

# Implicaciones dosimétricas asociadas al cálculo de dosis con corrección de heterogeneidad en radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT) de pulmón

## Dosimetric implications associated to heterogeneity dose correction in stereotactic body radiation therapy (SBRT) of lung cancer

Daniel Zucca Aparicio, Juan María Pérez Moreno, Pedro Fernández Letón, Juan García Ruiz-Zorrilla

Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Hospital Universitario HM Sanchinarro.

Fecha de Recepción: 14/04/2015 - Fecha de Aceptación: 09/07/2015

El tratamiento de lesiones pulmonares mediante radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT) requiere algoritmos de cálculo de dosis con correcciones que modelen adecuadamente el comportamiento de haces estrechos en presencia de heterogeneidades tisulares, aunque protocolos como RTOG 0236 excluían estas correcciones.

Se han evaluado retrospectivamente 100 casos siguiendo los protocolos RTOG 0813 y RTOG 0915, obteniendo las desviaciones de indicadores dosimétricos relevantes entre Monte Carlo (MC) y *Pencil Beam* (PB) para la misma configuración de haces y unidades monitor (UM).

Estas desviaciones han sido clasificadas en función del volumen y de la densidad de la lesión, encontrando las mayores variaciones (hasta 45% de diferencia en  $D_{50\%}$ ) para los casos de menor volumen y densidad, donde la lesión es casi equivalente a medio pulmonar, dada la mayor proporción de aire circundando la periferia del tumor, y los campos de radiación son más reducidos, produciéndose una ausencia de equilibrio electrónico que debe ser adecuadamente considerada en el sistema de planificación.

Estas desviaciones conllevan implicaciones dosimétricas observables en los resultados clínicos, condicionando el modo de proceder en planificación del tratamiento, para garantizar que la dosis real administrada sea acorde a la dosis de prescripción, siendo necesario el uso de algoritmos con corrección adecuada de heterogeneidad.

**Palabras clave:** Monte Carlo, *Pencil Beam*, densidad pulmonar, SBRT, prescripción de dosis.

Treatment of lung lesions using stereotactic body radiation therapy (SBRT) requires algorithms with corrections that adequately model the behavior of narrow beams in the presence of tissue heterogeneities, although protocols such as RTOG 0236 excluded these kind of corrections.

100 cases were evaluated retrospectively following the RTOG 0813 and RTOG 0915 guidelines, by obtaining the deviations of the relevant dosimetric indicators from Monte Carlo (MC) and Pencil Beam (PB), maintaining the same configuration and monitor units (MU).

Deviations between MC and PB have been classified according to the volume and density of the lesion. The greatest variations (up to 45% difference in  $D_{50\%}$ ) are found for cases with lower volume and density, where the lesion is almost equivalent to lung tissue, given the higher proportion of air surrounding the periphery of the tumor, and the reduction of the radiation fields, resulting in a lack of electronic equilibrium that must be properly considered in the treatment planning system.

These deviations involve dosimetric implications which are observable in clinical outcomes, determining how to proceed in treatment planning, to ensure that the actual dose delivered is performed accordingly to the prescription dose, while requiring the use of algorithms with a proper heterogeneity correction.

**Key words:** Monte Carlo, Pencil Beam, lung density, SBRT, dose prescription.

## Introducción

La dosimetría clínica de tratamientos de cáncer de pulmón en estadio precoz o de lesiones metastásicas pulmonares mediante radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT), donde se administran altas dosis por fracción, requiere del uso de haces de radiación de reducidas dimensiones en medios de densidad tisular equivalente a aire, de modo que se produce una pérdida de equilibrio electrónico en regiones próximas a heterogeneidades de baja densidad. Los algoritmos de cálculo de dosis incluidos en los sistemas de planificación de tratamiento (TPS) comerciales deben tener un modelado adecuado basado en correcciones de las heterogeneidades tisulares con el propósito de realizar un cálculo correcto de las unidades monitor (UM) a administrar durante la irradiación del paciente.

Los algoritmos de cálculo de dosis con corrección de heterogeneidad, dependiendo del modo en que consideran los cambios en el transporte electrónico lateral,<sup>1</sup> no son consistentes entre diferentes sistemas de planificación.<sup>2-6</sup> Por esta razón, en el protocolo RTOG 0236<sup>7</sup> (*Radiation Therapy Oncology Group*) se requería del uso de algoritmos de cálculo sin corrección de heterogeneidad, debido a la mayor consistencia de estos algoritmos en medios homogéneos como agua para diferentes TPS, conduciendo a su vez a una mayor consistencia con la que uniformizar la prescripción de dosis en diferentes protocolos. Sin embargo, para entender mejor la correlación existente entre los esquemas de fraccionamiento de dosis y los resultados clínicos, es necesario que el cálculo de dosis sea preciso, considerando correcciones de heterogeneidad. Los códigos de Monte Carlo (MC) son adecuados para la interpretación de las heterogeneidades tisulares debido a su capacidad de simular el transporte de radiación de fotones secundarios dispersados y las condiciones de equilibrio electrónico lateral, de modo que permite la predicción de distribuciones de dosis más precisas, especialmente en el caso de haces estrechos en presencia de medios de baja densidad.

Cuando se comparan resultados de MC con algoritmos de cálculo convencionales, conviene distinguir entre efectos relacionados con las diferencias en el modelado del haz y los efectos relacionados con el transporte de partículas dentro de la geometría del paciente. Para tratamientos de pulmón, el transporte lateral de electrones secundarios en el tejido pulmonar de baja densidad influye enormemente en las distribuciones de dosis.

Los criterios dosimétricos considerados en el documento RTOG 0813<sup>8</sup> se basaron en los resultados obtenidos empleando algoritmos de cálculo distintos de Monte Carlo, como convolución-superposición. En diversas publicaciones se ha investigado el modo en que los algoritmos de cálculo de dosis basados en MC

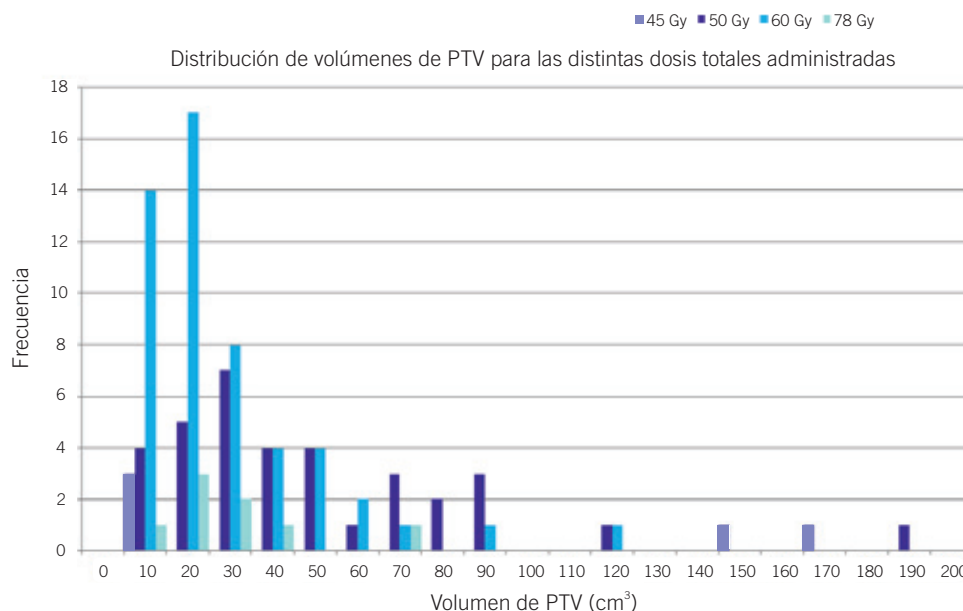
pueden conseguir los criterios dosimétricos referidos. Li et al.<sup>9</sup> evaluaron el algoritmo de cálculo MC empleado en el sistema de planificación Monaco<sup>®</sup> (*Computerized Medical System, an Elekta Company, St. Louis, MO*) en planes de SBRT sobre lesiones pulmonares, comparando los resultados frente al algoritmo de superposición de XiO (*Computerized Medical System, an Elekta Company, St. Louis, MO*), mientras que Rana et al.<sup>10</sup> compararon el algoritmo Acuros<sup>™</sup> XB de Eclipse (*Varian Medical Systems, Palo Alto, CA*) con el algoritmo AAA (*Anisotropic Analytical Algorithm*) incluido también en Eclipse. Zhuang et al.<sup>11</sup> calcularon con MC las distribuciones de dosis originalmente calculadas con *Pencil Beam* (PB) sobre lesiones pulmonares tratadas mediante SBRT, además de estudiar la posible dependencia del volumen y localización en la comparación de algoritmos.

En base a recomendaciones de Reynaert et al.,<sup>12</sup> los parámetros importantes en una comparación de algoritmos de cálculo convencionales con los resultados obtenidos con MC son aquellos clínicamente relevantes en la planificación y evaluación, i.e., dosis media ( $D_{media}$ ), dosis recibida por el 90% de volumen de la lesión ( $D_{90\%}$ ) o en isocentro ( $D_{iso}$ ) para el volumen de tratamiento planificado (PTV) y dosis máxima ( $D_{máx}$ ),  $D_{media}$ , o dosis integral para órganos de riesgo (OAR), siendo menos relevante la comparación de fracciones de volumen que reciben una determinada dosis, especialmente para histogramas dosis-volumen (HDV) con una gran pendiente, como sucede en PTV, donde una pequeña desviación de dosis puede proporcionar una gran desviación de volumen.

El objetivo del presente trabajo ha consistido en la evaluación retrospectiva de los parámetros clínicos relevantes descritos en los protocolos RTOG 0813<sup>8</sup> y RTOG 0915,<sup>13</sup> sobre tratamiento mediante SBRT de lesiones pulmonares no operables, centrales y periféricas respectivamente, aplicables a PTV, pulmón sano y tejido normal, de un grupo representativo de pacientes tratados en nuestra institución desde abril de 2008, calculados con *Pencil Beam* y desde abril de 2011 calculados con Monte Carlo. Es interesante remarcar que el protocolo RTOG 0813<sup>8</sup> reemplaza al anterior RTOG 0236<sup>7</sup> donde se mencionaba expresamente no considerar correcciones por heterogeneidad en el cálculo de dosis en lesiones pulmonares.

