TESIS CARRERA DE MAESTRÍA EN FISICA MÉDICA

DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN BLANCO DE PLANIFICACION EN TRATAMIENTOS DE RADIOTERAPIA ESTEROTACTICA CORPORAL CON RAPIDARC™

Sofía Georgina Sabadías
Maestrando

Edgardo Garrigó
Director

Miembros del jurado:

Mariana Casal **Sebastián Bianchini** **Guillermo Álvarez**

Diciembre 2018

Centro Médico Deán Funes

Instituto Balseiro
Universidad Nacional de Cuyo
Comisión Nacional de Energía Atómica
Argentina

Índice de abreviaturas.

CT	Tomografía Computada.
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada.
IGRT	Radioterapia guiada por imágenes.
CBCT	Tomografía computada de haz cónico.
RX	Rayos X.
GTV	Volumen tumoral macroscópico.
CTV	Volumen tumoral clínico.
PTV	Volumen tumoral de planificación.
ITV	Volumen tumoral interno.
IM	Margen interno.
SM	Margen de preparación.
RM	Resonancia magnética.
PET	Tomografía por emisión de positrones.
SBRT	Radioterapia estereotáctica corporal.

Índice de contenidos

Resumen..... 1

Abstract..... 2

Capítulo 1: Introducción 3

Sección 1. 1: El proceso de la radioterapia. 3

Sección 1. 2: Radioterapia Estereotáctica Corporal (SBRT). 6

Sección 1. 3: Definición de volúmenes para el tratamiento..... 10

Sección 1. 4: Problemática..... 12

Sección 1. 5: Objetivos 13

Capítulo 2: Determinación de errores geométricos y márgenes CTV-PTV 14

Sección 2. 1: Fuentes de incertidumbres geométricas. 14

Sección 2. 2: Errores sistemáticos..... 17

Sección 2. 3: El error aleatorio..... 18

Sección 2. 4: Impacto de errores sistemáticos y aleatorios en la distribución de dosis. 21

Sección 2. 5: Cálculo de márgenes PTV-CTV..... 23

Capítulo 3: Materiales y Métodos..... 27

Sección 3. 1: Medición de errores inter fracción. 31

Sección 3. 2: Medición de errores intra fracción. El caso particular de la próstata. 34

Sección 3. 3: Cálculo de márgenes a partir de errores sistemáticos y aleatorios. 37

Capítulo 4: Resultados y discusión..... 38

Sección 4. 1: Mediciones y cálculos errores residuales en fantoma. 38

Sección 4. 2: Mediciones y cálculos de errores intra fracción en pacientes cursando SBRT de próstata. 41

Sección 4. 3: Cálculo de márgenes. 46

Sección 4. 4: Contrastación bibliográfica. 47

Capítulo 5: Conclusiones 53

Anexo A: Márgenes en IMRT. 55

Bibliografía. 59

Resumen.

La radioterapia estereotáctica corporal es una técnica que emplea dosis ablativas, por lo tanto un alto grado de confianza en la exactitud en la entrega de dosis al blanco resulta elemental no solo para lograr el control tumoral sino también para minimizar la toxicidad en tejidos normales. El cómputo de la distribución de dosis en los volúmenes blanco se realiza durante la planificación para una situación estática. Sin embargo existen variaciones inter e intra fracción que deben ser evaluadas. La determinación de volúmenes de planificación para cada caso es un problema no trivial y de plena actualidad.

El presente trabajo propone aprovechar la tecnología del sistema de imágenes tridimensionales en línea, incorporada en el acelerador lineal para, a partir de las definiciones de volúmenes blanco aportada por Comisión Internacional de Unidades Radiológicas y la metodología de estimación de incertidumbres propuesta por The Royal College of Radiologists, evaluar errores sistemáticos y aleatorios presentes en el proceso radioterapéutico. Los errores medidos se emplean para calcular márgenes conformes a las incertidumbres inter e intra fracción observadas en el proceso radioterapéutico. Los márgenes obtenidos además se evalúan en función de la bibliografía para así poder determinar el PTV de modo más objetivo.

Como resultado de las mediciones realizadas, la definición de un margen CTV-PTV isotrópico de 3mm en los casos de cáncer de próstata tratados con SBRT, se considera apropiado para salvar las incertidumbres geométricas encontradas durante proceso radioterapéutico aquí estudiado.

Palabras clave: SBRT, margen interno, margen de preparación, PTV, errores sistemáticos, errores aleatorios.

Abstract

Body stereotactic radiotherapy is a technique that uses ablative doses, therefore a high degree of confidence in the accuracy of the dose delivered to the target is elementary not only to achieve tumour control but also to minimise toxicity in normal tissues. The count of the dose distribution in the target volumes is performed during the planning stage for a static situation. However, there are inter and intrafractional variations that must be evaluated. The assesment of planning volumes for each case is a non-trivial and highly topical problem.

The aim of this work is to take advantage of the three-dimensional imaging system, incorporated in the linear accelerator, in order to evaluate systematic and random errors in the radiotherapeutic process. Based on the definitions of target volumes, provided by the International Commission of Radiological Units, and the uncertainty estimation methodology, proposed by The Royal College of Radiologists. The measured errors are used to calculate appropriate margins for the inter and intrafractional uncertainties in the radiotherapeutic process. The margins obtained are also evaluated on the basis of the literature in order to determine the PTV more objectively.

