

Implicaciones clínicas de la planificación con Acuros, en tratamientos de pulmón, cabeza-cuello y próstata

Clinical implications of Acuros planning in lung, head and neck and prostate treatments

Iban Conles, Ana Aparicio, Elena Cenizo, M. Jesús Cesteros, Francisco Barrio

Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Complejo Asistencial Universitario de León.

Fecha de Recepción: 18/01/2018 - Fecha de Aceptación: 25/04/2018

La introducción en el sistema de planificación Eclipse™ de un algoritmo de cálculo de gran exactitud como AcurosXB (AXB), implica cambios en las distribuciones de dosis calculadas en los pacientes con respecto al algoritmo anterior, Anisotropic Analytical Algorithm (AAA), principalmente en las zonas con densidad muy diferente al agua.

El objetivo de nuestro trabajo es garantizar una transición segura de AAA a AXB investigando las diferencias dosimétricas que pueden derivarse del uso de AXB en puntos representativos del histograma dosis volumen (HDV), tanto para el volumen de planificación (PTV), como para los órganos de riesgo involucrados (OAR) y proponiendo, cuando se requiera, restricciones adicionales, calculadas estadísticamente para los criterios de tolerancia de los OAR tradicionalmente establecidos.

Para ello, se seleccionan muestras representativas de pacientes para 3 localizaciones diferentes (17 pacientes de pulmón, 15 de próstata y 15 de cabeza y cuello), planificados con AAA y tratados con técnica VMAT; y se recalculan con AXB, sin optimizar de nuevo. Se evalúan las diferencias encontradas en los parámetros relevantes del HDV, centrando la atención en aquellos puntos en los que estas sean estadísticamente significativas y afecten a un OAR, lo que podría tener implicaciones clínicas negativas. En estos casos se propone la restricción citada anteriormente.

En cuanto a PTV, la planificación de tratamientos con AXB permitiría mejorar la cobertura de volúmenes objetivo, sobre todo en pulmón y cabeza y cuello.

Palabras clave: Dosis de tolerancia, Acuros, AAA, comparación de algoritmos de cálculo.

The introduction of a highly accurate algorithm, Acuros XB (AXB), in the Eclipse™ treatment planning system, implies changes in calculated patient dose distributions compared to the previous one, Anisotropic Analytical Algorithm (AAA), mainly in areas with very different density from water.

The purpose of this work is to ensure a safe transition from AAA to AXB, investigating the dosimetric differences that can be derived from the use of AXB, in representative points of the dose volume histogram (DVH), both for the planning target volume (PTV), and for the organs at risk involved (OAR) traditionally established, and proposing, when required, additional statistically calculated restrictions for the traditionally established OAR tolerance criteria.

Representative samples of patients are selected for 3 different locations (17 lung, 15 prostate and 15 head and neck patients), planned with AAA and treated with VMAT technique; and then recalculated with AXB, without optimizing again. The differences found in the relevant parameters of the HDV are evaluated, focusing on those points where these are statistically significant and affect an OAR, which could have negative clinical implications. In these cases the restriction above mentioned is proposed.

For PTV, the planning of treatments with AXB would improve the coverage of target volumes, especially in lung and head and neck locations.

Key words: Tolerance Dose, Acuros, AAA, calculation algorithms comparison.

* Correspondencia
iconles@saludcastillayleon.es

Introducción

Para el correcto tratamiento de tumores mediante radioterapia es necesaria una elevada exactitud en el cálculo de la dosis absorbida en el Planning Target Volume (PTV). De igual manera y para prevenir complicaciones y efectos deterministas relevantes, es conveniente esa misma exactitud en el cálculo de la dosis absorbida por los órganos de riesgo.

El uso de campos pequeños requeridos para IMRT y VMAT, unido a la presencia de cavidades de aire, lleva a una pérdida de equilibrio electrónico lateral cerca de la interfaz aire-tejido. Esto ocurre cuando el rango lateral de los electrones secundarios es mayor que el ancho del campo.

Muchos algoritmos implementados en los sistemas de planificación comerciales no tratan con la suficiente exactitud este transporte lateral de electrones cerca de la fronteras aire-tejido (el Anisotropic Analytical Algorithm o AAA es uno de ellos) lo que lleva a una sobreestimación de dosis absorbida calculada en esas regiones y a errores significativos en la región de acumulación.^{1,2} Estas situaciones las encontramos en las planificaciones de lesiones pulmonares (entre otras), cuando el PTV está rodeado o incluye una región de muy baja densidad.

En el año 2010 se implementó un nuevo algoritmo de cálculo llamado Acuros XB (AXB), en el sistema de planificación Eclipse™ (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). Este algoritmo resuelve la ecuación de transporte de Boltzmann,^{3,4} que describe el comportamiento macroscópico de las partículas (fotones, electrones, neutrones...) en su viaje e interacción a través de la materia. AXB tiene en cuenta directamente los efectos de las heterogeneidades presentes en los pacientes y calcula dosis absorbida en medio, aunque puede expresar la dosis absorbida en agua, como tradicionalmente se ha hecho, mediante la aplicación de los correspondientes cocientes de poderes de frenado agua-medio.

Varios autores han constatado la superioridad en el cálculo de AXB frente al AAA,⁵⁻⁷ presentando resultados comparables a los que ofrecen los algoritmos basados en métodos Monte Carlo. Otra potencial ventaja es la reducción en los tiempos de cálculo computacional en las planificaciones de VMAT, cuando se calcula con AXB frente a AAA, ya señalado por varios autores.^{8,9}

Tras la reciente adquisición de la licencia AXB por parte de nuestro centro y, en vista de todas las ventajas anteriormente expuestas, decidimos implantarlo en nuestro servicio sustituyendo al AAA. Sin embargo, antes de dar el paso convenía estudiar su posible impacto dosimétrico, desde un punto de vista estrictamente clínico.

