de dosimetría de referencia TRS-483 (IAEA 2017a) y TG-51 *Addendum* (M. McEwen et al. 2014).

En ellos se incluye una sección que aborda las particularidades en la calibración de dosis absoluta de los haces FFF. Por un lado, se considera el efecto de recombinación de iones aumentado en las cámaras de ionización debido al incremento de la tasa de dosis al retirar el filtro aplanador, y por otro, se contempla el efecto de volumen parcial (el detector promedia la dosis medida en su volumen de tamaño finito) que se produce como consecuencia de la forma en pico del perfil de radiación de estos haces. Sin embargo, estos CoPs actualizados no incluyen todas las particularidades de los haces FFF que pueden influir en la exactitud de su calibración. Por ejemplo, recomiendan seguir empleando el Método de los Dos Voltajes (TVA) (IAEA 2006) para la determinación del factor de corrección k_s , en analogía a cómo se hacía con los haces convencionales, a pesar de que varios autores/as (Burns y McEwen 1998; DeBlois, Zankowski, y Podgorsak 2000; Derikum y Roos 1993) ya habían cuestionado su idoneidad para haces con recombinación de iones aumentada.

Asimismo, otros estudios posteriores (Corns, Huang, y Thomas 2015; Sutton y Littler 2017; Vargas Castrillón y Cutanda Henríquez 2017) han mostrado que la recombinación de iones aumentada en las medidas de dosimetría relativa de los haces FFF puede afectar en la exactitud de la dosimetría absoluta, lo cual tampoco se contempla en estas versiones actualizadas de los CoPs de la IAEA y la AAPM.

Adicionalmente, estas guías recomiendan el uso de cámaras de ionización de pequeño volumen para la dosimetría de referencia de haces FFF debido a la posibilidad de infraestimar la dosis en el eje central por los efectos de volumen parcial, si se emplean cámaras tipo Farmer. Sin embargo, la idoneidad de estos detectores de pequeño volumen para la dosimetría de referencia de haces de fotones no está clara, dados sus efectos anómalos de polaridad y de recombinación de iones ampliamente documentados para haces convencionales (Agostinelli et al. 2008; Le Roy et al. 2011; Martens, De Wagter, y De Neve 2000; M. McEwen et al. 2014; M. R. McEwen 2010; Stasi et al. 2004).

En la presente Tesis Doctoral se investigan estas cuestiones con el objetivo de garantizar una dosimetría de referencia precisa de los LINACs con tecnología FFF.

1.4 Técnicas modernas de radioterapia

En los últimos años se han producido importantes avances en el campo de la radioterapia. Se ha pasado lenta, pero definitivamente, de los tratamientos en 2D a los tratamientos tridimensionales y recientemente a la planificación de tratamientos en 4D, teniendo en cuenta no sólo el volumen de tratamiento sino también los aspectos temporales (movimiento en el tiempo) del tumor (Casas et al. 2017). Adicionalmente, los avances tecnológicos de los últimos años han permitido avanzar también con respecto a la conformación precisa de la dosis de radiación en torno al tumor, permitiendo elevar la dosis del tumor a niveles más altos y protegiendo a su vez los tejidos sanos adyacentes. Esto implica un incremento del TCP y, en última instancia, un aumento en la supervivencia global, lo cual contribuye de forma fundamental para aumentar el éxito de los tratamientos modernos de radioterapia (Smith y McKenna 2004; Price y Sikora 2005; Halperin 2008).

La IMRT es una tecnología de radioterapia conformada 3D especialmente avanzada que permite una administración más precisa de la radiación al tumor y la preservación de los tejidos sanos circundantes. También incluye nuevos conceptos de planificación inversa y deposición de la radiación controlada por ordenador, evitando el tejido normal, en contraste con el enfoque convencional de ensayo y error utilizado en la radioterapia conformada 3D. Además, la IMRT tiene una amplia aplicación en la mayoría de las localizaciones debido a su capacidad para crear múltiples objetivos y

estructuras a evitar para tratar diferentes blancos simultáneamente a diferentes dosis, así como para ponderar los objetivos y estructuras a evitar según su importancia. Se ha demostrado asimismo que la mayor precisión de la dosis lograda con la IMRT minimiza la morbilidad aguda relacionada con el tratamiento, haciendo posible el aumento de la dosis, lo que en última instancia puede mejorar el control local del tumor. Por otra parte, con la introducción de la IMRT, se ha incorporado a los servicios de Oncología Radioterápica un nuevo esquema de fraccionamiento acelerado, conocido como IMRT con *boost* integrado, que ofrece la ventaja adicional de acortar el tiempo total de tratamiento (Teh, Woo, y Butler 1999).

Sin embargo, la técnica de la IMRT para la cual el acelerador se sitúa en unas posiciones fijas alrededor del paciente para emitir la radiación, está siendo desplazada en la última década por la técnica de Arcoterapia Volumétrica Modulada (VMAT), que es una forma de IMRT en la que la dosis de radiación se imparte mediante el giro continuado de 360° del acelerador irradiando de forma ininterrumpida el tumor (Otto 2008)(Figura 19).



Figura 19 Simulación de un tratamiento de radioterapia con la técnica VMAT, en la cual el acelerador emite radiación de forma continua mientras gira alrededor del paciente (Elekta medical)

La técnica de VMAT presenta la ventaja de conseguir distribuciones de dosis altamente conformadas con una mejor cobertura del volumen blanco y la preservación de los tejidos normales, en comparación con las técnicas convencionales de radioterapia. Además, la técnica de VMAT puede ofrecer otras ventajas, como la reducción del tiempo de administración del tratamiento en comparación con la IMRT convencional (Teoh et al. 2011).

La Figura 20 muestra las imágenes de un tratamiento de médula espinal de un paciente irradiado con distintas técnicas de tratamiento. Se observa claramente cómo aumenta progresivamente el grado de conformación de las dosis altas en torno al volumen blanco del tratamiento, al ir pasando de la radioterapia convencional (3D-CRT) a la IMRT y finalmente a la técnica VMAT.

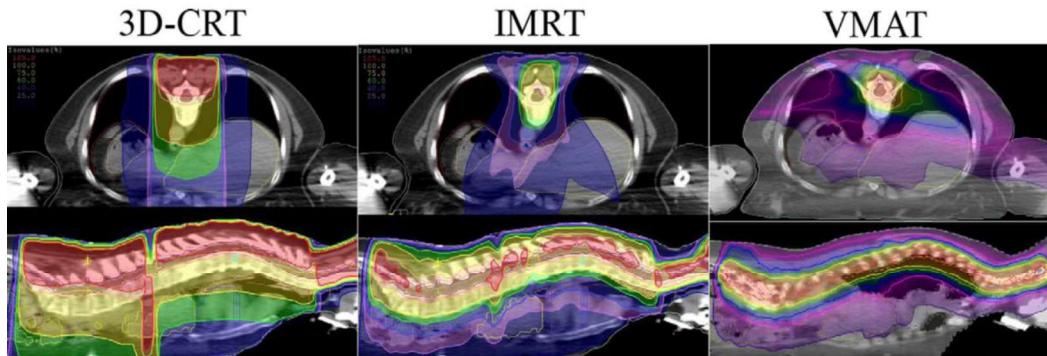


Figura 20 Cortes axiales y sagitales de un tratamiento de radioterapia de médula espinal que muestra las diferencias en las distribuciones de isodosis entre la técnica convencional (3D-CRT), la IMRT y la VMAT (M.T. Studenski et al. / *Medical Dosimetry* 38 [2013] 48-54)

1.5 Radioterapia en el cáncer de ORL

El cáncer de ORL representa aproximadamente el 5% de todos los cánceres, correspondiendo el 90% de los cánceres de esta patología a carcinomas de células escamosas. Aunque el pronóstico depende de múltiples factores, se puede generalizar que la tasa de supervivencia a 1 año es del 75% y del 42% a los 5 años (SEOR 2010).

La cirugía y la radioterapia han sido históricamente las armas terapéuticas empleadas en el tratamiento del cáncer de ORL, sin embargo, el uso de la radioterapia implica resultados similares a los de la cirugía radical, con las siguientes ventajas:

1. No es invasiva, es ambulatoria y es más cómoda para el paciente
2. Reduce en la mayoría de los casos, hasta hacerlos imperceptibles, los daños en los tejidos sanos
3. Puede duplicar la supervivencia en el/la paciente no operable.

La radioterapia constituye, por tanto, un componente crucial en el tratamiento de los cánceres de ORL, dado su patrón de progresión principalmente locorregional y la convierte en una de las técnicas más adecuadas para el tratamiento de los cánceres de esta región. Como consecuencia, la gran mayoría de los/as pacientes con cáncer de

ORL reciben tratamiento radioterápico durante el curso de su enfermedad (Mallick y Waldron 2009).

La radioterapia se aplica sobre el tumor primario y las cadenas de drenaje linfático. Las modalidades del tratamiento de radioterapia que se pueden distinguir en función del objetivo perseguido son (SEOR 2010):

- Radioterapia radical de tumores localizados, para el que la radioterapia constituye el pilar fundamental del tratamiento.
- Radioterapia complementaria postoperatoria: se emplea tras la exégesis quirúrgica del tumor, generalmente en lesiones localmente avanzadas con el fin de eliminar enfermedad residual a nivel locorregional.
- Radioterapia paliativa: se administra con la finalidad de controlar síntomas, como el dolor, lesiones con riesgo de sangrado, compromiso de la vía aérea, etc.

La radioterapia, tanto cuando se administra de forma radical como postoperatoria, puede potenciarse con la administración simultánea de ciertos fármacos quimioterápicos.

Las modalidades de administración de la radiación en los tratamientos de radioterapia han sufrido grandes cambios en las últimas décadas. Las innovaciones tecnológicas han dado lugar a un impulso en la planificación y en las técnicas de tratamiento modernas que han transformado la forma de tratar a los/as pacientes con cáncer de ORL. Las implicaciones de este cambio han sido significativas; la administración más precisa de la dosis de radiación ha permitido una reducción de dosis en los tejidos normales y la posibilidad de escalar las dosis, con el consiguiente potencial aumento de las tasas de control tumoral (Mallick y Waldron 2009).

La tendencia reciente en las técnicas de tratamiento ha sido emplear la técnica de VMAT que permite la administración de altas dosis de radiación conformadas con precisión alrededor del tumor, y reducir drásticamente la dosis en los tejidos normales en comparación con las técnicas convencionales de radioterapia. Una opción avanzada en los tratamientos de ORL que emplean esta técnica en los aceleradores *Artiste* de Siemens, es la incorporación de haces FFF que pueden reducir el tiempo de

tratamiento del orden de un minuto (Bell et al. 2016) y ofrecer ventajas añadidas de reducción de dosis dispersa a el/la paciente (Xiao et al. 2015).

Sin embargo, la exactitud en la dosis de los tratamientos de ORL que emplean la técnica VMAT e incorporan haces FFF (VMAT-FFF) puede verse afectada tanto por las particularidades en la calibración del haz (véase apartado 1.3.3.2), como por las limitaciones que presentan los algoritmos de cálculo en las zonas de alta heterogeneidad presentes en esta localización. De hecho, el algoritmo AAA, uno de los más empleados hoy en día por los TPSs, es incapaz de calcular con exactitud la dosis en zonas de altos gradientes de densidad (Robinson 2008).

Dado que la exactitud de la dosis en los tratamientos de radioterapia tiene un efecto cuantificable en el resultado del mismo (Harry, Whitaker, y Pawlicki 2012), en la presente Tesis Doctoral se investigan aspectos relativos a reducir las incertidumbres debidas a la calibración del haz y al algoritmo empleado en este tipo de tratamientos.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

En la presente Tesis Doctoral se investiga la posibilidad de aumentar de forma significativa la exactitud de la dosis en los tratamientos modernos de cáncer de ORL que emplean la tecnología de haces FFF. Para este propósito se evaluó el aumento de la exactitud en la dosis derivado de emplear el algoritmo avanzado AXB, en lugar del algoritmo AAA, y de reducir las incertidumbres en la calibración del haz FFF. Se pretende finalmente determinar si el impacto dosimétrico y clínico resultante de esta metodología justifica su incorporación en este tipo de tratamientos.

2.2 Objetivos secundarios

- Investigar los efectos aumentados de recombinación de iones y de polaridad de algunas cámaras de ionización comúnmente empleadas para la dosimetría de referencia de haces FFF y la influencia del tipo de acelerador empleado.
- Examinar la idoneidad del método de TVA para obtener el factor de corrección k_s en haces FFF, e identificar modelos de cámaras de ionización de pequeño volumen y microcámaras adecuados para la dosimetría de referencia de estos haces.
- Identificar los modelos de cámaras de ionización más utilizados para la dosimetría de referencia de haces de fotones para determinar en dichos modelos, si es necesario aplicar los factores de corrección k_s en la dosimetría relativa y k_{vol} , para reducir significativamente las incertidumbres en la calibración de los haces FFF.
- Evaluar el impacto dosimétrico y clínico resultante de cambiar del algoritmo AAA al algoritmo AXB e introducir las correcciones adicionales en la calibración del haz sin filtro, con el objetivo de incorporar estos cambios en los tratamientos actuales de cáncer de ORL de nuestro Centro.

Materiales, métodos y resultados

3 MATERIALES, MÉTODOS Y RESULTADOS

Esta tesis consta de tres publicaciones internacionales y diversos trabajos presentados en congresos nacionales e internacionales del campo de la Física Médica. Todos ellos están enmarcados dentro del proyecto de investigación “Incremento de la precisión en los tratamientos de radioterapia de pacientes con cáncer de cabeza y cuello”, llevado a cabo en el Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica del Hospital Universitario de Fuenlabrada y realizado con la aprobación del Comité de Investigación y Ética del Hospital (Proyecto 19/32).

En esta sección se expondrán los materiales, métodos y resultados obtenidos en cada una de las publicaciones realizadas. En el primer artículo se investigan los efectos aumentados de recombinación de iones y de polaridad que presentan diversos modelos de cámaras de ionización en haces FFF. El objetivo de este estudio es identificar modelos de cámaras de ionización adecuados para la dosimetría de referencia de los haces FFF, determinar si el método de TVA sigue siendo válido para estos haces y examinar la influencia del modelo de acelerador empleado sobre los efectos de recombinación de iones.

En el segundo artículo se evalúa si es necesario aplicar el factor de corrección k_s en las medidas relativas de dosis y el factor de corrección para el efecto de volumen parcial (k_{vol}), a fin de garantizar una calibración de dosis precisa (error < 1%) de los haces FFF con las cámaras de ionización más utilizadas en los Servicios de Radioterapia.

Finalmente, en el tercer artículo, se evalúa el impacto dosimétrico y clínico resultante del aumento de la exactitud en la dosis de los tratamientos de ORL con VMAT que emplean la tecnología de haces FFF, cuando se emplea un algoritmo de cálculo de dosis avanzado (AXB) y se realiza una calibración del haz FFF más rigurosa de lo habitual, conforme a los resultados obtenidos en la presente investigación.

3.1 Efectos de recombinación y polaridad en haces FFF

Assessment of ion recombination correction and polarity effects for specific ionization chambers in flattening-filter-free photon beams

Guadalupe Martin-Martin, Pedro Borja Aguilar, Benigno Barbés, Eduardo Guibelalde

Physica Medica 67 (2019) 176–184

A continuación, se incluye la primera publicación de la presente Tesis Doctoral en la que se investigan los efectos aumentados de recombinación de iones y de polaridad en varios modelos de cámaras de ionización, cuando se emplean para la dosimetría de los haces FFF.

Para este propósito se evaluaron los efectos de recombinación de iones y de polaridad en una variedad de cámaras de ionización comúnmente empleadas en los Servicios de Radioterapia con el fin de identificar la idoneidad de dichas cámaras para la dosimetría de referencia de los haces FFF; se analizó adicionalmente, la exactitud del método simplificado de TVA para obtener el factor de corrección k_s , frente al método más completo de los Diagramas de *Jaffé* (medidas del inverso de la carga recolectada frente al inverso de la diferencia de potencial) y frente al formalismo de *Bruggmoser* (variación de los k_s obtenidos por los Diagramas de *Jaffé* en función de la variación de la dosis-por-pulso (DPP) de los aceleradores). Adicionalmente, se generaron Diagramas de *Jaffé* para polaridades opuestas con el fin de determinar qué cámaras cumplían con las especificaciones más estrictas respecto a la recombinación y polaridad del protocolo de dosimetría actualizado de la AAPM (TG-51 *Addendum*). Finalmente, se evaluó la influencia del tipo de acelerador empleado sobre los efectos de recombinación.

Los resultados mostraron la necesidad de caracterizar la corrección de la recombinación de iones y de polaridad para cámaras de pequeño volumen y microcámaras de forma individualizada, y seguir los requisitos más estrictos del protocolo de la AAPM TG-51 *Addendum* para estas cámaras. Asimismo, se validó la idoneidad del método de TVA en haces FFF para las cámaras que cumplían dichos requisitos y se comprobó que la corrección de recombinación de iones no depende del modelo de LINAC empleado, sino de la DPP de cada acelerador.



