

# Robustez radiobiológica y su influencia en la verificación pretratamiento de planes de IMRT

## Radiobiological robustness and its influence in pretreatment verification of IMRT plans

Alejandro Barranco López\*, Aznar León Palacios, Alejandro García Romero

H.C.U. Lozano Blesa, Av. San Juan Bosco 17, C.P. 50009, Zaragoza, España.

Fecha de Recepción: 13/10/2017 - Fecha de Aceptación: 27/12/2017

Recientemente se ha propuesto una expresión para un índice de robustez radiobiológica que caracterice un plan de tratamiento.<sup>1</sup> Este índice de robustez se basa en las curvas de probabilidad de control tumoral (PCT) y de probabilidad de complicaciones en tejidos normales (PCTN). En este trabajo se pretende estudiar la relación de este índice con la probabilidad de rechazo en la verificación pretratamiento de un plan diseñado con IMRT bajo diferentes métricas: basadas en el análisis  $\gamma$ , en diferencia de dosis y en características radiobiológicas. Para esta labor se disponía de 113 planes de IMRT "step & shoot", para los cuales se ha calculado el índice de robustez radiobiológica correspondiente y, según dicho índice, la probabilidad de rechazo bajo el tipo de métricas mencionadas. Como conclusión ha sido posible encontrar un valor de corte para el índice de robustez, de forma que un plan con un índice de robustez por debajo de dicho valor tiene una mayor probabilidad de rechazo bajo todas las métricas estudiadas. Esto demuestra que este índice puede ser de gran utilidad al añadir información acerca de la calidad del plan y de su estabilidad en la verificación.

**Palabras clave:** Robustez radiobiológica, verificación pretratamiento, PCT, PCTN.

Recently, a radiobiological robustness index has been proposed with the aim to characterize treatment plans.<sup>1</sup> This robustness index is based on tumor control probability (TCP) and normal tissue complications probability (NTCP) curves. The purpose of this paper is to further investigate the relation of this index with the rejection probability of an IMRT plan under different metrics at the pretreatment verification. The metrics under consideration are based on a  $\gamma$  analysis, based on dose differences or based on radiobiological features. To this purpose, we had at our disposal 113 step & shoot IMRT plans. We have computed the robustness index for these plans and, according to this index, the corresponding rejection probability under the aforementioned metrics. As a conclusion, we have been able to set a cutoff value for the robustness index, so that a plan with a robustness index under this value has a greater rejection probability for all the considered metrics. This shows that this index can be of great utility, since it adds valuable information about the plan quality and its stability at the verification.

**Key words:** Radiobiological robustness, pretreatment verification, TCP, NTCP.

## 1. Introducción

Dada la complejidad de ciertas técnicas de tratamiento, como por ejemplo la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), existe la posibilidad de encontrar discrepancias entre la dosis absorbida (en adelante dosis) calculada en el sistema de planificación de tratamiento (SPT) y la dosis que realmente se le pueda suministrar al paciente. Por ello, es necesario realizar una verificación pretratamiento de los planes diseñados con estas técnicas.<sup>2-4</sup> Además de los cálculos de verificación redundante, actualmente existen varios procedimientos

para la verificación pretratamiento, entre ellos podemos encontrar una combinación de los siguientes:

1. La comparación de dosis en puntos característicos, calculadas por el SPT y medidas experimentalmente con una cámara de ionización en un maniquí sobre el que se irradia el plan de tratamiento.
2. De manera análoga al caso anterior, se puede realizar una comparación de planos de dosis en 2D, midiendo, en lugar de con una única cámara de

\* Correspondencia

abarranco@salud.aragon.es, aleonp@salud.aragon.es, agarciarom@salud.aragon.es

ionización, con una matriz de detectores o una placa radiocrómica.

3. Otra modalidad de verificación pretratamiento consiste en obtener el mapa de dosis 3D que recibiría el paciente teniendo en cuenta el estado del acelerador. Esto permite calcular los histogramas dosis-volumen (HDV) y hacer una comparación entre los obtenidos en el SPT y el sistema de verificación. En el mercado existen varios sistemas que permiten este tipo de verificación: Compass<sup>5,6</sup> (IBA Dosimetry), DVH4D<sup>7</sup> (PTW), Delta<sup>4DVH,8</sup> (ScandiDos) y 3DVH<sup>9,10</sup> (Sun Nuclear Corporation).

Una vez tenemos dos conjuntos de dosis, ya sea en una, dos o tres dimensiones, la comparación se hace en base a métricas que dictaminan si el plan de tratamiento es aceptado o si este se rechaza y, por tanto, se replanifica o se investigan las causas de dicho rechazo y si estas pueden ser clínicamente aceptables de forma que se pueda continuar adelante con el tratamiento.

Una de las métricas más usuales se basa en un análisis  $\gamma$  en dos o tres dimensiones<sup>11</sup> (según se trate del caso 2 o 3 del listado anterior), como se recomienda en el TG-119 de la AAPM.<sup>12</sup> Otro tipo de métricas empleadas son las que se basan en la comparación de los histogramas dosis-volumen obtenidos con el SPT, por una parte, y los obtenidos con el sistema de verificación pretratamiento, por otra. En este caso, para calcular los HDV es necesario disponer de una matriz de dosis en tres dimensiones, por lo que este procedimiento sólo se aplica al caso 3, según el listado anterior.

Estas métricas tratan de establecer las posibles diferencias entre la dosis planificada y la que pudiera recibir el paciente durante el tratamiento. Sin embargo, ninguna de ellas cuantifica la importancia clínica de dichas discrepancias, es decir, podemos encontrar diferencias en la distribución de dosis relativamente grandes que apenas pudieran tener un impacto clínico en el paciente o viceversa. De hecho, ciertos estudios<sup>9,13-20</sup> parecen indicar que los resultados del análisis  $\gamma$  no tienen una gran significación clínica.