## Material y métodos

Se han evaluado los resultados dosimétricos precedentes de una muestra de 100 lesiones pulmonares correspondientes a 75 pacientes tratados mediante SBRT, empleando esquemas de fraccionamiento de acuerdo con recomendaciones internacionales en función del volumen de la lesión, su proximidad



**Fig. 1.** Distribución de volúmenes de PTV agrupados por cada dosis total administrada, donde es posible observar que la mayoría de lesiones consideradas en el estudio retrospectivo presentaban un volumen inferior a 30 cm<sup>3</sup>.

a estructuras críticas o tratarse de reirradiaciones, como 10 × 7.8 Gy ( $N = 9$ ), 10 × 5 Gy ( $N = 14$ ), 5 × 10 Gy ( $N = 22$ ), 5 × 12 Gy ( $N = 2$ ), 3 × 15 Gy ( $N = 3$ ), 3 × 20 Gy ( $N = 50$ ) (véase la fig. 1).

La mayoría de casos corresponden al esquema de fraccionamiento de 3 × 20 Gy, aunque los primeros pacientes fueron tratados empleando el esquema de 10 × 7.8 Gy o 3 × 15 Gy debido a un periodo inicial que permitió la adquisición de experiencia clínica en esta modalidad de tratamiento. En todos los casos se ha prescrito la dosis al 95% de volumen de la lesión.

La planificación dosimétrica se ha elaborado sobre estudios de tomografía computarizada (TC) adquiridos en la fase de exhalación mantenida (*breath holding CT scan*<sup>14</sup>), empleando una distribución de haces estáticos coplanares con energía nominal de 6 MV, administrados mediante un acelerador NOVALIS de BrainLAB (*Feldkirschen*, Alemania) y utilizando la técnica de *gating*<sup>14</sup> respiratorio.

En la expansión del volumen de tratamiento clínico (CTV) a PTV se ha considerado un margen de 2 mm por el movimiento residual<sup>15</sup> de la lesión durante la ventana de irradiación (*internal margin*<sup>16</sup>), además de 3 mm de incertidumbre de posicionamiento (*setup margin*<sup>16</sup>), asociado a la identificación radiológica del marcador fiducial interno implantado en las proximidades de la lesión para correlacionar su movimiento con el ciclo respiratorio.

Un indicador de la calidad del tratamiento en SBRT pulmonar es la evaluación de la dosis periférica recibida

a 2 cm de distancia del PTV en cualquier dirección, la cual deberá ser inferior a cierto porcentaje de la dosis de prescripción, dependiendo del volumen de la lesión, según se contempla en la tabla 1 de los protocolos de la RTOG correspondientes.<sup>8,13</sup> Considerando este aspecto, se ha creado una estructura auxiliar consistente en una fina membrana envolvente a 2 cm del PTV de la cual se ha registrado la dosis máxima recibida como indicador de la conformidad de la dosis a esa distancia del volumen tumoral.

Las distribuciones de dosis de las lesiones tratadas entre abril de 2008 y abril de 2011 se calcularon empleando el algoritmo de PB (62 casos recalculados con MC). Desde entonces hasta la actualidad, el algoritmo de cálculo usado ha sido MC (38 casos recalculados con PB). El sistema de planificación (TPS) utilizado ha sido *iPlan RT Dose* en el cual se procede a un cálculo inicial mediante PB con el que se establecen las unidades monitor (UM) necesarias para que la isodosis de prescripción abarque el volumen de PTV especificado en la planificación, de modo que posteriormente existe la posibilidad de recalcular las distribuciones de dosis mediante Monte Carlo (código XVMC<sup>17-23</sup>). En la comparación de todos los planes de tratamiento de SBRT se ha conservado la misma configuración de haces y UM de cada campo.

El código XVMC está formado por tres componentes principales: la primera es empleada como fuente virtual generadora de partículas mediante distribuciones gaussianas que simulan las fuentes de radiación primaria

**Tabla 1.** Recopilación de las desviaciones registradas en los índices de dosis para PTV, pulmón sano y tejido normal entre los algoritmos de cálculo MC y PB normalizadas a la dosis de prescripción, correspondiente a los percentiles 98, 95, 50, 5, 2, además de las desviaciones mínima, media y máxima de la distribución de casos.

Criterio de análisis		Indicadores Dosimétricos					Extensión Bajas Dosis	
		PTV					Pulmón	Tejido normal
		D 99%	D 50%	D 1%	V 95%	V 107%	V 20 (%)	D <sub>2cm</sub> (%)
Percentil	98	-3.1%	-2.1%	-1.2%	-0.3%	0.0%	0.0%	-1.0%
	95	-4.2%	-2.5%	-1.7%	-0.5%	0.0%	-0.1%	-1.4%
	50	-14.1%	-8.1%	-8.0%	-10.7%	-30.2%	-0.5%	-4.2%
	5	-30.0%	-27.2%	-32.6%	-94.2%	-88.7%	-1.8%	-9.6%
	2	-37.0%	-34.0%	-44.4%	-100.0%	-91.3%	-3.3%	-10.4%
Desviación	mínima	-2.2%	-1.4%	-0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	media	-15.0%	-10.8%	-10.4%	-27.9%	-33.1%	-0.7%	-4.8%
	máxima	-40.0%	-45.7%	-47.8%	-100.0%	-95.1%	-5.3%	-15.8%

(*target*), secundaria y contaminación electrónica (filtro aplanador y colimador primario) de la parte superior del cabezal.

Las partículas se transfieren a continuación a la segunda componente de modo que en función de la configuración del campo, las partículas se absorben, se dispersan o atraviesan el sistema de colimación sin interaccionar. Las partículas supervivientes se transferirán al motor de cálculo de dosis en el paciente. En esta tercera componente, se simula el transporte de radiación a través de la geometría del paciente y se calcula la distribución de dosis, según dosis referida a agua o dosis referida a medio.<sup>24,25</sup>

La resolución espacial empleada en la matriz de cálculo está condicionada como un múltiplo entero de las dimensiones del vóxel,<sup>26</sup> las cuales están definidas por la matriz de adquisición de la imagen, las dimensiones del campo de visión (FOV) y el espesor de corte empleado en el estudio de TC, siendo 2.0 mm la resolución mínima admitida en *iPlan RT Dose* para la definición de la cuadrícula interna de cálculo.

Existen diversos artículos dedicados a la verificación del cálculo de dosis mediante XVMC de *iPlan RT Dose*, con excelentes acuerdos entre cálculo MC y medida, tanto en medios homogéneos como heterogéneos, empleando haces de fotones de 6 MV y colimador mMLC. Fragoso et al.<sup>27</sup> utilizaron dosimetría de película y cámara de ionización en maniqués equivalentes a agua con insertos de densidades ósea y pulmonar. Los resultados experimentales concordaron con los calculados dentro de 2% en regiones de alta dosis y 2 mm en regiones de alto gradiente. Resultados similares han sido obtenidos por Petoukhova et al.<sup>28</sup>

El promedio de la distribución de índice gamma empleando criterio de 2% de diferencia de dosis y 2 mm de distancia de acuerdo entre perfiles de dosis medidos y calculados no excedía de 0.3 según el trabajo de Kunzler et al.<sup>29</sup> En otra investigación del algoritmo XVMC presentada por Fippel et al.<sup>23</sup> empleando detector de diamante y dosimetría de película tanto en medios homogéneos como heterogéneos con haces de fotones de 6 MV, mostraron que las dosis medidas y calculadas coincidían dentro de la incertidumbre experimental ( $\pm 2\%$ ).

Dobler et al.,<sup>30</sup> empleando película radiocrómica, indicaron que la desviación del algoritmo XVMC respecto a la medida era inferior a  $-3\%$ , mientras que el algoritmo PB sobrestimaba la dosis hasta un 15% comparado con la medida. Expusieron las limitaciones que presenta PB en las interfaces tejido-pulmón y concluyeron que MC es el algoritmo más preciso para la predicción de la dosis en estas circunstancias.

En el trabajo de Sethi et al.<sup>31</sup> se comprobó el algoritmo XVMC usando cámara de ionización y película radiográfica a varias profundidades de distintos maniqués con diversas densidades materiales equivalentes a agua, tejido pulmonar de alta y baja densidad, y tejido óseo, irradiados con haces de fotones de 6 MV. Para los maniqués heterogéneos de pulmón hubo un acuerdo excelente ( $< 3\%$ ) entre los perfiles calculados y medidos. Sin embargo, los cálculos PB sobrestimaban significativamente la dosis media medida sobre PTV hasta un 34%.

Las diferencias entre la medida y el cálculo PB aumentaban conforme disminuían las dimensiones del campo de radiación, la densidad del medio y aumen-

taba la profundidad dentro de la heterogeneidad (e incluso más allá de ella). Sin embargo, las regiones de penumbra se subestimaban hasta un 50% al calcular mediante PB. En el estudio de Zhuang et al.<sup>11</sup> basado en la comparación de dosis calculada con resolución de 2.0 mm y varianza 1.5%, respecto a medida en agua, obtuvieron una diferencia porcentual promedio en los PDD de  $0.57 \pm 0.28$ , mientras que en las regiones de bajo gradiente de dosis de los perfiles fue de  $0.61 \pm 0.72$  y una distancia promedio de acuerdo en las penumbras de 0.28 mm. En cuanto a los factores de campo, la diferencia porcentual promedio fue de  $0.90 \pm 0.62$ .

En nuestro caso, la comparación de las distribuciones de dosis calculadas mediante MC en agua respecto a los datos medidos, muestra una discrepancia inferior a 15% en el 92.3% de puntos en la zona de acumulación para los PDD, mientras que la zona a partir del máximo ha presentado coincidencias superiores a 95.8% dentro del criterio de 2% y 2 mm. En cuanto a los perfiles de dosis, las mayores desviaciones en la zona interior se encuentran para algunos perfiles transversales, definidos por la posición de las mordazas, aunque dentro del 2% de diferencia de dosis. En la zona de penumbra, el criterio de diferencia de dosis inferior a 15% sólo se consigue en los perfiles diagonales del campo de referencia (100 mm  $\times$  100 mm), aunque es satisfecho el criterio de distancia inferior a 2 mm en la totalidad de los casos.

La comparación de los valores de dosis absorbida en agua para campos cuadrados, rectangulares, asimétricos fuera de eje y conformados mediante mMLC en forma de diábolo y ele, presenta desviaciones promedio a 5 cm de profundidad de 0.9% (rango de variación [Max, Min] = [0.3%,1.8%]), a 10 cm de profundidad 0.1% (rango de variación [-0.5%,1.0%]) y a 15 cm de profundidad -0.8% (rango de variación [-1.6%,0.3%]).