Por un lado, los límites de dosis de tolerancia para órganos de riesgo (OAR) que manejamos actualmente han sido derivados a partir de estudios realizados,

probablemente, con algoritmos tipo A o tipo B^{8,10-12} (es decir, tipo pencil beam o tipo collapsed cone), que por lo que ya se ha visto, no son lo suficientemente exactos en ciertas anatomías del paciente. Además, los resultados obtenidos en dosis absorbidas para las demás situaciones, pueden ser diferentes. A pesar de ello, y mientras no se haga una revisión a gran escala para modificar las dosis de tolerancia, deberemos ceñirnos a ellas al usar el nuevo algoritmo adoptado. Por otro lado, conviene estudiar además las posibles modificaciones en la cobertura de los PTV que pudieran afectar al control local de la enfermedad.^{8,10,13}

Existen algunos estudios que muestran las diferencias dosimétricas existentes entre los algoritmos AAA y AXB,^{8,10} pero sólo reflejan diferencias en las dosis medias, pudiendo quedar camufladas las diferencias entre los valores de dosis mínimas y máximas. Otros tienen tamaños muestrales pequeños,⁹ que no parecen suficientes como para inferir resultados fiables. Un trabajo muy interesante es de Jackson M. Zifodya,¹³ con comparaciones similares a las realizadas por nosotros, pero obteniendo resultados ligeramente diferentes para algunos OAR y PTV.

El objetivo de este trabajo es evaluar las diferencias entre las dosis absorbidas calculadas con AAA y AXB y valorar, si al planificar con AXB debemos ser más exigentes en la cobertura del PTV, o más conservadores en las tolerancias de algún OAR en particular, para garantizar que se sigan cumpliendo los criterios establecidos con respecto al cálculo tradicional con el algoritmo AAA y asegurar así, una transición segura desde las planificaciones AAA a las planificaciones AXB. Para lograr esto, calculamos, mediante inferencia estadística y en aquellas situaciones que sean necesarios, márgenes de seguridad con los que restringir los diferentes parámetros del histograma dosis-volumen (HDV) usados en la evaluación de los OAR, en tres localizaciones terapéuticas.

Este estudio pretende ayudar a los Servicios de Radiofísica a visualizar posibles problemáticas al realizar el cambio de algoritmo que se menciona y proponer un método para asumir dicho cambio de manera segura, hasta que se realice la revisión de dosis limitantes para OAR en tratamientos calculados con algoritmos tipo Monte Carlo e informadas como dosis absorbida en medio y/o dosis absorbida en agua.

Por último, conscientes de la controversia suscitada entre si es mejor informar con dosis absorbida en agua o dosis absorbida en medio¹³⁻¹⁶ también creemos que debemos considerar esta variable en nuestro estudio.

Material y métodos

El estudio se realizó seleccionando pacientes de tres localizaciones diferentes (pulmón, próstata y cabeza y cuello, en adelante, ORL) que fueron planificados con

la técnica VMAT para ser tratados en un acelerador Truebeam® (Varian Medical Systems) con un sistema de colimación multilámina (MLC) Millennium 120.

En la localización de próstata se tomó una muestra de 15 pacientes, planificados con fotones de 10 MV y dosis de prescripción entre 63 Gy y 70,2 Gy. Los órganos de riesgo considerados fueron: vejiga, recto, cabezas femorales (C. Femorales) y bulbo peneano.

Para los tratamientos de ORL se tomó también una muestra de 15 pacientes, planificados con fotones de 6 MV y dosis de prescripción entre 60 Gy y 70 Gy. Los órganos de riesgo considerados fueron: el tiroides, las parótidas como volumen suma de la parótida derecha y la izquierda menos el PTV (parótidas), la médula sin margen (Médula), la médula con un margen de 0,5 cm (PRV_0.5) y la médula con un margen de 1 cm (PRV_1), la mandíbula y el tronco encefálico.

Por último, para tratamiento de pulmón se tomaron 13 pacientes planificados con fotones de 8 MV y 4 pacientes calculados con fotones de 10 MV. Las dosis prescritas estaban en el rango de 52 a 70 Gy. Los órganos de riesgo considerados fueron: el esófago, la médula (sin margen), el PRV de médula con un margen de 1 cm (PRV_1) y la suma de ambos pulmones excluyendo el PTV (Pulmones-PTV).

Todos habían sido optimizados con el algoritmo Photon Optimizer (PO), versión 13.6.23 (Varian Medical Systems) y calculados para su tratamiento con el algoritmo AAA (versión 13.6.23), implementado en el planificador Eclipse v13.6 (Varian Medical Systems), matriz de cálculo $2 \times 2 \times 2$ mm y corrección de heterogeneidades, cumpliendo, además, los criterios de tolerancia establecidos para los órganos de riesgo y criterio ICRU Report 83¹⁷ en la cobertura del PTV.

Recordamos que el algoritmo usado por el optimizador (PO) es distinto e independiente del algoritmo de cálculo utilizado después de optimizar para obtener la dosis absorbida final (AAA o AXB).

Los planes de tratamiento se recalcularon con el algoritmo AXB dosis medio (AXB_m) y AXB dosis agua (AXB_a), con la misma matriz de cálculo y sin modificar las UM de los planes, ni el movimiento del MLC calculado para el AAA (es decir, sin optimizar de nuevo). Por lo que para cada paciente contamos con tres planes: El original AAA, y los recalculados AXB_m y AXB_a.

En todos los pacientes y sus planes, tomamos una serie de datos relevantes del HDV, que mostraban la cobertura y homogeneidad de los PTV y algunos límites usados normalmente para los diferentes OAR propios de cada localización.

Los valores $D_{95\%}$, D_{media} , $D_{2\%}$, $D_{5\%}$ y D_{max} de los PTV fueron normalizados a la dosis de prescripción del plan. El $V_{95\%}$ se expresó en porcentaje del volumen total de PTV.