Por ello, otro tipo de métricas más novedosas serían las basadas en las funciones de probabilidad de control tumoral (*PCT*) y de probabilidad de complicaciones en tejidos normales (*PCTN*). Dado que estas funciones pretenden estar directamente ligadas a los resultados clínicos, parece lógico usarlas de alguna forma como métrica de comparación en la verificación pretratamiento.<sup>21,22</sup> En particular, García-Romero et al.<sup>1</sup> definen una métrica basada en estas funciones dosis-respuesta, pero modificadas para aumentar su sensibilidad en los regímenes de dosis en los que un tratamiento se mueve habitualmente. Las llamaremos, por tanto, *PCT<sub>MOD</sub>* y *PCTN<sub>MOD</sub>*. Además también proponen un índice de

robustez radiobiológica (*IR*), basado en estas funciones de respuesta modificadas, materializando así la propuesta de Zhen et al.,<sup>21</sup> donde sugieren la utilidad de definir un índice que caracterice un plan de tratamiento en base a su robustez radiobiológica.

En este trabajo se pretende continuar con el estudio de la utilidad de este índice. En concreto, vamos a analizar en detalle si el *IR* asociado a un plan puede ser indicativo de una mayor probabilidad de rechazo en la verificación pretratamiento bajo las métricas estudiadas en García-Romero et al.<sup>1</sup> (métricas basadas en el análisis  $\gamma$  por volúmenes de interés, basadas en diferencias de dosis y basadas en diferencias en las curvas de dosis-respuesta modificadas), ampliando además el número de pacientes analizados en dicho trabajo. En particular, buscamos si es posible establecer un valor crítico óptimo del *IR* que sea común para todas estas métricas, de forma que un plan con un *IR* menor que dicho valor crítico, tendría una mayor probabilidad de rechazo bajo cualquiera de las métricas analizadas.

## 2. Material y métodos

### 2.1. Unidad de tratamiento y sistemas de planificación y de verificación pretratamiento

Tanto en García-Romero et al.<sup>1</sup> como en el presente trabajo los pacientes analizados han sido tratados con IMRT “step and shoot” con un acelerador Siemens Oncor Impression Plus (Siemens Medical Solutions) que monta un colimador multilamina Optifocus. En los trabajos de Laliena y García-Romero<sup>23</sup> y de Bayouth<sup>24</sup> se puede encontrar información detallada acerca de este colimador y su comportamiento.

Como SPT se ha usado el planificador PCRT3D 6.02 (Técnicas Radiofísicas S.L.), que usa un algoritmo de superposición de cono colapsado.

Para el sistema de verificación pretratamiento se ha utilizado el sistema Compass (versión 3.1.7.0, IBA Dosimetry), una descripción detallada de este sistema y su uso puede encontrarse en Godart et al.<sup>4</sup> para el caso de IMRT y en Clemente-Gutiérrez y Pérez-Vara,<sup>25</sup> para VMAT. Compass consta de una matriz plana de detectores, *MatriXX<sup>Evolution</sup>*, consistente en 1020 cámaras de ionización equiespaciadas 7.6 mm con un volumen de 0.08 cm<sup>3</sup> (más detalles acerca de este tipo de detectores pueden encontrarse en el trabajo de Alashrah et al.<sup>26</sup>). Este sistema de detección se monta sobre el colimador a una distancia fuente-detector de 100 cm. De esta forma el detector se mueve solidariamente con el acelerador y siempre se mantiene perpendicular al eje de radiación. Irradiando el plan de tratamiento sobre el detector, el *software* Compass es capaz de reconstruir la fluencia de fotones que ha emitido el acelerador a partir

Tabla 1. Distribución por localización de los planes analizados y dosis prescrita.

Localización	Métrica $\Delta PCT_{MOD}/PCTN_{MOD}$		Resto de métricas (DD, DDBO, $\gamma 3D$ )	
	Número de planes	Dosis prescrita (Gy) (número de planes)	Número de planes	Dosis prescrita (Gy) (número de planes)
Cabeza-cuello	32	70(3), 68.8(2), 67.9(1), 66(25), 60(1)	68	70(3), 68.8(2), 68(2), 67.9(1), 66(58), 64.5(1), 60(1)
Cerebro	10	60(3), 54(1), 52(1), 50(2), 46(1), 42(2)	23	66(2), 60(7), 54(2), 52(1), 50.4(1), 50(2), 46(2), 42(2), 30.6(1), 30(1), 18(2)
Próstata	13	78(4), 76(1), 74(2), 56(2), 50(1), 46(1), 32(1), 28(1)	13	78(4), 76(1), 74(2), 56(2), 50(1), 46(1), 32(1), 28(1)
Pelvis	3	51(2), 50(1)	9	51(2), 50.4(1), 50(3), 49(1), 46(2)
Total	58		113	

de la respuesta de las 1020 cámaras de ionización. Posteriormente, este *software* lanza la fluencia reconstruida sobre el escáner de planificación del paciente, calculando así, mediante su propio algoritmo de superposición de cono colapsado, una nueva distribución de dosis que puede ser comparada con la calculada por el SPT, comparación que haremos de acuerdo con las métricas explicadas más adelante.

## 2.2. Planes estudiados

La relación de planes analizados para este trabajo aparece reflejada en la tabla 1 según la localización. También se detalla el número de planes según la dosis de prescripción.

En el trabajo de García-Romero et al.<sup>21</sup> se analizaron 58 planes, que son los mismos que se han usado en este trabajo para el análisis de las métricas basadas en las funciones dosis-respuesta modificadas  $\Delta PCT_{MOD}/PCTN_{MOD}$ . Para el resto de métricas analizadas (ver la sección a continuación) se ha ampliado el número de planes analizados a 113.

## 2.3. Métricas

Las métricas que se han aplicado en este trabajo para la comparación de las distribuciones de dosis obtenidas con el SPT y el sistema de verificación pretratamiento son:\*

\* La métrica que hemos llamado aquí DD correspondería a DDM según la nomenclatura de García-Romero et al.<sup>1</sup> La métrica DDBO correspondería a CDDM y  $\gamma 3D$  correspondería a VOI\_3Dgamma.