The incorporation of an isotropic margin of 3mm in cases of prostate cancer with SBRT seems to be sufficient to overcome the geometric uncertainties associated with the radiotherapeutic process.

Keywords: SBRT, internal margin, preparation margin, PTV, systematic errors, random errors.

Capítulo 1: Introducción

La radioterapia oncológica es un procedimiento médico en el que se emplean radiaciones ionizantes para tratar enfermedades neoplásicas. Las técnicas de teleterapia o radioterapia externa son aquellas en las que la entrega dosis al tejido tumoral se produce a partir de la incidencia de haces de radiación provenientes de una fuente ubicada a cierta distancia de la zona a tratar.

Idealmente la radioterapia oncológica debe lograr la eliminación de toda célula neoplásica clonogénica sin dañar células normales circundantes. Sin embargo, tal objetivo es difícil de alcanzar debido a que el efecto letal de la radiación es poco selectivo ya que el haz de radiación debe atravesar tejido normal para alcanzar lesiones tumorales, las cuales a menudo son profundas.

Sección 1.1: El proceso de la radioterapia.

Llamaremos “proceso de la radioterapia” al conjunto de procedimientos que se desarrollan desde la prescripción de la terapia por el radio oncólogo hasta la finalización del tratamiento. Este proceso comienza con la adquisición de datos imagenológicos. Esta información permite conocer la localización y extensión no solo de las lesiones que serán el blanco de la terapia sino también de los tejidos sanos a proteger en el transcurso de la misma.

La tomografía computada (CT) es el método usualmente empleado para la adquisición de imágenes de referencia. Esta aporta información tridimensional de la densidad de los tejidos a partir de la reconstrucción de un número limitado de cortes. Dichos cortes corresponden a imágenes individuales obtenidos a partir de la interacción de rayos X (RX) con el cuerpo del paciente. Para lograr una

reconstrucción tridimensional precisa se debe entonces adquirir imágenes planares con una distancia suficientemente pequeña entre cada corte. Dependiendo de la extensión del tumor y los tejidos contemplados en la planificación, el espesor de corte puede variar entre 1 - 10mm. [1]

La información obtenida de imágenes de simulación es empleada para la planificación, cálculos dosimétricos y ejecución del plan de tratamiento, por lo que resulta de gran importancia que su adquisición sea realizada con una calidad adecuada y que el posicionamiento seleccionado sea reproducible durante el resto del proceso de tratamiento. Para tal fin el paciente es ubicado en el equipo de imágenes usando los elementos de soporte e inmovilización indicados para cada técnica y localización de la lesión a tratar.

Finalizada la adquisición y con la ayuda de luces láser laterales y medial (dispuestos de igual manera que en el búnker de tratamiento), se realizan marcas o tatuajes en la piel. Con estas marcas no solo se especifica la ubicación del isocentro si no también permiten definir un sistema de coordenadas de referencia del equipo de imágenes. (Figura 1.1) Además estas señalizaciones son las que permiten alinear al paciente durante todo el proceso radioterapéutico, por lo que idealmente se realizan sobre reparos anatómicos poco móviles y lo más cercanos posibles a la lesión a tratar.

Para la planificación del tratamiento es necesaria la reconstrucción tridimensional de las estructuras que serán el blanco de la radioterapia y de aquellas que deberán ser protegidas durante dicho proceso. En esta etapa con ayuda de un software de planificación deben delinearse las regiones de interés en cada uno de los cortes que conforman la CT. El software permite a partir de los bordes así definidos, establecer y optimizar márgenes de campos, ángulos del haz, y otros parámetros para luego visualizar la distribución de dosis tridimensional. Concluida la planificación del tratamiento se comienza con el proceso de tratamiento propiamente dicho.

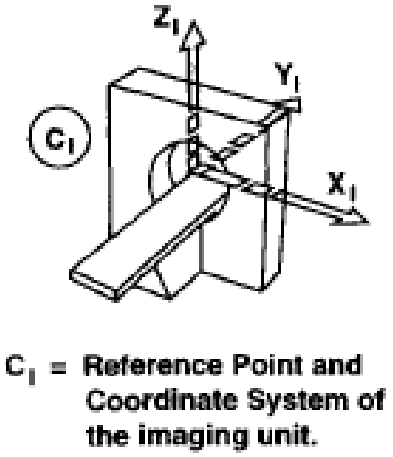

FIGURA 1.1: SISTEMA DE REFERENCIA RELATIVO AL EQUIPO DE IMÁGENES. (ICRU 62)

En el inicio del tratamiento el paciente es citado al búnker, allí se lo posiciona sobre la camilla de tratamiento empleando los elementos de inmovilización de igual manera que fueron utilizados durante la adquisición de imágenes. La preparación continúa con la alineación de los tatuajes haciendo uso de los láseres dispuestos en el bunker para ubicar el isocentro del equipo de tratamiento en coincidencia con el isocentro del equipo de imágenes. Luego la camilla es trasladada haciendo uso del sistema de coordenadas de referencia del equipo. Los desplazamientos se realizan en direcciones cráneo-caudal, latero-lateral, y antero-posterior, (ejes Y, X y Z respectivamente, observados en la Figura 1.2) para ubicar ahora el isocentro dentro del volumen blanco, acorde a las indicaciones resultantes del proceso de planificación.