Los valores de dosis (D_x) de los HDV de los OAR fueron normalizados al correspondiente valor obtenido

mediante el cálculo AAA. De esta forma se eliminó la dependencia con las diferentes dosis prescritas entre cada plan de cada paciente y, sobre todo, la dependencia con los diferentes tamaños de PTV y órganos de riesgo y sus diferentes posiciones relativas para cada paciente. Los valores de volúmenes cubiertos por una isodosis (V_x) no se normalizaron a los valores obtenidos para AAA.

Para cada valor de interés tomado del HDV, normalizado según se ha descrito, calculamos la diferencia entre el valor obtenido con el algoritmo AAA (referencia) y los otros dos algoritmos, es decir, $P_{AAA} - P_{AXB_a}$ y $P_{AAA} - P_{AXB_m}$. Aunque resultaba redundante, se ha presentado $P_{AXB_m} - P_{AXB_a}$, para visualizar más fácilmente las posibles diferencias entre ambos modos de informar la dosis absorbida. Nuestras variables estadísticas fueron, por tanto, o bien diferencias de dosis o de volúmenes, obtenidos en ciertos puntos del DVH con los distintos algoritmos.

Para el tratamiento estadístico de los datos, primero se comprobó que la elección del tamaño de la muestra era adecuada. Mediante una distribución T-Student calculamos la probabilidad de que la media muestral para cada variable difiriera de la media poblacional en más de un 1%. Si este valor era pequeño, nos indicaba que el tamaño de nuestra muestra era suficiente para extrapolar resultados a nuestra población. Además comprobamos que las variables estadísticas evaluadas seguían una distribución normal, mediante un test Chi² y una confianza del 95%.

También realizamos un test de hipótesis nula con un nivel de confianza de 95%, asumiendo que la media poblacional de cada variable era igual a 0, es decir, no había diferencia significativa entre los algoritmos. En los parámetros del HDV para los que se rechazó la hipótesis nula, la media poblacional era distinta de cero y si existían diferencias significativas estadísticamente hablando. Para los p-valores mayores que 0.2 se aceptó la hipótesis nula. Para los que se encontraban entre 0.05 y 0.2 estaba dudoso el rechazo de la hipótesis nula.

Finalmente, en los casos necesarios, se propuso un margen de seguridad para restringir los criterios de tolerancia de los órganos de riesgo y que deberemos aplicar cuando realicemos planificaciones con AXB. Este margen se calculó como la suma de la diferencia media más 3 veces la desviación típica de la media (DM), con lo que podremos asumir que el 99% de los resultados poblacionales estarán contenidos dentro de ese margen. Este valor se da en porcentaje y servirá para restringir el valor de tolerancia para el OAR en cuestión.

Para mostrar un ejemplo y reforzar nuestras conclusiones, se realizó una planificación con AXB_m de un paciente de pulmón, con PTV en zona de mediastino y zona de baja densidad (o aérea), usando los márgenes

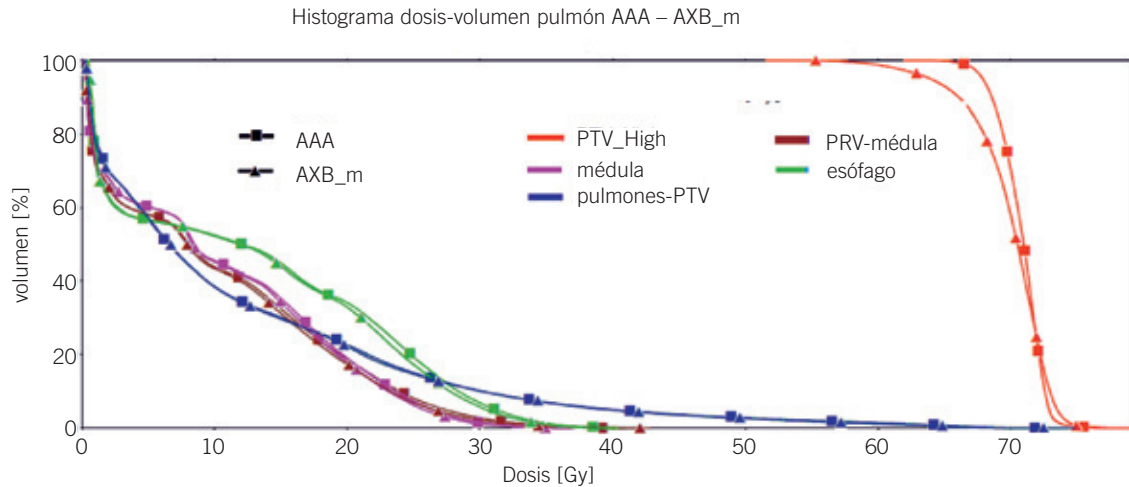


Fig. 1. Histograma de un paciente tipo de la patología de pulmón y cómo se modifican sus curvas al calcular de nuevo el plan AAA con AXB_m.

calculados para los órganos de riesgo de esta patología. Una vez satisfechos los criterios de cobertura del PTV y los límites de dosis de los OAR, se realizó una copia del plan y se recalculó con AAA para mostrar las diferencias encontradas.

Resultados

Presentamos los resultados en tablas divididas por patologías: véanse las tablas 1a, 1b y 1c para la localización de pulmón; tablas 2a, 2b y 2c para la localización de próstata; y las tablas 3a, 3b y 3c para la localización de ORL. La Media [%] es el valor medio de las diferencias de valores del HDV normalizados, según se establece en el apartado material y métodos, y calculados con cada tipo de algoritmo. DM es la desviación típica de la media.

El Margen [%] es un margen de seguridad que aplicaremos a las dosis o volúmenes de tolerancia de cada órgano a la hora de evaluar la planificación realizada con AXB.

La fig. 1 muestra el histograma dosis volumen de un paciente particular de la patología de pulmón, planificado con AAA y recalculado mediante AXB_m.

La fig. 2 y la ilustración fig. 3 muestran el histograma y las isodosis del mismo paciente de la patología de pulmón de la fig. 1, pero planificado con AXB_m, usando los criterios de tolerancia restringidos por los márgenes propuestos para los OAR y recalculado con AAA.