### Diferencia de dosis (DD)

En esta métrica se evalúan los siguientes puntos del HDV:

- Para el PTV principal,  $D_{95}$ ,  $D_{media}$  y  $D_2$ .
- Para los PTV secundarios,  $D_{95}$  y  $D_{media}$ . No se tiene en cuenta  $D_2$ .
- Para los OAR, los puntos del histograma  $D\#$ , a los cuales se les ha impuesto alguna restricción en la planificación (ver tabla 2 para las restricciones impuestas en nuestro centro y las que se han aplicado en esta métrica).

El plan es rechazado si en la verificación pretratamiento se observa un empeoramiento mayor del 3% respecto a la dosis de prescripción del PTV principal en cualquiera de los puntos mencionados. Por empeoramiento nos referimos a que  $D_{95}$  y  $D_{media}$  para los PTV disminuyen y la dosis en los OAR, así como  $D_2$  en el PTV principal, aumentan.

### Diferencia de dosis basada en objetivos (DDBO)

Esta métrica es similar a la anterior. La única diferencia consiste en que permitiría aceptar planes en los que hubieran aparecido diferencias entre lo predicho por el SPT y el sistema de verificación pretratamiento mayores que el 3% de la dosis de prescripción en algún OAR, siempre que se sigan cumpliendo las restricciones de dosis de la tabla 2.

### Función $\gamma$ 3D en volúmenes de interés

Esta métrica evalúa la función  $\gamma(3\%, 3\text{ mm})$  global en tres dimensiones para los diferentes volúmenes de interés (los PTV, los OAR y todo el volumen del paciente), obteniéndose, para cada uno de dichos volúmenes, el porcentaje de puntos que tienen un valor de la función  $\gamma(3\%, 3\text{ mm}) > 1$ . Si existe un volumen de interés para el cual este porcentaje es mayor que un cierto valor crítico,  $X$ , fijado previamente, el plan de tratamiento es rechazado.

De esta forma, y siempre que tengamos una variable continua, variando el valor  $X$  se pueden definir varias métricas de este tipo. Contrastando los resultados de las métricas así obtenidas con los de las métricas DD y DDBO, mediante un análisis ROC, se puede determinar el valor crítico óptimo que proporciona mayor combinación de especificidad y sensibilidad. Este valor crítico se ha determinado en García-Romero et al.<sup>21</sup> y resulta ser  $X = 10\%$ , valor que usaremos en esta métrica.

### $\Delta PCT_{MOD}/PCTN_{MOD}$

Esta métrica está basada en las curvas de probabilidad de control tumoral  $PCT$ , construidas a partir de una función de tipo logístico, y en las curvas de probabilidad de complicaciones en tejidos normales  $PCTN$ , para las cuales usaremos el modelo de Lyman-Kutcher-Burman:<sup>27-29</sup>

$$PCT = \prod_i \left[ 1 + \left( \frac{D_{50}}{D_i} \right)^{4\gamma_{50}} \right]^{-v_i} \quad (1)$$

$$PCTN = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-x^2/2} dx \quad (2)$$

**Tabla 2.** Lista de las restricciones impuestas a los órganos de riesgo, en dosis equivalente a 2 Gy por fracción.

Órgano	Restricciones
Tronco cerebral	$D1 < 53\text{ Gy}$
Nervios ópticos y quiasma	$D1 < 49.25\text{ Gy}$
Cristalinos	$D1 < 8\text{ Gy}$
Médula	$D1 < 44.5\text{ Gy}$
Parótidas	$D_{media} < 26\text{ Gy}$
Recto	$D20 < 70\text{ Gy}$
Vejiga	$D30 < 70\text{ Gy}$

donde

$$t = \frac{gEUD - TD_{50}}{m \cdot TD_{50}} \quad (3)$$

$$gEUD = \left( \sum_i v_i D_i^{1/n} \right)^n \quad (4)$$

$v_i$  es la fracción de volumen del PTV u OAR que recibe una dosis  $D_i$ ,  $D_{50}$  ( $TD_{50}$ ) es la dosis que tendría como resultado una  $PCT$  ( $PCTN$ ) del 50% y  $gEUD$  es la dosis uniforme equivalente generalizada de Niemierko.<sup>30</sup> El resto de parámetros, cuyos valores se han tomado como en García-Romero et al.<sup>21</sup> o en Zhen et al.<sup>20</sup> (ver tabla 3), son:  $\gamma_{50}$ , parámetro relacionado con la pendiente máxima de la curva de  $PCT$ ;  $m$ , un parámetro relacionado con el inverso de la máxima pendiente de la curva de  $PCTN$ ; y  $n$ , el parámetro de efecto volumen.

Una métrica basada únicamente en las curvas de  $PCT$  y  $PCTN$ , es muy poco sensible a cambios de dosis.<sup>21</sup> Este resultado parece lógico, ya que en la mayoría de los planes, por la propia naturaleza de las restricciones de dosis que se imponen, los volúmenes de interés se encuentran en regiones donde la  $PCT$  o  $PCTN$  apenas varían bajo cambios de dosis no muy grandes. Además, los planes presentan una gran variabilidad en la dosis de prescripción, lo que afecta al valor de  $PCT$ .

Para mejorar la correlación con las métricas basadas en diferencias de dosis, se propuso una modificación de las curvas de dosis-respuesta, obteniéndose así las curvas que llamamos  $PCT_{MOD}$  y  $PCTN_{MOD}$ .<sup>21</sup> Esta modificación consiste en un desplazamiento de forma que se hace coincidir el 50% de probabilidad de control tumoral ( $D_{50}$ ) o de complicaciones en tejido normal ( $TD_{50}$ ) con las restricciones de dosis impuestas al plan de tratamiento.

Por tanto, en esta métrica lo que se hace es evaluar que las diferencias en  $PCT_{MOD}$  y en  $PCTN_{MOD}$  entre los valores obtenidos del  $SPT$  y del sistema de verificación pretratamiento no superen un cierto valor prefijado  $X$ . De nuevo, variando el valor de  $X$ , podemos definir diferentes métricas de este tipo. En definitiva, esta métrica aceptaría un plan si  $\Delta PCT_{MOD} > -X$  y, al mismo tiempo,  $\Delta PCTN_{MOD} < X$  para todos los volúmenes analizados, PTV u OAR.

