

Caracterización de la distribución de incertidumbres geométricas aleatorias para un grupo de pacientes en radioterapia

Characterization of geometrical random uncertainty distribution for a group of patients in radiotherapy

C Muñoz Montplet*, D Jurado Bruggeman

Servei de Física Mèdica i Protecció Radiològica. Institut Català d'Oncologia-Girona.

Fecha de Recepción: 11/03/2010 - Fecha de Aceptación: 27/07/2010

Las incertidumbres geométricas aleatorias en radioterapia suelen caracterizarse mediante un único valor para cada grupo de pacientes. Proponemos un nuevo enfoque basado en una caracterización estadísticamente precisa de la distribución de estas incertidumbres, reduciendo así el riesgo de obtener resultados potencialmente inseguros en los márgenes CTV-PTV o en la selección de protocolos de corrección.

Palabras clave: Incertidumbres geométricas, protocolos de corrección, radioterapia guiada por la imagen, simulación Montecarlo.

Geometrical random uncertainty in radiotherapy is usually characterized by a unique value in each group of patients. We propose a novel approach based on a statistically accurate characterization of the uncertainty distribution, thus reducing the risk of obtaining potentially unsafe results in CTV-PTV margins or in the selection of correction protocols.

Key words: Geometrical uncertainty, correction protocols, image guided radiotherapy, Montecarlo simulation.

Introducción

El objetivo de la radioterapia es impartir la dosis prescrita de la forma más exacta posible para conseguir la eliminación de las células tumorales dentro del *Clinical Target Volume* (CTV) preservando los órganos de riesgo vecinos. Para alcanzar dicho objetivo, es necesario establecer un margen alrededor del CTV para tener en cuenta las incertidumbres geométricas durante el tratamiento radioterápico, asegurando así que la distribución de dosis absorbida planificada es la que realmente se administra al volumen blanco para la mayoría de pacientes¹. El volumen resultante de esta expansión es el *Planning Target Volume* (PTV), a partir del cual se definen y conforman los campos de tratamiento.

Las incertidumbres geométricas se pueden clasificar en sistemáticas o aleatorias^{2,3}. Diversos autores han propuesto expresiones para obtener el margen CTV-PTV⁴⁻⁷ para cada grupo de pacientes (misma patología, inmovilización, posicionamiento, técnica de tratamiento, sistema de imagen, etc.). En todas ellas se

evidencia que las desviaciones sistemáticas conducen a subdosificaciones mayores del CTV que las desviaciones aleatorias⁸. En este sentido, si se aplica un protocolo de corrección basado en imagen para minimizar las incertidumbres sistemáticas para un grupo de pacientes, se pueden reducir significativamente los márgenes CTV-PTV, reduciendo por lo tanto la irradiación de tejido sano.

Los protocolos de corrección se dividen en *on-line*⁹⁻¹⁴ y *off-line*¹⁵⁻²⁶. Los protocolos *on-line* miden y corrigen los errores antes del tratamiento diario, mientras que los protocolos *off-line* basan sus correcciones en estimaciones estadísticas que se obtienen de medidas realizadas durante las primeras fracciones del tratamiento. Así pues, los protocolos *on-line* son capaces de aplicar correcciones tanto sobre las contribuciones aleatorias como sobre las sistemáticas, mientras que los protocolos *off-line* solo permiten realizarlas sobre la contribución sistemática. En la práctica clínica, los protocolos *off-line* son los utilizados con mayor frecuencia, debido fundamentalmente a que los protocolos *on-line* implican una mayor

* Correspondencia
Email: cmunoz@iconcologia.net

carga de trabajo, y que las desviaciones sistemáticas tienen un impacto mayor en los márgenes a aplicar. Para seleccionar la opción más eficiente, a menudo se simula el efecto de los protocolos de corrección *off-line* mediante técnicas Montecarlo^{15,23}.

Tanto en la determinación del margen CTV-PTV como para llevar a cabo estas simulaciones, es necesario caracterizar la distribución de incertidumbres geométricas del grupo. Mientras que la componente sistemática suele ajustarse a una distribución gaussiana, la componente aleatoria suele considerarse igual para todos los pacientes. En aquellos grupos de pacientes con gran variabilidad en dicha componente aleatoria, esta simplificación puede llevar a imprecisiones en los resultados. En este trabajo, proponemos un nuevo enfoque para caracterizar de forma precisa la distribución de incertidumbres aleatorias.