Antes de comenzar con la entrega de dosis, se requiere en cada una de las fracciones del tratamiento una verificación geométrica del posicionamiento. El uso de imágenes en la sala de tratamiento permite adquirir información de la disposición de los tejidos justo antes del comienzo de cada sesión. A partir del corregistro de las imágenes de referencia con las adquiridas en búnker, pueden observarse y corregirse variaciones en el posicionamiento del paciente. Luego de

efectuarse las rectificaciones necesarias en el posicionamiento se procede a la entrega de dosis programada para cada sesión.

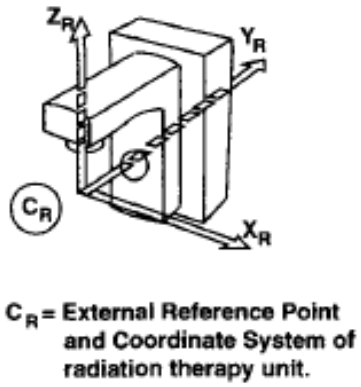

FIGURA 1.2: SISTEMA COORDENADO DE REFERENCIA DEL EQUIPO DE TRATAMIENTO (ICRU 62)

Sección 1.2: Radioterapia Estereotáctica Corporal (SBRT).

La radioterapia estereotáctica corporal (SBRT por sus siglas en inglés) es una técnica de teleterapia donde lesiones extracraneales son tratadas al entregar altas dosis de radiación (6Gy-30Gy) en un régimen hipofraccionado de una a cinco fracciones. [2] La SBRT emplea dosis ablativas requiriendo por lo tanto un alto grado de confianza en la conformación del haz en el blanco, no solo para lograr el control tumoral sino también para minimizar la toxicidad en tejidos normales.

Una característica importante del SBRT es el empleo de modernas técnicas complementarias, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la terapia de arco volumétrico modulado o los haces sin filtro aplanador. Estas en conjunto con la administración de radioterapia guiada por imágenes (IGRT) y algoritmos de cálculo de dosis que permiten ajustar la distribución de dosis con precisión milimétrica, permiten el empleo de dosis ablativas que se atenúan bruscamente

más allá del tumor, evitando que los tejidos normales sufran de efectos tóxicos. Las principales diferencias entre un tratamiento convencional de radioterapia y el empleo de la técnica de SBRT pueden apreciarse en la Tabla 1.1. [2][3]

Además de las características presentadas en la tabla, estos procedimientos presentan un mayor número de haces, frecuentemente en arreglos no coplanares, con poco o ningún margen para penumbra y con distribuciones de dosis inhomogéneas. Todas estas particularidades resultan en una distribución de dosis altamente conformada, típica de la técnica de SBRT. [3]

Característica	3D/IMRT	SBRT
Dosis por fracción	1.8-3 Gy	6-30 Gy
Cantidad de fracciones	10-30	1-5
Márgenes	Centímetros	Milímetros
Imágenes usadas para planificación	Tomografía computada	Tomografía Computada Resonancia Magnética PET- SPECT
Control de exactitud espacial	Aplicado moderadamente durante el monitoreo del posicionamiento	Aplicado estrictamente con inmovilización y monitoreo de posicionamiento a partir de imágenes.

TABLA 1.1: COMPARACIÓN DE LAS CARACTERPISTICAS TÍPICAS DE RADIOTERAPIA 3D/IMRT Y SBRT. ADAPTADO DE BENEDICT ET AL.: STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY: THE REPORT OF TG101. [2]

La planificación del tratamiento en SBRT se basa principalmente en información obtenida de imágenes de CT, pero información adicional puede ser aportada por la fusión de imágenes de resonancia magnética (RM) o tomografía por emisión de positrones (PET). Estos datos permiten una mayor precisión para la definición del contorno del paciente, de las densidades de las estructuras internas, y la localización y extensión de los volúmenes de interés. [1]

Los procedimientos de SBRT emplean una técnica isocéntrica para la entrega de la dosis terapéutica, es decir la distancia desde la fuente a la lesión se mantiene constante mientras el equipo gira en torno a su eje de rotación al emitir el haz de radiación [1]. Por lo tanto la precisión en la entrega de la dosis está relacionada con la certeza con la que se logre posicionar al paciente en la camilla de tratamiento. [2]

Frente a la necesidad de aumentar la precisión en el posicionamiento, en los inicios de la técnica, para evitar desplazamientos del paciente y variaciones en el posicionamiento, se utilizaba un aparato estereotáctico en cada uno de los pasos del proceso radioterapéutico [1]. Este aparato, también llamado marco estereotáctico, permite el posicionamiento e inmovilización del paciente no solo en la camilla de adquisición de imágenes sino también en la camilla de tratamiento. Además, estos contaban con marcadores radio opacos incorporados que facilitaban la definición de un sistema de referencia con tres ejes ortogonales solidarios al marco. Estos ejes pueden ser definidos como: anterior-posterior (en dirección vertical, VRT), supero-inferior (en dirección longitudinal, LONG) y latero-lateral (LAT) [3].

La inmovilización y el marco de referencia integrado permitieron el progreso de tratamientos que involucraban la entrega de altas dosis de manera precisa. Sin embargo, el posicionamiento del paciente sesión a sesión, alineado a partir del marco estereotáctico no asegura la adecuada localización del isocentro en el volumen a tratar debido a los cambios anatómicos del paciente.