Sin embargo, el desplazamiento que se realiza para obtener las curvas  $PCT_{MOD}$  y  $PCTN_{MOD}$ , que no es más que un artefacto matemático realizado para aumentar la sensibilidad a los cambios de dosis de las métricas radiobiológicas, hace que estas nuevas funciones pierdan parte del significado radiobiológico original. Por tanto, esta métrica ha de interpretarse como un híbrido entre las métricas basadas en diferencias de dosis y las basadas en funciones radiobiológicas: una métrica

**Tabla 3.** Valores de los parámetros que definen las curvas de *PCT* y *PCTN* de acuerdo con las ecuaciones (1)-(4).

PTV/OAR	D <sub>50</sub> (cGy)	TD <sub>50</sub> (cGy)	γ <sub>50</sub>	n	m
Cabeza-cuello	5044		1.73	-0.1	
Cerebro	4800		2	-0.1	
Próstata	7050		2.66	-0.1	
Pelvis	4020		1.7	-0.1	
Tronco cerebral		7000		0.05	0.18
Nervios ópticos y quiasma		6500		0.25	0.14
Cristalinos		1250		0.3	0.27
Médula		6650		0.05	0.175
Parótidas		2840		1	0.18
Recto		7200		0.06	0.15
Vejiga		6200		0.13	0.11

basada en diferencias de dosis ponderada por la pendiente de las curvas de *PCT* y *PCTN*.

#### 2.4. Índice de robustez radiobiológica

La propuesta para la definición de un índice de robustez radiobiológica realizada por García-Romero et al.<sup>21</sup> es la siguiente:

$$IR = \prod_{i=1}^N \left( 1 - \frac{\partial PCT_{MOD,i}}{\partial gEUD_i} \Bigg/ \frac{\partial PCT_{MOD,i}}{\partial gEUD_i} \Bigg|_{m\acute{a}x} \right) \times \prod_{i=1}^M \left( 1 - \frac{\partial PCTN_{MOD,i}}{\partial gEUD_i} \Bigg/ \frac{\partial PCTN_{MOD,i}}{\partial gEUD_i} \Bigg|_{m\acute{a}x} \right) \quad (5)$$

Es decir, el *IR* está formado por un producto de *N* factores correspondientes a los PTV y *M* factores correspondientes a los OAR considerados. Cada uno de estos factores involucra la pendiente de la curva dosis-respuesta evaluada para la dosis uniforme equivalente del volumen en cuestión y normalizada a la pendiente máxima.

Este índice varía de cero a uno por definición, pero cae a cero rápidamente en las proximidades de una restricción.

#### 2.5. Análisis

Para los planes analizados se ha calculado, a partir de los HDV del SPT, las funciones de *PCT<sub>MOD</sub>* y *PCTN<sub>MOD</sub>*, de las cuales se ha obtenido su *IR* asociado según la ecuación (5). También se ha estudiado qué planes son rechazados y cuáles no de acuerdo con las métricas explicadas anteriormente.

De esta forma, para cada métrica podemos clasificar los planes según si su *IR* es menor que un cierto valor de corte  $\xi$  y obtener así la probabilidad de rechazo de un plan bajo la métrica en cuestión como el número de planes rechazados entre el número de planes totales con  $IR < \xi$ . Variando  $\xi$  obtenemos una función de dicho parámetro,  $P_{<}(\xi)$ , la probabilidad de rechazo de los planes con  $IR < \xi$ . Análogamente podemos obtener la función  $P_{>}(\xi)$ , la función probabilidad de rechazo de los planes con  $IR > \xi$ .

Si representamos estas funciones para una determinada métrica y la probabilidad de rechazo de un plan bajo dicha métrica no tiene una relación significativa con el *IR*, esperamos que  $P_{<}(\xi)$  y  $P_{>}(\xi)$  sean muy similares y prácticamente constantes (con las fluctuaciones estadísticas inherentes). Sin embargo, si hay una cierta correlación entre el *IR* y la probabilidad de rechazo (asumimos que a menor *IR* mayor probabilidad de rechazo), esperamos que  $P_{<}(\xi)$  sea mayor que  $P_{>}(\xi)$ , al menos en un intervalo de *IR* bajo, y que ambas funciones decrezcan con  $\xi$ .

Comparando ambas funciones, podemos determinar cuál es el valor crítico óptimo,  $\xi_{op}$ , como aquel en el que la diferencia entre estas dos funciones,  $P_{<}(\xi) - P_{>}(\xi)$ , es mayor.

De esta forma, un plan con un  $IR < \xi_{op}$  sería mucho más proclive a ser rechazado bajo la métrica en cuestión.

Sin embargo, si asumimos que  $P_{<}(\xi)$  es decreciente con  $\xi$ , podríamos obtener probabilidades de rechazo mayores para planes con  $IR < \xi_{op}$  cuanto más pequeño se eligiera  $\xi_{op}$ , pero eligiendo un  $\xi_{op}$  muy pequeño reduciría sustancialmente el número de dichos planes y también aumentaría considerablemente la probabilidad de rechazo para los planes con  $IR > \xi_{op}$ . Por eso bus-

camos un balance dado por la condición de maximizar  $P_{<}(\xi) - P_{>}(\xi)$ .

Por otra parte, si este valor crítico óptimo fuera el mismo para todas las métricas consideradas, podríamos afirmar que la probabilidad de rechazo de los planes con  $IR < \xi_{op}$  es mayor con independencia de la métrica. Por tanto, es deseable encontrar un  $\xi_{op}$  común para todas las métricas analizadas.

### 3. Resultados

Siguiendo el procedimiento del final de la sección anterior, podemos representar gráficamente las funciones probabilidad de rechazo  $P_{<}(\xi)$  y  $P_{>}(\xi)$  de un plan, bajo cada una de las métricas presentadas anteriormente. Estas gráficas aparecen en la fig. 1 para las métricas DD, DDBO y  $\gamma 3D$  (con  $X = 10\%$ ) y en la fig. 2 para las métricas  $\Delta PCTN_{MOD}/PCT_{MOD}$  (con  $X = 1, 2, 3, 5, 7, 9, 12, 15\%$ , respectivamente). Como para determinar el valor de  $\xi_{op}$  lo que nos interesa es la dife-

rencia entre las dos curvas  $P_{<}(\xi)$  y  $P_{>}(\xi)$ , también se ha representado la función diferencia.