La comparación de los factores de campo calculados con MC respecto a los medidos con un procedimiento de dos pasos consistente en la corrección de la medida realizada con diodo PTW 60018 en campos pequeños a partir de la medida realizada con micro-cámara PTW 31014 para un campo intermedio (24 mm  $\times$  24 mm), presenta una desviación promedio de 0.6% (rango de variación [-0.8%,1.1%]).

Estas diferencias son similares a las encontradas por otros autores<sup>27</sup> para el mismo sistema de planificación y acelerador (desviación promedio 0.5%, rango [0%,1.5%]), pero empleando en su caso micro-cámara Scanditronix-Wellhofer CC-01 y normalizando cada medida respecto al campo de referencia de 98 mm  $\times$  98 mm, además de utilizar una varianza media inferior a 1% y resolución espacial de 2 mm a 3 mm como parámetros de cálculo MC.

Para la comparación de los resultados obtenidos entre ambos algoritmos de cálculo, se han analizado los HDV registrando la desviación de dosis calculada MC

respecto a PB normalizada a la dosis de prescripción ( $(D_{MC} - D_{PB})/D_p$ ) de los indicadores dosimétricos, dosis mínima ( $D_{99\%}$ ), mediana de dosis ( $D_{50\%}$ ), dosis máxima ( $D_{1\%}$ ) para PTV, volumen de pulmón sano que al menos recibe 20 Gy ( $V_{20}$ ) y para el tejido normal se ha considerado la dosis periférica en cualquier dirección a 2 cm de la lesión ( $D_{2\text{cm}}$ ). Adicionalmente, se ha recogido la variación del volumen de PTV que al menos recibe el 95% y 107% de la dosis de prescripción ( $V_{95\%}$  y  $V_{107\%}$ ) según la recomendaciones que aparecen citadas en el documento ICRU 62<sup>16</sup> (*International Commission on Radiation Units and Measurements*).

Para este propósito se han exportado los HDV obtenidos para cada algoritmo de cálculo, muestreados con una resolución de 1 mm y 0.5% respecto de la dosis de prescripción, desde TPS a una hoja de cálculo con la que se ha analizado el conjunto de casos.

En el cálculo de dosis mediante PB se han empleado 3.0 mm de resolución espacial. Esta misma resolución en el cálculo mediante MC implica un tamaño de cuadrícula interna de cálculo de 2.6 mm  $\times$  2.6 mm  $\times$  3.0 mm, debido a que las dimensiones de cada vóxel del estudio de TC son de 0.9 mm  $\times$  0.9 mm  $\times$  3.0 mm. Además, se ha considerado una varianza media de 1.0% y dosis referida a medio,  $D_M$ , como parámetros de cálculo MC.

Es interesante destacar que Frago et al.,<sup>27</sup> evaluando el algoritmo de cálculo XVMC de *iPlan RT Dose* en un plan de tratamiento mediante SBRT correspondiente a un caso de una lesión espinal, encontraron mayor similitud entre el resultado calculado mediante PB y el cálculo de dosis MC basado en dosis referida a medio,  $D_M$ , en lugar de dosis referida a agua,  $D_W$ . Este resultado es consistente con el argumento de Fippel<sup>32</sup> sobre que los algoritmos convencionales, como los métodos basados en PB, proporcionan dosis referida a medio,  $D_M$ , en contraposición a la visión estándar basada en que los algoritmos de cálculo convencionales computan dosis referida a agua,  $D_W$  (Knös et al.,<sup>4</sup> 2006). No obstante, en el caso de lesiones pulmonares, el acuerdo entre  $D_M$  y  $D_W$  es satisfactorio dado que el cociente de poderes de frenado no restringido entre agua y pulmón es aproximadamente 1.0 en el rango de energías de 6 MV (Siebers et al.,<sup>33</sup> 2000).

El análisis de los datos extraídos de TPS ha consistido, en primer lugar, en una representación mediante histogramas de las desviaciones normalizadas de MC respecto a PB de los parámetros  $D_{99\%}$ ,  $D_{50\%}$ ,  $D_{1\%}$  relacionados con PTV, con la intención de establecer la frecuencia y rango de las variaciones encontradas.

Posteriormente, se han evaluado estas diferencias dosimétricas, además de la variación de  $V_{95\%}$ , clasificándolas según el volumen y la densidad electrónica promedio relativa a agua de la lesión proporcionada a través de la curva de calibración de TC y conociendo el valor promedio de Unidad Hounsfield (UH) para cada

PTV. En base a la curva de calibración de TC que permite la conversión de valores de UH específicos del estudio de imagen a densidad electrónica propia del tejido, el algoritmo de cálculo MC en *iPlan RT Dose* convierte internamente estas densidades electrónicas en otros parámetros necesarios para el cálculo como densidades másicas, secciones eficaces y poderes de frenado.

Esta conversión se realiza de forma directa, es decir, sin el paso intermedio que implica calcular la composición estequiométrica fundamental. La relación entre densidad electrónica y densidad másica relativa a agua se determina mediante una función de ajuste cuyos parámetros dependen de la densidad másica del medio respecto a la densidad del agua para una serie de materiales tabulados en ICRU 46<sup>34</sup> y que permite calcular las secciones eficaces de absorción fotoeléctrica, interacción Compton, producción de pares, además de los poderes de frenado de colisión y radiación. La factorización de estas secciones eficaces y poderes de frenado en una función que dependa de la densidad másica del medio y otra de la energía es una aproximación, adecuada en el tejido humano, aunque en otras situaciones, como en el caso de prótesis o implantes, podría proporcionar un cálculo de dosis incorrecto.

Finalmente, con la intención de constatar las posibles implicaciones clínicas que este cambio de algoritmo de cálculo de dosis pueda conllevar en estructuras diferentes de PTV, se han representado las desviaciones de  $V_{20}$  de pulmón sano y de la dosis a 2 cm de distancia

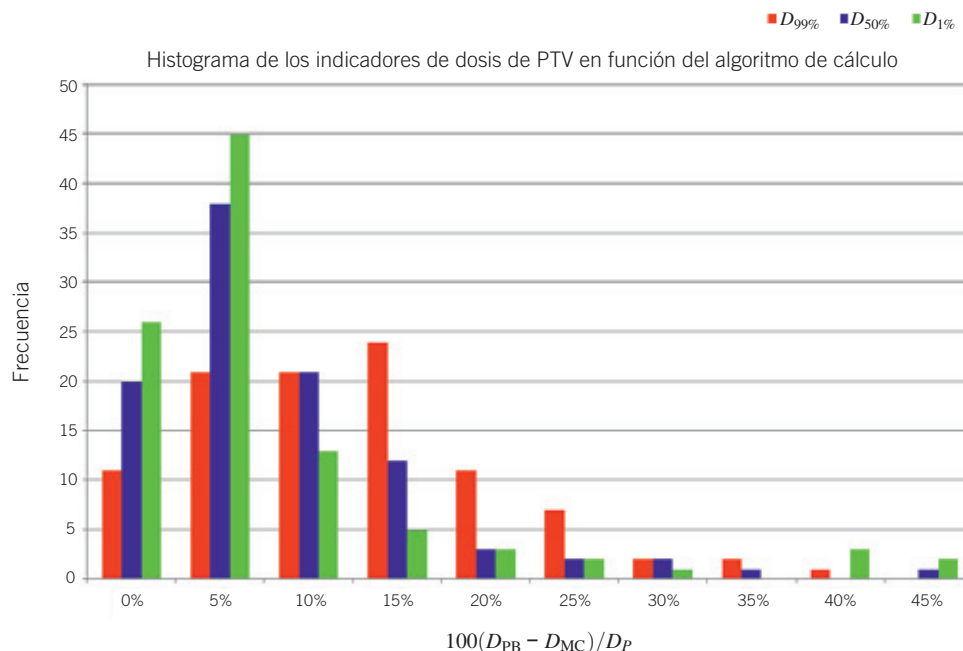
del PTV ( $D_{2\text{ cm}}$ ) para tejido normal en función del volumen de la lesión.

## Resultados y discusión

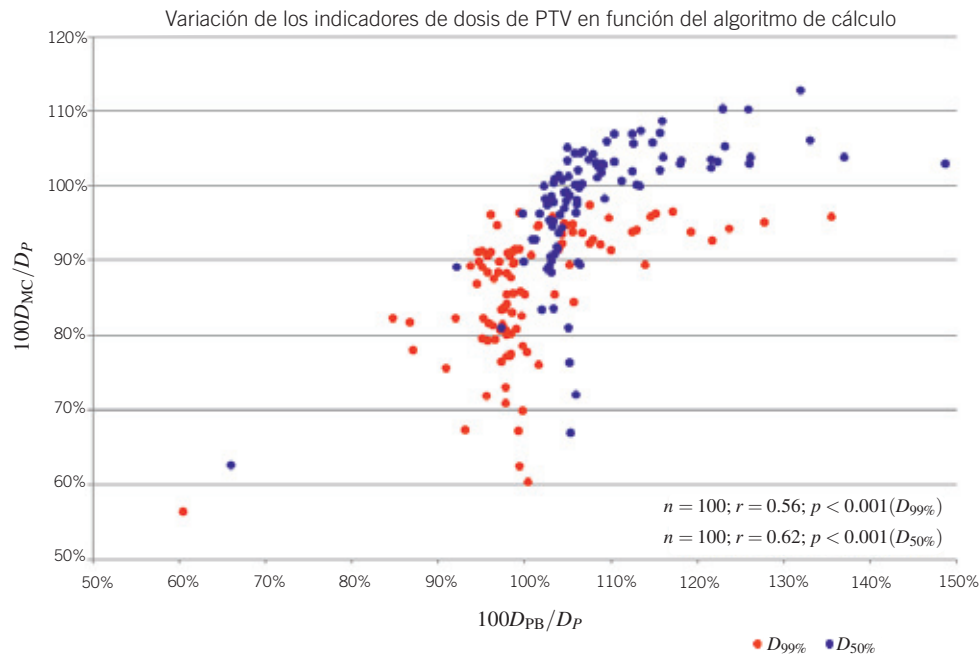
La mayoría de las desviaciones dosimétricas entre ambos algoritmos de cálculo se encuentran entre 5% y 10%, especialmente en cuanto a la mediana de dosis a PTV se refiere (véase la fig. 2). Estas diferencias han sido inferiores al 15% para el  $D_{99\%}$  en el 77% de los casos analizados, 91% para  $D_{50\%}$  y 89% para  $D_{1\%}$ . No obstante, las mayores desviaciones correspondientes a casos extremos en los que la lesión es muy pequeña o bien se encuentra aislada en el medio pulmonar, han llegado a ser de hasta 45%.