Original paper

Assessment of ion recombination correction and polarity effects for specific ionization chambers in flattening-filter-free photon beams

Guadalupe Martin-Martin^{a,*}, Pedro Borja Aguilar^b, Benigno Barbés^b, Eduardo Guibelalde^c

^a Medical Physics and Radiation Protection Service, Hospital Universitario de Fuenlabrada, C/ Camino del Molino 2, 28492 Fuenlabrada, Madrid, Spain

^b Clínica Universidad de Navarra, Department of Radiation Physics, Avenida Pío XII, 31080 Pamplona, Navarra, Spain

^c Medical Physics Group, Department of Radiology, University Complutense of Madrid, 28040 Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Recombination correction
Flattening-filter-free beams
Bruggmoser formalism
Small-volume chambers

ABSTRACT

Purpose: To investigate ion recombination correction and polarity effects in four ion chamber models in flattening-filter-free (FFF) beams to (1) evaluate their suitability for reference dosimetry; (2) assess the accuracy of the two-voltage technique (TVA) against the Bruggmoser formalism; and (3) examine the influence of the accelerator type on the recombination correction.

Methods: Jaffé plots were created for a variety of microchambers, small-volume and Farmer-type chambers to obtain k_S , the recombination correction factor, using two different types of accelerators. These values were plotted against dose-per-pulse and Jaffé plots for opposite polarities were created to determine which chambers meet the AAPM TG-51 addendum recombination and polarity specifications.

Results: Nearly all small-volume chambers exhibited reference-class behavior with respect to ion recombination and polarity effects. The microchambers exhibited anomalous recombination and polarity effects, precluding their use for reference dosimetry in FFF beams. For the reference-class chambers, agreement between TVA-determined k_S values and Jaffé and Bruggmoser formalisms-determined k_S values was within 0.1%. No significant differences were found between the k_S values obtained with the two different accelerators used in this work.

Conclusions: This study stresses the need to characterize ion recombination correction and polarity effects for small-volume chambers and microchambers on an individual chamber basis and with the more rigorous criteria of the AAPM TG-51 addendum. Furthermore, the study demonstrated the suitability of the TVA method for chambers that exhibit reference-class behavior in FFF beams. Finally, this work has shown that the recombination correction does not depend on the type of accelerator but on its dose-per-pulse.

1. Introduction

High dose rate flattening-filter-free (FFF) beams are becoming increasingly popular, especially with the advent of volumetric modulated arc therapy (VMAT) techniques in radiotherapy. Despite providing several clinical advantages over conventional beams with flattening filter, FFF beams also require particular considerations regarding accurate reference dosimetry [1] due to differences in the beam quality, dose-per-pulse and profile shape. The new IAEA/AAPM TRS-483 dosimetry protocol [2] includes recommendations for FFF beam dosimetry, as does the American Association of Physicists in Medicine's (AAPM) report on FFF accelerators [3]. Recombination effects in these higher dose-per-pulse beams, are of particular interest in this study; the raised dose-per-pulse results in increased ion recombination and a larger correction factor is therefore required [3]. Concerning this matter, the

AAPM TG-51 (hereinafter, TG-51) addendum [4] noted that, at least for one type of FFF linac, the ion recombination correction was consistent with the correction for linacs with flattening filter [5]. Despite evidence that beam filtering has no impact on the determination of ion recombination correction [6], the possible impact of multiple commercial implementations of FFF technology, which may use very different subsystems and components for dose delivery [1,3,7], has not yet been addressed in a quantitative way.

Regarding the current methods used to account for ion recombination effects in FFF beams, several groups [5,8–12] have demonstrated that the ion recombination correction factor k_S (or P_{ion} equivalent factor in the TG-51 protocol), determined by the TVA method, offers an accuracy comparable to that of conventional flattened beams. However, despite the TG-51 and TRS-398/483 protocols recommending the TVA method, several authors [13–15] have challenged the suitability of this

* Corresponding author.

E-mail address: guadalupe.martin@salud.madrid.org (G. Martin-Martin).

3.2 Factores de corrección k_S y k_{vol} en la dosimetría de referencia de los haces FFF

Dosimetric impact of failing to apply correction factors to ion recombination in percentage depth dose measurements and the volume-averaging effect in flattening filter-free beams

Guadalupe Martin-Martin, Stefan Walter, Eduardo Guibelalde

Physica Medica 77 (2020) 176–180

A continuación, se incluye la segunda publicación de la presente Tesis Doctoral, en la que se diseñó un estudio en dos fases. En la primera fase se creó una encuesta a nivel mundial para identificar las cámaras de ionización más empleadas para la dosimetría de referencia absoluta y relativa de los haces FFF.

La encuesta se distribuyó mediante una lista de discusión internacional para profesionales de la Física Médica con más de 6.000 destinatarios/as en países de todo el mundo. Adicionalmente, la encuesta fue enviada a las listas de discusión de Física Médica de España, Bélgica, Alemania, Suiza, Reino Unido, India y Francia.

La encuesta contó con la participación de 159 especialistas (Figura 21) de diversos países, con una mayoría de participantes (47%) pertenecientes a Estados Unidos.

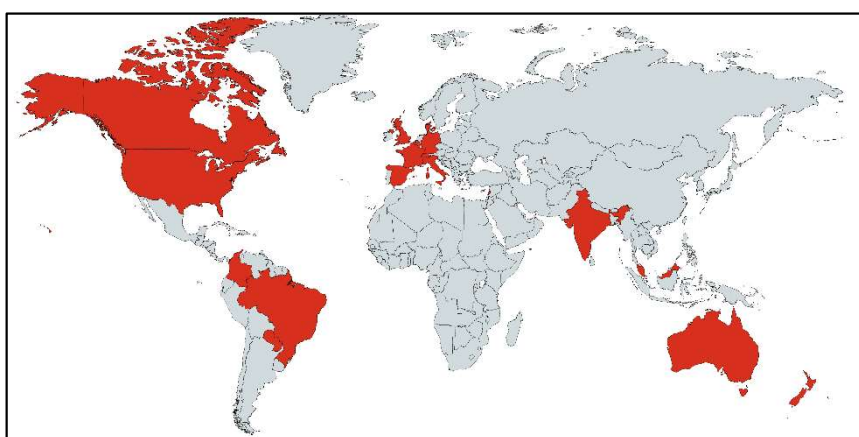


Figura 21 Distribución geográfica de los/as participantes en las encuestas, cuyos países aparecen sombreados en rojo

Los resultados de la encuesta permitieron identificar los modelos de cámaras de ionización más empleados para la dosimetría absoluta y relativa de los haces FFF, los cuales se muestran en las Figuras 22 y 23, respectivamente.

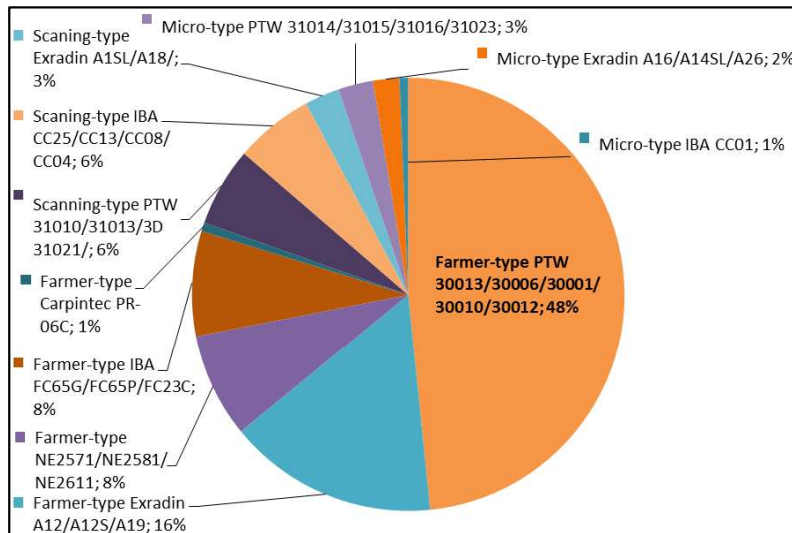


Figura 22 Cámaras de ionización empleadas para la dosimetría de referencia absoluta en haces FFF según las respuestas de la encuesta

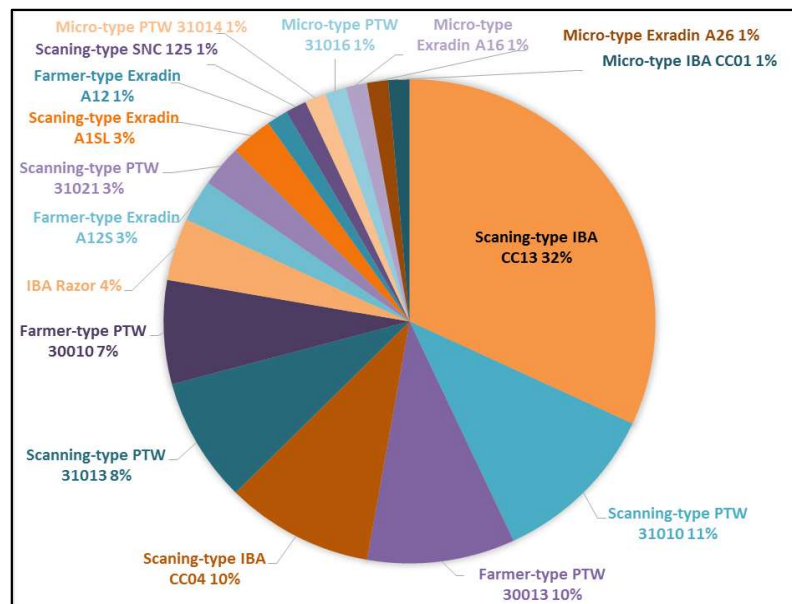


Figura 23 Cámaras de ionización empleadas para la dosimetría de referencia relativa en haces FFF según las respuestas de la encuesta

En la segunda fase del estudio se eligieron las cinco combinaciones de cámaras más empleadas, según los resultados de la encuesta, y se evaluó la necesidad de aplicar los factores de corrección k_s en la dosimetría relativa y k_{vol} en la dosimetría absoluta, para los haces FFF de distintos aceleradores. Los resultados mostraron errores significativos en todas las cámaras analizadas cuando no se aplicaron dichos factores de corrección. Este importante hallazgo subraya la necesidad de aplicar los factores de corrección k_s en el Porcentaje de Dosis a 10 cm de profundidad [PDD(10)] y k_{vol} , en las cámaras que se empleen para la dosimetría de referencia de los haces FFF



Original paper

Dosimetric impact of failing to apply correction factors to ion recombination in percentage depth dose measurements and the volume-averaging effect in flattening filter-free beams

Guadalupe Martin-Martin^{a,*}, Stefan Walter^b, Eduardo Guibelalde^c

^a Medical Physics and Radiation Protection Service, Hospital Universitario de Fuenlabrada, C/ Camino del Molino 2, 28492 Fuenlabrada, Madrid, Spain

^b Department of Medicine and Public Health, Rey Juan Carlos University, Alcorcón, Spain

^c Medical Physics Group, Department of Radiology, University Complutense of Madrid, 28040 Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Recombination correction factor k_s
 Flattening-filter-free beams (FFF)
 FFF reference dosimetry
 PDD(10)
 Survey

ABSTRACT

Purpose: To examine whether it is essential to apply correction factors for ion recombination (k_s) to percentage depth dose (PDD) measurements and to the volume-averaging effect (k_{vol}) to ensure accurate absolute dose calibration for flattening filter-free (FFF) beams for the most commonly used ionization chambers.

Methods: We surveyed medical physicists worldwide ($n = 159$) to identify the five most common ionization chamber combinations used for absolute and relative reference dosimetry of FFF beams. We then assessed the overall absolute dose calibration error for FFF beams of the Artiste Siemens and TrueBeam Varian linear accelerators resulting from failing to apply correction factors k_s in the PDD(10) and the volume-averaging effect (k_{vol}) to such chamber combinations.

Results: All the chamber combinations examined—the Farmer PTW 30013 ionization chamber used for absolute dosimetry, and the PTW 31010, PTW 30013, IBA CC04, IBA CC13, and PTW 31021 ionization chambers used for PDD curves measurements—showed non-negligible errors ($\geq 0.5\%$). The largest error (1.6%) was found for the combination of the Farmer PTW 30013 chamber with the IBA CC13 chamber, which was the most widely used chamber combination in our survey.

Conclusions: Based on our findings, we strongly recommend assessing the impact of failing to apply correction factors k_s in the PDD(10) and k_{vol} prior to using any chamber type for FFF beam reference dosimetry purposes.

1. Introduction

The use of linear accelerators (linacs) with high dose-rate flattening filter-free (FFF) beams is becoming increasingly common in radiation oncology. FFF beams have been shown to reduce treatment time by a factor of up to 2.5 [1], making them a competitive option for radiation delivery with volumetric modulated arc therapy (VMAT) and stereotactic body radiation therapy (SBRT). However, the unique characteristics of FFF beams, which provide much higher dose rates than flattened beams, may influence the accuracy of the absolute dose calibration [2–4].

The reference dosimetry for FFF beams raises new issues, most of which have been addressed in the international dosimetry protocols reported in the updated versions of the IAEA/AAPM TRS-483 [5] and the AAPM TG-51 addendum [6]. Both of these protocols include a section on the absolute dose calibration of these beams with regard to their increased ion recombination and volume-averaging effect, for

which a correction factor must be applied if a Farmer-type ionization chamber is used. However, these updated protocols do not address questions concerning the relative dosimetry of FFF beams, which may affect the absolute dose calibration. Several authors [7–9] have assessed the impact of the increased ion recombination effect in FFF beams on percentage depth dose (PDD) curve measurements, showing that charge recombination could significantly affect PDD when using certain ionization chamber models. One study [10] noted that failing to apply correction factors for the ion recombination (k_s) in the PDD curve at 10 cm depth (PDD(10)) and for the volume-averaging effect (k_{vol} , as defined by the IAEA/AAPM TRS-483, or P_{TP} , as defined by the AAPM TG-51 addendum), could significantly impact the absolute dose calibration of unflattened beams, approaching a 2% error for certain ionization chambers. However, the aforementioned studies have only evaluated a few of the many different ionization chambers used for reference dosimetry of FFF beams, and thus the impact of other ionization chamber types and models is unclear.

* Corresponding author.

E-mail address: guadalupe.martin@salud.madrid.org (G. Martin-Martin).

<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.07.006>

Received 4 April 2020; Received in revised form 2 July 2020; Accepted 5 July 2020

1120-1797/ © 2020 Associazione Italiana di Fisica Medica. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

3.3 Incremento en la exactitud de la dosis de los tratamientos modernos de radioterapia de ORL

Dose accuracy improvement on head and neck VMAT treatments by using the Acuros algorithm and accurate FFF beam calibration

Guadalupe Martin-Martin, Stefan Walter, Eduardo Guibelalde

Reports of Practical Oncology & Radiotherapy 26 (2021) 73–85

A continuación, se incluye la tercera publicación de la presente Tesis Doctoral cuyo objetivo fue determinar el aumento de la exactitud en la dosis de los tratamientos de ORL-VMAT que emplean haces FFF, cuando se cambia del algoritmo AAA al AXB y se realizan ciertas correcciones adicionales en la calibración del haz. Se evaluó, asimismo, el impacto dosimétrico y clínico resultante de aplicar estos cambios, con el objetivo de determinar si es recomendable introducir estas modificaciones en este tipo de tratamientos.

Para ello se realizó un estudio retrospectivo con veinte pacientes de cáncer de ORL que habían sido tratados previamente en el Servicio de Radioterapia del H.U. de Fuenlabrada mediante la técnica VMAT con haces FFF, para los que se había empleado el algoritmo AAA. Sus planes de tratamiento se compararon con los recalculados por el algoritmo AXB (con los modos de notificación de dosis en agua, AXB_w y dosis en medio, AXB_m), incluyendo una calibración del haz FFF más rigurosa que la recomendada en los CoPs actualizados de dosimetría de referencia IAEA/AAPM TRS-483 y AAPM TG-51 *addendum*. Esto dio lugar a cinco cálculos diferentes de dosis (AAA , AXB_w , AXB_m , $AXB_{w,FFF}$, $AXB_{m,FFF}$) que fueron comparados y evaluados.

Los resultados mostraron un incremento en la exactitud de la dosis en torno a un 3% y una infradosificación en el tumor de hasta un 6,3% al cambiar del algoritmo AAA al AXB_m y aplicar las correcciones en la calibración del haz, teniendo un mayor peso el cambio de algoritmo. Asimismo, hasta un 80% de los planes recalculados con el algoritmo $AXB_{m,FFF}$ no cumplían con las restricciones establecidas para las distribuciones de dosis calculadas con el algoritmo AAA.