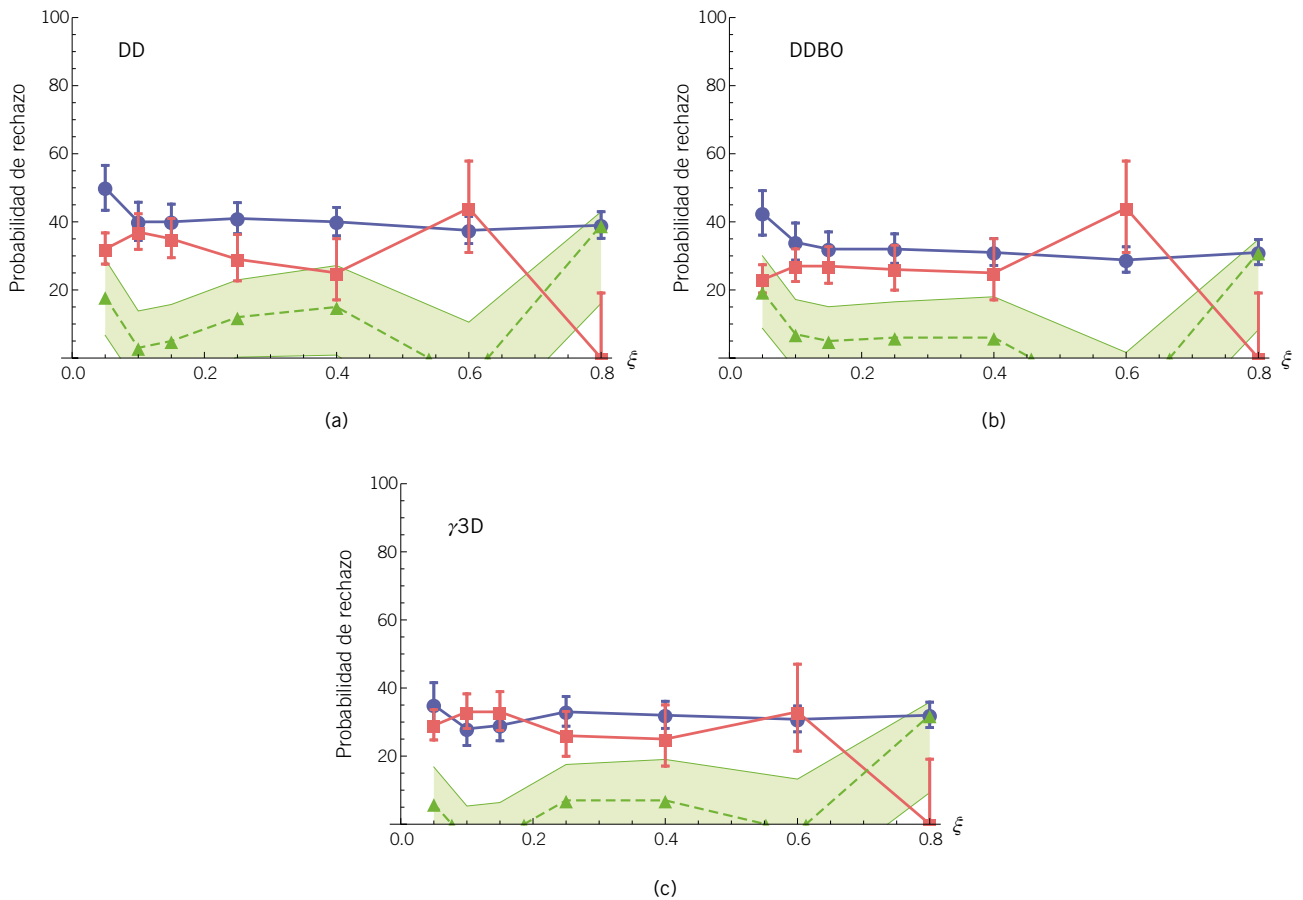
En la situación que nos ocupa, cada plan puede ser aceptado o rechazado con una cierta probabilidad, lo que corresponde a un ensayo de Bernoulli. Hay diferentes maneras de establecer los intervalos de confianza para este tipo de ensayos, los que aparecen en las figs. 1 y 2 corresponden al intervalo de Wilson, recomendado para un número de ensayos no muy elevado:<sup>31</sup>

$$[U(z(\alpha - r\alpha)), U(z(1 - r\alpha))] \tag{6}$$

donde

$$U(z) = \frac{N}{N + z^2} \left( P + \frac{z^2}{2N} - z \sqrt{\frac{P(1-P)}{N} + \frac{z^2}{4N^2}} \right) \tag{7}$$

$N$  es el número de planes disponibles para el cálculo de cada punto de las gráficas;  $P$ , la probabilidad de



**Fig. 1.** Probabilidad de rechazo de un plan bajo las métricas DD (a), DDBO (b) y  $\gamma 3D$  (c). En azul (círculos) aparece la probabilidad de rechazo si el plan tiene un  $IR < \xi$ , en rojo (cuadrados) si  $IR > \xi$  y en verde (triángulos de la línea a trazos) la diferencia entre estas dos curvas. Las barras de error corresponden a un nivel de confianza del 60%. La franja verde representa los posibles valores que la función diferencia puede tomar cuando las probabilidades de rechazo toman valores delimitados por las barras de error.



rechazo, es decir  $P_{>}$  o  $P_{<}$ ; y  $z$  la función *probit*. En este caso se han escogido los parámetros  $r = 0.5$  y  $\alpha = 0.4$ , que corresponderían a un intervalo de confianza del 60%.