El perfeccionamiento de las técnicas de imágenes permitió anexar a los equipos de tratamiento sistemas de imágenes, con el objetivo de obtener información de la posición del paciente en la camilla de tratamiento. El empleo de las imágenes así obtenidas dio lugar al desarrollo de la radioterapia guiada por imágenes (IGRT). Durante estos procedimientos se realiza una comparación entre la imagen de referencia (aquella utilizada para la planificación del tratamiento) con nuevas imágenes adquiridas en la camilla de tratamiento, antes o durante el

mismo, con el objeto de evaluar diferencias y realizar los correcciones necesarias para lograr el adecuado posicionamiento del paciente. [3]

La introducción de IGRT posibilito la corrección de errores de preparación antes de la irradiación, disminuyendo así la incertidumbre en la entrega de dosis. Sin embargo no todos los sistemas de imágenes proporcionan la información tridimensional necesaria para alcanzar la certeza necesaria en SBRT.

En el caso de las imágenes planares se visualiza fácilmente la anatomía ósea mientras que la distribución de los tejidos blandos puede ser difícil de comprobar teniendo que ser deducida algunas veces a partir de su correlación con reparos anatómicos. Asimismo no resultan evidentes los desplazamientos por torsión del cuerpo, curvaturas, expansiones o contracciones de tejidos blandos próximos a la región a tratar dificultando las correcciones de estos errores y obligando a definir un blanco de tratamiento de mayor magnitud atendiendo a estas posibles variaciones. [1]

En la CT de haz cónico (CBCT), las proyecciones planares se obtienen de múltiples direcciones, a partir de la interacción de RX provenientes de un generador de RX incorporado al gantry y detectados por un panel ubicado opuesto al generador. Las imágenes multidireccionales proporcionan información suficiente para reconstruir la anatomía del paciente en tres dimensiones empleando la técnica de retroproyección filtrada. Estos sistemas pueden ser implementados usando fuentes de RX de kilovoltage o bien a partir de la fuente terapéutica de megavoltage. [1]

Las ventajas del empleo de kV-CBCT consisten en la capacidad de producir imágenes volumétricas de buen contraste y alta definición espacial, además la adquisición de imágenes dentro de la sala de tratamiento y la posibilidad de realizar verificaciones posicionales y dosimétricas antes y durante el tratamiento. [1]

Sección 1.3: Definición de volúmenes para el tratamiento.

En un caso ideal la dosis entregada debiera ser igual a la distribución de dosis planificada, sin embargo en la práctica existen algunas condiciones que resultan en una diferencia entre la dosis planificada y la entregada. La precisión limitada en el modelado del haz, las limitaciones propias de los equipos de imágenes y tratamiento, el movimiento fisiológico de los órganos, las incertidumbres en el posicionamiento del paciente, el movimiento del paciente durante la sesión de radioterapia, constituyen algunas de las causas de estas diferencias. [3]

Estas variaciones entre el caso planificado y el caso real hacen necesarios la incorporación de márgenes y definición de volúmenes que considerando esta incertidumbre permitan asegurar la cobertura de la lesión protegiendo al mismo tiempo a los tejidos sanos circundantes. Ante esta necesidad La Comisión Internacional de Unidades de Radiación (ICRU) publicó recomendaciones contenidas en los Reportes 50 (1993) y 62 (1999). Estos contienen definiciones claras para permitir que los centros utilicen los mismos criterios para delinear el volumen tumoral a tratar y un conjunto de volúmenes auxiliares (Figura 1.3), que permitan una adecuada prescripción, registro y reporte de terapias con haces de fotones. [4][5]

El primer volumen a definir se corresponde con el *volumen tumoral macroscopico* (GTV), este contiene la "*localización y extensión del crecimiento tumoral visible. El GTV puede contener no solo el tumor primario si no también sitios metastásicos, casi siempre se corresponde con los sitios en los que el crecimiento tumoral presenta alta densidad de células malignas*". [4][5]

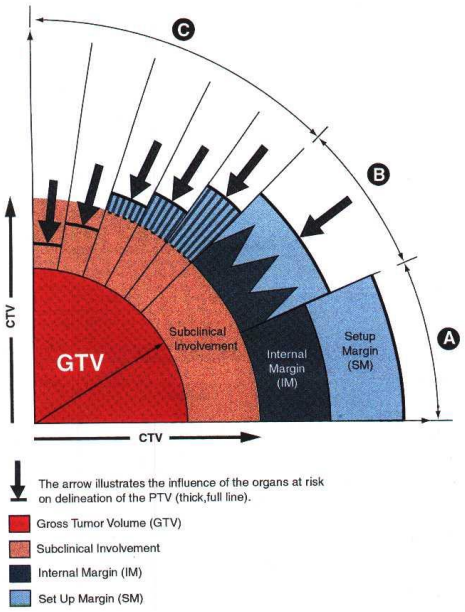

FIGURA 1.3: VOLUMENES TUMORALES Y MARGENES DEFINIDOS POR ICRU. IMAGEN TOMADA DE REPORTE 62. [5]

Luego el *volumen blanco clínico* (CTV) se determina de manera que "*contenga al GTV y/o la enfermedad maligna subclínica. Este volumen es el que debe ser tratado adecuadamente para alcanzar el objetivo de la radioterapia*". Tanto el CTV como el GTV son volúmenes puramente clínico-anatómicos. [4][5]

El cómputo de la distribución de dosis en los volúmenes blanco se realiza, durante la planificación, para una situación estática. Sin embargo en realidad existen variaciones e incertezas en la posición, tamaño, forma y orientaciones tanto en pacientes, en los tejidos en general y en los haces de radiación. Si estas posibles situaciones no son tenidas en cuenta y no se agrega ningún margen, algunos tejidos pueden resultar sub o sobre dosados.