En la tabla 1 se registran las desviaciones obtenidas entre MC y PB normalizadas a la dosis de prescripción para cada uno de los parámetros evaluados correspondiente a los percentiles 98, 95, 50, 5, 2, además de las desviaciones mínima, media y máxima de la distribución. Las diferencias dosimétricas encontradas entre ambos algoritmos de cálculo son estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) en base a los resultados que han sido obtenidos mediante la realización de pruebas no paramétricas como la prueba de los signos de Wilcoxon.

La representación gráfica de los indicadores dosimétricos relevantes para PTV como son  $D_{99\%}$  y  $D_{50\%}$ , calculados con MC respecto a PB (véase la fig. 3), indica



**Fig. 2.** Histograma de la desviación de los indicadores dosimétricos  $D_{99\%}$ ,  $D_{50\%}$  y  $D_{1\%}$  entre MC y PB normalizada a la dosis de prescripción, indicando que la mayoría de las desviaciones son inferiores a 15% aunque las máximas son de hasta 45%.



**Fig. 3.** Representación de los índices de dosis  $D_{99\%}$  y  $D_{50\%}$  en función del algoritmo de cálculo donde se observa una tendencia a sobrestimar la dosis en el cálculo PB respecto a MC.

un comportamiento no lineal entre ambos algoritmos de cálculo, según los resultados mostrados por el coeficiente de correlación de Pearson para cada muestra de datos con su correspondiente intervalo de confianza de 95% ( $r = 0.56$  [0.41,0.68] para  $D_{99\%}$  y  $r = 0.62$  [0.48,0.73] para  $D_{50\%}$ ).

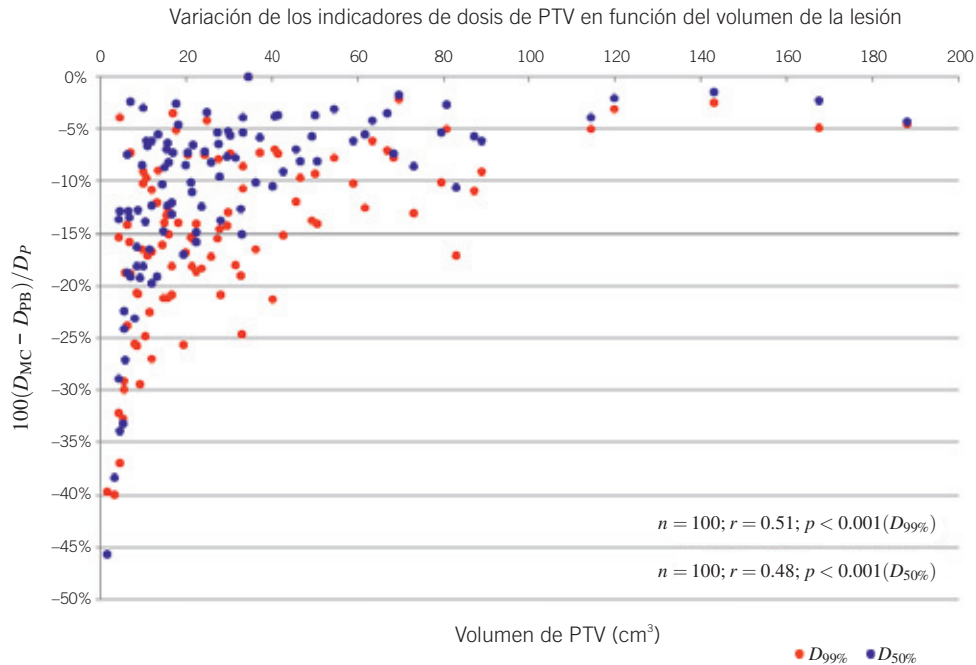
Para cada dosis calculada mediante PB se corresponden valores de dosis MC inferiores en todos los casos, i.e., el algoritmo de PB conduce a una sobrestimación de la dosis administrada sobre la lesión por comparación con los cálculos obtenidos mediante MC, demostrando que estas diferencias no obedecen a aleatoriedad alguna en consonancia con la significación estadística mostrada en los resultados de la tabla 1.

En el estudio de Ding et al.<sup>35</sup> compararon los planes de tratamiento mediante SBRT de 10 pacientes con lesiones pulmonares, manteniendo idéntica configuración de haces y UM entre los algoritmos PB con corrección de heterogeneidad modificada de Batho y AAA. Analizaron la variación de los índices  $D_{99\%}$  y  $D_{95\%}$  de PTV y encontraron una sobrestimación con PB de hasta 36% y 40% de la dosis de prescripción respecto al cálculo de dosis obtenido mediante AAA. Así mismo, registraron una desviación de la dosis máxima de hasta 19% entre ambos algoritmos de cálculo.

En el estudio de Zhuang et al.<sup>11</sup> sobre una cohorte de 31 pacientes compuesta por 15 casos correspondientes a lesiones situadas a 1 cm de la pared costal y 16 situadas hasta 2 cm del árbol bronquial, los resultados MC

calculados con resolución de 2.0 mm y varianza media de 2% mostraron una reducción promedio respecto a PB de 11.6% y 7.5% en  $D_{1\%}$ , 23.8% y 15.3% en  $D_{95\%}$ , 25.2% y 16.7% en  $D_{99\%}$  para lesiones centrales y costales, respectivamente. Diferencias en  $D_{95\%}$  para PTV entre MC y PB superiores a 7% de la dosis de prescripción, considerado un valor que debería ser detectable en los resultados clínicos,<sup>36</sup> se encontraron en el 93.5% de los casos (100% en lesiones centrales y 86.7% en lesiones costales).

En nuestro caso, el análisis de los resultados relacionados con las variaciones de los indicadores dosimétricos de PTV en función del volumen de la lesión, muestra que las mayores diferencias se producen para los casos de menor volumen de PTV (véase la fig. 4), donde los campos de radiación son de menores dimensiones y la presencia del tejido de baja densidad asociado al pulmón hace que exista una falta de equilibrio electrónico lateral.<sup>37</sup> Este fenómeno es considerado de modo inadecuado en el algoritmo PB, conduciendo a una sobrestimación de la dosis absorbida mediante este algoritmo de cálculo por comparación con los métodos de MC. El comportamiento de estos resultados presenta una gran dispersión, debido a que la ubicación de la lesión en el seno del pulmón es un factor determinante, al margen del volumen que ésta tenga, considerando que lesiones próximas a mediastino o pared costal conllevarán diferentes espesores radiológicos asociados a los haces de tratamiento.



**Fig. 4.** Variación de los indicadores dosimétricos  $D_{99\%}$  y  $D_{50\%}$  en función del volumen de PTV mostrando una mayor desviación entre ambos algoritmos de cálculo conforme las dimensiones de la lesión se reducen.

Representando las variaciones de los índices dosimétricos  $D_{99\%}$  y  $D_{50\%}$  en función del volumen de la lesión, se sugiere una relación de proporcionalidad inversa para ambos casos, (ecuaciones 1 y 2) de acuerdo con los resultados encontrados empleando el coeficiente de correlación de Pearson, con su correspondiente intervalo de confianza de 95%, obtenido mediante una regresión lineal de cada grupo de datos calculados respecto al valor inverso del volumen de la lesión ( $r = 0.64$  [0.50,0.74] para  $D_{99\%}$  y  $r = 0.80$  [0.71,0.86] para  $D_{50\%}$ ).

$$100 \left( \frac{D_{MC}^{99\%} - D_{PB}^{99\%}}{D_P} \right) = -0.644 \frac{1}{V} - 0.102 \quad (1)$$

$$100 \left( \frac{D_{MC}^{50\%} - D_{PB}^{50\%}}{D_P} \right) = -0.791 \frac{1}{V} - 0.049 \quad (2)$$

Resultados todavía más críticos han sido obtenidos en la evaluación de la variación del valor de cobertura para el 95% de la dosis de prescripción ( $V_{95\%}$ ), debido a la existencia de al menos cuatro casos en los que esta diferencia ha sido de hasta el 100%, es decir, ninguna cantidad de volumen de la lesión ha recibido ni siquiera el 95% de la dosis de prescripción, siendo todos estos casos referidos a lesiones inferiores a 5 cm<sup>3</sup>.

En radioterapia convencional se ha utilizado tradicionalmente como indicador de calidad el valor de cobertura de la lesión para la isodosis de 95% de prescripción<sup>16</sup> ( $V_{95\%}$ ) considerando que la evaluación del 95% de una muestra debería ser un parámetro menos sensible a variaciones que si se evaluase el 99%. Sin embargo, al comparar  $D_{99\%}$  frente a  $V_{95\%}$ , se observan mayores variaciones en el índice  $V_{95\%}$  incluso siendo un parámetro que describe la distribución en una posición más próxima a su valor central. Por tanto, es más recomendable emplear un índice de dosis para la evaluación de la cobertura de la lesión al ser un parámetro más robusto frente a variaciones dosimétricas, en lugar de un índice de volumen como se ha establecido en base a la recomendación de ICRU 62,<sup>16</sup> de modo que este argumento se encuentra en la misma línea que la mostrada por Reynaert et al.<sup>12</sup>

Por otro lado, debido a la intención ablativa de los tratamientos de SBRT, asociado a las reducidas dimensiones de la lesión, se recomienda registrar en el informe dosimétrico un parámetro indicativo de la dosis mínima, razón por la que tiene más sentido analizar el valor del 99% de la distribución asociado al índice  $D_{99\%}$  que el 95% representado por  $V_{95\%}$ .

Adicionalmente a la dependencia con el volumen de la lesión, también se ha estudiado la influencia de la densidad electrónica relativa a agua del PTV en la variación de los indicadores de dosis. En la fig. 5 se observa un comportamiento inversamente proporcional



entre la variación de la dosis mínima y mediana de PTV con la densidad promedio de la lesión, alcanzando las mayores desviaciones para los casos de menor densidad, es decir, aquellos casos en los que la lesión es prácticamente equivalente a medio pulmonar, los cuales, en general, coinciden con los casos de menor volumen debido a la mayor proporción dentro de PTV de densidad aire circundando la periferia de CTV con densidad tisular.