En las figs. 1 y 2 se observa, en general, como aumenta la incertidumbre de los puntos de  $P_{>}(\xi)$  al aumentar  $\xi$  y la de los puntos de  $P_{<}(\xi)$  al disminuir  $\xi$ , conforme se reduce el número de planes disponibles para el análisis. Sin embargo, esta incertidumbre no parece ser muy dependiente del número de planes disponibles para el cálculo de dichos puntos, pero de acuerdo con la tabla 4, parece apropiado descartar los puntos con  $\xi > 0.25$ , ya que el número de planes disponibles para el cálculo de  $P_{>}(\xi)$  es bastante pequeño. Esto era algo que ya esperábamos: como hemos comentado, el *IR* es un índice que decae muy rápidamente a cero en cuanto un punto del HDV está muy cerca de incumplir una restricción y, por tanto, la mayor cantidad de planes se acumula para *IR* pequeños, mientras que para *IR* moderadamente altos tenemos una escasez de planes. En definitiva, en lo que sigue nos centraremos en la parte de las gráficas con  $\xi \leq 0.25$ .

De acuerdo con las gráficas de la fig. 1, lo primero que observamos es que la función diferencia toma valores bastante pequeños, incluso en algún punto se vuelve negativa (excepto para la métrica  $\gamma 3D$  esto ocurre en la región de valores altos de  $\xi$ , que ya hemos dicho que no hay que tener muy en cuenta), lo cual indica una baja correlación entre el *IR* de un plan y la probabilidad de rechazo o aceptación de este bajo estas métricas. Esta correlación es incluso peor para la métrica  $\gamma 3D$ , ya que la función diferencia toma los valores más bajos, incluso negativos para bajo  $\xi$ .

La correlación mejora sustancialmente en las gráficas de la fig. 2 al considerar las métricas  $\Delta PCT_{MOD}/PCTN_{MOD}$ . En este caso la función diferencia toma valores mayores para todo valor de  $\xi$  que en el caso de las métricas basadas en diferencia de dosis o en la función  $\gamma$ . Aun así, en el caso de la métrica  $\Delta PCT_{MOD}/PCTN_{MOD}$  con  $X = 1\%$ , la función diferencia toma valores no muy grandes, ya que estamos siendo demasiado restrictivos al elegir  $X$  tan pequeño.

Sin embargo, a pesar de la mala correlación para las métricas basadas en diferencias de dosis y la función  $\gamma$ , atendiendo a la zona de las gráficas con  $\xi \leq 0.25$ , podemos encontrar para todas las métricas analizadas el mismo valor de  $\xi$  en el que la función diferencia es mayor,  $\xi_{op} = 0.05$ .

Aunque en las figs. 1(c) y 2(a), (c), (d), se pueden encontrar puntos en el entorno de  $\xi \approx 0.25$  en el que la función diferencia también exhibe un máximo, este es de una magnitud muy parecida al que aparece en  $\xi = 0.05$ . Por tanto, dada la similitud de estos máximos y como el que aparece en  $\xi = 0.25$  no se encuentra en todas las métricas, es conveniente elegir  $\xi_{op} = 0.05$ .