Análisis y discusión

Se comprueba que la muestra de pacientes tomados es suficiente para la mayoría de los casos. Esto es así,

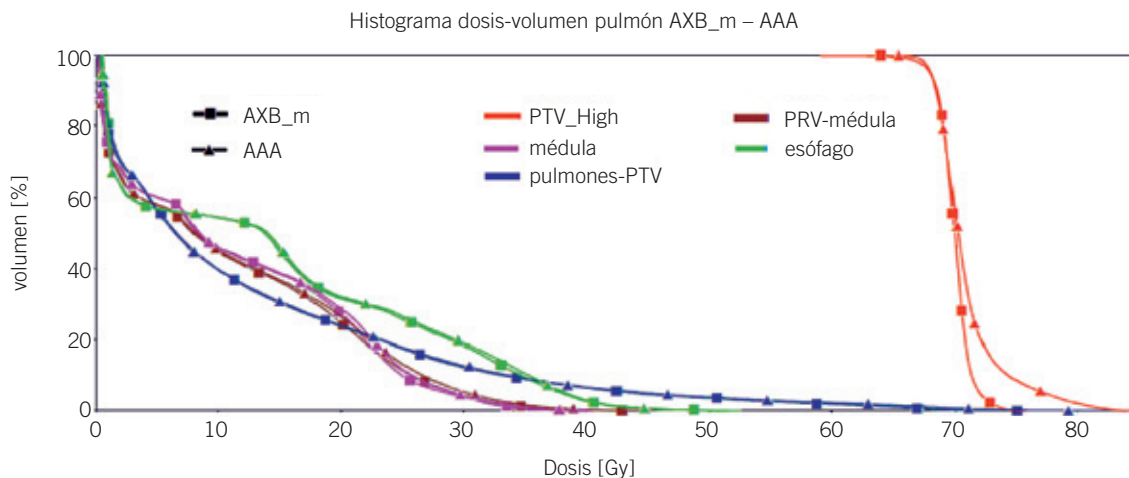


Fig. 2. Histograma del mismo paciente que en la fig. 1, resultado de planificar con AXB_m y cómo se modifican sus curvas al calcular de nuevo el plan con AAA.

Tablas 1a, 1b y 1c. Diferencias de dosis absorbidas o porcentajes de volúmenes, normalizados según se describe en el apartado material y métodos, para los parámetros del HDV estudiados en la patología de pulmón, planificados con AAA y recalculados con AXB. Para los p-valor mayores que 0.2 se acepta la hipótesis nula. Para los p-valor entre 0.02 y 0.2 está dudoso el rechazo de hipótesis nula.

| PTV | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--------------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|
| P _{AAA} - P _{AXBm} | | V _{95%} | D _{95%} | D _{media} | D _{5%} | D _{2%} | D _{max} | |
| | Media [%] | 4.31 | 2.15 | 0.56 | -0.42 | -0.63 | -1.91 | |
| | DM | 0.74 | 0.33 | 0.19 | 0.21 | 0.23 | 0.26 | |
| | p-valor | < 0.001 | < 0.001 | 0.008 | 0.064 | 0.013 | < 0.001 | |
| | Pulmones-PTV | | | Médula | PRV_1 | Esófago | | |
| | | D _{media} | V ₂₀ | V ₃₀ | D _{max medl} | D _{max PRV} | D _{media} | V ₅₀ |
| | Media [%] | 0.530 | -0.040 | 0.041 | 1.08 | 1.37 | 2.14 | 0.55 |
| | DM | 0.17 | 0.11 | 0.04 | 0.19 | 0.28 | 0.16 | 0.17 |
| | p-valor | 0.021 | 0.716 | 0.274 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | 0.002 |
| | Margen [%] | 1.0 | 0.0 | 0.0 | 1.6 | 2.2 | 2.6 | 1.1 |

| PTV | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--------------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|
| P _{AAA} - P _{AXBa} | | V _{95%} | D _{95%} | D _{media} | D _{5%} | D _{2%} | D _{max} | |
| | Media [%] | 3.89 | 1.89 | 0.27 | -0.55 | -0.76 | -2.75 | |
| | DM | 0.78 | 0.34 | 0.13 | 0.15 | 0.17 | 0.58 | |
| | p-valor | < 0.001 | < 0.001 | 0.0493 | 0.0018 | < 0.001 | < 0.001 | |
| | Pulmones-PTV | | | Médula | PRV_1 | Esófago | | |
| | | D _{media} | V ₂₀ | V ₃₀ | D _{max medl} | D _{max PRV} | D _{media} | V ₅₀ |
| | Media [%] | 0.770 | 0.010 | 0.108 | -0.50 | -0.97 | 1.30 | 0.26 |
| | DM | 0.16 | 0.10 | 0.06 | 0.18 | 0.39 | 0.15 | 0.08 |
| | p-valor | 0.001 | 0.922 | 0.059 | 0.0233 | 0.0392 | < 0.001 | 0.003 |
| | Margen [%] | 1.3 | 0.0 | 0.0 | n/a | n/a | 1.8 | 0.5 |

| PTV | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|
| P _{AXBm} - P _{AXBa} | | V _{95%} | D _{95%} | D _{media} | D _{5%} | D _{2%} | D _{max} | |
| | Media [%] | -0.43 | -0.26 | -0.29 | -0.13 | -0.13 | -0.85 | |
| | DM | 0.34 | 0.14 | 0.13 | 0.19 | 0.21 | 0.57 | |
| | p-valor | 0.026 | 0.087 | 0.042 | 0.493 | 0.540 | 0.158 | |
| | Pulmones-PTV | | | Médula | PRV_1 | Esófago | | |
| | | D _{media} | V ₂₀ | V ₃₀ | D _{max medl} | D _{max PRV} | D _{media} | V ₅₀ |
| | Media [%] | 0.240 | 0.050 | 0.067 | -1.59 | -2.34 | -0.84 | -0.32 |
| | DM | 0.11 | 0.043 | 0.034 | 0.16 | 0.46 | 0.07 | 0.09 |
| | p-valor | 0.051 | 0.252 | 0.058 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | 0.001 |