Con el objeto de evitar una desviación significativa de la dosis prescripta se incorporan márgenes al CTV que tengan en cuenta las anteriores variaciones, tanto intra como inter fracción. Con lo cual se define el volumen blanco de planificación (PTV). Este volumen surge de la necesidad de incluir las variaciones

geométricas e incertezas relacionadas al posicionamiento del punto de referencia en un sistema coordenado. [4][5]

Compensando las variaciones anatomo-fisiológicas esperadas, junto a las variaciones en tamaño, forma y posición del CTV durante el proceso terapéutico se incorpora un margen interno (IM). Comúnmente se precisa de forma asimétrica y responde a las consecuencias de desplazamientos tisulares fisiológicos como: respiración, llenado de vejiga, llenado de intestinos, deglución, latido cardíaco, entre otros. El volumen blanco interno (ITV) es el volumen propuesto para representar la adición del IM al CTV. [5]

Ahora bien, para considerar la incerteza en el posicionamiento del paciente y la alineación de los haces terapéuticos se necesita de un margen de preparación (SM, del inglés set-up margin). Las incertezas que este margen toma en cuenta emergen de la consideración de varios factores tales como las variaciones en el posicionamiento del paciente, las incertezas mecánicas del equipo, los errores de trasferencia entre los equipos de imágenes y los equipos de tratamiento, y otros factores humanos. Por tanto el PTV es un concepto geométrico empleado para la planificación y se define a partir de las particularidades de la técnica empleada para asegurar que la dosis prescripta es realmente la entregada. [5]

Sección 1.4: Problemática

En el tratamiento de radioterapia contra el cáncer, el desafío clave es cómo lograr que el suministro de radiación al blanco se realice de manera precisa, minimizando, al mismo tiempo, los efectos adversos de esta en los tejidos normales de la región circundante. Un alto grado de confianza en la conformación del haz resulta en particular de suma importancia en SBRT, dadas las altas dosis con las que se trabaja en cada una de las fracciones. La verificación geométrica en cada fracción tiene implicancias esenciales para la SBRT, ya que la presencia de

errores (ya sean sistemáticos o aleatorios) cuando se trata de dosis ablativas podría provocar la recurrencia local del tumor y/o la lesión de tejidos sanos. [3]

Durante la radioterapia fraccionada, las variaciones en la posición del paciente y en la alineación de los haces ocurrirá tanto intra como inter fraccionalmente, debiéndose entonces incorporar un margen adecuado en la definición de CTV-PTV. Los errores presentes pueden ser sistemáticos o aleatorios. Los errores sistemáticos pueden resultar de la transferencia incorrecta de datos desde la planificación hasta la administración de la dosis, o la colocación incorrecta de dispositivos como compensadores, protectores, etc. Tales errores sistemáticos pueden corregirse luego de detectar la fuente de dicho error. Mientras que los errores aleatorios en la preparación pueden ser dependientes del operador, o resultar de cambios en la anatomía del paciente de un día a otro, haciéndolos difíciles de detectar y corregir. [3][4][5]

Sección 1.5: Objetivos

- Analizar y cuantificar errores aleatorios y sistemáticos en el posicionamiento o preparación para definir el margen inter fracción a incorporar en los tratamientos de SBRT.
- Definir un margen que responda al caso particular del desplazamiento intra fracción de la próstata.
- Definir un margen adecuado para la definición del PTV a partir de los márgenes inter e intra fracción determinados previamente.

Capítulo 2: Determinación de errores geométricos y márgenes CTV-PTV

Una forma de evaluar la incertidumbre del proceso radioterapéutico es la verificación geométrica. Esta verificación consiste en la evaluación de la exactitud geométrica durante la entrega de dosis. Tiene como objetivo comprobar que el tratamiento se encuentre dentro de los márgenes impuestos durante la etapa de planificación. El control se realiza comparando la geometría planeada en la imagen de referencia contra la geometría evidenciada por los sistemas de imágenes en la sala de tratamiento. [6]

Existen distintos modos de realizar la verificación geométrica, según el momento y el objetivo. Las verificaciones en línea son aquellas que comparan, las imágenes de referencia con las imágenes adquiridas en la sala, inmediatamente antes del inicio del tratamiento y permiten aplicar correcciones en el posicionamiento antes de comenzar con la entrega de dosis. La verificación fuera de línea en cambio, realiza la comparación tiempo después de la entrega de dosis y busca analizar la precisión geométrica entre la imagen de referencia y las correspondientes a dicha sesión. Existe también la posibilidad de realizar verificaciones intra-fracción donde se evalúa la exactitud de la entrega durante el curso de una fracción al comparar imágenes pre y post- tratamiento o con sistemas de imágenes 4D. [6] [7]

Sección 2.1: Fuentes de incertidumbres geométricas.