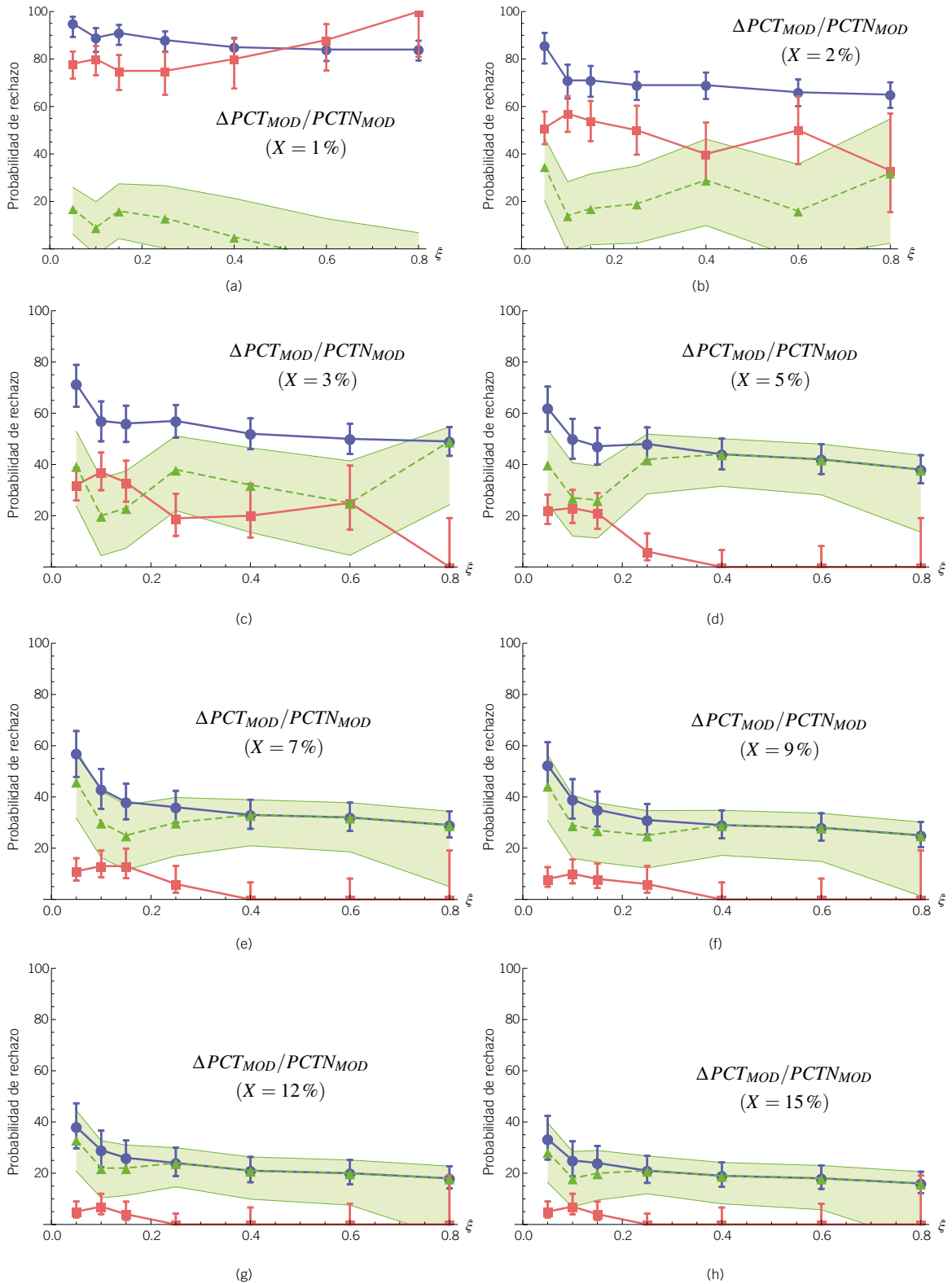
## 4. Discusión

El hecho de que el índice de robustez radiobiológica de un plan este mejor correlacionado con la probabilidad de rechazo de este bajo las métricas  $\Delta PCT_{MOD}/PCTN_{MOD}$  que bajo las métricas basadas en diferencias de dosis, DD y DDBO, era de esperar. Esto es así porque el *IR* se ha construido utilizando las curvas de  $PCT_{MOD}$  y  $PCTN_{MOD}$  que también son la base de la métrica  $\Delta PCT_{MOD}/PCTN_{MOD}$ . De igual manera, hay una mayor correlación bajo las métricas DD y DDBO que bajo  $\gamma 3D$ , ya que, en el desplazamiento que se realiza para obtener las curvas  $PCT_{MOD}$  y  $PCTN_{MOD}$ , se tiene en cuenta las restricciones de dosis del plan y, por tanto, sigue habiendo cierta relevancia en las diferencias de dosis, como ocurre en las métricas DD y DDBO. Por ello, a la hora de construir el *IR*, esta característica permanece latente y aparece una mayor correlación bajo las métricas DD y DDBO que bajo  $\gamma 3D$ , que no tiene, *a priori*, ninguna relación con el índice de robustez radiobiológica.

De acuerdo con los resultados anteriores, deberíamos tomar  $\xi_{op} = 0.05$  y parecería conveniente reconsiderar un plan que tuviera un *IR*  $< 0.05$ . El hecho de que este valor crítico sea bajo es deseable, puesto que si dicho valor hubiera sido más elevado, indicaría que habría que reconsiderar gran cantidad de planes que,

Tabla 4. Número de planes disponibles según el *IR*.

Métrica	$\xi =$	0.05	0.1	0.15	0.25	0.40	0.60	0.80
DD, DDBO, $\gamma 3D$	$IR > \xi$	73	60	48	31	16	9	3
	$IR < \xi$	40	53	65	82	97	104	110
$\Delta PCT_{MOD}/PCTN_{MOD}$	$IR > \xi$	37	30	24	16	10	8	3
	$IR < \xi$	21	28	34	42	48	50	55



**Fig. 2.** Probabilidad de rechazo de un plan bajo las métricas  $\Delta PCT_{MOD}/PCTN_{MOD}$  según se haya establecido como variación máxima permisible  $X = 1, 2, 3, 5, 7, 9, 12$  o  $15\%$ . En azul (círculos) aparece la probabilidad de rechazo si el plan tiene un  $IR < \xi$ , en rojo (cuadrados) si  $IR > \xi$  y en verde (triángulos de la línea a trazos) la diferencia entre estas dos curvas. Las barras de error corresponden a un nivel de confianza del 60%. La franja verde representa los posibles valores que la función diferencia puede tomar cuando las probabilidades de rechazo toman valores delimitados por las barras de error.



de manera habitual, serían aptos bajo las métricas de la sección 2.3.

Aunque este estudio se ha realizado sobre planes de tratamiento de IMRT “*step & shoot*”, es extensible a otro tipo de técnicas como IMRT dinámica, arcoterapia volumétrica, etc.

## 5. Conclusiones

La principal conclusión de este trabajo es que ha sido posible seleccionar un valor de corte óptimo para el índice de robustez radiobiológica,  $IR < 0.05$ , por debajo del cual un plan tendría una mayor probabilidad de rechazo bajo todas las métricas estudiadas. Por tanto, este índice, tal y como se ha definido en la ecuación (5), puede ser de gran utilidad en el proceso de planificación, ya que aporta información adicional acerca de la calidad del plan y su estabilidad frente a los parámetros que influyen en la verificación.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado por el Programa de Investigación en Salud del Ministerio de Ciencia e Innovación, Proyecto PI11/01274. También se agradece el apoyo del Proyecto de Infraestructura Científica Tecnológica (Ref. UNZA-08-4E-014). Los autores también quieren agradecer a los miembros del Servicio de Física y Protección Radiológica del H.C.U. Lozano Blesa los comentarios y aportaciones realizadas a lo largo de todo este trabajo.