Tablas 2a, 2b y 2c. Diferencias de dosis absorbidas o porcentajes de volúmenes, normalizados según se describe en el apartado material y métodos, para los parámetros del HDV estudiados en la patología de próstata, planificados con AAA y recalculados con AXB. Para los p-valor mayores que 0.2 se acepta la hipótesis nula. Para los p-valor entre 0.02 y 0.2 está dudoso el rechazo de hipótesis nula.

| | | PTV | | | | | | |
|--------------------------------------|---------------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------|------------------|----------------------|------------------|
| | | V _{95%} | D _{95%} | D _{media} | D _{5%} | D _{2%} | D _{max} | |
| P _{AAA} - P _{AXBm} | Media [%] | 0.61 | 0.78 | 0.72 | 0.31 | 0.10 | -0.95 | |
| | DM | 0.22 | 0.07 | 0.04 | 0.07 | 0.07 | 0.16 | |
| | p-valor | 0.016 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | 0.167 | < 0.001 | |
| | Recto | | | | | | C. Femorales | |
| | | D _{media} | V ₃₀ | V ₄₀ | V ₆₀ | D _{max} | D _{max} | |
| | Media [%] | 2.02 | 1.88 | 0.70 | 0.39 | 0.34 | 2.14 | |
| | DM | 0.09 | 0.29 | 0.11 | 0.06 | 0.16 | 0.16 | |
| | p-valor | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | 0.049 | < 0.001 | |
| | Margen [%] | 2.3 | 2.7 | 1.0 | 0.6 | 0.8 | 2.6 | |
| | Vejiga | | | | | | Bulbo peneano | |
| | | D _{media} | V ₃₀ | V ₄₀ | V ₆₀ | D _{max} | D _{media} | D _{max} |
| | Media [%] | 2.18 | 0.84 | 0.53 | 0.26 | -0.27 | 2.05 | 1.74 |
| | DM | 0.21 | 0.14 | 0.12 | 0.05 | 0.17 | 0.46 | 0.43 |
| | p-valor | < 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.000 | 0.125 | < 0.001 | 0.001 |
| | Margen [%] | 2.8 | 1.2 | 0.9 | 0.4 | n/a | 3.4 | 3.0 |

| | | PTV | | | | | | |
|--------------------------------------|---------------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------|------------------|----------------------|------------------|
| | | V _{95%} | D _{95%} | D _{media} | D _{5%} | D _{2%} | D _{max} | |
| P _{AAA} - P _{AXBa} | Media [%] | 0.15 | -0.20 | -0.51 | -0.99 | -1.27 | -4.22 | |
| | DM | 0.08 | 0.11 | 0.09 | 0.08 | 0.09 | 0.65 | |
| | p-valor | 0.072 | 0.089 | 0.0001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | |
| | Recto | | | | | | C. Femorales | |
| | | D _{media} | V ₃₀ | V ₄₀ | V ₆₀ | D _{max} | D _{max} | |
| | Media [%] | 1.06 | 1.26 | 0.28 | -0.12 | -0.77 | -1.86 | |
| | DM | 0.13 | 0.22 | 0.09 | 0.09 | 0.14 | 0.22 | |
| | p-valor | < 0.001 | < 0.001 | 0.007 | 0.204 | < 0.001 | < 0.001 | |
| | Margen [%] | 1.5 | 1.9 | 0.6 | n/a | n/a | n/a | |
| | Vejiga | | | | | | Bulbo peneano | |
| | | D _{media} | V ₃₀ | V ₄₀ | V ₆₀ | D _{max} | D _{media} | D _{max} |
| | Media [%] | 1.03 | 0.45 | 0.20 | -0.04 | -1.29 | 0.59 | 0.25 |
| | DM | 0.13 | 0.09 | 0.13 | 0.02 | 0.18 | 0.45 | 0.43 |
| | p-valor | < 0.001 | 0.003 | 0.048 | 0.095 | < 0.001 | 0.201 | 0.556 |
| | Margen [%] | 1.4 | 0.7 | 0.6 | 0.0 | n/a | 1.9 | 1.5 |

| PTV | | | | | | | |
|-----------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------|------------------|--------------------|------------------|
| | V _{95%} | D _{95%} | D _{media} | D _{5%} | D _{2%} | D _{max} | |
| Media [%] | -0.46 | -0.98 | -1.22 | -1.30 | -1.37 | -3.27 | |
| DM | 0.15 | 0.08 | 0.07 | 0.08 | 0.09 | 0.58 | |
| p-valor | 0.0085 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | |
| Recto | | | | | | C. Femorales | |
| | D _{media} | V ₃₀ | V ₄₀ | V ₆₀ | D _{max} | D _{max} | |
| Media [%] | -0.96 | -0.62 | -0.42 | -0.51 | -1.11 | -3.49 | |
| DM | 0.11 | 0.14 | 0.06 | 0.05 | 0.22 | 0.24 | |
| p-valor | < 0.001 | 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | |
| Vejiga | | | | | | Bulbo peneano | |
| | D _{media} | V ₃₀ | V ₄₀ | V ₆₀ | D _{max} | D _{media} | D _{max} |
| Media [%] | -1.15 | -0.39 | -0.33 | -0.30 | -1.02 | -1.46 | -1.49 |
| DM | 0.08 | 0.06 | 0.03 | 0.05 | 0.12 | 0.03 | 0.04 |
| p-valor | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

salvo para ORL en las variables Dmax del PTV y Dmax en mandíbula, y para el pulmón en el V_{95%} del PTV, para los que deberíamos tomar muestras considerablemente mayores, debido a la dispersión en esas variables.

Para lograr el objetivo mencionado en la introducción, se deben identificar las posibles situaciones de riesgo que puedan aparecer si se decide planificar los pacientes con AXB. Estas ocurren en los órganos de riesgo cuando las dosis calculadas con AAA son mayores que las calculadas con AXB (ya sea AXB_m o AXB_a).