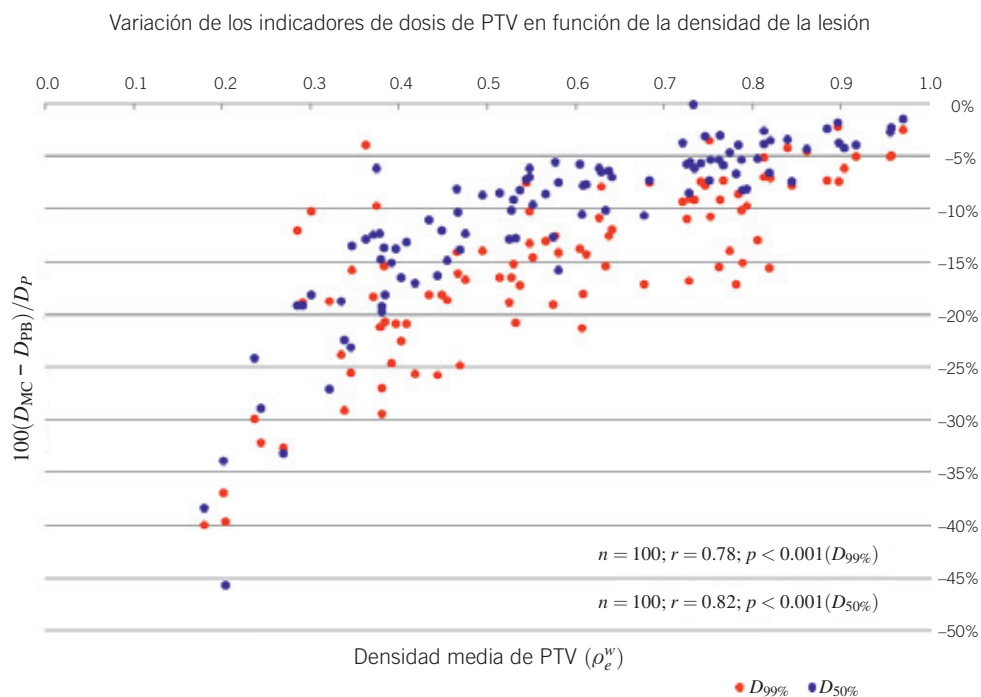
La representación gráfica de las desviaciones de los índices dosimétricos  $D_{99\%}$  y  $D_{50\%}$  en función de la densidad media de PTV muestra una regresión lineal de los datos calculados respecto a la densidad de la lesión, de acuerdo con los resultados encontrados mediante el coeficiente de correlación de Pearson, con su correspondiente intervalo de confianza de 95%, ( $r = 0.78$  [0.69,0.84] para  $D_{99\%}$  y  $r = 0.82$  [0.75,0.88] para  $D_{50\%}$ ).

En consonancia con lo expuesto anteriormente acerca de la variabilidad del índice  $D_{99\%}$  frente a  $V_{95\%}$ , en la evaluación de los indicadores dosimétricos para PTV respecto a volumen y densidad media de la lesión puede observarse que el parámetro  $D_{50\%}$  presenta menor dispersión para un mismo volumen o densidad media que el índice  $D_{99\%}$ , debido a que es un índice descriptivo de un histograma (o de una distribución) más próximo a la posición central y, por tanto, es espe-

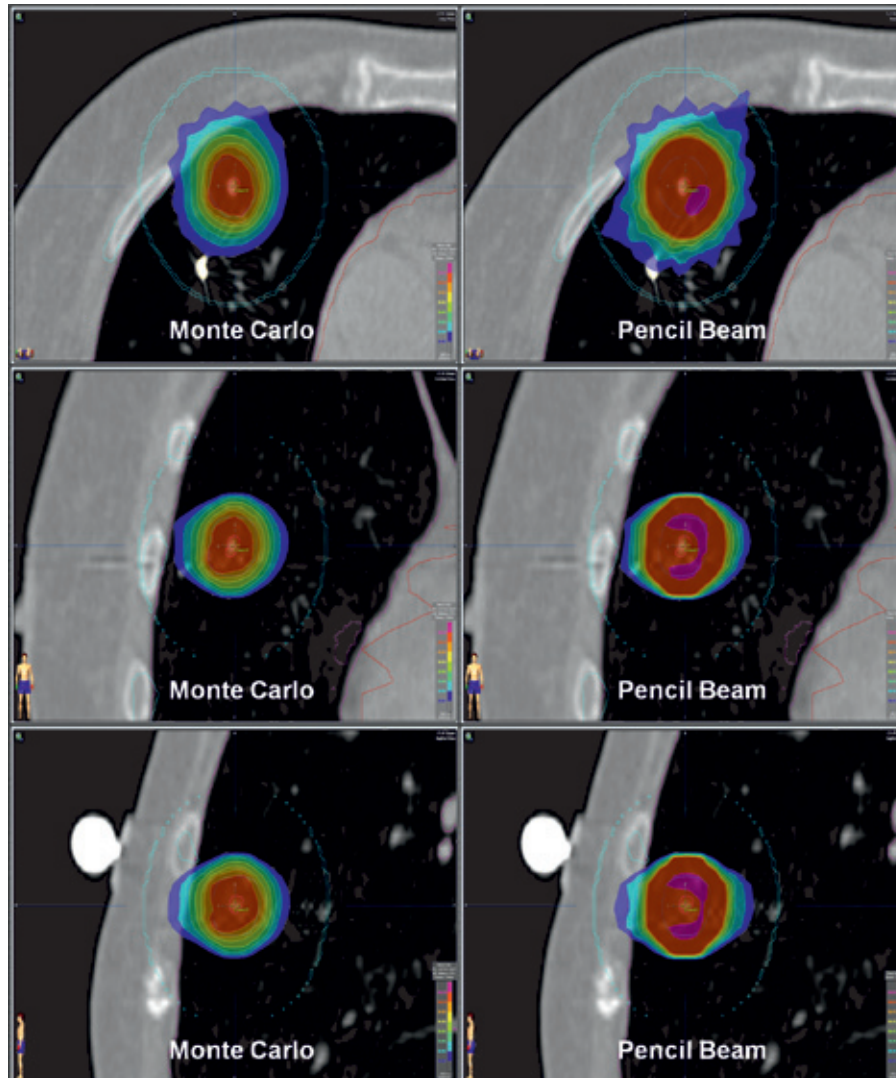
table que varíe menos que parámetros de los extremos de la distribución como sucede con  $D_{99\%}$ .

Resultados similares han sido obtenidos por otros autores<sup>38</sup> empleando el mismo sistema de planificación en la evaluación de 53 pacientes tratados con un fraccionamiento de 48 Gy en 4 sesiones prescrito al 95% de volumen de PTV y recalculadas mediante MC con resolución espacial de 2.0 mm y varianza media de 2.0%, encontrando que las dosis recibidas por el PTV eran muy dependientes del tamaño de GTV y de la densidad del medio pulmonar, cambiando el enfoque de prescripción a 44 Gy en 4 sesiones sobre GTV en lugar del esquema inicial sobre PTV.

Por otra parte, cuando se analizan de modo individualizado las dosimetrías clínicas de nuestros pacientes, algunos casos evaluados han correspondido a lesiones de tan reducido volumen que las diferencias encontradas entre ambos algoritmos de cálculo han sido tan drásticas como las que aparecen en las fig. 6 y fig. 7, correspondientes a un caso clínico cuyo volumen de lesión ha sido de 1.6 cm<sup>3</sup>. En este caso evaluado, el cálculo MC ha sido realizado empleando la menor resolución espacial admisible en el sistema de planificación, 2.0 mm, además de una varianza media lo suficientemente baja como para reducir la incertidumbre estadística del resultado dosimétrico, 0.5%, y la opción de dosis referida a medio,  $D_M$ .



**Fig. 5.** Variación de los indicadores dosimétricos  $D_{99\%}$  y  $D_{50\%}$  en función de la densidad electrónica relativa a agua del PTV mostrando una mayor desviación entre ambos algoritmos de cálculo conforme la densidad media de la lesión es más equivalente a medio pulmonar.



**Fig. 6.** Representación de las curvas de isodosis en los planos axial (superior), coronal (medio) y sagital (inferior) en isocentro de la lesión de menor volumen considerada en el estudio retrospectivo, mostrando las mayores diferencias registradas entre MC (izquierda) y PB (derecha) donde se pone de manifiesto la sobreestimación de la dosis absorbida en medio de baja densidad asociada a un algoritmo sin corrección adecuada de heterogeneidad como PB.

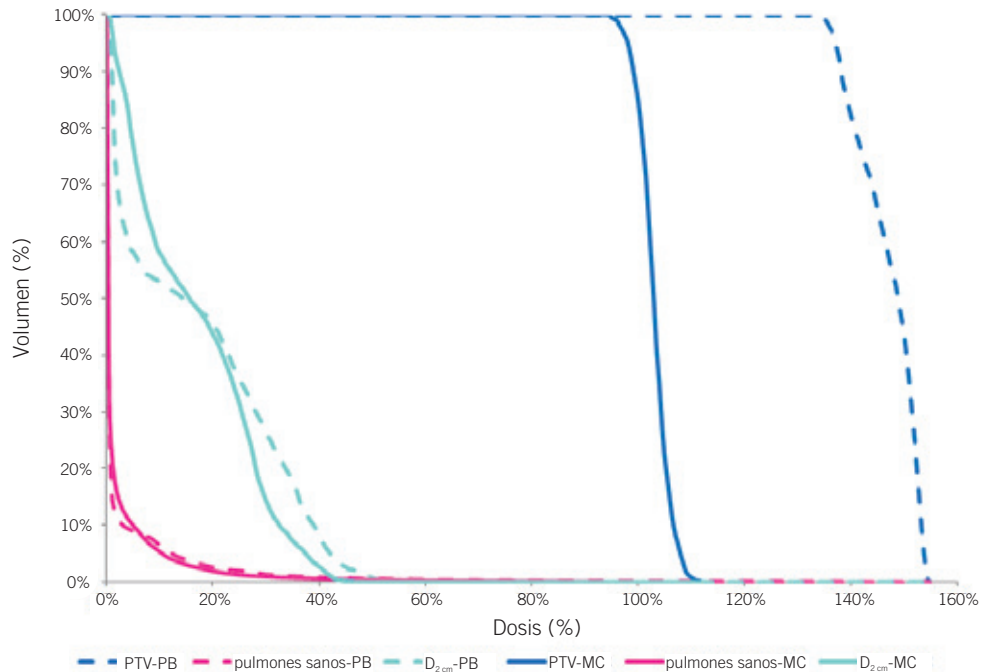
Con el propósito de homogeneizar la dosis calculada MC en PTV, el tratamiento se ha planificado mediante una técnica de segmentación directa (conocida como *field in field*), por lo que en algunos segmentos el isocentro ha sido parcial o totalmente bloqueado por láminas. Debido a las reducidas dimensiones de los haces, con un cuadrado equivalente promedio de 18.7 mm (rango de variación [17.1 mm, 19.4 mm]), la dispersión lateral en el seno pulmonar asociado al alcance de las partículas secundarias generadas en este medio<sup>37</sup> no es adecuadamente considerada en el algoritmo PB.