## Bibliografía

- García-Romero A, Hernández-Vitoria A, Millán-Cebrián E, Alba-Escorihuela V, Serrano-Zabaleta S, Ortega-Pardina P. On the new metrics for IMRT QA verification. *Med Phys* 2016;43:6058-71. DOI: 10.1118/1.4964796.
- Alber M, Broggi S, Wagter CD, Eichwurz I, Engström P, Fiorino C, et al. Guidelines for the verification of IMRT. 1 ed. Bruselas: ESTRO; 2008. <https://www.astro.org/binaries/content/assets/astro/school/publications/booklet-9-guidelines-for-the-verification-of-imrt.pdf>
- Ezzell GA, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, et al. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Med Phys* 2003;30:2089-115. DOI: 10.1118/1.1591194.
- O'Daniel J, Das S, Wu QJ, Yin FF. Volumetric-Modulated Arc Therapy: Effective and Efficient End-to-End Patient-Specific Quality Assurance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1567-74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.018.
- Godart J, Korevaar EW, Visser R, Wauben DJL, van't Veld AA. Reconstruction of high-resolution 3D dose from matrix measurements: error detection capability of the COMPASS correction kernel method. *Phys Med Biol* 2011;56:5029-43. DOI: 10.1088/0031-9155/56/15/023.
- Boggula R, Jahnke L, Wertz H, Lohr F, Wenz F. Patient-specific 3D pretreatment and potential 3D online dose verification of Monte Carlo-calculated IMRT prostate treatment plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1168-75. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.010.
- Kruszyna M, Adamczyk M. Pre-Verification of FFF Prostate VMAT Plans with Gamma Method and DVHs Reconstructed Based On Measurements with 2D-ARRAY (PTW 1500) and OCTAVIUS 4D. *Med Phys* 2015;42:3482. DOI: 10.1118/1.4924997.
- Hauri P, Verlaan S, Graydon S, Ahnen L, Klöck S, Lang S. Clinical evaluation of an anatomy-based patient specific quality assurance system. *Med Phys* 2014;15:181-90. DOI: 10.1120/jacmp.v15i2.4647.
- Zhen H, Nelms BE, Tomé WA. Moving from gamma passing rates to patient DVH-based QA metrics in pretreatment dose QA. *Med Phys* 2011;38:5477-89. DOI: 10.1118/1.3633904.
- Tyagi N, Yang K, Yan D. Comparing Measurement Derived (3DVH) and Machine Log File Derived Dose Reconstruction Methods for VMAT QA in Heterogeneous Patient Geometries. *Med Phys* 2013;40:241. DOI: 10.1118/1.4814599.
- Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Phys* 1998;25:656-61. DOI: 10.1118/1.598248.
- Ezzell GA, Burmeister JW, Dogan N, LoSasso TJ, Mechalakos JG, Mihailidis D, et al. IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. *Med Phys* 2009;36:5359-73. DOI: 10.1118/1.3238104.
- Nelms BE, Zhen H, Tomé WA. Per-beam, planar IMRT QA passing rates do not predict clinically relevant patient dose errors. *Med Phys* 2011;38:1037-44. DOI: 10.1118/1.3544657.
- Kruse JJ. On the insensitivity of single field planar dosimetry to IMRT inaccuracies. *Med Phys* 2010;37:2516-24. DOI: 10.1118/1.3425781.
- Waghorn BJ, Meeks SL, Langen KM. Analyzing the impact of intrafraction motion: Correlation of different dose metrics with changes in target D95%. *Med Phys* 2011;38:4505-11. DOI: 10.1118/1.3605633.
- Carrasco P, Jornet N, Latorre A, Eudaldo T, Ruiz A, Ribas M. 3D DVH-based metric analysis versus per-beam planar analysis in IMRT pretreatment verification. *Med Phys* 2012;39:5040-9. DOI: 10.1118/1.4736949.
- Schreibmann E, Dhabaan A, Elder E, Fox T. Patient-specific quality assurance method for VMAT treatment delivery. *Med Phys* 2009;36:4530-5. DOI: 10.1118/1.3213085.
- Hussein M, Rowshanfarzad P, Ebert MA, Nisbet A, Clark CH. A comparison of the gamma index analysis in various commercial IMRT/VMAT QA systems. *Radiother Oncol* 2013;109:370-6. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.048.
- Peng J, Zhang Z, Zhou L, Zhao J, Wang J, Kong L, et al. A study on investigating the delivery parameter error effect on the variation of patient quality assurance during RapidArc treatment. *Med Phys* 2013;40:031703. DOI: 10.1118/1.4789631.

20. Stojadinovic S, Ouyang L, Gu X, Pompolv(s) A, Bao Q, Solberg TD. Breaking bad IMRT QA practice. *J Appl Clin Med Phys* 2015;16:154-65. DOI: 10.1120/jacmp.v16i3.5242.
21. Zhen H, Nelms BE, Tomé WA. On the use of biomathematical models in patient-specific IMRT dose QA. *Med Phys* 2013;40:071702. DOI: 10.1118/1.4805105.
22. García-Romero A. Nuevas métricas para la verificación de tratamientos de IMRT. Tesis doctoral. Universidad de Zaragoza; 2015. <https://zaguan.unizar.es/record/47445>
23. Laliena V, García-Romero A. Monte Carlo modeling of the Siemens Optifocus multileaf collimator. *Phys Med* 2015;31:301-6. DOI: 10.1016/j.ejmp.2015.01.016.
24. Bayouth JE. Siemens Multileaf Collimator Characterization and Quality Assurance Approaches for Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:S93-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2394.
25. Clemente Gutiérrez F, Pérez Vara C. Validación de un sistema de control de calidad pre-tratamiento 3D en técnicas volumétricas basado en matrices bidimensionales de detectores. *Rev Fis Med* 2015;16:11-32. <http://revistadefisicamedica.sefm.es/index.php/rfm/article/view/165>
26. Alashrah S, Kandaiya S, Yong SY, Cheng SK. Characterization of a 2D ionization chamber array for IMRT plan verification. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2010;619:181-5. DOI: 10.1016/j.nima.2009.10.125.
27. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl* 1985;8:S13-9. DOI: 10.2307/3583506.
28. Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: The effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1623-30. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90972-3.
29. Li XA, Alber M, Deasy JO, Jackson A, Jee KWK, Marks LB, et al. The Use and QA of Biologically Related Models for Treatment Planning. AAPM Task Group 166; 2012. ISBN: 978-1-936366-13-2.
30. Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD). *Med Phys* 1999;26:1100.
31. Brown LD, Cai TT, DasGupta A. Interval Estimation for a Binomial Proportion. *Stat Sci* 2001;16:101-17. <https://www.jstor.org/stable/2676784>



SIEMENS



# Small cells don't have to lead to big problems.

Siemens answers help doctors detect diseases earlier, saving costs and extending lives.

When diseases are caught early, they make less of an impact on everyone. That's because a large majority of today's healthcare costs go toward treating the late stages of diseases like cancer and heart disease. With Siemens advanced diagnostic technology, doctors

can accurately identify these killers earlier. So patients get the treatment they need sooner. Which helps save lives and cuts costs. Wherever there are tough health-care questions, we're answering them.

[siemens.com/answers](https://www.siemens.com/answers)