Se calculan restricciones adicionales (márgenes de seguridad) a los criterios de tolerancia para aquellos órganos y parámetros del HDV para los que se rechace la hipótesis nula, o cuando, aún aceptándose, la dis-

persión de los valores para el parámetro del HDV tenga relevancia.

Analizamos los resultados por patologías.

Pulmón (tabla 1a, 1b y 1c)

Para el caso de la suma de pulmones menos PTV, el margen para la dosis media representa valores muy pequeños de dosis absorbida y en la mayoría de los casos no será clínicamente relevante, por lo que, aparentemente, el cambio a AXB no presenta riesgo para el pulmón como OAR.

En el caso de la médula y el PRV de médula, sólo debemos considerar un margen de seguridad cuando planifiquemos con AXB_m, ya que el cálculo con

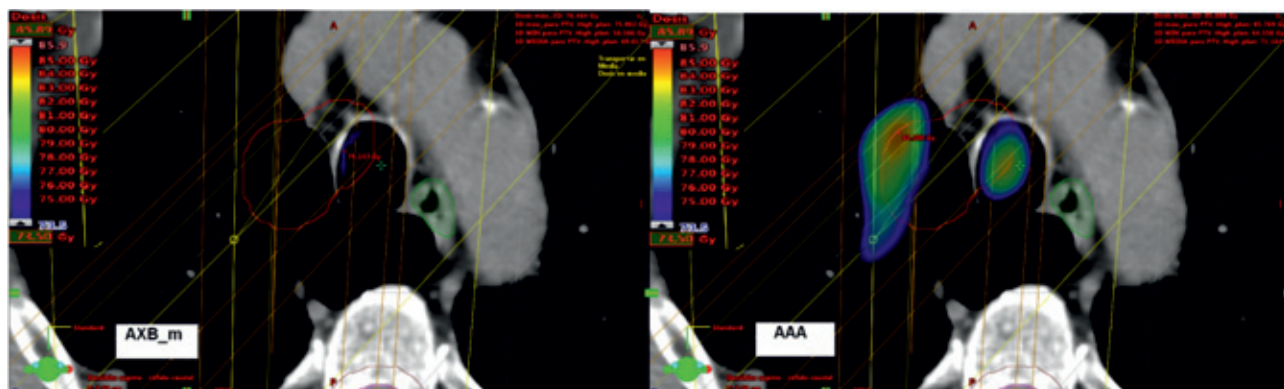


Fig. 3. Distribución de dosis en un paciente con patología de pulmón, planificado con AXB_m y calculado el plan de nuevo con AAA, donde se muestran las isodosis mayores que el 105% de la dosis prescrita (70 Gy) hasta el 122%. Las isodosis se corresponden con el HDV de la fig. 2.

Tablas 3a, 3b y 3c. Diferencias de dosis absorbidas o porcentajes de volúmenes, normalizados según se describe en el apartado material y métodos, para los parámetros del HDV estudiados en la patología de ORL, planificados con AAA y recalculados con AXB. Para los p-valor mayores que 0.2 se acepta la hipótesis nula. Para los p-valor entre 0.02 y 0.2 está dudoso el rechazo de hipótesis nula.

| | | PTV | | | | | | | | |
|--------------------------------------|------------|------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|
| | | V _{95%} | D _{95%} | D _{media} | D _{5%} | D _{2%} | D _{max} | | | |
| P _{AAA} - P _{AXBm} | Media [%] | 3.03 | 2.52 | 1.63 | 1.00 | 0.84 | -0.32 | | | |
| | DM | 0.40 | 0.30 | 0.06 | 0.11 | 0.12 | 0.35 | | | |
| | p-valor | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | 0.367 | | | |
| | | Médula | PRV_0.5 | PRV_1 | Parótidas | | Mandíbula | Tronco | Tiroides | |
| | | D _{max} | D _{max} | D _{max} | D _{media} | D _{max} | D _{max} | D _{max} | D _{media} | D _{max} |
| | Media [%] | 1.68 | 2.58 | 2.39 | 2.42 | 1.77 | 2.11 | 2.25 | 2.78 | 1.78 |
| | DM | 0.17 | 0.24 | 0.19 | 0.14 | 0.35 | 0.24 | 0.39 | 0.36 | 0.37 |
| | p-valor | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | 0.003 |
| | Margen [%] | 2.2 | 3.3 | 2.9 | 2.8 | 2.8 | 2.8 | 3.4 | 3.8 | 2.9 |

| | | PTV | | | | | | | | |
|--------------------------------------|------------|------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|
| | | V _{95%} | D _{95%} | D _{media} | D _{5%} | D _{2%} | D _{max} | | | |
| P _{AAA} - P _{AXBa} | Media [%] | 0.26 | 0.23 | 0.05 | -0.51 | -0.85 | -3.21 | | | |
| | DM | 0.21 | 0.14 | 0.10 | 0.18 | 0.25 | 0.43 | | | |
| | p-valor | 0.219 | 0.134 | 0.601 | 0.014 | 0.004 | < 0.001 | | | |
| | | Médula | PRV_0.5 | PRV_1 | Parótidas | | Mandíbula | Tronco | Tiroides | |
| | | D _{max} | D _{max} | D _{max} | D _{media} | D _{max} | D _{max} | D _{max} | D _{media} | D _{max} |
| | Media [%] | 0.02 | -3.85 | -3.05 | 1.43 | 0.83 | -4.00 | 0.02 | 0.86 | -0.10 |
| | DM | 0.20 | 0.41 | 0.43 | 0.16 | 0.29 | 0.72 | 0.53 | 0.42 | 0.31 |
| | p-valor | 0.914 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | 0.011 | < 0.001 | 0.966 | 0.086 | 0.758 |
| | Margen [%] | 0.6 | n/a | n/a | 1.9 | 1.7 | n/a | 1.6 | 2.1 | 0.8 |