Finalmente, aunque la infradosificación obtenida no habría tenido un impacto clínico relevante en los/as pacientes de este estudio, se recomienda la adopción de estos cambios con el objetivo fundamental de aumentar la solidez de los ensayos clínicos en los que se basan decisiones para futuros tratamientos y para evitar la posibilidad de pérdida de control tumoral.

Dose accuracy improvement on head and neck VMAT treatments by using the Acuros algorithm and accurate FFF beam calibration

Guadalupe Martin-Martin¹, Stefan Walter², Eduardo Guibelalde³

¹Medical Physics and Radiation Protection Service, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, Spain

²Department of Medicine and Public Health, Rey Juan Carlos University, Alcorcón, Spain

³Medical Physics Group, Department of Radiology, University Complutense of Madrid, Madrid, Spain

ABSTRACT

Background: The purpose of this study was to assess dose accuracy improvement and dosimetric impact of switching from the anisotropic analytical algorithm (AAA) to the Acuros XB algorithm (AXB) when performing an accurate beam calibration in head and neck (H&N) FFF-VMAT treatments.

Materials and methods: Twenty H&N cancer patients treated with FFF-VMAT techniques were included. Calculations were performed with the AAA and AXB algorithm (dose-to-water — AXB_w — and dose-to-medium — AXB_m —). An accurate beam calibration was used for AXB calculations. Dose prescription to the tumour (PTV70) and at-risk-nodal region (PTV58.1) were 70 Gy and 58.1 Gy, respectively. A PTV70_{bone} including bony structures in PTV70 was contoured. Dose-volume parameters were compared between the algorithms. Statistical tests were used to analyze the differences in mean values and the correlation between compliance with the D95 > 95% requirement and occurrence of local recurrence.

Results: AAA systematically overestimated the dose compared to AXB algorithm with mean dose differences within 1.3 Gy/2%, except for the PTV70_{bone} (2.2 Gy/3.2%). Dose differences were significantly higher for AXB_m calculations when including accurate beam calibration (maximum dose differences up to 2.8 Gy/4.1% and 4.2 Gy/6.3% for PTV70 and PTV70_{boner} respectively). 80% of AAA-calculated plans did not meet the D95 > 95% requirement after recalculation with AXB_m and accurate beam calibration. The reduction in D95 coverage in the tumour was not clinically relevant.

Conclusions: Using the AXB_m algorithm and carefully reviewing the beam calibration procedure in H&N FFF-VMAT treatments ensures (1) dose accuracy increase by approximately 3%; (2) a consequent dose increase in targets; and (3) a dose reporting mode that is consistent with the trend of current algorithms.

Key words: Acuros XB (AXB); Anisotropic Analytical Algorithm (AAA); FFF-VMAT; head and neck (H&N)

Rep Pract Oncol Radiother 2021;26(1):73–85

Introduction

The recent trend in radiotherapy has been to treat head and neck (H&N) cancer patients via intensity-modulated radiation therapy (IMRT) techniques. Treatments of this type are being replaced by volu-

metric modulated arc therapy (VMAT) techniques which are faster and, consequently, more favourable to the patient. In addition, for these techniques, the use of flattening filter free (FFF) beams is a superior choice, as the treatment time can be reduced by a factor of 2–4 [1]. While this reduction in treatment

Address for correspondence: Guadalupe Martin-Martin, Hospital Universitario de Fuenlabrada, c/Camino del Molino, 2, 28942 Fuenlabrada, Madrid, Spain; e-mail: guadalupe.martin@salud.madrid.org

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially

time associated with FFF beams was initially found to be particularly useful for small field stereotactic radiosurgery (SRS) and/or stereotactic body radiotherapy (SBRT) procedures [2], it was later found to be useful for a wide range of fields and treatments as well [3, 4]. However, the unique characteristics of unfiltered beams, which provide much higher dose rates than conventional beams, may impact the accuracy of the dose determination in radiotherapy treatments that use such beams [1, 3].

Additionally, dose calculation in areas of various densities, such as bone, soft tissue, cartilage and air in head and neck (H&N) cancer patients, poses a challenge for dose calculation algorithms. Therefore, in addition to the uncertainties that are associated with FFF beam absolute dose calibration, errors in the overall dose determination in these treatments may also originate from inaccuracies in the dose determination by treatment planning system (TPS) algorithms [5, 6].

The dose calculation algorithms implemented in TPS can be divided into three categories [7, 8], based on their degree of complexity in the management of charged particle transport. Type “a” algorithms are usually based on pencil beam convolution principles; more advanced type “b” algorithms, based on superposition-convolution principles, provide increased accuracy over type “a” algorithms, especially in the presence of tissue heterogeneities. However, type “b” algorithms, are of limited accuracy in dose distribution calculation in heterogenous areas, and the error can reach 20% in extreme cases [5]. Type “c” algorithms, are grid-based linear Boltzmann transport equation solvers and represent the most recent class of dose calculation algorithms with increased accuracy over type “b” algorithms.

The shortcomings of the anisotropic analytic algorithm (AAA), a type “b” algorithm that is commonly used in current clinical practice [9], are well documented [10–14]. For treatments of areas of high heterogeneity, such as H&N treatments, Robinson [14] showed that the AAA algorithm is unable to correctly handle altered attenuation along large density gradients. To address these shortcomings, the Acuros XB (AXB) algorithm, which is a type “c” algorithm, was implemented in the Eclipse planning system (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA, USA) in 2010 [15]. Since then, several studies [10, 16–20] have shown that the accuracy of the AXB algorithm in heterogeneous media is com-

parable to that of the Monte Carlo methods, which are considered the most accurate dose calculation methods in radiotherapy [21]. All this has raised awareness of the need to accurately determine the dose distribution in current H&N treatments [12, 22–29]. Consequently, several authors [12, 23–28] have shown that the AAA algorithm systematically overestimates the dose that is delivered to the tumour compared to the AXB algorithm.

However, to the best of our knowledge, there are no studies published which have evaluated the performance of the Acuros algorithm against AAA in H&N VMAT treatments that are produced by FFF beams. In this context, we conducted a retrospective study with H&N patients who were previously treated in our centre via the FFF-VMAT technique and the AAA algorithm was used to compute the treatment plans. These plans were compared with the Acuros recalculated plans with the two reporting modes of AXB (dose-to-water and dose-to-medium), which included a more robust calibration of the unfiltered beam than recommended in the IAEA/AAPM TRS-483 [30] and AAPM TG-51 addendum [31] protocols for reference dosimetry. This calibration mainly consisted in considering the significant impact of the ion recombination effect on relative dosimetry of FFF beams for certain chamber models [32–35], which may affect the absolute dose calibration [32].

The objective of this study was, therefore, to assess dose accuracy increase and dosimetric impact of switching from the AAA to the AXB algorithm in H&N FFF-VMAT treatments when performing an accurate FFF beam calibration. Furthermore, based on the results of this work, we aimed to determine whether it was essential for us to switch to one of the two modes of the Acuros algorithm in our H&N treatments and to perform such characterization of the unfiltered beam.

Materials and methods

Ion chamber measurements

The ion chambers that were used in this study were: a Farmer-type chamber (PTW 30013 with SN 003265), a small-volume Semiflex 3D-type chamber (PTW 31021 with SN 142013) and a scanning chamber (IBA CC13 with SN 15496), with nominal volumes of 0.6, 0.07 and 0.13 cm³, respectively.

All measurements were conducted on a Siemens Artiste linear accelerator (Siemens AG, Erlangen,

Germany) using an unflattened X-ray beam with a nominal energy of 7 MV UF (hereinafter 7XFFF, with a measured dose per pulse of 1.5 mGy/pulse at the depth of the maximum dose, namely, d_{max} , and a nominal dose rate of 2000 MU/min). Ion chamber measurements were conducted in a water phantom (MP1, PTW-Freiburg) of dimensions 32 cm × 32 cm × 37 cm, with a 10 × 10 cm² field for a 100 cm source-to-surface distance (SSD) setup. Variations in the accelerator output were considered using an external monitor chamber, which was positioned in water, within the field, at a measurement depth of approximately 4 cm lateral to the chamber that was being tested, as recommended in the IAEA TRS-398 Code of Practice [30].

FFF beam calibration method

We investigated the dosimetric errors in the absolute dose calibration of the unflattened beam that were due to two main effects: (1) ion recombination effects that were due to the higher dose per pulse in FFF beams and (2) volume-averaging effects for the peaked profile of the unflattened beam.

To assess the error in the measurements that was due to ion recombination effects in the unflattened beam, the impact of this effect on the percentage depth dose (PDD) curves was investigated. The accuracy of the measurement of percentage depth dose at 10 cm depth (PDD(10)) was assessed, as this value is relevant for the determination of the absorbed dose to water at dose maximum according to the TRS-398 protocol for absolute dosimetry.

The relative error between the uncorrected $PDD(10)_u$ and the corrected $PDD(10)_c$ was calculated as follows [33]:

$$\Delta_{\%PDD(10)} = 100 \frac{(PDD(10)_c - PDD(10)_u)}{PDD(10)_c} \quad (1)$$

Furthermore, the relative error in the measurements for the determination of the absorbed dose to water that was due to volume-averaging effects in the unflattened beam was calculated as follows [32]:

$$\Delta_{\%vol} = 100 \times (1 - P_{rp}) \quad (2)$$

Where P_{rp} accounts for any off-axis variation in the intensity profile of the radiation field over the sensitive volume of the ionization chamber [31].

Additional details on the measurements and formulation required to obtain equations (1) and (2) are provided in [Appendix A](#).

Patient selection and prescription

This study was conducted under the approval of the Committee for Ethical Research (19/32) of the hospital. All patient data that were used in this study were anonymized. Twenty patients who were diagnosed with H&N cancer and were treated with the FFF-VMAT technique with concomitant chemotherapy in our institution, from September 2016 to September 2017, were reviewed. The average age of the patients was 63 years old (52–78), with 80% men and 20% women. Additional patient characteristics are provided in [Supplementary Table 1](#). CT scanning was conducted using a Siemens Somatom CT scanner (Siemens AG, Erlangen, Germany), and all patients were immobilized with a thermoplastic head and shoulder mask.

Accelerated radiotherapy with simultaneous integrated boost (SIB) fractionation was delivered in 35 fractions using the VMAT technique with the 7XFFF beam. The total doses that were prescribed to the planning target volumes (PTVs) were 70 Gy and 58.1 Gy with daily doses of 2 Gy and 1.66 Gy, respectively. PTV70 and PTV58.1, which correspond to the prescribed doses of 70 and 58.1 Gy, respectively, were delineated by the radiation oncologist, and a 0.5 cm isotropic margin was applied to their applicable clinical target volumes (CTV). CTV70 for PTV70 included gross tumour, and CTV58.1 for PTV58.1 included at-risk nodal regions. In addition, to assess the dosimetric impact to PTVs due to materials of different densities, a new PTV70_{bone} was contoured which included bony structures in PTV70. We did not assess similarly a PTV58.1_{bone} because of the low proportion of bone that was found in at-risk nodal regions. The dosimetric impact to PTVs due to materials of different densities other than bone was not evaluated either, as previous studies proved that only bony structures impacted dose differences when comparing Acuros with type b algorithms in H&N cancer [24–26]. The brainstem, spinal cord, larynx, brain, cochleas, parotid glands, thyroid gland and mandible were delineated as organs at risk (OARs).

Planning and dose calculation

Treatment plans were created using the Eclipse TPS (version 15.5, Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA). The plans were generated with the 7XFFF beam using a two-full-arc, mArc technique, which is the Siemens solution for VMAT treatments. All plans were optimized until they covered at least 95% of the two PTVs with 95% of the prescribed dose ($D_{95} \geq 95\%$). In addition, a plan was clinically acceptable if the maximum dose to both PTVs was $\leq 107\%$ of the prescribed dose and the dose-volume constraints for OAR met the following criteria: maximum dose to the spinal cord and thyroid gland < 45 Gy; maximum dose to the mandible and larynx < 70 Gy; maximum dose to the brainstem and Cochleas < 53 Gy and 50 Gy, respectively; volume of brainstem receiving 60 Gy $\leq 30\%$; and volume of parotid glands receiving 30 Gy $\leq 50\%$ with mean doses ≤ 26 Gy.

All H&N mArc plans were calculated using the AAA algorithm and recalculated using the Acuros XB algorithm for the dose-to-medium (AXB_m) and dose-to-water (AXB_w) reporting modes and the same number of monitor units (MU). A grid size of 2.5 mm was adopted for all plans. A new dose per MU factor, which included the corrections for the absolute dose calibration of the FFF beam, was introduced into the TPS to conduct the AXB calculations. $AXB_{w,FFF}$ and $AXB_{m,FFF}$ represent the recalculated plans that include these corrections.

Dosimetric parameters

The Eclipse Visual Scripting v15.1 tool was used to obtain the desired dosimetric parameters for the PTVs — this study does not focus on the OAR doses — for all patients for each calculation mode (AAA, AXB_m , AXB_w , $AXB_{w,FFF}$ and $AXB_{m,FFF}$).

According to the recommendations of ICRU 83, the following PTV dose-volumetric parameters were obtained for all plans: near minimum absorbed dose D_{98} and D_{95} , median absorbed dose D_{50} , near maximum absorbed dose D_2 and the homogeneity index ($HI = (D_2 - D_{98})/D_{50}$) for PTV70.

Data analysis of AAA versus AXB_m and AXB_w modes

The mean value and standard deviation (SD) of every dose-volumetric parameter for all PTVs were calculated for each calculation mode. To investigate the statistical significance of the differences in

the mean values of each dose-volume parameter that were calculated with AAA versus AXB_m and AXB_w , p-values were calculated using the student's t-test with 95% confidence intervals. The statistical analysis was conducted using the R software, version 3.5.3 (R: A language and environment for statistical computing, R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The test determined whether the difference in the means for each considered dose metric was equal to zero. Additionally, the Fisher exact test was also used to investigate the statistical significance between complying with the requirement of $D_{95} \geq 95\%$ of the prescribed dose for the tumour and the occurrence of local recurrence. A statistically significant p-value indicates that not achieving the stipulated minimum dosage of the $D_{95} \geq 95\%$ requirement was related to the occurrence of local recurrence for a given calculation mode (AXB_m or AXB_w). For both cases, values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

In addition, the relative dose differences between the dose-volumetric parameters of the AXB_m or AXB_w -based plans and the AAA-based plans for each patient case were calculated via the following equation:

$$Rel. \text{ dose diff. from AAA}(\%) = \frac{(AXB_{y,x} - AAA_x)}{AAA_x} 100 \quad (5)$$

where y correlates with the selected calculation mode for AXB (AXB_m or AXB_w) and x is the corresponding dose-volumetric parameter (D_{98} , D_{95} , D_{50} or D_2). The mean value and the standard deviation of the relative dose differences for every dosimetric parameter were plotted and analysed.

Data analysis of AAA versus $AXB_{m,FFF}$ and $AXB_{w,FFF}$ modes

A data analysis similar to that of the previous section was conducted for the comparison between AAA and those AXB modes which included the corrections for the absolute dose calibration of the FFF beam ($AXB_{m,FFF}$ and $AXB_{w,FFF}$).

Results

Systematic errors in the absolute output dosimetry of the FFF beam

According to our measurements, the reduced ion collection efficiency influences the measured PDD(10). In addition, non-negligible volume-av-

Table 1. Relative systematic errors as percentages for the uncorrected PDD(10), $\Delta\%PDD(10)$, and the volume-averaging effect, $\Delta\%vol$. The uncertainties are the propagated coefficients of variation for these measurements from the calculated values of k_s and P_{rp} (Appendix A). The largest values of the systematic errors are presented in bold

Ion chamber model	$\Delta\%PDD(10)$	$\Delta\%vol$
PTW 30013 Farmer	-0.2 ± 0.05	-0.3 ± 0.01
PTW 31021 Semiflex	-0.3 ± 0.05	0.0 ± 0.01
IBA CC13 Scanning	-0.7 ± 0.05	0.0 ± 0.01

eraging effects were observed for the Farmer-type chamber in the FFF beam. Table 1 presents the relative systematic errors that were due to these effects for the chambers that were used in this study; the largest errors for the uncorrected PDD(10) and the volume-averaging effect were obtained for the IBA CC13 ion chamber and Farmer PTW 30013 chamber, which showed a $\Delta\%PDD(10)$ of -0.7% and $\Delta\%vol$ of -0.3% , respectively. Therefore, when the IBA CC13 ion chamber is used to measure the PDD(10) and the Farmer PTW 30013 is used for the absolute output dosimetry, the overall systematic error is -1% . We used this worst-case scenario to assess the largest dosimetric impact of the overall systematic error. The ‘FFF’ subscript in $AXB_{w,FFF}$ and $AXB_{m,FFF}$ indicates that this -1% systematic error has been included in the TPS calculations.