Para definir la magnitud del margen CTV-PTV cada departamento debe ser capaz de reconocer y cuantificar las incertezas que afectan a las diferentes etapas del proceso de la radioterapia. [3][7]

El Reporte 62 de ICRU presenta cuatro principales fuentes de incertidumbre que deben ser tenidas en cuenta para la definición de márgenes CTV-PTV: la variabilidad en el delineado del GTV (tanto intra como inter observador), los errores técnicos asociados a sistemas de imágenes y máquina de tratamiento, variaciones en el posicionamiento del paciente y el movimiento y deformación de órganos. [5][8]

Las incertidumbres involucradas en el proceso de delineado son variadas y pueden ser estudiadas de diferentes perspectivas. Una de ellas se corresponde con la variabilidad intra-observador: cuando a un único observador se le pide delinear el mismo volumen dos veces, el resultado obtenido no será el mismo. Otro caso es la variabilidad inter-observadores, que se presenta cuando una misma imagen es demarcada de manera diferente por observadores diferentes. Y por último, pueden existir distintas interpretaciones de un mismo caso cuando se emplean diferentes modalidades de imágenes para el proceso de delineado. [9]

La variabilidad en el delineado de los volúmenes blanco se presenta como la principal fuente de incertidumbre en el proceso radioterapéutico. Con el objetivo de disminuir esta variabilidad, la confección de protocolos departamentales para la delineación de volúmenes blanco resulta esencial. Estos documentos deben ser específicos para las diferentes patologías, indicando cómo construir el CTV, el tamaño de márgenes CTV-PTV y el método de definición de cada OAR. [7][9].

Existen también las llamadas incertidumbres técnicas, aquellas que involucran discrepancias asociadas a equipos de imágenes y tratamiento. Puede mencionarse entre estas, a las diferencias en la alineación de las luces laser entre la sala de CT y la sala del equipo de tratamiento, las incertezas en indicadores posicionales de la camilla CT o de la camilla de tratamiento, la resolución limitada de las imágenes de referencia, incerteza en la localización del isocentro, variaciones en indicadores de distancia fuente superficie, inexactitud del ángulo de colimadores y gantry, entre otros. La mayoría estas fuentes de error están

sujetas a estrictos controles de calidad rutinarios, razón por la cual generalmente se encuentran dentro de los límites establecidos.[6]

Además, diariamente aparecen sutiles diferencias entre la posición planeada y la posición lograda en la camilla de tratamiento dando origen a las incertidumbres en la preparación. El error de posicionamiento consiste en la diferencia entre la posición real y la esperada, normalmente se mide como el corrimiento en la posición del isocentro de la imagen en la sala de tratamiento con respecto a la de referencia. Las incertidumbres técnicas y las asociadas al proceso de preparación, son las que deben ser cuantificadas para la determinación del SM, tal como se explicó en el capítulo 1. [6]

El error de posicionamiento puede ser medido y descompuesto en las tres direcciones ortogonales (VRT, LONG y LAT), facilitando la conversión de los deslizamientos en vectores. Teniendo información no solo de la magnitud del error sino también de su dirección y sentido puede lograrse un análisis más rápido e intuitivo que permite aplicar las correcciones apropiadas.

La última clase de incertezas a mencionar son aquellas relacionadas con la posición y forma del blanco. Estas son originadas por los cambios de forma, tamaño y posición relativa del tumor y de los tejidos circundantes que suceden tanto entre el momento del delineado y la sesión de tratamiento. Estas variaciones son el resultado de regresión o crecimiento del tumor, por llenado o vaciado de órganos vecinos. [6][9]

Además de los errores que aparecen por cambios en posicionamiento de fracción a fracción, existen desplazamientos tisulares que ocurren durante el curso de una fracción dando lugar a variaciones en la posición de los volúmenes blanco. En particular los movimientos ocasionados por la respiración y por el peristaltismo deben ser tenidos en cuenta al momento de la planificación. [6][9]

Sección 2.2: Errores sistemáticos

La componente sistemática de cualquier error es aquella desviación que ocurre en la misma dirección y en similar magnitud en cada una de las fracciones que componen el plan de tratamiento. Los errores sistemáticos en radioterapia pueden ser introducidos al tratamiento durante la localización, la planificación o la entrega de la dosis. Cuando se consideran las incertezas geométricas, el término "error sistemático" puede hacer referencia a un paciente o a una población.

En el caso del error sistemático individual se trata de la media de los errores a lo largo del tratamiento, mientras que el sistemático grupal refiere a la dispersión de los errores sistemáticos individuales y se calcula como la desviación estándar de la distribución de los errores promedios en cada paciente individual. Usualmente se refiere a este con la letra griega sigma mayúscula (Σ).[6]

Para un paciente individual, el error individual promedio ($m_{individual}$), se calcula como la suma de los errores medidos en cada imagen (Δ_i) y dividido por el número de imágenes (n).

$$\mathrm{m} = \frac{\Delta_1 + \Delta_2 + \Delta_3 + \cdots + \Delta_n}{n} \tag{1}$$

El error promedio de una población (M_{pb}) es un indicador fuerte de la eficiencia de cualquier técnica de tratamiento y se calcula como el promedio de los errores individuales. Idealmente debiera ser cero, ya que si existe una desviación significativa puede indicar un error común subyacente a este grupo de pacientes y debiera ser investigado.

$$M_{pb} = \frac{m_1 + m_2 + m_3 + \cdots + m_n}{P} \tag{2}$$

El error sistemático para una población (Σ) se define como la dispersión de los errores individuales con respecto a la media poblacional. Se calcula sumando la diferencia entre la media poblacional y el error individual al cuadrado, dividido el número de pacientes menos uno.

$$\Sigma = \frac{(m_1 - M_{pb})^2 + (m_2 - M_{pb})^2 + (m_3 - M_{pb})^2 + \cdots + (m_n - M_{pb})^2}{(P - 1)} \tag{3}$$

Sección 2.3: El error aleatorio.