Como consecuencia, se produce una sobrestimación de la dosis absorbida, según es posible observar en la parte derecha de la fig. 6, en la que aparecen

isodosis de hasta 150% respecto a la dosis de prescripción, en comparación con la distribución de dosis calculada con MC que se corresponde con la administrada sobre el paciente.

En cuanto a los histogramas dosis-volumen referidos al presente caso clínico, en la fig. 7 se expone la desviación registrada entre el resultado que habría sido obtenido calculando con PB respecto al calculado con MC empleando las UM que realmente se administraron en el tratamiento, correspondientes a este último algoritmo de cálculo.

La principal diferencia según se aprecia en la interpretación del HDV es una sobrestimación de hasta 45% de dosis media recibida para PTV en el cálculo PB frente a MC, debida a lo mencionado anteriormente,



**Fig. 7.** Histograma dosis-volumen del mismo caso clínico expuesto en la fig. 6 donde se exponen las grandes diferencias existentes en los valores de dosis recibida para PTV entre ambos algoritmos de cálculo, considerando que la lesión fue correctamente irradiada al disponer del cálculo MC en el momento de realizar la planificación dosimétrica del tratamiento.

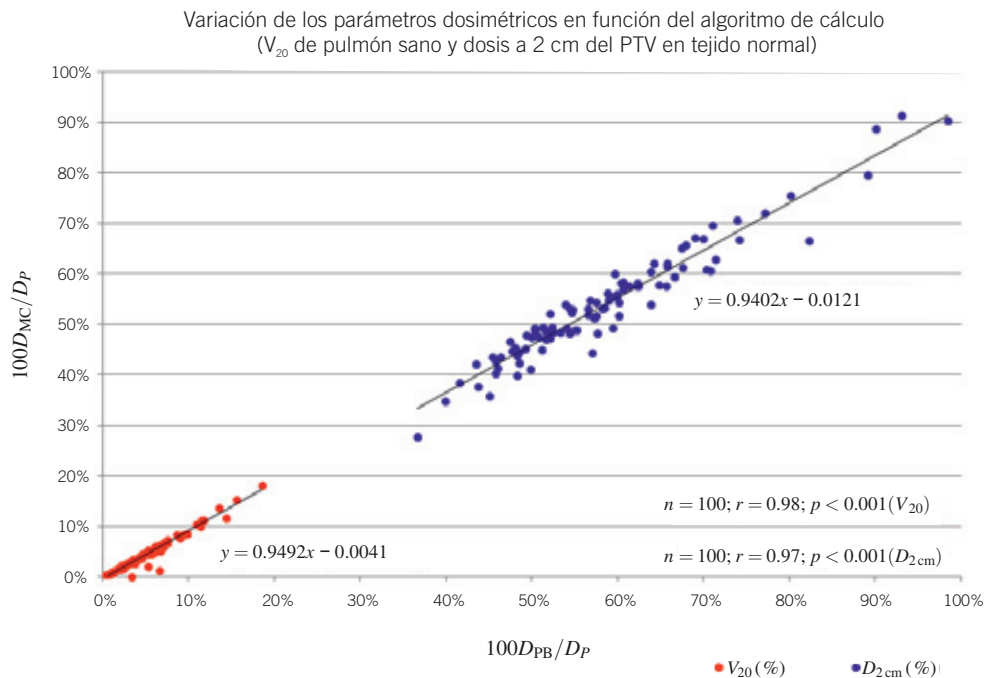
además de un ligero aumento de la dosis máxima producida a 2 cm de la lesión asociado al aumento de las altas dosis calculadas con PB, mientras que los valores menores de dosis a esta distancia son mayores en el cálculo MC debido al ensanchamiento de las distribuciones de dosis que normalmente se obtiene al emplear algoritmos de cálculo con corrección adecuada de heterogeneidad. En el caso del pulmón sano, al ser las dimensiones de la lesión tan reducidas, prácticamente no existen diferencias apreciables entre ambos métodos de cálculo, si bien es cierto que para bajas dosis los resultados MC son superiores a PB en la misma línea de lo argumentado.

En un caso clínico particular, correspondiente a una lesión de 16.9 cm<sup>3</sup> situada en el lóbulo superior izquierdo, Zhuang et al.<sup>11</sup> obtuvieron una reducción en el índice  $D_{95\%}$  de PTV de 60 Gy a 46 Gy entre cálculo PB y MC, i.e., una sobrestimación de hasta 30% de la dosis calculada mediante PB respecto a MC. En regiones de baja dosis en medio pulmonar, los autores encontraron diferencias apreciables, aunque no significativas, dado que MC considera el transporte electrónico lateral de modo más adecuado en el seno de medios de baja densidad. En otro caso clínico consistente en una lesión de pulmón de 14.6 cm<sup>3</sup> de volumen y 3.2 cm de anchura máxima tratada mediante SBRT, Fragoso et al.<sup>27</sup> mostraron las diferencias dosimétricas obtenidas entre el cálculo realizado mediante PB y el

realizado con MC manteniendo la misma configuración de haces y UM. Las dosis mínimas registradas fueron de 97% y 58% de la dosis de prescripción, para PB y MC respectivamente, i.e., incluso la isodosis de 80% no abarcaba la totalidad el volumen de PTV.

Este resultado expresa el problema asociado al uso de algoritmos de cálculo de dosis convencionales en el tratamiento de lesiones pulmonares mediante campos pequeños. La pérdida de equilibrio electrónico de partículas cargadas se produce cuando las dimensiones del campo se reducen de tal modo que el alcance lateral de los electrones secundarios generados en el medio es comparable, o incluso superior, al tamaño del campo de radiación.

Esta situación se exagera en tejidos de densidad mucho menor que la del agua, como medio pulmonar, donde el alcance de los electrones secundarios aumenta. En medio pulmonar de baja densidad, el alcance de los electrones secundarios dirigidos paralelamente a lo largo del eje del haz contribuye en un efecto de pérdida de equilibrio electrónico en profundidad en los bordes de la lesión, causando una reducción de la dosis, principalmente en la interfase tumor-pulmón. Este efecto produce una sustancial heterogeneidad de dosis en la lesión que no es posible compensar simplemente reescalando la dosis calculada mediante MC para la corrección de esta reducción de dosis.



**Fig. 8.** Representación de los parámetros dosimétricos  $V_{20}$  para pulmón sano y  $D_{2cm}$  para tejido normal en función del algoritmo de cálculo donde se observa una correlación lineal entre la dosis calculada MC respecto a PB, aunque con una ligera tendencia a la sobreestimación con PB, mostrando que los valores menores de dosis son menos sensibles a diferencias debidas al algoritmo de cálculo que regiones de mayor dosis como PTV.

El cambio de algoritmo de cálculo utilizado en nuestro centro en el tratamiento de lesiones pulmonares mediante SBRT ha supuesto un cambio en el modo de proceder en la planificación dosimétrica. En los cálculos realizados mediante MC se obtienen diferencias drásticas en las distribuciones de dosis comparadas con las que se obtendrían para las UM que previamente se han calculado mediante PB. El efecto es una desviación en los HDV hacia menores valores de dosis media en PTV, además de una pérdida de homogeneidad en el interior de la lesión. Para compensar esta pérdida de dosis media, basta con normalizar las UM calculadas con PB a un valor acorde a esta pérdida de dosis media, aumentando por tanto el valor de las UM de cada haz de radiación. Este procedimiento conlleva la aparición de regiones de sobredosisación en el interior de PTV que son corregidas introduciendo segmentos que bloqueen estas zonas, y compensando los pesos de los haces para reducirlas.

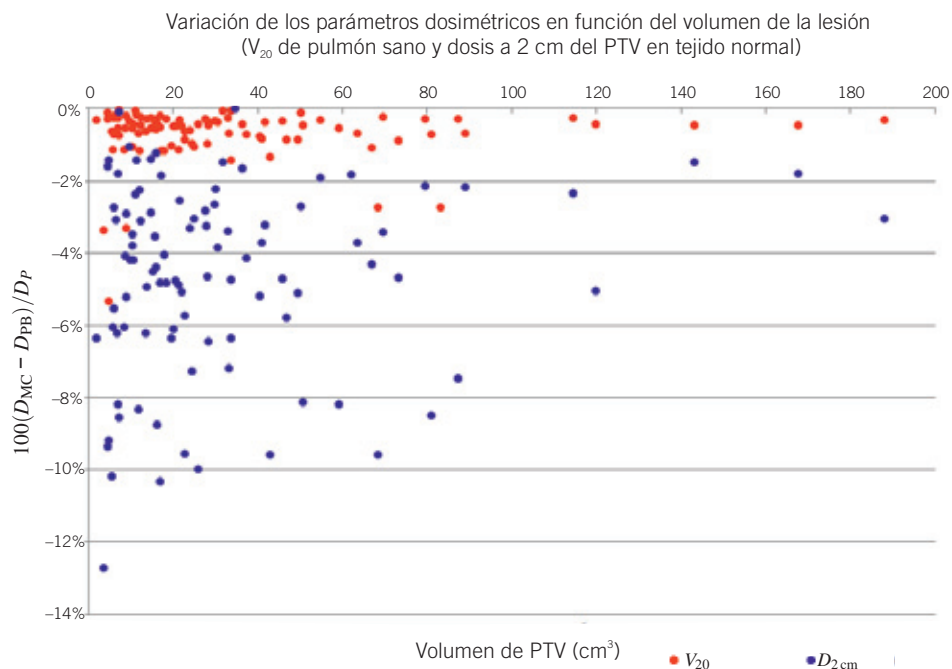
Es un proceso iterativo y laborioso hasta conseguir obtener un resultado clínicamente aceptable en el que se administra la misma dosis de prescripción que con anterioridad al cambio de algoritmo de cálculo se ha estado prescribiendo, con la relevante diferencia de impartir en el tratamiento las UM asociadas a una distribución de dosis calculadas mediante un algoritmo con corrección adecuada de la heterogeneidad como MC.

Como ha sido mencionado previamente, otro de los indicadores de calidad de los tratamientos de SBRT es el grado de confinamiento de las bajas dosis representado por el valor  $D_{2cm}$  y el valor de  $V_{20}$  de pulmón sano.