AAA versus AXB calculations

The means and SDs of the PTV dose-volumetric parameters for the AAA, AXB_m , AXB_w , $AXB_{w,FFF}$ and $AXB_{m,FFF}$ calculations for the 20 H&N cases are listed in Table 2. It also shows the statistical significance of the differences in the mean values of the PTV dose-volume parameters between the AAA and AXB calculations. The differences in the mean values of all dose-volumetric parameters of PTV70, PTV70_{bone} and PTV58.1 were significantly different from 0 ($p < 0.05$), except for the near maximum absorbed dose D2 to PTV70 for AAA vs. AXB_w and D98, D95 and D50 to PTV70_{bone} for AAA vs. $AXB_{w,FFF}$. Additionally, the AAA plans showed significantly lower HI values ($p < 0.05$) compared to the two AXB modes for PTV70 and PTV70_{bone} as had been previously reported [25, 27, 28], indicating that AAA produced more homogeneous plans.

Figure 1 completes this information by graphically depicting the average differences and standard deviations in the PTV dose-volume parameters

between the AAA and AXB calculations, which are computed via equation (5). The 2% maximum recommended uncertainty of the computed dose distributions [36] is presented in plots (a) and (b) of Figure 1.

AAA versus the AXB_m and AXB_w modes

As expected, Figure 1 supports our previous results: for all plan dose comparisons, AAA statistically overestimated the dose to PTV, except for D2 (Fig. 1B), for which AAA underestimated the dose relative to AXB_w . All dose-volume parameters that were linked to a specified value of PTV70 and PTV58.1 coverage (D98, D95 and D50) were systematically lower for any AXB mode compared to AAA, particularly in PTV70 for the AXB_m mode. The maximum dose differences in D98, D95 and D50 in PTV70 were -3.1% , -2.9% and -3% , respectively, for AAA vs. AXB_m . For AAA vs. AXB_w , these differences were -2% , -1.7% and -1.6% , respectively. Nevertheless, the average dose differences between AAA and the AXB modes were all within the 2% threshold (Fig. 1A, B).

Furthermore, the reduction of doses predicted by AXB_m in PTV70_{bone} was notably higher than that in PTV70 (Fig. 1A), while higher doses were found in PTV70_{bone} for AXB_w (Fig. 1B). The maximum dose differences in D98, D95, D50 and D2 in PTV70_{bone} were -5.2% , -5.4% , -4.3% and -3.5% , respectively, for AAA vs. AXB_m , whereas the maximum dose difference in D2 of PTV70_{bone} was 6.7% for AAA vs. AXB_w .

AAA versus the $AXB_{m,FFF}$ and $AXB_{w,FFF}$ modes

Figure 1 (C, D) shows the effect of considering the FFF beam systematic errors in the TPS calculations when switching from AAA to both AXB modes. AAA overestimated the dose-volume parameters in PTV70 and PTV58.1 more severely than when these errors were not considered. The maximum dose differences for D98, D95, D50 and D2 in PTV70 were -4.1% , -3.9% , -4% and -3.3% , respectively, for AAA vs. $AXB_{m,FFF}$. In addition, the D2 values in PTV70 that were calculated by AXB_w and were systematically higher than those that were calculated by AAA, were partially compensated for the systematic errors in the unflattened beam. As a result, the average D2 values that were calculated by $AXB_{w,FFF}$ were smaller than those that

Table 2. Means and standard deviations of dose-volumetric parameters of PTV over the whole sample. P-values for the comparisons of AAA vs. AXB_m, AAA vs. AXB_{m,FFF}, AAA vs. AXB_w and AAA vs. AXB_{w,FFF}. Statistically significant p-values are in bold

	AAA	AXB _{m,FFF}	AAA vs. AXB _{m,FFF}	AXB _m	AAA vs. AXB _m	AXB _{w,FFF}	AAA vs. AXB _{w,FFF}	AXB _w	AAA vs. AXB _w
PTV70	Mean ± SD	Mean ± SD	p-value	Mean ± SD	p-value	Mean ± SD	p-value	Mean ± SD	p-value
D98 (Gy)	67.45 ± 0.86	65.17 ± 1.47	< 0.001	65.82 ± 1.49	< 0.001	66.05 ± 1.05	< 0.001	66.72 ± 1.06	< 0.001
D95 (Gy)	68.23 ± 0.67	66.14 ± 1.01	< 0.001	66.80 ± 1.02	< 0.001	66.87 ± 0.84	< 0.001	67.54 ± 0.85	< 0.001
D50 (Gy)	70.96 ± 0.61	68.91 ± 0.84	< 0.001	69.60 ± 0.85	< 0.001	69.68 ± 0.72	< 0.001	70.38 ± 0.72	< 0.001
D2 (Gy)	73.12 ± 0.76	71.72 ± 0.84	< 0.001	72.44 ± 0.85	< 0.001	72.61 ± 0.73	0.003	73.34 ± 0.74	0.156
HI	0.080 ± 0.017	0.10 ± 0.021	< 0.001	0.095 ± 0.021	< 0.001	0.09 ± 0.018	< 0.001	0.094 ± 0.018	< 0.001
PTV70_{bone}	Mean ± SD	Mean ± SD	p-value	Mean ± SD	p-value	Mean ± SD	p-value	Mean ± SD	p-value
D98 (Gy)	67.33 ± 1.23	64.51 ± 1.21	< 0.001	65.16 ± 1.23	< 0.001	67.53 ± 1.00	0.369	68.21 ± 1.01	< 0.001
D95 (Gy)	68.12 ± 1.05	65.28 ± 1.06	< 0.001	65.93 ± 1.07	< 0.001	68.19 ± 0.91	0.728	68.87 ± 0.92	< 0.001
D50 (Gy)	70.63 ± 0.80	67.73 ± 0.79	< 0.001	68.41 ± 0.80	< 0.001	70.52 ± 0.74	0.597	71.23 ± 0.75	0.008
D2 (Gy)	73.06 ± 0.97	70.70 ± 0.88	< 0.001	71.40 ± 0.89	< 0.001	74.23 ± 1.10	< 0.001	74.98 ± 1.11	< 0.001
HI	0.081 ± 0.02	0.09 ± 0.03	< 0.001	0.091 ± 0.03	< 0.001	0.10 ± 0.02	< 0.001	0.095 ± 0.02	< 0.001
PTV58.1	Mean ± SD	Mean ± SD	p-value	Mean ± SD	p-value	Mean ± SD	p-value	Mean ± SD	p-value
D98 (Gy)	55.03 ± 1.03	53.56 ± 1.12	< 0.001	54.10 ± 1.13	< 0.001	53.90 ± 0.98	< 0.001	54.44 ± 0.99	< 0.001
D95 (Gy)	56.40 ± 0.79	54.80 ± 0.97	< 0.001	55.35 ± 0.98	< 0.001	55.12 ± 0.84	< 0.001	55.67 ± 0.85	< 0.001
D50 (Gy)	60.48 ± 0.99	58.81 ± 1.20	< 0.001	59.40 ± 1.22	< 0.001	59.04 ± 1.10	< 0.001	59.63 ± 1.11	< 0.001
D2 (Gy)	69.57 ± 2.61	67.47 ± 2.72	< 0.001	68.14 ± 2.75	< 0.001	68.11 ± 2.75	< 0.001	68.79 ± 2.78	0.014

were calculated by AAA (Fig. 1D). Similarly, dose-volume parameters in PTV70_{bone} were partially compensated for the errors in the FFF beam, resulting in negligible dose differences in D98, D95 and D50 between AAA and AXB_{w,FFF} and mean dose difference of 1.6% for D2 (Fig. 1D). By contrast, the reduction of doses predicted by AXB_m to PTV70_{bone} was relatively increased by the effect of the errors in the FFF beam, resulting in AXB_{m,FFF} mean dose difference from AAA of approximately -4% for D98, D95 and D50 (Fig. 1C), with the maximum dose difference being D95 to PTV70_{bone} (-6.3%).

D95 dose-volume parameter in AAA versus AXB modes

The D95 dose-volume parameter is especially relevant with respect to the minimum PTV coverage that is required for the approval of a dosimetric plan. In our service, the requirement of D95 > 95% of the prescribed dose must be satisfied for a dosimetric plan to be approved by the physician. Figure 1 shows that AAA overestimated D95 for PTV70 and PTV58.1 compared to any AXB mode, although the highest dose overestimation occurred when switching from AAA to AXB_{m,FFF} (Fig. 1C). The lowest average dose differences for D95 in

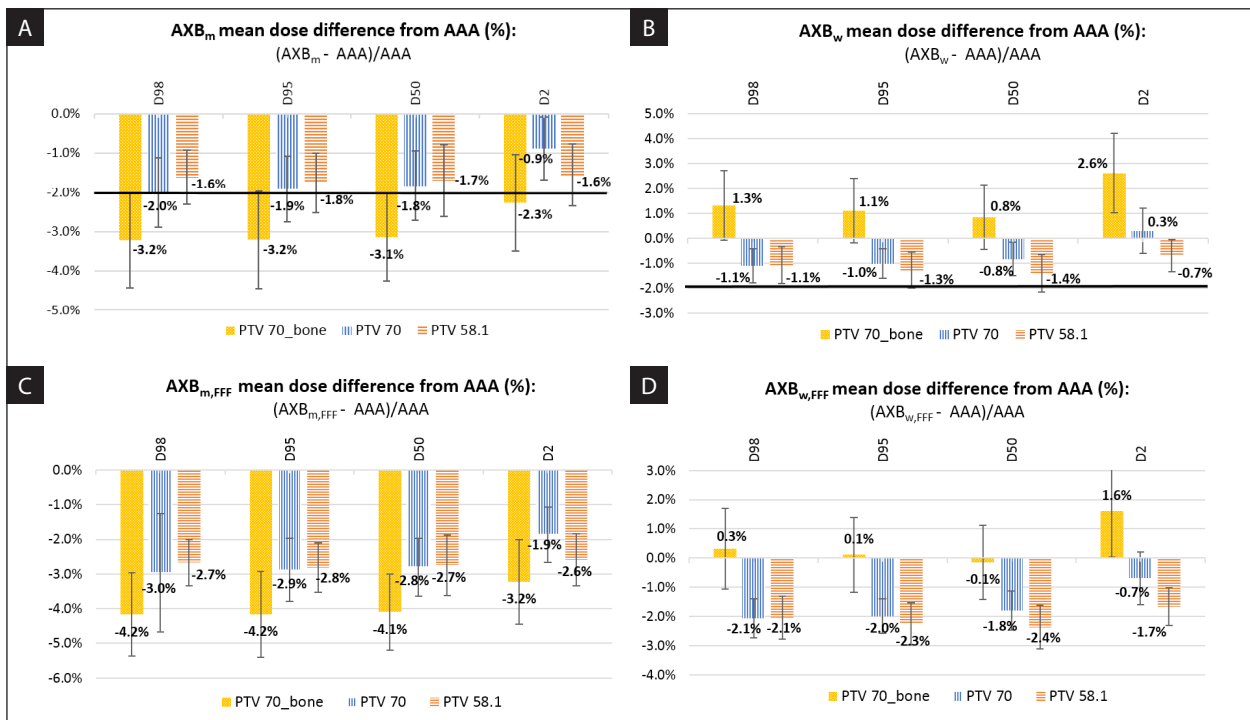


Figure 1. PTV70, PTV70_{bone} and PTV58.1 mean values and standard deviations of the relative dose differences for (A) AAA vs. AXB_m (B) AAA vs. AXB_w (C) AAA vs. AXB_{m,FFF} and (D) AAA vs. AXB_{w,FFF} related to all the 20 recalculated plans for each mentioned structure. The error bars represent one standard deviation. The black lines in figures (A) and (B) represent the 2% threshold value for the maximum recommended uncertainty of the computed dose distributions [36]

PTV70 and PTV58.1 were identified in the AAA vs. AXB_w comparison (Fig. 1B).

To investigate the clinical impact of our findings for D95, p-values for the correlation between the D95 > 95% requirement in PTV70 and occurrence of local recurrence for a given calculation mode (AXB_m, AXB_{m,FFF}, AXB_w or AXB_{w,FFF}) were computed. As shown in [Supplementary Table 1](#), none of the

p-values were statistically significant (p > 0.05 in all cases), indicating that no correlation was found between these parameters.

Figure 2 supplements this information by plotting the percentages of patients whose dosimetric plans satisfied the D95 > 95% requirement for each recalculated AXB plan with fixed MU. The dose reduction in PTV coverage, which was reflected in lower D95 values for any AXB calculation compared to AAA, resulted in a significant decrease in the percentage of patients whose dosimetric plans would have satisfied the D95 > 95% requirement, especially for the AXB calculations (Fig. 2). The most important reduction occurred for the AXB_{m,FFF} calculation, for which only 20% and 25% of patient plans would have been approved for PTV70 and PTV58.1, respectively. However, despite this striking result, it is important to note that the D95 > 95% constraint does not imply a strict dichotomic criterion. Other clinical factors may influence the approval or rejection of a given dosimetric plan, and the percentage of the target volume to be covered by the D95 isodosis may vary from centre to centre.

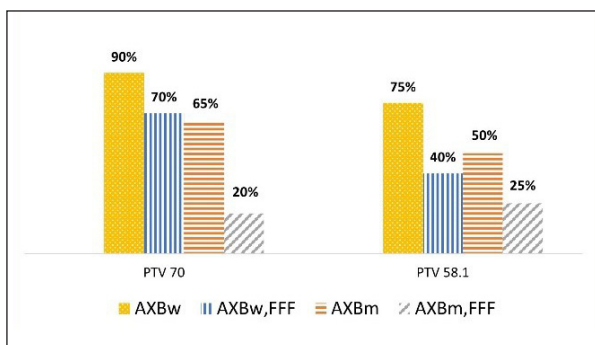


Figure 2. Percentages of patients whose dosimetric plans satisfied the requirement of D95 > 95% of the prescribed dose for each recalculated Acuros XB algorithm (AXB) plan with fixed monitor units (MU)

Discussion

The AAA algorithm predicts uncertainties in the dose calculation for various sites that result in approximately 1–2% underdosage of the tumour [11, 37]. In particular, an overall typical 1% underdosage in tissue and up to approximately 5% dose reduction in bone have been reported for H&N cancer when comparing the AXB versus the AAA algorithm [24–26, 38]. However, the extent to which the additional uncertainty that is introduced by using unfiltered beams could lead to significant underdosage of the tumour has not yet been determined. In the current study, we incorporated the systematic error in the FFF beam calibration when using the AXB algorithm in our head and neck FFF-VMAT plans, demonstrating that if we use the AAA algorithm and conduct an absolute dose calibration of the FFF beam according to the TRS-398 protocol, we might, in the worst-case scenario, underdose the tumour by up to 4.1%. Additionally, if we consider the bony structures within the tumour, the underdosage within these areas might reach up to 6.3% in the worst-case scenario.

Regarding the dosimetric impact of switching from AAA to AXB, our results, which are in agreement with the literature [11, 18, 27, 28, 39], show that the AAA algorithm systematically overestimated the target dose compared to AXB. Several studies [27, 28, 40] have examined the mean dose differences in PTV dose-volume parameters, such as D98, D95, D50 and D2, when comparing AAA against AXB in H&N treatments, and their results in terms of systematic differences were similar to those that were obtained in our work. AAA overestimated all these dose-volume parameters compared to AXB, except D2 in PTV70, and all dose-volume parameters in PTV70_{bone} which were systematically higher when computed with AXB_w (Fig. 1B). This result in D2 and dosimetric parameters in PTV70_{bone} have been previously explained in terms of the presence of high-Z materials (bone or cartilage) in PTV [25, 27, 28]. In addition, the random presence of these high-Z materials in PTV and the resulting “hot spots” can lead to differences in the widths of the dose distributions of the dose-volume parameters thereby giving rise to non-statistically significant p-values, such as p-values for D2 and dosimetric parameters in PTV70_{bone}

in the comparison between AAA and AXB_w that is presented in Table 2.

In addition, our results show that the dose overestimation was more pronounced if we compared AAA with AXB_m than if we compared AAA with AXB_w, with mean dose differences in both cases of less than 2% (Fig. 1A,B). This is in agreement with the findings of Zifodya et al. [27] who reported a PTV dose that was lower by approximately 1.5% when calculated with AAA. Muñoz et al. [28] also came to a similar conclusion with a dose reduction of approximately 1.7% when using AAA. For the homogeneity index (HI), in Table 2, the lower HI values for AAA compared to those for AXB modes indicate that AAA produced more homogeneous plans, which is in agreement with the two above-mentioned studies that also assessed differences in HI between AAA and AXB in H&N treatments [27, 28]. In addition, the significant differences in the HI values for the comparisons of AAA with AXB_m and AXB_w, as presented in Table 2, are also in agreement with the findings of Zifodya et al. [27], who explain that these differences are due to the superior performance of AXB in estimating doses for the heterogeneous media in the H&N site.