El componente aleatorio de cualquier error está constituido por aquellas desviaciones que presentan dirección y magnitud variable en cada fracción. Al considerar las incertezas geométricas, el error aleatorio puede referirse a un único paciente, el error aleatorio individual, o a un grupo de pacientes que presenten igual patología, técnica de tratamiento y sistemas de inmovilización y verificación, pudiendo en este caso calcular el error aleatorio poblacional. [6]

En el primer caso se calcula como la desviación estándar de los errores medidos a lo largo del tratamiento, mientras que el poblacional se calcula como la media de los errores aleatorios individuales y se refiere a este empleando la letra griega sigma minúscula (σ). Los errores aleatorios ocurren en el proceso de entrega de dosis, por lo que generalmente se encuentran asociados a errores en la ejecución diaria del tratamiento. Es por esta razón que están influenciados por los sistemas de inmovilización, características del paciente y los protocolos propios de cada centro.[6]

Para cada individuo el error aleatorio se calcula como la desviación estándar de los errores medidos en torno del error medio individual obtenido de Ec. 1. Se calcula como la suma de las diferencias al cuadrado entre la media del error de posicionamiento de cada imagen, dividido por el número de imágenes menos uno.

$$s = \sqrt{\frac{(\Delta_1 - m)^2 + (\Delta_2 - m)^2 + (\Delta_3 - m)^2 + \cdots + (\Delta_n - m)^2}{(n-1)}} \tag{4}$$

El error aleatorio poblacional se corresponde con la media de los errores aleatorios individuales. Esta ecuación asume que el número de imágenes adquiridas por pacientes es idéntico o semejante de manera que la diferencia en la cantidad afecte mínimamente en el resultado final.

$$\sigma = \frac{s_1 + s_2 + s_3 + \cdots + s_n}{P} \tag{5}$$

Además de la medición de errores de posicionamiento (o errores inter fracción), se deben realizar una evaluación de los errores por modificación de la posición de los tejidos durante la entrega de dosis (o errores intra fracción). Como las variaciones de tamaño y posición de tejidos inducen tanto errores sistemáticos como aleatorios, estos deben ser medidos y dicha información ser incluida en el cálculo de los márgenes. Para el cálculo de errores intra fracción se emplean las mismas directrices que para errores de posicionamiento, como indican las ecuaciones 1-5. Donde para la medición de errores inter fracción se comparan la imagen de referencia y una imagen pre-tratamiento; y para los errores intra

fracción las variaciones pueden ser medidas entre imágenes pre y post tratamiento o bien con sistemas 4D.

Al calcular errores de la manera antes descripta, se dispone de dispersiones diferentes para diferentes fuentes de incertidumbre, que pueden a su vez ser explicitadas para cada uno de los ejes. La caracterización de las incertidumbres del proceso radioterapéutico contemplará entones a los siguientes parámetros:

- Error sistemático inter fracción en eje VRT ($\Sigma_{intrer,\mathrm{VRT}}$)
- Error sistemático inter fracción en eje LONG ($\Sigma_{inter,\mathrm{LONG}}$)
- Error sistemático inter fracción en eje LAT ($\Sigma_{inter,\mathrm{LAT}}$)
- Error aleatorio inter fracción en eje VRT ($\sigma_{inter,\mathrm{VRT}}$)
- Error aleatorio inter fracción en eje LONG ($\sigma_{inter,\mathrm{LONG}}$)
- Error aleatorio inter fracciónen eje LAT ($\sigma_{inter,\mathrm{LAT}}$)
- Error sistemático intra fracción en eje VRT ($\Sigma_{intra,\mathrm{VRT}}$)
- Error sistemático intra fracción en eje LONG ($\Sigma_{mintra,\mathrm{LONG}}$)
- Error sistemático intra fracción en eje LAT ($\Sigma_{intra,\mathrm{LAT}}$)
- Error aleatorio intra fracción en eje VRT ($\sigma_{intra,\mathrm{VRT}}$)
- Error aleatorio intra fracción en eje LONG ($\sigma_{intra,\mathrm{LONG}}$)
- Error aleatorio intra fracción en eje LAT ($\sigma_{intra,\mathrm{LAT}}$)

Asumiendo que las incertidumbres inter e intra fracción no están correlacionadas por tener diferentes fuentes, entonces la incertidumbre total para cada eje puede ser calculada como la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las incertidumbres de cada fuente. Consecuentemente, como los errores sistemáticos y aleatorios si están correlacionados, no debieran ser sumados en cuadratura para determinar una incertidumbre total. Las ecuaciones 6 y 7 indican como operar para obtener los errores sistemáticos y aleatorios respectivamente,

estas fórmulas deben ser aplicadas para los errores obtenidos para cada eje de manera independiente. [8]

$$\Sigma_{tot} = \sqrt[2]{\Sigma_{intra}{}^{2} + \Sigma_{inter}{}^{2}} \tag{6}$$

$$\sigma_{tot} = \sqrt[2]{\sigma_{intra}{}^{2} + \sigma_{inter}{}^{2}} \tag{7}$$

Sección 2. 4: Impacto de errores sistemáticos y aleatorios en la distribución de dosis.