| | | PTV | | | | | | | | |
|---------------------------------------|-----------|------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|
| | | V _{95%} | D _{95%} | D _{media} | D _{5%} | D _{2%} | D _{max} | | | |
| P _{AXBm} - P _{AXBa} | Media [%] | -2.76 | -2.30 | -1.58 | -1.50 | -1.69 | -2.88 | | | |
| | DM | 0.34 | 0.26 | 0.07 | 0.12 | 0.19 | 0.47 | | | |
| | p-valor | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | | | |
| | | Médula | PRV_0.5 | PRV_1 | Parótidas | | Mandíbula | Tronco | Tiroides | |
| | | D _{max} | D _{max} | D _{max} | D _{media} | D _{max} | D _{max} | D _{max} | D _{media} | D _{max} |
| | Media [%] | -1.66 | -6.43 | -5.45 | -0.99 | -0.94 | -6.11 | -2.31 | -1.92 | -1.88 |
| | DM | 0.09 | 0.46 | 0.40 | 0.09 | 0.17 | 0.81 | 0.62 | 0.11 | 0.13 |
| | p-valor | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

AXB_a ofrece valores de D_{max} superiores a los del AAA, especialmente en el PRV de médula. Esto es debido a la inclusión del hueso vertebral dentro de la estructura, ya que la razón de poderes de frenado agua-hueso es de 1.09-1.15 en hueso cortical, lo que implica valores superiores al cálculo con AXB_m, tal y como se indica en otros estudios.^{5,15,18}

En el PTV se observa como sistemáticamente los parámetros $V_{95\%}$ y $D_{95\%}$ calculados con AAA son mayores que cuando se calculan con AXB, con valores que pueden llegar al 10% de la dosis prescrita en PTV con mucha zona aérea, ejemplo observado en la fig. 1 para AXB_m. Estos valores están en concordancia, por otra parte, con algunas publicaciones^{1,6,9} que indicaban como los algoritmos AAA sobreestiman las dosis absorbidas en zonas aéreas. En valores de dosis máxima en PTV ($D_{2\%}$ y D_{max}), se aprecia el efecto contrario. Las dosis absorbidas máximas en el PTV son mayores en los planes calculados con AXB con respecto al AAA.

Estas consideraciones indican que el cálculo con AXB implica una optimización más exigente en cuanto a cobertura y homogeneidad del PTV, tal y como se aprecia en la fig. 2, si persiguiésemos seguir cumpliendo los criterios ICRU tradicionales de cobertura del PTV. Esto podría suponer beneficios sobre el control local de la enfermedad y reducción de recaídas.⁸ Dicho de otro modo, para conseguir valores aceptables usando AXB, deberemos forzar al optimizador para que aumente la fluencia sobre las zonas de baja densidad. Ahora bien, este incremento de fluencia repercute directamente en el aumento de unidades de monitor, un 32% en el ejemplo de la fig. 2, lo que podría explicar la aparición de máximos no deseados al recalcular con AAA (122%, véanse las fig. 2 y fig. 3). Este hecho, a priori inesperado, es muy dependiente de la anatomía del paciente y no siempre ocurre; pero podría ser importante si los máximos afectaran a alguna estructura relevante que condujera a rechazar la planificación. También se observa en la fig. 2 como las curvas de dosis absorbidas para los órganos de riesgo no difieren con los distintos algoritmos.

Próstata (tabla 2a, 2b y 2c)

En la localización de próstata se presentan menores heterogeneidades en las densidades de los tejidos involucrados que en el caso del pulmón. Esto hace que los cálculos con los distintos algoritmos sean más similares para el PTV. Según los datos de la tabla 2a, la planificación con AXB_m implicaría aumentar ligeramente la cobertura del PTV, lo que podría incrementar a su vez las dosis máximas al recalcularlo con AAA. También hemos apreciado que la diferencia en la D_{max} para el cálculo con AXB_a con respecto al AAA y a AXB_m se debe a la inclusión de zonas óseas (sínfisis del pubis) dentro del PTV.

Para el recto y la vejiga, los márgenes que tendríamos que aplicar son más altos para las dosis medias y los criterios de dosis bajas que para los parámetros de dosis altas.

Para las cabezas femorales sólo es necesario considerar márgenes de seguridad para el cálculo con AXB_m, ya que como venimos diciendo, se confirma que el cálculo con AXB_a ofrece valores más elevados de dosis absorbida en hueso que con AAA.

Aunque se acepte la hipótesis nula para el bulbo peneano en el cálculo con AXB_a, la dispersión de valores compatible con resultados de dosis absorbidas mayores con AAA que con AXB_a, nos lleva a calcular el margen de seguridad para asegurarnos su cumplimiento en todas las circunstancias.

ORL (tabla 3a, 3b y 3c)

En los PTV de esta localización encontramos habitualmente regiones de aire y hueso. También es común que los PTV estén próximos a la superficie del paciente y, por tanto, tengan una parte en la zona de build up de los haces, donde el algoritmo AAA no calcula con la suficiente exactitud.

El algoritmo AAA ofrece mejores valores de cobertura para el PTV, encontrando una diferencia significativa cuando lo comparamos con AXB_m, debido a las regiones de aire incluidas en el PTV. Esto implicará tomar ciertas decisiones en cuanto a cómo tratar estas regiones, cuando planifiquemos con AXB_m, tal y como se discutió en la localización de pulmón.

La comparación de AAA con AXB_a en el PTV, presenta las mayores discrepancias en las zonas óseas, donde el cálculo de AXB_a ofrece valores de dosis absorbidas mayores, por los motivos ya descritos en la patología de pulmón para el PRV de médula. Esto se refleja en las diferencias estadísticamente significativas encontradas en los parámetros $D_{2\%}$ y $D_{5\%}$.

Como en el caso del bulbo peneano para la localización de próstata, calculamos márgenes de seguridad para médula, tronco y tiroides, en la comparación entre AAA y AXB_a, a pesar de la aceptación de la hipótesis nula.