In summary, our findings on target dose reduction when AAA is used in H&N treatments agree with published results; however, it is not clear whether there are published data on the added target dose reduction when a non-rigorous dose calibration of the unfiltered beam is conducted. Although two previous studies [41, 42] assessed the dose differences between AAA and AXB in VMAT treatments in heterogeneous media with FFF beams, they did not specify the inclusion of additional corrections for an accurate dose calibration of FFF beams. Our novel approach showed that when these corrections were included, the comparison of AAA with AXB yielded dose differences of up to 4.1% in PTV70 D98 and 6.3% in PTV70_{bone} D95. This finding regarding the impact of using FFF beams in VMAT treatments is interesting, as it differs from the results of the two previously discussed works [41, 42], which reported dose differences between AAA and AXB of less than 2%. Muralidhar et al. [41] found maximum dose differences between AAA and AXB of 1.7% for the 6XFFF beam in heterogeneous phantoms for lung SBRT treatments, while Huang et al. [42] reported a mean dose difference between AAA

and AXB of $1.33 \pm 1.12\%$ for the 6XFFF beam in lung cancer patients who were treated via the same technique. It is likely that these authors did not conduct a robust FFF beam dose calibration such as that conducted in our work as they did not discuss it and it is not addressed in international dosimetry protocols. The different sites and radiotherapy techniques that were used in their work (lung SBRT VMAT) could also influence the dose differences between the two algorithms. It has been reported that the differences between doses that were calculated by AAA and AXB in heterogeneous media may be influenced by factors that are associated with the treatment technique (such as the beam energy, the field size, and the number of fields) and the site (such as the density of the medium) [10]. Therefore, further investigation is necessary for determining the reasons for this inconsistency.

With respect to the measurements in FFF beams, the results of our study are consistent with those of several authors [32–35] who investigated the influence of the uncorrected PDD(10) on the absolute dose determination in FFF beams. Particularly, only Sudhyadhom et al. [32] evaluated the impact of the overall systematic error that was due to volume-averaging and ion recombination effects in PDD(10) on the absolute dose calibration of the FFF beam using the chambers that were used in our work. They found errors of 1.6% and 1% for 10XFFF and 6XFFF, respectively, which accord with our reported value of 1% for the 7XFFF beam.

In conclusion, the overall dosimetric impact of switching from AAA to AXB in our H&N FFF-VMAT treatments was significant. The reduction in the dose to 95% of both PTVs led to a considerable reduction in the percentage of approved patient plans after recalculation with AXB of up to 20% in the worst-case scenario. Figure 3 illustrates an example of a representative patient, which clearly shows a significant reduction in the tumour coverage by the 95% prescription dose when switching from AAA to AXB_{m,FFF}. This significant reduction in the tumour dose coverage increases the likelihood of local recurrence. However, despite these striking outcomes, there seems to be no clinical evidence of local recurrence that resulted from such underdosage of the tumour in treatments of this type in the literature, nor has this been observed in our study (none of the p-values for the correlation between the D95 > 95% requirement and occurrence of local recurrences were statistically significant, as shown in [Supplementary Table 1](#)). Most of the current clinical experience is based on AAA or similar algorithms and on calibration protocols and clinical trials that are dose-to-water-based. We suspect that this is the main reason for the lack of clinical impact of these deficiencies in the dose coverage that are predicted by the AXB algorithm. Nevertheless, the key role that accurate dose reporting plays in clinical trials to improve their robustness must be considered. In this regard, both the dose reporting mode and FFF beam calibration procedure must be carefully reviewed to ensure maximum dose accuracy.

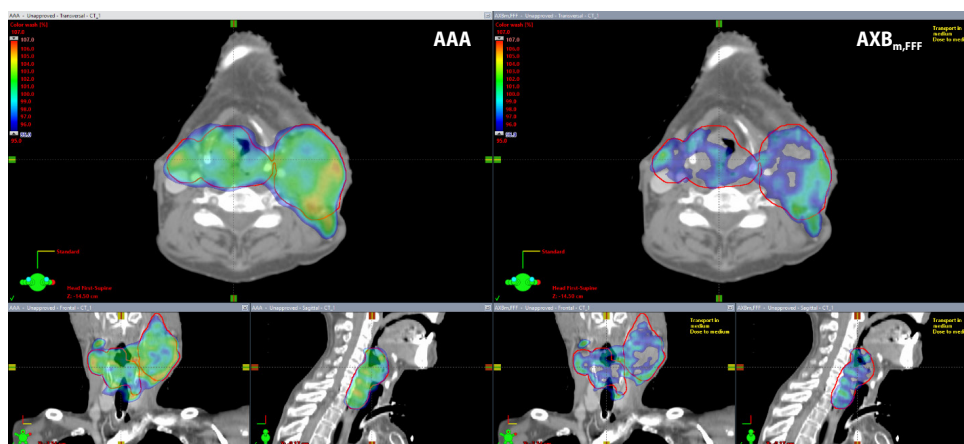


Figure 3. Tumour contours (PTV70) which are represented by red lines, and dose distributions which are painted by colour wash from 95% to 107% isodose lines. Axial, frontal and sagittal views for the 7XFFF VMAT plans that were calculated for the same MU using a) AAA and b) AXB_{m,FFF}

To the best of our knowledge, only one study has been published that links switching from AAA to AXB_m with the clinical outcomes of the H&N patients. In this recently published study, Hardcastle et al. [38] showed that although patients were treated with lower than appreciated doses at the time of plan acceptance, they were all cured locoregionally. They conclude that for their patient cohort there is no basis for accepting higher doses with new planning algorithms since the chances of long-term harm to healthy tissue will increase without a clear benefit in terms of the tumour control probability. However, notwithstanding this important conclusion, their study of selected patients with a specified type of H&N cancer does not resolve the clinical conundrum of whether to switch from AAA to AXB_m widely in H&N patients. The decision to adopt this change, which involves a dose increase without comparative clinical data, is difficult to take. In the case of our study, in which a significant underdosage of the tumour was observed, the decision was clear: switch to the AXB_m algorithm and conduct a more robust calibration of the FFF beam due to the likelihood of tumour control probability loss. The main reasons for choosing AXB_m instead of AXB_w were its higher accuracy and consistency. Although the objective of this study is not to resolve the current debate on which AXB mode should be used [21, 43, 44], we agree with Reynaert et al. [45] that it is fundamental to have a consensus on how to report doses to improve the consistency among future data. In this regard, the NRG has recommended the use of dose-to-medium values for dose specification for all its clinical trials [46]. Their main justifications for this recommendation were that the use of dose-to-medium values provides higher accuracy and follows the current trend in algorithm development, namely, increasingly many algorithms are becoming available that can calculate the dose-to-medium values. Furthermore, according to the report of the AAPM Task Group 329 on reference dose specification for dose calculations [47], the use of the Acuros algorithm's dose-to-water reporting mode is not recommended. In this context, Andreo [44] conducted an in-depth analysis on the dosimetric impact of converting dose to tissue into dose to water-equivalent tissue, assuming that all body tissues are water-like. His study showed that a retrospective conversion

from dose-to-tissue to dose-to-water, based on a widely used approach, would mostly increase the final uncertainty of the treatment planning process. Therefore, he concluded that planning in terms of dose-to-tissue should be the preferred choice, always keeping in mind the approximations included in numerical transport methods and the difference obtained with various TPS for bone and adipose tissues.

Finally, our future work will focus on the evaluation of dose-volume parameters of OAR in H&N VMAT treatments with FFF beams and their clinical impact.

Conclusions

This study shows that dose differences between the AAA and AXB algorithms can be as large as 6.3% in H&N FFF-VMAT treatments if the unfiltered beam is not accurately characterized. This led to a significant at-risk nodal region and tumour underdosage, particularly for bony structures within the tumour, when using AXB_m calculations. However, while this underdosing in targets does not seem to have major clinical consequences, it is essential to report the dose as accurately as possible to improve the robustness of clinical trials. In this context, further research is needed on the clinical impact of dose reductions on tumour and healthy tissue that are predicted by the AXB_m algorithm, as most current clinical experience is based on AAA algorithms and dose-to-water dosimetry.

In conclusion, based on the results of this work, the authors of this study recommend switching to the AXB_m algorithm and carefully reviewing the FFF beam dose calibration procedure in H&N FFF-VMAT treatments. This novel approach will ensure (1) an increase in dose calculation accuracy by approximately 3%; (2) a consequent dose increase in targets; and (3) a dose reporting mode that is consistent with the trend of current algorithms.

Conflicts of interest

The authors have no relevant conflicts of interest to disclose.

Financial disclosure

There are no financial conflicts of interest to disclose.

Acknowledgments

The authors would like to offer their special thanks to Claudio Fiorino for his sharp and valuable comments. We also sincerely thank Rocío Bermudez Luna for providing initial patient data, which were very helpful for this investigation.

References

- Xiao Y, Kry SF, Popple R, et al. Flattening filter-free accelerators: a report from the AAPM Therapy Emerging Technology Assessment Work Group. *J Appl Clin Med Phys*. 2015; 16(3): 5219, doi: [10.1120/jacmp.v16i3.5219](https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i3.5219), indexed in Pubmed: [26103482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103482/).
- O'Brien PF, Gillies BA, Schwartz M, et al. Radiosurgery with unflattened 6-MV photon beams. *Med Phys*. 1991; 18(3): 519–521, doi: [10.1118/1.596656](https://doi.org/10.1118/1.596656), indexed in Pubmed: [1908047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1908047/).
- Vassiliev ON, Titt U, Pönisch F, et al. Dosimetric properties of photon beams from a flattening filter free clinical accelerator. *Phys Med Biol*. 2006; 51(7): 1907–1917, doi: [10.1088/0031-9155/51/7/019](https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/7/019), indexed in Pubmed: [16552113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16552113/).
- Cashmore J. The characterization of unflattened photon beams from a 6 MV linear accelerator. *Phys Med Biol*. 2008; 53(7): 1933–1946, doi: [10.1088/0031-9155/53/7/009](https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/7/009), indexed in Pubmed: [18364548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18364548/).
- Fogliata A, Vanetti E, Albers D, et al. On the dosimetric behaviour of photon dose calculation algorithms in the presence of simple geometric heterogeneities: comparison with Monte Carlo calculations. *Phys Med Biol*. 2007; 52(5): 1363–1385, doi: [10.1088/0031-9155/52/5/011](https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/5/011), indexed in Pubmed: [17301460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17301460/).
- Chopra K, Leo P, Kabat C, et al. Evaluation of dose calculation accuracy of treatment planning systems in the presence of tissue heterogeneities. *Ther Radiol Oncol*. 2018; 2: 28–28, doi: [10.21037/tro.2018.07.01](https://doi.org/10.21037/tro.2018.07.01).
- Knöös T, Wieslander E, Cozzi L, et al. Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Phys Med Biol*. 2006; 51(22): 5785–5807, doi: [10.1088/0031-9155/51/22/005](https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/22/005), indexed in Pubmed: [17068365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17068365/).
- Ojala JJ, Kapanen MK, Hyödynmaa SJ, et al. Performance of dose calculation algorithms from three generations in lung SBRT: comparison with full Monte Carlo-based dose distributions. *J Appl Clin Med Phys*. 2014; 15(2): 4662, doi: [10.1120/jacmp.v15i2.4662](https://doi.org/10.1120/jacmp.v15i2.4662), indexed in Pubmed: [24710454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24710454/).
- Kisling KD, Ger RB, Nethererton TJ, et al. A snapshot of medical physics practice patterns. *J Appl Clin Med Phys*. 2018; 19(6): 306–315, doi: [10.1002/acm2.12464](https://doi.org/10.1002/acm2.12464), indexed in Pubmed: [30272385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30272385/).
- Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, et al. Dosimetric evaluation of Acuros XB Advanced Dose Calculation algorithm in heterogeneous media. *Radiat Oncol*. 2011; 6: 82, doi: [10.1186/1748-717X-6-82](https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-82), indexed in Pubmed: [21771317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21771317/).
- Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, et al. Critical appraisal of Acuros XB and Anisotropic Analytic Algorithm dose calculation in advanced non-small-cell lung cancer treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(5): 1587–1595, doi: [10.1016/j.ijrobp.2011.10.078](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.078), indexed in Pubmed: [22300575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22300575/).
- Kathirvel M, Subramanian S, Clivio A, et al. Critical appraisal of the accuracy of Acuros-XB and Anisotropic Analytical Algorithm compared to measurement and calculations with the compass system in the delivery of RapidArc clinical plans. *Radiat Oncol*. 2013; 8: 140, doi: [10.1186/1748-717X-8-140](https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-140), indexed in Pubmed: [23758728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23758728/).
- Ono K, Endo S, Tanaka K, et al. Dosimetric verification of the anisotropic analytical algorithm in lung equivalent heterogeneities with and without bone equivalent heterogeneities. *Med Phys*. 2010; 37(8): 4456–4463, doi: [10.1118/1.3464748](https://doi.org/10.1118/1.3464748), indexed in Pubmed: [20879604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20879604/).
- Robinson D. Inhomogeneity correction and the analytic anisotropic algorithm. *J Appl Clin Med Phys*. 2008; 9(2): 112–122, doi: [10.1120/jacmp.v9i2.2786](https://doi.org/10.1120/jacmp.v9i2.2786), indexed in Pubmed: [18714283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18714283/).
- Vassiliev ON, Wareing TA, McGhee J, et al. Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams. *Phys Med Biol*. 2010; 55(3): 581–598, doi: [10.1088/0031-9155/55/3/002](https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/3/002), indexed in Pubmed: [20057008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20057008/).
- Vassiliev ON, Wareing TA, Davis IM, et al. Feasibility of a multigroup deterministic solution method for three-dimensional radiotherapy dose calculations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(1): 220–227, doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.04.057](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.04.057), indexed in Pubmed: [18722273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18722273/).
- Failla GA, Wareing T, Archambault Y, Thompson S. Acuros® XB advanced dose calculation for the Eclipse™ treatment planning system n.d: 14. 2010.
- Kroon PS, Hol S, Essers M. Dosimetric accuracy and clinical quality of Acuros XB and AAA dose calculation algorithm for stereotactic and conventional lung volumetric modulated arc therapy plans. *Radiat Oncol*. 2013; 8: 149, doi: [10.1186/1748-717X-8-149](https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-149), indexed in Pubmed: [23800024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23800024/).
- Bush K, Gagne IM, Zavgorodni S, et al. Dosimetric validation of Acuros XB with Monte Carlo methods for photon dose calculations. *Med Phys*. 2011; 38(4): 2208–2221, doi: [10.1118/1.3567146](https://doi.org/10.1118/1.3567146), indexed in Pubmed: [21626955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21626955/).
- Han T, Mikell JK, Salehpour M, et al. Dosimetric comparison of Acuros XB deterministic radiation transport method with Monte Carlo and model-based convolution methods in heterogeneous media. *Med Phys*. 2011; 38(5): 2651–2664, doi: [10.1118/1.3582690](https://doi.org/10.1118/1.3582690), indexed in Pubmed: [21776802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21776802/).
- Chetty IJ, Curran B, Cygler JE, et al. Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Med Phys*. 2007; 34(12): 4818–4853, doi: [10.1118/1.2795842](https://doi.org/10.1118/1.2795842), indexed in Pubmed: [18196810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18196810/).
- Han T, Mourtada F, Kisling K, et al. Experimental validation of deterministic Acuros XB algorithm for IMRT and VMAT dose calculations with the Radiological Physics Center's head and neck phantom. *Med Phys*. 2012; 39(4): 2193–2202, doi: [10.1118/1.3692180](https://doi.org/10.1118/1.3692180), indexed in Pubmed: [22482641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22482641/).
- Kan MWK, Leung LHT, Yu PKN. Verification and dosimetric impact of Acuros XB algorithm on intensity modulated stereotactic radiotherapy for locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Med Phys*. 2012; 39(8): 4705–4714, doi: [10.1118/1.4736819](https://doi.org/10.1118/1.4736819), indexed in Pubmed: [22894395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894395/).