Representando las desviaciones de los índices dosimétricos  $V_{20}$  y  $D_{2cm}$  en función del algoritmo de cálculo es posible observar notoriamente un comportamiento lineal de los datos calculados MC respecto a PB (véase la fig. 8), de acuerdo con los resultados encontrados mediante el coeficiente de correlación de Pearson, con su correspondiente intervalo de confianza de 95%, ( $r = 0.98 [0.97,0.99]$  para  $V_{20}$  y  $r = 0.97 [0.96,0.98]$  para  $D_{2cm}$ ).

Zhuang et al.<sup>11</sup> encontraron igualmente una excelente correlación lineal entre ambos algoritmos de cálculo para la dosis media (pendiente 0.95) y  $V_{20}$  (pendiente 0.97) en pulmones sanos, resultando en una sobrestimación de 5% y 3% al calcular con PB respectivamente.

Esta relación sugiere que los indicadores de dosis a tejido sano son menos sensibles a variaciones con el algoritmo de cálculo, si bien se encuentra que los valores de dosis calculada mediante MC son inferiores a los obtenidos con PB según se ha indicado con anterioridad respecto a la sobrestimación de la dosis calculada mediante PB. Además, la dispersión de los



**Fig. 9.** Variación de los parámetros dosimétricos  $V_{20}$  para pulmón sano y  $D_{2\text{cm}}$  para tejido normal en función del volumen de PTV, mostrando mayores diferencias en la dosis periférica entre ambos algoritmos de cálculo para menores volúmenes de la lesión. La variación de  $V_{20}$  recogida en este estudio no es estadísticamente significativa, debido probablemente al gran volumen que supone el pulmón sano respecto al volumen englobado por la isodosis de 20 Gy.

datos para la dosis periférica es algo mayor que para  $V_{20}$  considerando que este índice está más influenciado por la ubicación de la lesión en el seno pulmonar.

En la fig. 9 aparece la variación de estos parámetros en función del volumen de PTV, donde el valor de la dosis periférica,  $D_{2\text{cm}}$ , presenta mayores variaciones con volúmenes más pequeños, en los que la proporción de tejido de baja densidad pulmonar frente a la densidad de CTV contenida dentro del campo de radiación es mayor, produciendo de este modo un ensanchamiento de las bajas dosis en las distribuciones calculadas mediante MC frente a PB.

En la misma línea de los resultados presentados en este artículo se encuentran los publicados por Ojala et al.,<sup>39</sup> consistente en el cálculo de dosis mediante Acuros XB de los planes de tratamiento de 10 pacientes de cáncer de pulmón, calculados originalmente con el algoritmo PB de Eclipse, y empleando la misma configuración de haces y UM, con lo que compararon los índices dosimétricos  $D_{95\%}$ ,  $D_{50\%}$ ,  $D_{5\%}$  para PTV, además de  $V_{30\%}$  para pulmón ipsilateral sano, y dosis periférica,  $D_{2\text{cm}}$ , para tejido normal. Encontraron que la variación de los índices propios de PTV aumentaban conforme se reducían las dimensiones de la lesión.

Las diferencias promedio registradas, con su correspondiente rango de variación representado entre corchetes, fueron de 20.5% [4.4%,44.1%] para  $D_{95\%}$ , 25.3% [7.8%,58.3%] para  $D_{50\%}$ , 18.9% [4.8%,44.3%]

para  $D_{5\%}$ , apareciendo las mayores diferencias en los márgenes craneal y caudal de PTV donde el algoritmo PB sobrestima la dosis respecto a Acuros XB. El parámetro  $D_{2\text{cm}}$  mostró igualmente las mayores desviaciones para los PTV más pequeños (desviación promedio 11.2% [3.3%,25.7%]), mientras que apenas existieron diferencias entre ambos algoritmos de cálculo para el índice  $V_{30\%}$  de pulmón ipsilateral sano. Además, observaron que las diferencias de los índices dosimétricos eran sensibles a la localización anatómica de PTV, pero destacaban la dificultad de establecer una relación explícita para esta dependencia.

Estos resultados muestran niveles de discrepancia susceptibles de condicionar los resultados clínicos, dado que diferencias de dosis del orden de 5% a 10% pueden ser clínicamente detectables,<sup>24</sup> además de producir cambios de la probabilidad de control tumoral de 10% a 20% o cambios de la probabilidad de complicaciones de tejido normal de 20% a 30%. Por tanto, desde el punto de vista del control tumoral, los resultados del estudio de Ojala et al.<sup>39</sup> ponen de manifiesto el hecho de que el algoritmo PB no debería emplearse en los cálculos de dosis para el tratamiento de lesiones pulmonares mediante SBRT.

Las diferencias entre MC y algoritmos convencionales dependen en gran medida de la disposición de los haces, dimensiones de los campos, energías, tamaño de PTV y su localización, especialmente en sitios ana-

tómicos donde la lesión se encuentra cerca de tejidos con densidades muy variables, tales como pulmón o cabeza y cuello.

Las investigaciones de De Jaeger et al.,<sup>40</sup> basadas en algoritmo de convolución en lugar de cálculo MC, Chetty et al.,<sup>41</sup> y Lindsay et al.<sup>42</sup> son algunos de los primeros estudios que evaluaron la influencia de la distribución de dosis en la mejora de los resultados en los pacientes tratados con cáncer de pulmón.

El estudio de De Jaeger et al.<sup>40</sup> en el cual los planes de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón, inicialmente calculados con un algoritmo con corrección por camino radiológico equivalente fueron retrospectivamente recalculados usando algoritmos basados en convolución-superposición, mostró diferencias clínicamente significativas entre la incidencia calculada y observada de neumonitis por radiación.

Lindsay et al.<sup>42</sup> evaluaron mediante MC de manera retrospectiva un gran grupo de planes de tratamiento de pulmón mostrando diferencias significativas en los índices de dosis ( $V_{20}$ ,  $D_{máx}$  en pulmón y  $D_{media}$  en GTV) entre planes sin corrección por heterogeneidad y cálculo MC. Por otra parte, las correlaciones entre  $V_{20}$  y neumonitis por radiación observada en este estudio mostraron ser diferentes entre los planes sin corrección por heterogeneidad y los planes de tratamiento basados en MC.

Li et al.<sup>9</sup> documentaron que los resultados dosimétricos de MC, empleando IMRT, en Monaco eran mayores que los obtenidos mediante superposición en XiO, mientras que para los indicadores dosimétricos considerados en el estudio de Rana et al.,<sup>10</sup> utilizando VMAT, encontraron que Acuros XB mostraba valores promedio menores de los índices de conformidad a las isodosis de 100% ( $R_{100\%}$ ) o 50% ( $R_{50\%}$ ) y  $D_{2cm}$  de 5%, 1.2% y 1.6%, respectivamente, comparado con AAA, excepto para  $V_{20}$  de tejido pulmonar normal donde era superior en 1.1%.

En otro estudio dosimétrico presentado por Chen et al.<sup>43</sup> sobre 35 pacientes con cáncer de pulmón, las mayores diferencias se encontraron para pequeñas lesiones completamente rodeadas de tejido pulmonar. La dosis media en PTV mediante PB era 4 Gy mayor que la calculada mediante MC (dosis de prescripción: 30 Gy), mientras que el volumen cubierto por la isodosis de 9 Gy en pulmón fue hasta un 8% mayor calculada MC respecto PB en un paciente. Además, Chen et al.<sup>43</sup> documentaron que la precisión de cálculo de dosis era también dependiente del tamaño y localización de la lesión.

Pokhrel et al.,<sup>44</sup> analizando 10 pacientes con cáncer de pulmón, encontraron que en promedio, la dosis media en PTV era hasta un 13% superior cuando utilizaban PB comparado con MC, manteniendo la misma configuración de haces, MLC y UM. Sin embargo, el volumen cubierto por las isodosis de 5 Gy, 10 Gy y

20 Gy del tejido pulmonar normal fueron en promedio, comparables (dentro de  $\pm 3\%$ ) entre ambos algoritmos de cálculo.

Las evaluaciones retrospectivas de distribuciones de dosis recalculadas con algoritmos que empleen correcciones adecuadas de heterogeneidad, relacionadas con el control local del tumor y con las complicaciones de tejido normal ya existentes en los pacientes evaluados, proporciona una indicación temprana de la utilidad clínica de métodos de cálculo como MC, permitiendo además ayudar a los especialistas en Oncología Radioterápica a determinar cómo utilizar los resultados de estas nuevas dosis calculadas en la prescripción del tratamiento.

El estudio retrospectivo de los resultados clínicos asociados a un algoritmo de cálculo sin corrección adecuada de heterogeneidad, debería proporcionar de un modo prospectivo el conocimiento necesario para proceder en la planificación dosimétrica de lesiones pulmonares mediante SBRT empleando un algoritmo de cálculo más preciso.

En contraposición a un estudio presentado por Xiao et al.<sup>45</sup> donde se sugería prescribir 18 Gy en vez de 20 Gy por fracción para los tratamientos siguiendo el protocolo RTOG 0236<sup>7</sup> en caso de emplear algoritmos de convolución-superposición con corrección de heterogeneidad, el estudio de Zhuang et al.,<sup>11</sup> indicaba que un simple rescalado no bastaría para compensar las diferencias debidas a la corrección de heterogeneidad en todos los casos, dada la fuerte dependencia observada en el volumen y localización de las lesiones consideradas en su estudio.

De acuerdo con Guckenberger et al.,<sup>46</sup> la curva de dosis-respuesta presenta un plateau cerca de 100 Gy de Dosis Biológica Equivalente (BED) empleando un  $\alpha/\beta$  de 10 Gy para tumor, de modo que mientras la reducción en la dosis calculada con corrección de heterogeneidad mediante MC presente valores de BED superiores a 100 Gy, la probabilidad de control tumoral seguirá siendo adecuada.

La manera más directa de determinar el valor añadido aportado por los sistemas de planificación basados en MC sería intentar enlazar las diferencias observadas en las distribuciones de dosis con los resultados clínicos. Esto podría realizarse a través de la evaluación post tratamiento de estudios de TC para analizar, por una parte, posibles recurrencias dentro de PTV con regiones de subdosificación (según la predicción de MC) y por otra parte, posibles efectos colaterales en estructuras críticas en regiones de sobredosificación.

## Conclusiones

En el presente estudio se ha observado que en la mitad de los casos evaluados las desviaciones entre

MC y PB normalizadas a la dosis de prescripción han sido de  $-14.1\%$  para la dosis mínima,  $D_{99\%}$  (media  $-15.0\%$ , rango  $[-2.2\%, -40.0\%]$ ), para la mediana de dosis,  $D_{50\%}$ , han sido de  $-8.1\%$  (media  $-10.8\%$ , rango  $[-1.4\%, -45.7\%]$ ) y para la dosis máxima,  $D_{1\%}$ , han sido de  $-8.0\%$  (media  $-10.4\%$ , rango  $[-0.1\%, -47.8\%]$ ).