Base teórica

En primer lugar presentamos la definición de las incertidumbres geométricas que se encuentra normalmente en la literatura^{2,3}. Para un paciente i , el error 1D a lo largo de uno de los ejes principales para la fracción f se define como el desplazamiento medido en dicho eje entre la imagen de referencia y la adquirida en la sesión (*on board*): $\varepsilon_{f,i}$. Así pues, la incertidumbre sistemática individual para el paciente i se estima como: $S_i = (\varepsilon_{1,i} + \dots + \varepsilon_{f,i} + \dots + \varepsilon_{F_i,i}) / F_i$, donde F_i es el número de fracciones en las que se ha adquirido imagen para el paciente i . Para un grupo de pacientes, μ es el promedio de las desviaciones medias S_i . La incertidumbre sistemática Σ se define como la desviación estándar de la distribución de valores S_i . La incertidumbre aleatoria individual σ_i se define como la desviación estándar de la distribución de valores $\varepsilon_{f,i}$. Para un grupo de P pacientes, la incertidumbre aleatoria viene dada por la ecuación:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{P} \sum_{i=1}^P \sigma_i^2} \quad (1)$$

El valor de Σ tiende a sobreestimarse debido a la presencia de incertidumbres aleatorias en un número limitado de fracciones empleadas por paciente. De Boer et al. proponen una corrección para obtener un estimador sin sesgo de la varianza²³:

$$\Sigma_{\text{nosesgado}} = \sqrt{\Sigma^2 - \frac{1}{P} \sum_{i=1}^P \frac{\sigma_i^2}{F_i}} \quad (2)$$

Estas definiciones pueden aplicarse independientemente a cada dimensión si no existe correlación entre ellas, como normalmente se asume.

Nuevo enfoque

Se introducen ahora herramientas estadísticas más complejas para caracterizar la distribución de incertidumbres aleatorias²⁷ en lugar de considerar el valor único determinado por la ecuación (1).

Para el paciente i , la desviación estándar muestral 1D s_i proporcionada por la ecuación (3) se puede obtener a partir de un número F_i de medidas:

$$s_i = \sqrt{\frac{1}{F_i - 1} \cdot \sum_{f=1}^{F_i} (\varepsilon_{f,i} - S_i)^2} \quad (3)$$

Para F_i muestras tomadas de una población con una distribución normal (correspondiente a las incertidumbres aleatorias del paciente), la siguiente ecuación describe la distribución de s_i medida:

$$h_{F_i}(s_i) = 2 \cdot \frac{\left(\frac{F_i}{2 \cdot \sigma_i^2}\right)^{\frac{F_i-1}{2}}}{\Gamma\left(\frac{1}{2} \cdot (F_i - 1)\right)} \cdot e^{-\frac{(F_i-1) \cdot s_i^2}{2 \cdot \sigma_i^2}} \cdot \left(s_i \cdot \sqrt{\frac{F_i-1}{F_i}}\right)^{F_i-2} \quad (4)$$

donde $\Gamma(z)$ es una función gamma y σ_i^2 es la varianza subyacente.

A pesar de que s_i^2 es un estimador sin sesgo de σ_i^2 , s_i subestima σ_i debido a que la raíz cuadrada es una función no lineal. Sin embargo, aplicando la ecuación (5) se proporciona un estimador sin sesgo de σ_i , donde se ha mantenido la nomenclatura que se emplea en control de calidad estadístico para $c_{4,i}$ ²⁸, que se trata de una constante que depende del tamaño de la muestra F_i .

$$\sigma_i = \frac{s_i}{c_{4,i}}, \text{ donde } c_{4,i} = \sqrt{\frac{2}{F_i - 1}} \cdot \frac{\Gamma\left(\frac{F_i}{2}\right)}{\Gamma\left(\frac{F_i - 1}{2}\right)} \quad (5)$$

En la fig. 1 se muestra la influencia de este factor en función de F , que en el caso que nos ocupa corresponde al número de fracciones con imagen. Se puede observar que para valores pequeños de F (3-5), típicamente empleados en la parte inicial de los protocolos *off-line*, la corrección varía entre un 11% y un 6%.

Sea ahora $g(s)$ la distribución "real" de las incertidumbres aleatorias a lo largo de uno de los ejes principales para un grupo de pacientes. Si el valor

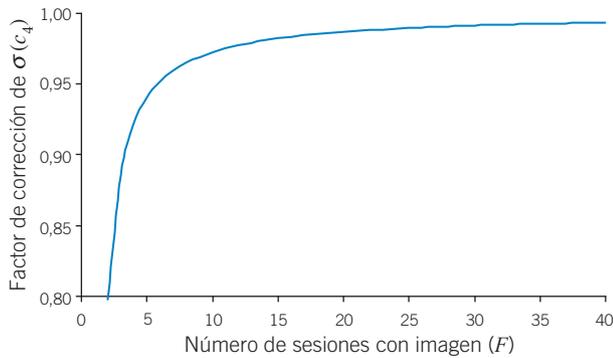


Fig. 1. Dependencia del factor de corrección de la desviación estándar (c_4) con el tamaño de la muestra F (número de fracciones con imagen).