Es reseñable destacar las evidentes diferencias que existen en los valores de dosis máximas, en zonas que incluyen hueso, cuando se compara con AXB_a, como ocurre en el PRV de médula a 0.5 cm y 1 cm y en la mandíbula.

Conclusiones

En la mayor parte de los casos, los resultados obtenidos con AAA difieren de los obtenidos con AXB para un mismo plan. El algoritmo AXB es más exacto en los cálculos que el AAA, por lo que una buena optimización con AXB implicará una mejor cobertura y homogenei-

dad real en los PTV. Sin embargo, el cálculo con AXB podría tener consecuencias no deseables en cuanto a criterios de tolerancia tradicionalmente aceptados y obtenidos a partir de cálculos con algoritmos tipo A y B; es decir, una planificación realizada con AXB y recalculada con AAA podría no ser clínicamente aceptable atendiendo a dichos criterios. Es por ello que decidimos ser más exigentes, estableciendo una restricción adicional a los criterios de tolerancia para OAR obtenida a partir de un margen calculado estadísticamente en los casos en los que ha sido necesario. La aplicación de dichos márgenes y su validación en la práctica clínica será objeto de un futuro estudio.

Por otro lado, la aparición de máximos inesperados en zonas de aire y/o tejido cercanas o dentro del PTV al recalcular con AAA, refuerzan la idea de ser cautos al cambiar de algoritmo.

Por último, y a la luz de los resultados obtenidos, creemos, junto con otros autores,⁷ que es prioritaria una revisión pormenorizada de los criterios de tolerancia a nivel de sociedades u organizaciones científicas para las planificaciones realizadas con algoritmos de exactitud tipo Monte Carlo, que dé lugar a un consenso aceptado internacionalmente. Así mismo, creemos necesario especificar, en el informe dosimétrico, el algoritmo empleado para calcular la dosis absorbida. Hasta que esto ocurra, consideramos que conviene ser prudentes a la hora de planificar con AXB y podría ser necesario, en algún caso, recalcular nuestros planes con AAA para confirmar su aprobación.

Bibliografía

1. Van Esch A, Tillikainen L, Pyykkonen J, Tenhunen M, Helminen H, Siljamäki S et al. Testing of analytical anisotropic algorithm for photon dose calculation. *Med Phys* 2006; 4(11):130-48.
2. Aarup LR, Nahum AE, Zacharitou C, Juhler-Nøttrup T, Knöös T, Nyström H et al. The effect of different lung densities on the accuracy of various radiotherapy dose calculation methods: implications for tumour average. *Radiother Oncol* 2009;91(3):405-14.
3. Vassilier ON, Wareing TA, McGhee J, Failla G, Salehpour MR, Mourtada F. Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams. *Phys Med Biol* 2010;55(3):581-98.
4. Varian Medical Systems. Eclipse Photon and Electron Algorithms 13.6 Reference Guide. Palo Alto USA: 2015. Documento P1008611-002-B, Cap 6.
5. Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Cozzi L. Dosimetric evaluation of Acuros XB Advanced dose calculation algorithm in heterogeneous media. *Radiat Oncol* 2011;6:82.
6. Bush K, Gagne IM, Zavgorodni S, Ansbacher W, Beckham W. Dosimetric validation of Acuros XB with Monte Carlo methods for photon dose calculations. *Med Phys* 2011; 38(4):2208-21.
7. Han T, Mikell JK, Salehpour M, Mourtada F. Dosimetric comparison of Acuros XB deterministic radiation transport method with Monte Carlo and model-based convolution methods in heterogeneous media. *Med Phys* 2011; 38(5):2651-64.
8. Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Cozzi L. Critical appraisal of Acuros XB and Anisotropic Analytic Algorithm Dose Calculation in Advanced Non-Small-Cell lung Cancer Treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):1587-92.
9. Han T, Followill D, Mikell J, Repchak R, Molineu A, Howell R et al. Dosimetric impact of Acuros XB deterministic radiation transport algorithm for heterogeneous dose calculation in lung cancer. *Med Phys* 2013;40(5):051710-1.
10. Padmanaban S, Warren S, Walsh A, Partridge M, Hawkins MA. Comparison of Acuros (AXB) and Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) for dose calculation in treatment of oesophageal cancer: effects on modelling tumour control probability. *Radiat Oncol* 2014;9:286.
11. Han T, Mikell JK, Salehpour M, Mourtada F. Dosimetric comparison of Acuros XB deterministic radiation transport method with Monte Carlo and model-based convolution methods in heterogeneous media. *Med Phys* 2011; 38(5):2651-64.
12. Knöös T, Wieslander E, Cozzi L, Brink C, Fogliata A, Albers D, Nyström H, Lassen S. Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Physics in Medicine and Biology* 2006;51:5785-807.
13. Zifodya JM, Challens CH, Hsieh WL. From AAA to Acuros XB- clinical implications of selecting either Acuros XB dose-to-water or dose-to-medium. *Australas Phys Eng Sci Med* 2016;39(2):431-9.
14. Rana S, Pokharel S. Dose-to-medium vs. dose-to-water: Dosimetric evaluation of dose reporting modes in Acuros XB for prostate, lung and breast cancer. *Int J Cancer Ther Oncol* 2014;2(4):020421.
15. Ma CM, Li J. Dose specification for radiation therapy: dose to water or dose to medium?. *Phys Med Biol* 2011; 56(10):3073-89.
16. Mampuya WA, Nakamura M, Hirose Y, Kitsuda K, Ishigaki T, Mizowaki T et al. Difference in dose-volumetric data between the analytical anisotropic algorithm, the dose-to-medium, and the dose-to-water reporting modes of the Acuros XB for lung stereotactic body radiation therapy. *J App Clin Med Phys* 2016;17(5):341-7.
17. ICRU: Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). ICRU Report 83, J. ICRU, Volume 10(1). Oxford University Press, Oxford, UK (2010).
18. Walters BR, Kramer R, Kawrakow I. Dose to medium versus dose to water as an estimator of dose to sensitive skeletal tissue. *Phys Med Biol* 2010;55(16):4535-54.