24. Kan MWK, Leung LHT, So RWK, et al. Experimental verification of the Acuros XB and AAA dose calculation adjacent to heterogeneous media for IMRT and RapidArc of nasopharyngeal carcinoma. *Med Phys.* 2013; 40(3): 031714, doi: [10.1118/1.4792308](https://doi.org/10.1118/1.4792308), indexed in Pubmed: [23464309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23464309/).
25. Kan MWK, Leung LHT, Yu PKN. Dosimetric impact of using the Acuros XB algorithm for intensity modulated radiation therapy and RapidArc planning in nasopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85(1): e73–e80, doi: [10.1016/j.ijrobp.2012.08.031](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.08.031), indexed in Pubmed: [23040220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040220/).
26. Hirata K, Nakamura M, Yoshimura M, et al. Dosimetric evaluation of the Acuros XB algorithm for a 4 MV photon beam in head and neck intensity-modulated radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2015; 16(4): 52–64, doi: [10.1120/jacmp.v16i4.5222](https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i4.5222), indexed in Pubmed: [26218997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26218997/).
27. Zifodya JM, Challens CHC, Hsieh WL. From AAA to Acuros XB dose-to-water or dose-to-medium. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2016; 39(2): 431–439, doi: [10.1007/s13246-016-0436-z](https://doi.org/10.1007/s13246-016-0436-z), indexed in Pubmed: [27008647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27008647/).
28. Muñoz-Montplet C, Marruecos J, Buxó M, et al. Dosimetric impact of Acuros XB dose-to-water and dose-to-medium reporting modes on VMAT planning for head and neck cancer. *Phys Med.* 2018; 55: 107–115, doi: [10.1016/j.ejmp.2018.10.024](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.10.024), indexed in Pubmed: [30471814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30471814/).
29. Yeh P, Lee CC, Chao TC, et al. Monte Carlo evaluation of Acuros XB dose calculation Algorithm for intensity modulated radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Phys Chem.* 2017; 140: 419–422, doi: [10.1016/j.radphyschem.2017.02.025](https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2017.02.025).
30. Anreo P, Burns DT, Hohlfeil K, et al. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on Standards of Absorbed Dose to Water. International Atomic Energy Agency, Vienna 2006.
31. McEwen M, DeWerd L, Ibbott G, et al. Addendum to the AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon beams. *Med Phys.* 2014; 41(4): 041501–24, doi: [10.1118/1.4866223](https://doi.org/10.1118/1.4866223), indexed in Pubmed: [24694120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24694120/).
32. Sudhyadhom A, Kirby N, Faddegon B, et al. Technical Note: Preferred dosimeter size and associated correction factors in commissioning high dose per pulse, flattening filter free x-ray beams. *Med Phys.* 2016; 43(3): 1507–1513, doi: [10.1118/1.4941691](https://doi.org/10.1118/1.4941691), indexed in Pubmed: [26936734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26936734/).
33. Corns RA, Huang VW, Thomas SD. Pion effects in flattening filter-free radiation beams. *J Appl Clin Med Phys.* 2015; 16(6): 376–385, doi: [10.1120/jacmp.v16i6.5869](https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i6.5869), indexed in Pubmed: [26699592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699592/).
34. Sutton J, Littler J. Accounting for the ion recombination factor in relative dosimetry of flattening filter free photon radiation. *Biomed Phys Engineer Express.* 2017; 3(1): 017002, doi: [10.1088/2057-1976/aa5493](https://doi.org/10.1088/2057-1976/aa5493).
35. Vargas Castrillón S, Cutanda Henríquez F. Choice of a Suitable Dosimeter for Photon Percentage Depth Dose Measurements in Flattening Filter-Free Beams. *J Med Phys.* 2017; 42(3): 140–143, doi: [10.4103/jmp.JMP_11_17](https://doi.org/10.4103/jmp.JMP_11_17), indexed in Pubmed: [28974859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28974859/).
36. AAPM Reports — Tissue Inhomogeneity Corrections for Megavoltage Photon Beams . <https://www.aapm.org/pubs/reports/detail.asp?docid=86> (May 13, 2019).
37. Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, et al. On the dosimetric impact of inhomogeneity management in the Acuros XB algorithm for breast treatment. *Radiat Oncol.* 2011; 6: 103, doi: [10.1186/1748-717X-6-103](https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-103), indexed in Pubmed: [21871079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871079/).
38. Hardcastle N, Montaseri A, Lydon J, et al. Dose to medium in head and neck radiotherapy: Clinical implications for target volume metrics. *Phys Imag Radiat Oncol.* 2019; 11: 92–97, doi: [10.1016/j.phro.2019.08.005](https://doi.org/10.1016/j.phro.2019.08.005).
39. Fogliata A, Scorsetti M, Navarria P, et al. Dosimetric comparison between VMAT with different dose calculation algorithms and protons for soft-tissue sarcoma radiotherapy. *Acta Oncol.* 2013; 52(3): 545–552, doi: [10.3109/0284186X.2012.689853](https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.689853), indexed in Pubmed: [22671576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22671576/).
40. Park SY, Park J, Choi C, et al. Dosimetric Validation of the Acuros XB Advanced Dose Calculation Algorithm for Volumetric Modulated Arc Therapy Plans. *Progress Med Phys.* 2016; 27(4): 180, doi: [10.14316/pmp.2016.27.4.180](https://doi.org/10.14316/pmp.2016.27.4.180).
41. Muralidhar KR, Pangam S, Srinivas P, et al. A phantom study on the behavior of Acuros XB algorithm in flattening filter free photon beams. *J Med Phys.* 2015; 40(3): 144–149, doi: [10.4103/0971-6203.165076](https://doi.org/10.4103/0971-6203.165076), indexed in Pubmed: [26500400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26500400/).
42. Huang B, Wu L, Lin P, et al. Dose calculation of Acuros XB and Anisotropic Analytical Algorithm in lung stereotactic body radiotherapy treatment with flattening filter free beams and the potential role of calculation grid size. *Radiat Oncol.* 2015; 10: 53, doi: [10.1186/s13014-015-0357-0](https://doi.org/10.1186/s13014-015-0357-0), indexed in Pubmed: [25886628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25886628/).
43. Ma CM, Li J. Dose specification for radiation therapy: dose to water or dose to medium? *Phys Med Biol.* 2011; 56(10): 3073–3089, doi: [10.1088/0031-9155/56/10/012](https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/10/012), indexed in Pubmed: [21508447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21508447/).
44. Andreo P. Dose to 'water-like' media or dose to tissue in MV photons radiotherapy treatment planning: still a matter of debate. *Phys Med Biol.* 2015; 60(1): 309–337, doi: [10.1088/0031-9155/60/1/309](https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/1/309), indexed in Pubmed: [25503312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503312/).
45. Reynaert N, Crop F, Sterpin E, et al. On the conversion of dose to bone to dose to water in radiotherapy treatment planning systems. *Phys Imag Radiat Oncol.* 2018; 5: 26–30, doi: [10.1016/j.phro.2018.01.004](https://doi.org/10.1016/j.phro.2018.01.004).
46. Gladstone DJ, Kry SF, Xiao Y, et al. Dose Specification for NRG Radiation Therapy Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 95(5): 1344–1345, doi: [10.1016/j.ijrobp.2016.03.044](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.044), indexed in Pubmed: [27479721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479721/).
47. Kry SF, Feygelman V, Balter P, et al. AAPM Task Group 329: Reference dose specification for dose calculations: Dose-to-water or dose-to-muscle? *Med Phys.* 2020; 47(3): e52–e64, doi: [10.1002/mp.13995](https://doi.org/10.1002/mp.13995), indexed in Pubmed: [31883390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31883390/).
48. Hyun MA, Miller JR, Micka JA, et al. Ion recombination and polarity corrections for small-volume ionization chambers in high-dose-rate, flattening-filter-free pulsed photon beams. *Med Phys.* 2017; 44(2): 618–627, doi: [10.1002/mp.12053](https://doi.org/10.1002/mp.12053), indexed in Pubmed: [28001291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28001291/).
49. Martin-Martin G, Aguilar PB, Barbés B, et al. Assessment of ion recombination correction and polarity effects for specific ionization chambers in flattening-filter-free photon beams. *Phys Med.* 2019; 67: 176–184, doi: [10.1016/j.ejmp.2019.07.018](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.07.018), indexed in Pubmed: [31734555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734555/).
50. Kry SF, Popple R, Molineu A, et al. Ion recombination correction factors (P(ion)) for Varian TrueBeam high-

dose-rate therapy beams. *J Appl Clin Med Phys.* 2012; 13(6): 3803, doi: [10.1120/jacmp.v13i6.3803](https://doi.org/10.1120/jacmp.v13i6.3803), indexed in Pubmed: [23149774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23149774/).

51. Johnsen S. SU-GG-T-195: Ion Chamber Collection Efficiency Considerations for Un-Flattened X-Ray Beams. *Med Phys.* 2008; 35(6Part12): 2770–2770, doi: [10.1118/1.2961947](https://doi.org/10.1118/1.2961947).

Supplement

Table S1. Additional patient characteristics and p-values for the correlation between the D95 > 95% requirement in PTV70 and occurrence of local recurrence for a given calculation mode (AXB_m, AXB_{m,FFF}, AXB_w or AXB_{w,FFF})

Patient	Age	Sex	Site	T stage	N stage	D95 > 66.5 Gy with AXB _m (p = 0.117)	D95 > 66.5 Gy with AXB _w (p = 0.211)	D95 > 66.5 Gy with AXB _{m,FFF} (p = 0.53)	D95 > 66.5 Gy with AXB _{w,FFF} (p = 0.178)	Time of occurrence of recurrence since completion of treatment (months)
1	60	M	Larynx	T4	4a	NO	YES	NO	NO	2.8
2	66	M	Hypoph	T2	1	YES	YES	NO	YES	No recurrence
3	62	M	Larynx	T4	2c	YES	YES	YES	YES	1.3
4	62	M	Larynx	T4	0	YES	YES	YES	YES	No recurrence
5	53	F	Oral	T4	0	YES	YES	NO	YES	No recurrence
6	59	M	Larynx	T3	1	NO	YES	NO	YES	No recurrence
7	71	M	Nasopha	T1	0	YES	YES	NO	NO	No recurrence
8	66	M	Orophar	T3	0	YES	YES	YES	YES	No recurrence
9	56	M	Larynx	T2	0	YES	YES	NO	YES	No recurrence
10	55	M	Hypoph	T3	2	YES	YES	YES	YES	No recurrence
11	60	F	Oral	T4	2b	NO	YES	NO	YES	No recurrence
12	78	F	Larynx	T2	2b	NO	YES	NO	YES	No recurrence
13	65	M	Nasopha	T4	1	YES	YES	NO	YES	No recurrence
14	69	M	Orophar	T4	2	YES	YES	NO	YES	No recurrence
15	71	F	Larynx	T3	2c	YES	YES	NO	YES	No recurrence
16	52	M	Larynx	T4	2b	NO	YES	NO	NO	No recurrence
17	67	M	Hypoph	T3	0	YES	YES	NO	YES	No recurrence
18	70	M	Larynx	T3	0	YES	YES	NO	YES	No recurrence
19	60	M	Larynx	T1	2	NO	NO	NO	NO	No recurrence
20	65	M	Larynx	T4	2c	NO	YES	NO	YES	7.2

Appendix A: Measurement of ion recombination and volume-averaging effects

Two small-volume chambers, namely, the IBA CC013 scanning chamber and the PTW 31021 Semiflex 3D chamber, and the PTW 30013 Farmer-type chamber were used to assess the difference between the corrected and uncorrected PDD(10) in terms of ion recombination efficiency. The corrected PDD(10) was calculated using the relation [33]:

$$\text{PDD}(10)_c = 100 \frac{M_{d10} k_{s,d10}}{M_{dmax} k_{s,dmax}}$$

where $k_{s,dmax}$ and $k_{s,d10}$ are the ion recombination correction factors at the depth of the maximum dose and at 10 cm depth, respectively. The two-voltage technique for both polarities was used to obtain these factors, which is an accurate method for determining the ion recombination correction in FFF beams [48–51]. M_{d10} and M_{dmax} are the raw measurements of the collected charge at 10 cm depth and the depth of the maximum dose, respectively.

The relative error between the uncorrected and the corrected PDD(10)_c was calculated as follows [33]:

$$\Delta_{\% \text{PDD}(10)} = 100 \frac{(\text{PDD}(10)_c - \text{PDD}(10)_u)}{\text{PDD}(10)_c}$$

where PDD(10)_u is the uncorrected value for ion recombination PDD(10), which is typically used to calculate the absolute dosimetry.

In addition, to assess the error in the absolute dosimetry that was due to volume-averaging effects in the unflattened beam, the simplified formalism that was proposed by Sudhyadhom et al. [32] was used to determine the volume-averaging effect correction factor, P_{rp} , according to the following equation:

$$P_{rp} = \left(\text{OAR} \left(\frac{L}{\sqrt{12}} \right) \right)^{-1}$$

where factor P_{rp} accounts for any off-axis variation in the intensity profile of the radiation field over the sensitive volume of the ionization chamber [31], and OAR is the off-axis ratio (along the long axis of the chamber) that is obtained at a distance of $L/\sqrt{12}$ (where L is the nominal chamber length) for the unflattened beam under the calibration conditions. OAR was obtained with a Semiflex 3D PTW 31021 ion chamber, and P_{rp} was calculated for the Farmer-type PTW 30016 ion chamber, which was used to determine the absorbed dose to water in the unflattened beam.

As a result, the relative error in the measurements for the determination of the absorbed dose to water that was due to volume-averaging effects in the unflattened beam was calculated as follows:

$$\Delta_{\%vol} = 100 \times (1 - P_{rp})$$

Discusión

4 DISCUSIÓN INTEGRADORA

4.1 Exactitud en la dosis de los tratamientos de radioterapia de ORL

La exactitud en la dosis de los tratamientos de radioterapia es fundamental para aumentar la probabilidad de éxito del tratamiento y la solidez de los ensayos clínicos. Asimismo, una menor o mayor dosis administrada que la inicialmente calculada podría implicar una recidiva del tumor o un aumento de la morbilidad del tratamiento. La presente Tesis Doctoral describe una metodología específica para incrementar de forma significativa la exactitud de la dosis en los tratamientos modernos de radioterapia de cáncer de ORL que emplean haces FFF.

4.1.1 Exactitud en la calibración

Los últimos esfuerzos dirigidos a optimizar los tratamientos de radioterapia de cáncer de ORL se han centrado en incrementar la dosis en el tumor, como por ejemplo en el ensayo clínico ARTFORCE (*Adaptive and innovative Radiation Treatment FOR improving Cancer treatment outcomE*), en el que se han realizado escaladas de dosis de hasta 84 Gy en una fracción del tumor (Heukelom et al. 2013).

Por otra parte, el empleo de la técnica VMAT con haces FFF en aceleradores *Artiste* de Siemens, supone una opción avanzada para este tipo de tratamientos, dada su capacidad de reducir considerablemente el tiempo de tratamiento (Bell et al. 2016) y la dosis periférica en los/as pacientes. No obstante, la elevada tasa de dosis y la forma no plana del perfil del haz de radiación de los haces FFF plantean, asimismo, una serie de consideraciones especiales para su calibración, que han sido abordadas de forma parcial en los CoPs actualizados de dosimetría de referencia de la IAEA y de la AAPM. En la presente Tesis Doctoral se investigan, por tanto, estas cuestiones a fin de aportar información adicional sobre aspectos relevantes de la dosimetría de referencia de los haces FFF no contemplados en estas guías.

En la primera parte de la presente Tesis Doctoral se evaluó la idoneidad de ciertas cámaras de ionización para realizar la calibración de los haces FFF. Los

resultados mostraron que los modelos de cámaras de pequeño volumen y microcámaras, PTW 31010 y PTW 31016, pueden presentar efectos anómalos de polaridad y de recombinación de iones que impedirían su uso adecuado para este fin. Este resultado es relevante, puesto que los CoPs actualizados IAEA/AAPM TRS-483 y AAPM TG-51 *Addendum* recomiendan el empleo de cámaras de pequeño volumen para la dosimetría de referencia de los haces FFF, a fin de evitar efectos de volumen parcial. A su vez, nuestro estudio reveló que el método simplificado de TVA, típicamente empleado para la obtención del factor de corrección k_s en haces convencionales, sigue siendo válido para los haces FFF y de exactitud similar a la del formalismo más complejo de *Bruggmoser*. Asimismo, se determinó que el uso de los coeficientes de *Bruggmoser* como método para determinar la corrección de recombinación puede no ser apropiado, dadas las discrepancias encontradas entre los coeficientes de *Bruggmoser* obtenidos en este estudio y los publicados en trabajos previos. Finalmente, se demostró que la determinación del factor k_s no depende del modelo de acelerador empleado sino de su DPP.

En una segunda parte de la presente Tesis Doctoral se investigaron otras cuestiones relativas a los haces FFF que podían afectar, asimismo, la exactitud de su calibración. A pesar de que los CoPs de dosimetría de referencia *TRS-483* y *TG-51 addendum* no abordan el impacto de los efectos de recombinación de iones aumentado en la dosimetría relativa de los haces FFF, algunos estudios previos habían mostrado errores significativos en la calibración de estos haces si no se aplicaba el factor de corrección k_s en el PDD(10). Por este motivo, nos pareció fundamental determinar qué modelos de cámaras de ionización, de los más empleados para la dosimetría de referencia de los haces FFF, requerían la aplicación del factor de corrección k_s en el PDD(10) junto con el factor k_{vol} (generalmente omitido en la calibración) para garantizar una calibración precisa.