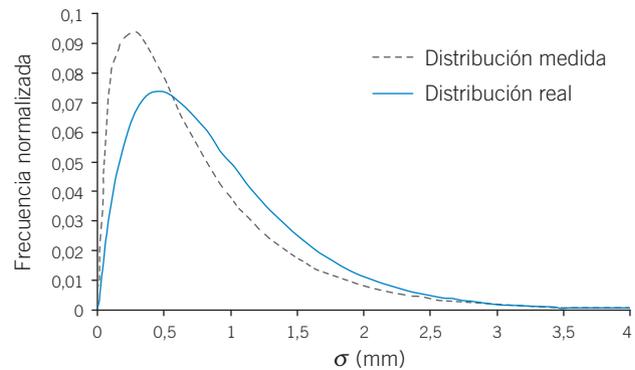


Fig. 2. Ejemplo de distribuciones medida y “real” de las incertidumbres aleatorias para $F=4$.

de F_i es igual para todos los pacientes, es decir F , la distribución medida $g^{med}(s)$ es la convolución de $h_F(s)$ y $g(s)$:

$$g^{med}(s) = h_F(s) * g(s) \tag{6}$$

Dado que $g^{med}(s)$ y $h_F(s)$ son datos conocidos, el problema se reduce a obtener la distribución $g(s)$ subyacente.

Implementación práctica

Para obtener una solución analítica de la ecuación (6), deberíamos caracterizar la distribución $g^{med}(s)$ mediante alguna función, lo que introduciría una incertidumbre añadida. Por este motivo, junto con la mayor facilidad de implementación en los programas de cálculo, para aislar la distribución “real” es preferible convertir $g^{med}(s)$, $g(s)$ y $h_F(s)$ en funciones matriciales empleando un número finito de intervalos. Así podemos transformar la ecuación (6) en la ecuación.

$$G^{med} = H_F G \tag{7}$$

y encontrar G se convierte en solucionar un sistema de ecuaciones lineales.

La fig. 2 ejemplifica la diferencia entre la distribución de incertidumbres aleatorias medida y la “real”, correspondiente a la dirección medio-lateral en un grupo de pacientes de cáncer de recto de nuestro centro. El valor correspondiente al número de fracciones en las que se adquiere imagen para determinar cada s_i según el protocolo de corrección aplicado es $F=4$. Ambas distribuciones han sido normalizadas de forma que el área bajo la curva es 1.

Como se enunciaba en la introducción, la caracterización de las incertidumbres aleatorias mediante un único valor es una simplificación de la situación real ejemplificada por la fig. 2., en la que podemos observar que debido

a la asimetría positiva que presenta la distribución, existe un número considerable de pacientes con valores de σ muy superiores al promedio. Además la distribución medida subestima la real, por lo que es necesario obtener esta última utilizando la metodología propuesta.

En lo referente a simulaciones Montecarlo de protocolos de corrección *off-line*, el uso directo de la distribución medida, si bien es más preciso que el empleo del valor único propuesto por la ecuación (1), podría conducir a una elección inapropiada de los parámetros del protocolo seleccionado e, incluso, a la selección de protocolos no óptimos. Suele ser útil ajustar la distribución “real” obtenida a una función analítica para su implementación en dichas simulaciones. Según nuestra experiencia, una elección adecuada suele ser una distribución gamma con escala θ y forma k . La bondad del ajuste debe verificarse en cada caso mediante pruebas (p.e. Kolmogorov-Smirnov o Anderson-Darling). En este nuevo enfoque, el valor medio de la distribución gamma $k \cdot \theta$ es el equivalente sin sesgo al valor obtenido mediante la ecuación (1) en el enfoque tradicional.

Por lo que se refiere a las expresiones para obtener el margen CTV-PTV, debería verificarse cuidadosamente cuál es la influencia de tener en cuenta este refinamiento en cada caso.

Conclusiones

Es frecuente tomar un único valor para caracterizar las incertidumbres aleatorias en cada grupo de pacientes (misma patología, inmovilización, posicionamiento, técnica de tratamiento, sistema de imagen, etc.), tanto en las expresiones para obtener el margen CTV-PTV como en las simulaciones Montecarlo empleadas para evaluar el efecto de los protocolos de corrección basados en imagen. Un enfoque más preciso consiste en caracterizar la distribución de valores de las incertidumbres aleatorias.

Debido a que la distribución basada en medidas directas subestima las incertidumbres “reales” subyacentes, se propone un método para estimar de forma más precisa desde un punto de vista estadístico esta distribución, reduciendo así el riesgo de obtener resultados potencialmente no válidos que lleven a subdosificaciones del CTV. Además se proponen herramientas para la implementación práctica de este enfoque.