Así mismo, se ha observado una tendencia a encontrar mayores desviaciones entre ambos algoritmos de cálculo, aunque con mayores dispersiones, en los índices  $D_{99\%}$  y  $D_{50\%}$  conforme se reducen las dimensiones y densidades medias de las lesiones, indicando la posibilidad de esperar la aparición de mayores recurrencias locales en aquellas lesiones compatibles con estas características, i.e., pequeñas y aisladas en el seno pulmonar.

Del mismo modo, se encuentran mayores variaciones en el índice  $V_{95\%}$  frente a  $D_{99\%}$ , reforzando la idea de registrar el valor de dosis mínima en lugar del valor de cobertura en la evaluación de los histogramas dosis-volumen, en caso de realizar un estudio comparativo entre algoritmos de cálculo, dado que el parámetro  $V_{95\%}$  ofrece menos información al ser un índice más sensible a pequeñas variaciones de dosis.

El empleo de algoritmos de cálculo de dosis más precisos en condiciones de heterogeneidades tisulares revela valores de cobertura insuficientes en la lesión o la aparición de regiones de sobredosificación en ciertas áreas de los órganos de riesgo que pueden causar diferencias en los resultados clínicos. Para perfeccionar estos estudios de correlación, se requeriría de un completo cálculo de las distribuciones de dosis administradas mediante estos algoritmos que considerase los efectos de otros factores, tales como el movimiento de órganos y los errores de posicionamiento.

## Bibliografía

1. Arnfield MR, Siantar CH, Siebers J, Garmon P, Cox L, Mohan R. The impact of electron transport on the accuracy of computed dose. *Med Phys* 2000;27:1266-74.
2. Carrasco P, Jornet N, Duch MA, Weber L, Ginjaume M, Eudaldo T, et al. Comparison of dose calculation algorithms in phantoms with lung equivalent heterogeneities under conditions of lateral electronic disequilibrium. *Med Phys* 2004;31:2899-911.
3. Jones AO, Das IJ. Comparison of inhomogeneity correction algorithms in small photon fields. *Med Phys* 2005;32:766-76.
4. Knöös T, Wieslander E, Cozzi L, Brink C, Fogliata A, Albers D, et al. Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Phys Med Biol* 2006;51:5785-807.
5. Davidson SE, Ibbott GS, Prado KL, Dong L, Liao Z, Followill DS. Accuracy of two heterogeneity dose calculation algorithms for IMRT in treatment plans designed using an anthropomorphic thorax phantom. *Med Phys* 2007;34:1850-57.
6. Fogliata A, Vanetti E, Albers D, Brink C, Clivio A, Knöös T, 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;52:1363-85.
7. Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 0236, A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Medically Inoperable Stage I/II Non-Small Cell Lung Cancer. Philadelphia (PA): RTOG;2006.
8. Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 0813, Seamless Phase I/II Study of Stereotactic Lung Radiotherapy (SBRT) for Early Stage, Centrally Located, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Medically Inoperable Patients. Philadelphia (PA): RTOG;2009.
9. Li J, Galvin J, Harrison A, Timmerman R, Yu Y, Xiao Y. Dosimetric verification using Monte Carlo calculations for tissue heterogeneity-corrected conformal treatment plans following RTOG 0813 dosimetric criteria for lung cancer stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:508-13.
10. Rana S, Rogers K, Pokharel S, Cheng C. Evaluation of Acuros XB algorithm based on RTOG 0813 dosimetric criteria for SBRT lung treatment with RapidArc. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15:4474.
11. Zhuang T, Djemil T, Qi P, Magnelli A, Stephans K, Videtic G, et al. Dose calculation differences between Monte Carlo and pencil beam depend on the tumor location and volumes for lung stereotactic ablative body radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys* 2013;14:38-51.
12. Reynaert N, van der Marck SC, Schaart DR, van der Zee W, van Vliet-Vroegindeweij C, Tomsej M, et al. Monte Carlo treatment planning for photon and electron beams. *Rad Phys Chem* 2007;76:643-86.
13. Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 0915, A Randomized Phase II Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Schedules for Medically Inoperable Patients with Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. Philadelphia (PA): RTOG;2009.
14. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 2006;33:3874-900.
15. Berbeco RI, Nishioka S, Shirato H, Chen GTY, Jiang SB. Residual motion of lung tumors in gated radiotherapy with external respiratory surrogates. *Phys Med Biol* 2005;50:3655-67.
16. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50) Bethesda (MD): ICRU;1999.
17. Fippel M, Haryanto F, Dohm O, Nüsslin F, Kriesen S. A virtual photon energy fluence model for Monte Carlo dose calculation. *Med Phys* 2003;30:301-11.
18. Fippel M. Fast Monte Carlo dose calculations for photon beams based on the VMC electron algorithm. *Med Phys* 1999;26:1466-75.
19. Kawrakow I, Fippel M, Friedrich K. 3D electron dose calculations using a Voxel based Monte Carlo algorithm (VMC). *Med Phys* 1996;23:445-57.

20. Fippel M. Efficient particle transport simulation through beam modulating devices for Monte Carlo treatment planning. *Med Phys* 2004;31:1235-41.
21. Kawrakow I, Fippel M. Investigation of variance reduction techniques for Monte Carlo photon dose calculations using XVMC. *Phys Med Biol* 2000;45:2163-83.
22. Fippel M, Kawrakow I, Friedrich K. Electron beam dose calculations with the VMC algorithm and the verification data of the NCI working group. *Phys Med Biol* 1997;42:501-20.
23. Fippel M, Laub W, Huber B, Nüsslin F. Experimental investigation of a fast Monte Carlo photon beam dose calculation algorithm. *Phys Med Biol* 1999;44:3039-54.
24. Chetty IJ, Curran B, Cygler JE, DeMarco JJ, Ezzell G, Faddegon BA, et al. Report of the AAPM TG 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Med Phys* 2007;34:4818-53.
25. Ma CM, Li JS. Dose specification for radiation therapy: dose to water or dose to medium? *Phys Med Biol* 2011;56:3073-89.
26. BrainLAB AG. Guía de Referencia de Física de BrainLAB. Manual Técnico. Ed 1.5;2012.
27. Fragoso M, Wen N, Kumar S, Liu D, Ryu S, Movsas B, et al. Dosimetric verification and clinical evaluation of a new commercially available Monte Carlo-based dose algorithm for application in stereotactic body radiation therapy (SBRT) treatment planning. *Phys Med Biol* 2010;55:4445-64.
28. Petoukhova AL, van Wingerden K, Wiggenraad RG, van de Vaart PJM, van Egmond J, Franken EM, et al. Verification measurements and clinical evaluation of the iPlan RT Monte Carlo dose algorithm for 6MV photon energy. *Phys Med Biol* 2010;55:4601-14.
29. Kunzler T, Fotina I, Stock M, Georg D. Experimental verification of a commercial Monte Carlo-based dose calculation module for high-energy photon beams. *Phys Med Biol* 2009;54:7363-77.
30. Dobler B, Walter C, Knopf A, Fabri D, Loeschel R, Polednik M, et al. Optimization of extracranial stereotactic radiation therapy of small lung lesions using accurate dose calculation algorithms. *Radiat Oncol* 2006;1:45.
31. Sethi A, Leo P, Kabat C, Cecilio P. Validation of Monte Carlo dose algorithm in heterogeneous medium (abstract). *Med Phys* 2013;40:329.
32. Fippel M, Nusslin F. Comments on "Converting absorbed dose to medium to absorbed dose to water for Monte Carlo based photon beam dose calculations". *Phys Med Biol* 2000;45:L17-9.
33. Siebers JV, Keall PJ, Nahum AE, Mohan R. Converting absorbed dose to medium to absorbed dose to water for Monte Carlo based photon beam dose calculations. *Phys Med Biol* 2000;45:983-95.
34. ICRU Report No. 46: Photon, electron, proton and neutron interaction data for body tissues. International Commission on Radiation Units and Measurements; 1992.
35. Ding GX, Duggan DM, Lu B, Hallahan DE, Cmelak A, Malcolm A, et al. Impact of inhomogeneity corrections on dose coverage in the treatment of lung cancer using stereotactic body radiation therapy. *Med Phys* 2007;34:2985-94.
36. Dutreix A. When and how can we improve precision in radiotherapy? *Radiother Oncol* 1984;2:275-92.
37. Das IJ, Ding GX, Ahnesjö A. Small fields: non-equilibrium radiation dosimetry. *Med Phys* 2008;35:206-15.
38. Miura H, Masai N, Oh RJ, Shiomi H, Yamada K, Sasaki J, et al. Clinical introduction of Monte Carlo treatment planning for lung stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15:38-46.
39. Ojala JJ, Kapanen MK, Hyödynmaa SJ, Wigren TK, Pitkänen MA. Performance of dose calculation algorithms for three generations in lung SBRT: comparison with full Monte Carlo-based dose distributions. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15:4-18.
40. De Jaeger K, Hoogeman MS, Engelsman M, Seppenwoolde Y, Damen EM, Mijnheer BJ, et al. Incorporating an improved dose-calculation algorithm in conformal radiotherapy of lung cancer: re-evaluation of dose in normal lung tissue. *Radiother Oncol* 2003;69:1-10.
41. Chetty IJ, et al. On the correlation of dose-volume response using Monte Carlo dose calculation in conformal radiation therapy of lung cancer. *Proceedings of the 14th ICCR*. 2004;457-60.
42. Lindsay PE, El Naqa I, Hope AJ, Vivic M, Cui J, Bradley JD, et al. Retrospective Monte Carlo dose calculations with limited beam weight information. *Med Phys* 2007;34:334-46.
43. Chen H, Lohr F, Fritz P, Wenz F, Dobler B, Lorenz F, et al. Stereotactic, single-dose irradiation of lung tumors: a comparison of absolute dose and dose distribution between pencil beam and Monte Carlo algorithms based on actual patient CT scans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:955-63.
44. Pokhrel D, Badkul R, Jiang H, Saleh H, Estes C, Park J, et al. Dosimetric evaluation of centrally located lung tumors: a Monte Carlo (MC) study of lung SBRT planning (abstract). *Med Phys* 2014;41:167.
45. Xiao Y, Papiez L, Paulus R, Timmerman R, Straube WL, Bosch WR, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1235-42.
46. Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, Krieger T, Baier K, Gabor M, et al. Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:47-54.