Para este propósito se evaluó la necesidad de aplicar dichas correcciones para las cinco combinaciones de cámaras de ionización mayormente empleadas en los Servicios de Radioterapia para la dosimetría de referencia de haces FFF (según una encuesta internacional llevada a cabo en la presente investigación). Los resultados revelaron que las cinco combinaciones de cámaras más empleadas para la dosimetría de referencia de los haces FFF (la cámara Farmer PTW 30013 para la dosimetría

absoluta y las cámaras PTW 31010, PTW 30013, IBA CCo4, IBA CC13, y PTW 31021, para la dosimetría relativa) mostraron errores significativos ($\geq 0,5\%$) si no se aplicaban las correcciones propuestas. Asimismo, de todas las cámaras evaluadas, la combinación más empleada según la encuesta, la de la cámara Farmer PTW 30013 y la cámara IBA CC13, fue la que registró un mayor error (1,6%). Estos resultados muestran la necesidad de aplicar los factores de corrección k_s en el PDD(10) y k_{vol} en las cámaras de ionización, previamente a su uso para la dosimetría de referencia de los haces FFF.

4.1.2 Exactitud del algoritmo

En la parte final de la presente Tesis Doctoral, se evaluó el incremento de la exactitud en la dosis resultante de la aplicación de las correcciones en la calibración del haz FFF expuestas en el apartado anterior y del cambio del algoritmo AAA, típicamente empleado por los TPS actuales, al algoritmo avanzado AXB. El objetivo final de esta investigación era determinar si se justifica la incorporación de estos cambios en los tratamientos de radioterapia de cáncer de ORL que emplean haces FFF de nuestro Centro.

Para ello se realizó un estudio retrospectivo con 20 pacientes de cáncer de ORL previamente tratados con la técnica VMAT y haces FFF en el Servicio de Radioterapia del H. U. de Fuenlabrada. Los resultados mostraron un rechazo de los planes dosimétricos de los/as pacientes aprobados con el algoritmo AAA de hasta un 80% cuando fueron recalculados con el modo de cálculo AXB_m del algoritmo AXB y se aplicaron los factores de corrección k_s en el PDD(10) y k_{vol} en la calibración del haz, teniendo un mayor peso la corrección del algoritmo empleado. Asimismo, la introducción de la metodología propuesta en este estudio reveló un aumento de la exactitud en la dosis significativo (en torno al 3%) y una infradosificación substancial en los volúmenes blanco de los/as pacientes evaluados.

Sin embargo, a pesar de la importante infradosificación registrada en los tratamientos de los/as pacientes a los que no se había aplicado este procedimiento (hasta un 6% en los PTVs), no se observó evidencia clínica de recidiva local, ni ha sido descrita esta posible consecuencia en la literatura. La mayor parte de la experiencia clínica actual está basada en algoritmos de tipo convolución/superposición, como el

AAA, y en protocolos de calibración y ensayos clínicos basados en la relación dosis-agua, en contraposición al algoritmo AXB_m el cual está basado en la relación dosis-medio. Sospechamos que ésta es la principal razón por la que no existe un impacto clínico significativo por la falta de cobertura de dosis del tumor predicha por el algoritmo AXB. No obstante, considerando el papel clave que desempeña la exactitud de la dosis en los ensayos clínicos para mejorar su solidez, la introducción de estos cambios se considera fundamental.

Asimismo, es necesario llegar a un consenso sobre la forma de notificación de dosis para mejorar la coherencia de los datos en futuros tratamientos; en este sentido, se recomienda el uso de valores de dosis al medio para la especificación de la dosis, dada su mayor exactitud y que sigue la tendencia actual en el desarrollo de algoritmos, donde cada vez hay más algoritmos con capacidad de calcular los valores de dosis al medio. Por este motivo, en este trabajo se recomienda el uso del modo de cálculo AXB_m en lugar del AXB_w . Posteriormente a la publicación de esta investigación el *Global Harmonisation Group* comunicó la recomendación de reportar dosis al medio para maximizar la consistencia de los ensayos clínicos (Kry et al. 2021), en línea con la recomendación expuesta en la presente Tesis Doctoral.

Finalmente, el incremento de la exactitud en la dosis y el consiguiente aumento de dosis del tratamiento en torno a un 3%, para el que apenas existen datos clínicos comparativos, plantea un dilema clínico que no es fácil de resolver. Si se mantiene el algoritmo AAA a la espera de resultados clínicos definitivos con el algoritmo AXB_m , se deberán aceptar posibles reducciones en la cobertura del PTV y la potencial pérdida de TCP. Asimismo, el cambio al algoritmo AXB_m manteniendo las recomendaciones actuales de cobertura del PTV del algoritmo AAA, implica un aumento de la dosis en los PTVs y en el tejido normal adyacente, que aumentará igualmente la posibilidad de daño al tejido sano a largo plazo.

En nuestro Centro, en el que se observó una infradosificación sistemática en los casos analizados, se tomó la decisión de adoptar el cambio al algoritmo AXB_m y aplicar las correcciones propuestas en la calibración del haz con el objetivo de minimizar el riesgo de pérdida de TCP en nuestros/as pacientes.

4.2 Estado del arte actual y perspectiva futura

La primera parte de la presente Tesis Doctoral describe un método efectivo para incrementar la exactitud en la calibración de los haces FFF, aplicado a ciertos modelos de cámaras de ionización comúnmente empleados en los Servicios de Radioterapia. Sin embargo, por cuestiones prácticas, no fue posible evaluar todos los modelos de cámaras existentes en el mercado, por lo que sería conveniente ampliar este análisis para abarcar los modelos restantes no examinados.

La segunda parte de la presente Tesis Doctoral se centra en el impacto dosimétrico y clínico resultante del cambio del algoritmo AAA al AXB, evaluando las variaciones en los parámetros de dosis-volumen de los PTVs del tratamiento. La inclusión de los OARs en este análisis podría aportar información adicional para adoptar nuevos criterios de evaluación de los parámetros de dosis-volumen de estos OARs, siempre que cumplieran una serie de requisitos (diferencias sistemáticas significativas en el parámetro analizado, variabilidad inter-paciente no significativa, etc.). En este contexto, a pesar de que algunos estudios ya han evaluado la posibilidad de modificar las métricas de evaluación de los OARs al introducir el algoritmo AXB_m, todavía no existen datos suficientes como para establecer recomendaciones generales para los tratamientos de radioterapia de cáncer de ORL. Además, según nuestro conocimiento, ninguno de ellos ha empleado la tecnología de LINACs con haces FFF, por lo que en una continuación de la presente Tesis Doctoral nuestros esfuerzos irán dirigidos a aportar datos clínicos adicionales en esa línea de investigación.

Cabe señalar, asimismo, que como los algoritmos AAA y AXB están disponibles ambos en el mismo TPS, muchos Centros disponen de los dos algoritmos para su uso clínico. Los tiempos de cálculo reducidos del algoritmo AXB al emplearlo con la técnica de VMAT hacen que el uso de este algoritmo avanzado sea más atractivo para la planificación del tratamiento clínico. Sin embargo, la cuestión de si las métricas de evaluación para la cobertura de los PTVs de los planes calculados con el algoritmo AAA, pueden seguir siendo válidas para los planes calculados con el algoritmo AXB, y en caso necesario la magnitud requerida para tales ajustes, plantea una cuestión compleja que todavía no ha sido resuelta.

La presente investigación se ha centrado fundamentalmente en la variación de los parámetros de dosis-volumen de los PTVs cuando se cambia del algoritmo AAA al AXB y en su impacto clínico, relegando a una investigación posterior las posibles modificaciones en las métricas de evaluación de los PTVs. En este contexto, otros autores/as han iniciado esta investigación señalando el dilema clínico que plantea el aumento de dosis al cambiar del algoritmo AAA al AXB_m de forma generalizada en los tratamientos de ORL, en ausencia de datos clínicos comparativos. Por ejemplo, para el caso de los/as pacientes diagnosticados de cáncer de ORL asociado al Virus del Papiloma Humano (VPH-ORL), parece razonable que no haya motivos para aceptar dosis más altas con los nuevos algoritmos de planificación, dado que estos/as pacientes presentan un excelente control loco-regional de la enfermedad. Sin embargo, para otros/as pacientes de cáncer de ORL que no pertenezcan a este grupo, el aumento de dosis al incorporar estos nuevos algoritmos de cálculo podría suponer un beneficio global para su tratamiento al resultar, asimismo, en un incremento de su TCP.

Todas estas cuestiones aún no resueltas muestran la necesidad de obtener más datos sobre los resultados clínicos obtenidos a partir de los planes de tratamiento calculados por el algoritmo AXB_m, cuando difieren de los calculados con el algoritmo AAA, en el cual se basan los conocimientos clínicos actuales.

Conclusión

5 CONCLUSION

La presente Tesis Doctoral describe un procedimiento para incrementar la exactitud de la dosis en los tratamientos de radioterapia de vanguardia del cáncer de ORL. La metodología propuesta consiste en aplicar una serie de correcciones adicionales en el procedimiento de calibración estándar del haz, y en cambiar el algoritmo de cálculo AAA, generalmente empleado en este tipo de tratamientos, por el algoritmo avanzado AXB.

La aplicación de esta metodología mostró diferencias de dosis entre ambos algoritmos de hasta un 6% y un aumento en la exactitud de la dosis del tratamiento en torno a un 3%. Sin embargo, a pesar de la importante infradosificación registrada en los tratamientos de los/as pacientes a los que no se había aplicado este procedimiento, no se observó un impacto clínico significativo. No obstante, dado el papel clave que desempeña la exactitud de la dosis para mejorar la solidez de los ensayos clínicos, se recomienda la incorporación del algoritmo AXB, en su modo de cálculo de dosis al medio, y revisar cuidadosamente el procedimiento de calibración del haz sin filtro aplanador. Asimismo, es necesario seguir investigando el impacto clínico del empleo del algoritmo AXB, ya que la mayor parte de la experiencia clínica actual hace referencia a protocolos de calibración y ensayos clínicos basados en la relación dosis-agua.

Con respecto a los objetivos secundarios de la presente Tesis Doctoral se concluye lo siguiente:

- Las cámaras de ionización tipo Farmer PTW 30013 y las de pequeño volumen tipo Semiflex 3D PTW 31021 resultan idóneas respecto a sus efectos de polaridad y de recombinación de iones, para la dosimetría de referencia de los haces FFF.
- La determinación del factor de corrección de la recombinación de iones no depende del modelo de acelerador empleado sino de su DPP.
- El método simplificado de TVA sigue siendo válido para determinar con exactitud la corrección de recombinación de iones en haces FFF.
- Es necesario caracterizar la corrección de la recombinación de iones y de polaridad según las recomendaciones más estrictas del protocolo TG-51 *addendum* y de forma

individualizada, en las cámaras de pequeño volumen y microcámaras empleadas para la dosimetría de referencia de haces FFF.

- Se recomienda evaluar la aplicación de los factores de corrección de recombinación de iones en el PDD(10) y el de volumen parcial en cualquier cámara de ionización, previamente a su uso para la calibración de haces FFF.
- En base a los resultados de esta investigación, se decidió incorporar el algoritmo AXB, en su modo de cálculo de dosis al medio, y las correcciones en la calibración del haz propuestas en este estudio, para los tratamientos de cáncer de ORL de nuestro Centro.

6 APÉNDICES

6.1 Referencias

- Agostinelli, S., S. Garelli, M. Piergentili, y F. Foppiano. 2008. «Response to High-Energy Photons of PTW31014 PinPoint Ion Chamber with a Central Aluminum Electrode». *Medical Physics* 35 (7): 3293-3301. <https://doi.org/10.1118/1.2940190>.
- Anand, Preetha, Ajaikumar B. Kunnumakara, Chitra Sundaram, Kuzhuvelil B. Harikumar, Sheeja T. Tharakan, Oiki S. Lai, Bokyoung Sung, y Bharat B. Aggarwal. 2008. «Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes». *Pharmaceutical Research* 25 (9): 2097-2116. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9>.
- Andreo, Pedro, David T Burns, Klaus Hohlfield, Physikalisch-Technische Bundesanstalt, M Saiful Huq, Tatsuaki Kanai, Fedele Laitano, Vere Smyth, y Stefaan Vynckier. 2006. «An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water», 183.
- Barton, M. B., V. Gebiski, C. Manderson, y A. O. Langlands. 1995. «Radiation Therapy: Are We Getting Value for Money?» *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 7 (5): 287-92. [https://doi.org/10.1016/s0936-6555\(05\)80535-7](https://doi.org/10.1016/s0936-6555(05)80535-7).
- Bell, Katharina, Jochen Fleckenstein, Frank Nuesken, Norbert Licht, Christian Rube, y Yvonne Dzierma. 2016. «MARC Treatment of Hypopharynx Carcinoma with Flat and Flattening-Filter-Free Beam Energies - A Planning Study». *PloS One* 11 (10): e0164616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164616>.
- Bentzen, S. M., M. I. Saunders, y S. Dische. 1999. «Repair Halftimes Estimated from Observations of Treatment-Related Morbidity after CHART or Conventional Radiotherapy in Head and Neck Cancer». *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 53 (3): 219-26. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(99\)00151-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(99)00151-6).
- Boudia, S. 1998. «Marie Curie: scientific entrepreneur». *Physics World* 11 (12): v.
- Boyer, Arthur L., y Timothy Schultheiss. 1988. «Effects of Dosimetric and Clinical Uncertainty on Complication-Free Local Tumor Control». *Radiotherapy and Oncology* 11 (1): 65-71. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(88\)90046-1](https://doi.org/10.1016/0167-8140(88)90046-1).
- Burns, D. T., y M. R. McEwen. 1998. «Ion recombination corrections for the NACP parallel-plate chamber in a pulsed electron beam». *Physics in Medicine & Biology* 43 (8): 2033.
- Bush, K., I. M. Gagne, S. Zavgorodni, W. Ansbacher, y W. Beckham. 2011. «Dosimetric Validation of Acuros XB with Monte Carlo Methods for Photon Dose Calculations». *Medical Physics* 38 (4): 2208-21. <https://doi.org/10.1118/1.3567146>.
- Caruana, Carmel J., Virginia Tsapaki, John Damilakis, Marco Brambilla, Guadalupe Martín Martín, Asen Dimov, Hilde Bosmans, Gillian Egan, Klaus Bacher, y Brendan McClean.

2018. «EFOMP Policy Statement 16: The Role and Competences of Medical Physicists and Medical Physics Experts under 2013/59/EURATOM». *Physica Medica: PM: An International Journal Devoted to the Applications of Physics to Medicine and Biology: Official Journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)* 48 (abril): 162-68. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.03.001>.
- Casas, Francesc, Sherif Abdel-Wahab, Nenad Filipovic, y Branislav Jeremic. 2017. «Radiation Therapy». En *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)*, editado por Stella R. Quah, 260-68. Oxford: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00373-8>.
- Cashmore, Jason. 2013. «Operation, Characterisation & Physical Modelling of Unflattened Medical Linear Accelerator Beams and Their Application to Radiotherapy Treatment Planning». D_ph, University of Birmingham. <https://etheses.bham.ac.uk/id/eprint/4616/>.
- Chetty, Indrin J., Bruce Curran, Joanna E. Cygler, John J. DeMarco, Gary Ezzell, Bruce A. Faddegon, Iwan Kawrakow, et al. 2007. «Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues Associated with Clinical Implementation of Monte Carlo-Based Photon and Electron External Beam Treatment Planning: AAPM Task Group Report No. 105: Monte Carlo-Based Treatment Planning». *Medical Physics* 34 (12): 4818-53. <https://doi.org/10.1118/1.2795842>.
- Corns, Robert A., Vicky W. Huang, y Steven D. Thomas. 2015. «Pion effects in flattening filter-free radiation beams». *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 16 (6): 376-85. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i6.5869>.
- Curie, M. 1923. «Editado por Charlotte and Vernon Kellogg». Macmillan, New York.
- Curie, M, y C Regaud. 1920. «Pour le development de L'Institute du Radium de Paris et pour l'avenir de la radiumthérapie en France. París: Institute du Radium».
- Danlos, H, y P Bloch. 1901. «Note sur le traitement du lupus érythémateux par des applications du radium». *Ann Dermatol Syphilog* 2: 986-88.
- de Prez, Leon Armand, Raaymakers, Bas W., van Asselen, B, de Pooter, Jacco, y University Utrecht. 2019. «A New Water Calorimeter for Modern Radiotherapy». Utrecht University. <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/384621>.
- DeBlois, F., C. Zankowski, y E. B. Podgorsak. 2000. «Saturation Current and Collection Efficiency for Ionization Chambers in Pulsed Beams». *Medical Physics* 27 (5): 1146-55. <https://doi.org/10.1118/1.598992>.
- Derikum, K., y M. Roos. 1993. «Measurement of Saturation Correction Factors of Thimble-Type Ionization Chambers in Pulsed Photon Beams». *Physics in Medicine & Biology* 38 (6): 755. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/38/6/009>.
- Fogliata, Antonella, Giorgia Nicolini, Alessandro Clivio, Eugenio Vanetti, y Luca Cozzi. 2011. «Dosimetric Evaluation of Acuros XB Advanced Dose Calculation Algorithm in Heterogeneous Media». *Radiation Oncology* 6 (1): 82. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-82>.

- Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Cozzi L. 2012. «Critical Appraisal of Acuros XB and Anisotropic Analytic Algorithm Dose Calculation in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treatments». *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 83 (5): 1587-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.078>.
- Fogliata, Antonella, Eugenio Vanetti, Dirk Albers, Carsten Brink, Alessandro Clivio, Tommy Knöös, Giorgia Nicolini, y Luca Cozzi. 2007. «On the Dosimetric Behaviour of Photon Dose Calculation Algorithms in the Presence of Simple Geometric Heterogeneities: Comparison with Monte Carlo Calculations». *Physics in Medicine and Biology* 52 (5): 1363-85. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/5/011>.
- Guirado, D, y J Ciudad Platero. 2003. *Radiobiología Clínica*. Sociedad Española de Física Médica. <https://books.google.es/books?id=Nms9AAAACAAJ>.
- Hall, Eric J, y Amato J Giaccia. 2006. *Radiobiology for the Radiologist*. Vol. 6. Lippincott Williams & Wilkins.
- Halperin, CH. 2008. «The discipline of radiation oncology». *Principles and practice of radiation oncology* 48.
- Han, Tao, Justin K. Mikell, Mohammad Salehpour, y Firas Mourtada. 2011. «Dosimetric comparison of Acuros XB deterministic radiation transport method with Monte Carlo and model-based convolution methods in heterogeneous media». *Medical Physics* 38 (5): 2651-64. <https://doi.org/10.1118/1.3582690>.
- Harry, T., M. Whitaker, y T. Pawlicki. 2012. «SU-E-T-249: Theoretical Analysis of the Effects Uncertainties Have On Treatment Outcomes». *Medical Physics* 39 (6Part13): 3760-61. <https://doi.org/10.1118/1.4735315>.
- Heukelom, Jolien, Olga Hamming, Harry Bartelink, Frank Hoebbers, Jordi Giralt, Teresa Herlestam, Marcel Verheij, et al. 2013. «Adaptive and Innovative Radiation Treatment FOR Improving Cancer Treatment OutcomE (ARTFORCE); a Randomized Controlled Phase II Trial for Individualized Treatment of Head and Neck Cancer». *BMC Cancer* 13 (febrero): 84. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-84>.
- Hounsell, A. R., y J. M. Wilkinson. 1997. «Head Scatter Modelling for Irregular Field Shaping and Beam Intensity Modulation». *Physics in Medicine and Biology* 42 (9): 1737-49. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/42/9/006>.
- IAEA, Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy, Technical Reports Series No. 398, IAEA, Vienna (2001).
- QUATRO, ed. 2007. «Comprehensive Audits of Radiotherapy Practices: A Tool for Quality Improvement». Quality Assurance Team for Radiation Oncology (QUATRO). International Atomic Energy Agency.
- IAEA, Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy, Technical Reports Series No. 483, IAEA, Vienna (2017).

- IAEA, Accuracy Requirements and Uncertainties in Radiotherapy, Human Health Series No. 31, IAEA, Vienna (2016).
- ICRU 83. 2010. «Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT)». <https://www.icru.org/report/prescribing-recording-and-reporting-intensity-modulated-photon-beam-therapy-imrticru-report-83/>.
- Kisling, Kelly D., Rachel B. Ger, Tucker J. Netherton, Carlos E. Cardenas, Constance A. Owens, Brian M. Anderson, Joonsang Lee, et al. 2018. «A Snapshot of Medical Physics Practice Patterns». *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 19 (6): 306-15. <https://doi.org/10.1002/acm2.12464>.
- Klein, Eric E., Jacqueline Esthappan, y Zuofeng Li. 2003. «Surface and buildup dose characteristics for 6, 10, and 18 MV photons from an Elekta Precise linear accelerator». *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 4 (1): 1-7. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v4i1.2537>.
- Knöös, Tommy, Elinore Wieslander, Luca Cozzi, Carsten Brink, Antonella Fogliata, Dirk Albers, Håkan Nyström, y Søren Lassen. 2006. «Comparison of Dose Calculation Algorithms for Treatment Planning in External Photon Beam Therapy for Clinical Situations». *Physics in Medicine and Biology* 51 (22): 5785-5807. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/22/005>.
- Kroon, Petra S., Sandra Hol, y Marion Essers. 2013. «Dosimetric Accuracy and Clinical Quality of Acuros XB and AAA Dose Calculation Algorithm for Stereotactic and Conventional Lung Volumetric Modulated Arc Therapy Plans». *Radiation Oncology (London, England)* 8 (junio): 149. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-149>.
- Kry, Stephen F., Jessica Lye, Catharine H. Clark, Nicolaus Andratschke, Alexis Dimitriadis, David Followill, Rebecca Howell, et al. 2021. «Report Dose-to-Medium in Clinical Trials Where Available; a Consensus from the Global Harmonisation Group to Maximize Consistency». *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 159 (junio): 106-11. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.03.006>.
- Le Roy, M, L de Carlan, F Delaunay, M Donois, P Fournier, A Ostrowsky, A Vouillaume, y J M Bordy. 2011. «Assessment of small volume ionization chambers as reference dosimeters in high-energy photon beams». *Physics in Medicine and Biology* 56 (17): 5637-50. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/17/011>.
- Lippman, Scott M., Cory Abate-Shen, Karen L. Colbert Maresso, Graham A. Colditz, Andrew J. Dannenberg, Nancy E. Davidson, Mary L. Disis, et al. 2018. «AACR White Paper: Shaping the Future of Cancer Prevention - A Roadmap for Advancing Science and Public Health». *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)* 11 (12): 735-78. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-18-0421>.
- Liu, H. Helen. 2002. «Dm Rather than Dw Should Be Used in Monte Carlo Treatment Planning. For the Proposition». *Medical Physics* 29 (5): 922-23. <https://doi.org/10.1118/1.1473137>.

- Lizuain Arroyo, María Cruz, Araceli Hernández Vitoria, y Cristina Picón Olmos. 2011. *Fundamentos de física médica, Volumen III*. Madrid: Aula Documental de Investigación.
- Ma, C. M., y A. E. Nahum. 1991. «Bragg-Gray Theory and Ion Chamber Dosimetry for Photon Beams». *Physics in Medicine and Biology* 36 (4): 413-28. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/36/4/001>.
- Ma, C-M, y Jinsheng Li. 2011. «Dose Specification for Radiation Therapy: Dose to Water or Dose to Medium?» *Physics in Medicine and Biology* 56 (10): 3073-89. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/10/012>.
- Mallick, Indranil, y John N. Waldron. 2009. «Radiation Therapy for Head and Neck Cancers». *Seminars in Oncology Nursing* 25 (3): 193-202. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2009.05.002>.
- Martens, C., C. De Wagter, y W. De Neve. 2000. «The Value of the PinPoint Ion Chamber for Characterization of Small Field Segments Used in Intensity-Modulated Radiotherapy». *Physics in Medicine and Biology* 45 (9): 2519-30.
- Martín, G. 2017. «Marie-Sklodowska Curie, pioneer of Medical Physics and inspiration for women scientists». *Revista de Física Médica, Marie-Sklodowska Curie, pionera de la Física Médica y fuente de inspiración para mujeres científicas*, 18 (1): 35-40.
- McEwen, Malcolm, Larry DeWerd, Geoffrey Ibbott, David Followill, David W. O. Rogers, Stephen Seltzer, y Jan Seuntjens. 2014. «Addendum to the AAPM's TG-51 Protocol for Clinical Reference Dosimetry of High-Energy Photon Beams». *Medical Physics* 41 (4): 041501. <https://doi.org/10.1118/1.4866223>.
- McEwen, Malcolm R. 2010. «Measurement of Ionization Chamber Absorbed Dose k(Q) Factors in Megavoltage Photon Beams». *Medical Physics* 37 (5): 2179-93. <https://doi.org/10.1118/1.3375895>.
- Miller, Jessica R., Brian D. Hooten, John A. Micka, y Larry A. DeWerd. 2016. «Polarity effects and apparent ion recombination in microionization chambers». *Medical physics* 43 (5): 2141-52.
- Morgan, Graeme, Robyn Ward, y Michael Barton. 2004. «The Contribution of Cytotoxic Chemotherapy to 5-Year Survival in Adult Malignancies». *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 16 (8): 549-60. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2004.06.007>.
- Muñoz-Montplet, Carles, Jordi Marruecos, Maria Buxó, Diego Jurado-Bruggeman, Ingrid Romera-Martínez, Marta Bueno, y Joan C. Vilanova. 2018. «Dosimetric Impact of Acuros XB Dose-to-Water and Dose-to-Medium Reporting Modes on VMAT Planning for Head and Neck Cancer». *Física Médica* 55 (noviembre): 107-15. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.10.024>.

- Nilsson, B. 1985. «Electron Contamination from Different Materials in High Energy Photon Beams». *Physics in Medicine and Biology* 30 (2): 139-51. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/30/2/003>.
- Otto, Karl. 2008. «Volumetric Modulated Arc Therapy: IMRT in a Single Gantry Arc». *Medical Physics* 35 (1): 310-17. <https://doi.org/10.1118/1.2818738>.
- Papanikolaou, Nikos, Jerry J. Battista, Arthur L. Boyer, Constantin Kappas, Eric Klein, T. Rock Mackie, Michael Sharpe, y Jake Van Dyk. 2004. «Tissue Inhomogeneity Corrections for Megavoltage Photon Beams». <https://doi.org/10.37206/86>.
- Petti, P. L., M. S. Goodman, T. A. Gabriel, y R. Mohan. 1983. «Investigation of Buildup Dose from Electron Contamination of Clinical Photon Beams». *Medical Physics* 10 (1): 18-24. <https://doi.org/10.1118/1.595287>.
- Price, Pat, y Karol Sikora. 2005. *Treatment of cancer*. CRC Press.
- Robinson, Don. 2008. «Inhomogeneity correction and the analytic anisotropic algorithm». *Journal of applied clinical medical physics / American College of Medical Physics* 9 (febrero): 2786. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v9i2.2786>.
- Rosenwald, Jean-Claude, y Fridtjof Nüsslin. 2013. «Marie Curie's Contribution to Medical Physics». *Physica Medica: PM: An International Journal Devoted to the Applications of Physics to Medicine and Biology: Official Journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)* 29 (5): 423-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2013.08.001>.
- SEOM. 2020. «Cifras del cancer en España 2020». https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf.
- SEOR. 2010. «CANCER-DE-ORL-tratamientos-y-cuidados.pdf». <https://seor.es/wp-content/uploads/CANCER-DE-ORL-tratamientos-y-cuidados.pdf>.
- Smith, y McKenna. 2004. *The basics of radiation oncology*. Philadelphia, PA: Elsevier, Churchill Livingstone.
- Stasi, M., B. Baiotto, G. Barboni, y G. Scielzo. 2004. «The Behavior of Several Microionization Chambers in Small Intensity Modulated Radiotherapy Fields». *Medical Physics* 31 (10): 2792-95. <https://doi.org/10.1118/1.1788911>.
- Sudhyadhom, A., N. Kirby, B. Faddegon, y C. F. Chuang. 2016. «Technical Note: Preferred Dosimeter Size and Associated Correction Factors in Commissioning High Dose per Pulse, Flattening Filter Free x-Ray Beams: Absolute and Relative Measurement Errors in FFF Beams». *Medical Physics* 43 (3): 1507-13. <https://doi.org/10.1118/1.4941691>.
- Sutton, Jonathan D., y Jonathan P. Littler. 2017. «Accounting for the Ion Recombination Factor in Relative Dosimetry of Flattening Filter Free Photon Radiation». *Biomedical Physics & Engineering Express* 3 (1): 017002. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/aa5493>.
- Takizawa, Takeshi, Satoshi Tanabe, Satoru Utsunomiya, Hisashi Nakano, Takumi Yamada, Hironori Sakai, Atsushi Ohta, et al. 2020. «Dosimetric Comparison of Analytic Anisotropic Algorithm and Acuros XB Algorithm in VMAT Plans for High-Grade

- Glioma». *Physica Medica: PM: An International Journal Devoted to the Applications of Physics to Medicine and Biology: Official Journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)* 73 (mayo): 73-82. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.04.007>.
- Teh, B. S., S. Y. Woo, y E. B. Butler. 1999. «Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT): A New Promising Technology in Radiation Oncology». *The Oncologist* 4 (6): 433-42.
- Teoh, M, C H Clark, K Wood, S Whitaker, y A Nisbet. 2011. «Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice». *The British Journal of Radiology* 84 (1007): 967-96. <https://doi.org/10.1259/bjr/22373346>.
- Thwaites, David. 2013. «Accuracy Required and Achievable in Radiotherapy Dosimetry: Have Modern Technology and Techniques Changed Our Views?» *Journal of Physics: Conference Series* 444 (1): 012006. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/444/1/012006>.
- Vargas Castrillón, Silvia, y Francisco Cutanda Henríquez. 2017. «Choice of a Suitable Dosimeter for Photon Percentage Depth Dose Measurements in Flattening Filter-Free Beams». *Journal of Medical Physics* 42 (3): 140-43. https://doi.org/10.4103/jmp.JMP_11_17.
- Vassiliev, Oleg N., Uwe Titt, Falk Pönisch, Stephen F. Kry, Radhe Mohan, y Michael T. Gillin. 2006. «Dosimetric Properties of Photon Beams from a Flattening Filter Free Clinical Accelerator». *Physics in Medicine and Biology* 51 (7): 1907-17. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/7/019>.
- Vassiliev, Oleg N, Todd A Wareing, John McGhee, Gregory Failla, Mohammad R Salehpour, y Firas Mourtada. 2010. «Validation of a New Grid-Based Boltzmann Equation Solver for Dose Calculation in Radiotherapy with Photon Beams». *Physics in Medicine and Biology* 55 (3): 581-98. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/3/002>.
- Xiao, Ying, Stephen F. Kry, Richard Popple, Ellen Yorke, Niko Papanikolaou, Sotirios Stathakis, Ping Xia, Saiful Huq, John Bayouth, y James Galvin. 2015. «Flattening filter-free accelerators: a report from the AAPM Therapy Emerging Technology Assessment Work Group». *Journal of applied clinical medical physics* 16 (3): 12-29.
- Zhu, T. C., y B. E. Bjärngard. 1995. «The Fraction of Photons Undergoing Head Scatter in X-Ray Beams». *Physics in Medicine and Biology* 40 (6): 1127-34. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/40/6/011>.

6.2 Otras contribuciones derivadas de este estudio

Comunicaciones orales

- **Guadalupe Martín Martín.** “Recombination correction factor K_s for Artiste Siemens Flattering filter free X-Ray therapy beams. Recommendations for a reference ionization chamber”. International Conference of Medical Physics, Bangkok 9-12 Diciembre de 2016.
- **Guadalupe Martín Martín,** Pedro B. Aguilar, Benito Barbés, Juan Diego Azcona, Eduardo Guibelalde. “Determinación precisa del factor de corrección de recombinación, k_s , en cámaras comúnmente usadas en servicios de radioterapia en haces sin filtro aplanador (FFF)”. Sesión Inter-hospitalaria. H. U. Ramón y Cajal, Madrid, 8 de Mayo de 2018.
- **Guadalupe Martín Martín,** Pedro B. Aguilar, Benito Barbés, Juan Diego Azcona, Eduardo Guibelalde. “Factor de corrección de recombinación de iones, k_s , y de polaridad, k_{pol} , en la dosimetría de referencia de haces sin filtro aplanador”. 7º Congreso conjunto SEFM/SEPR, 31 Mayo - 4 Junio de 2021.

Posters

- **Guadalupe Martín Martín,** Pedro B. Aguilar, Benito Barbés, Juan Diego Azcona, Eduardo Guibelalde. “Accuracy of the recombination correction factor (k_s) in FFF beams for three ion chamber types”. ESTRO 37. Barcelona, 20-24 Abril de 2018.
- **Guadalupe Martín Martín,** Pedro B. Aguilar, Benito Barbés, Juan Diego Azcona, Eduardo Guibelalde. “Dose accuracy improvement on H&N VMAT-FFF treatments”. ESTRO 2021. Madrid, 27-31 Agosto de 2021.
- **Guadalupe Martín Martín,** Pedro B. Aguilar, Benito Barbés, Juan Diego Azcona, Eduardo Guibelalde. “Incremento en la precisión de la dosis de los tratamientos de cáncer de cabeza y cuello que emplean la técnica FFF-VMAT mediante el uso del algoritmo Acuros y una calibración precisa del haz FFF”. 7º Congreso conjunto SEFM/SEPR, 31 Mayo - 4 Junio de 2021.