Bibliografía

1. International Commission on Radiation Units and Measurement. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (supplement to ICRU 50) *ICRU Report 62*. Bethesda, MD: ICRU; 1999.
2. Bijhold J, Lebesque JV, Hart AM, Vijlbrief RE. Maximizing set-up accuracy using portal images as applied to a conformal boost technique for prostate cancer. *Radiother Oncol* 1992;24:216-71.
3. Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. *Radiother Oncol* 2001;28:105-20.
4. McKenzie AL, van Herk M, Mijnheer B. The width of margins in radiotherapy treatment plans. *Phys Med Biol* 2000;45:3331-42.
5. Stroom JC, de Boer HCJ, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:905-19.
6. Antolak JA, Rosen II. Planning target volumes for radiotherapy: How much margin is needed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1165-70.
7. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1121-35.
8. Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:52-64.
9. De Neve W, Vandenheuvel F, Debeukeleer M, Coghe M, Thon L, Deroover P, et al. Routine clinical online portal imaging followed by immediate field adjustment using a tele-controlled patient couch. *Radiother Oncol* 1992;24:45-54.
10. Ezz A, Munro P, Porter AT, Battista J, Jaffray D, Fenster A, et al. Daily monitoring and correction of radiation-field placement using a video-based portal imaging system-a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:159-65.
11. Gildersleve J, Dearnaley DP, Evans PM, Law M, Rawlings C, Swindell W. A randomized trial of patient repositioning during radiotherapy using a megavoltage imaging system. *Radiother Oncol* 1994;31:161-8.
12. Van de Steene J, Van den Heuvel F, Bel A, Verellen D, De Mey J, Noppen M, et al. Electronic portal imaging with on-line correction of setup error in thoracic irradiation: clinical evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:967-76.
13. Stroom JC, Olofsen-van Acht MJJ, Quint S, Seven M, de Hoog M, Creutzberg CL, et al. On-line set-up corrections during radiotherapy of patients with gynecologic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:499-506.
14. Pisani L, Lockman D, Jaffray D, Yan D, Martinez A, Wong J. Setup error in radiotherapy: on line correction using electronic kilovoltage and megavoltage radiographs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:825-39.
15. Bel A, van Herk M, Bartelink H, Lebesque JC. A verification procedure to improve patient set-up accuracy using portal images. *Radiother Oncol* 1993;29:253-60.
16. Bel A, Vos PH, Rodrigus PTR, Creutzberg CL, Visser AG, Stroom JC, et al. High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an offline patient setup verification procedure using portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:321-32.
17. Remeijer P, Geerlof E, Ploeger L, Gilhuis K, van Herk M, Lebesque JV. 3-D portal image analysis in clinical practice: an evaluation of 2-D and 3-D analysis techniques as applied to 30 prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1281-90.
18. de Boer HCJ, van Sörnsen de Koste JR, Creutzberg C, Visser AG, Levendag PC, Heijmen BJ. Electronic portal image assisted reduction of systematic set-up errors in head and neck irradiation. *Radiother Oncol* 2001;61:299-308.
19. Erridge SC, Seppenwoolde Y, Muller SH, van Herk M, De Jaeger K, Belderbos JSA, et al. Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2003;66:75-85.
20. Nederveen AJ, Dehnad H, van der Heide UA, van Moorselaar RJA, Hofman P, Lagendijk JJW. Comparison of megavoltage position verification for prostate irradiation based on bony anatomy and implanted fiducials. *Radiother Oncol* 2003;68:81-8.
21. van Lin ENJ, van der Vight L, Huizenga H, Kaanders JHAM, Visser AG. Set-up improvement in head and neck radiotherapy using a 3D off-line EPID-based correction protocol and a customised head and neck support. *Radiother Oncol* 2003;68:137-48.
22. Ploeger LS, Frenay M, Betgen A, de Bois JA, Gilhuis KGA, van Herk M. Application of video imaging for improvement of patient set-up. *Radiother Oncol* 2003;68:277-84.
23. De Boer HJC, Heijmen BJM. A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1350-65.
24. De Boer HJC, Heijmen BJM. A new approach to off-line setup corrections: combining safety with minimum workload. *Med Phys* 2002;29:1998-2012.
25. de Boer HJC, van Os MJ, Jansen PP, Heijmen BJM. Application of the No Action Level (NAL) protocol to correct for prostate motion based on electronic portal imaging of implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:969-83.
26. De Boer HJC, Heijmen BJM. eNAL: an extension of the NAL setup correction protocol for effective use of weekly follow-up measurements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:1586-95.
27. Weisstein, Eric W. “Standard Deviation Distribution.” *De MathWorld-A Wolfram Web Resource*. <http://mathworld.wolfram.com/StandardDeviationDistribution.html>
28. Montgomery DC, Runger GC. *Applied Statistics and Probability for Engineers*. 3rd Edition, Danvers, Ma: John Wiley and Sons. 2003.