Las incertidumbres geométricas en el proceso de radioterapia pueden ser analizadas en términos de distribución de dosis acumulada en el CTV. El impacto que generan la componente sistemática (relacionado usualmente a la preparación del tratamiento) o la componente aleatoria (relacionado a la ejecución del tratamiento), resulta diferente por las características propias de cada tipo de error.

Los errores aleatorios, que varían día a día tanto en magnitud como en dirección, conducen a una difuminación de la distribución de dosis acumulada alrededor de CTV. Este efecto será proporcional a la magnitud del error aleatorio, a mayor error aleatorio menor será el gradiente de dosis. Mientras que los errores sistemáticos, que ocurren en igual dirección y semejante magnitud, originan un desplazamiento de la distribución de dosis planificada según las características del error sistemático presente. Si ambas componentes actúan en simultaneo, la distribución de dosis aparecerá desplazada y con bordes borroneados como muestra la Figura 2.1. [10].

Los errores sistemáticos conducen (en promedio) a un relativamente pequeño volumen que es muy subdosado, mientras que los errores aleatorios un gran volumen es ligeramente subdosado. [8]

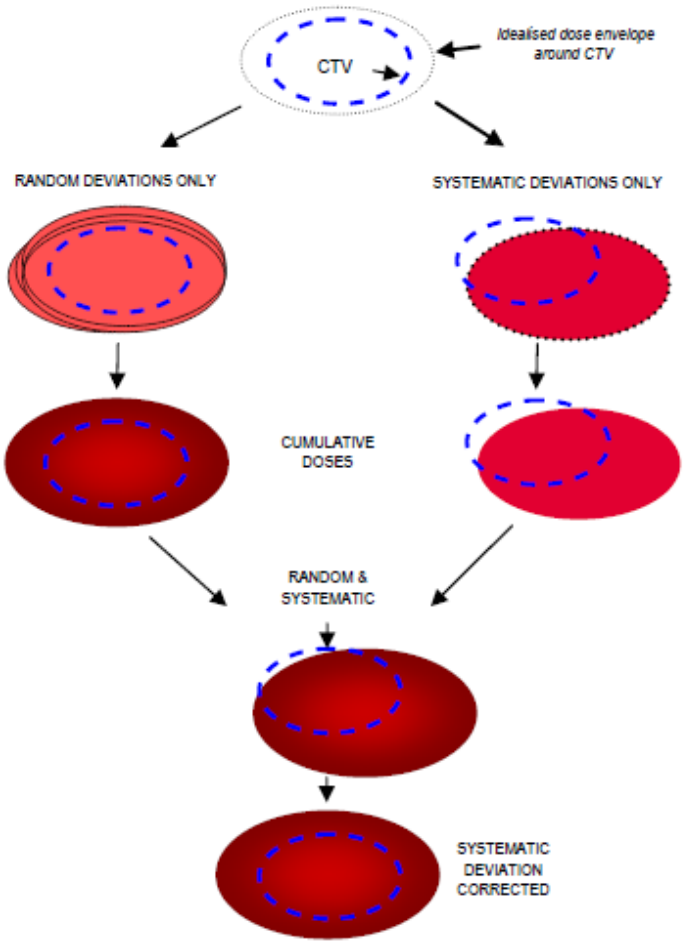

FIGURA 2.1: ILUSTRACIÓN DEL DIFERENTE IMPACTO DOSIMÉTRICO DE LA PRESENCIA DE ERRORES ALEATORIOS Y SISTEMÁTICOS EN LOS TRATAMIENTOS DE RADIOTERAPIA. TOMADO DE ON TARGET. [6]

Sección 2.5: Cálculo de márgenes PTV-CTV.

Varias fórmulas de cálculo para el margen CTV-PTV han sido propuestas por diferentes autores con sutiles diferencias, principalmente en como combinan los errores de posicionamiento. La siguiente ecuación presenta una expresión general para el cálculo de márgenes.

$$PTV - CTV_{margin} = a * \Sigma_{tot} + b * \sigma_{tot} + c \qquad (8)$$

Donde Σ_{tot} y σ_{tot} se obtienen a partir de la información recabada de los sistemas de imágenes y las constantes a y b responden a las contribuciones relativas de los errores sistemáticos y aleatorios mientras que la constante c incluye parámetros que afectan al margen de manera lineal como por ejemplo la respiración.

<u>Margen propuesto por Stroom et. al.(1999).</u>

La fórmula para el cálculo de márgenes propuesta por Stroom et al se basa en la simulación de histogramas dosis-volumen (DVH). Comienza definiendo un CTV cubico con una dosis perfectamente conformada para un tratamiento fraccionado. En cada sesión se incorporan errores, y su impacto se analiza a partir del DVH resultante. Para cada simulación se inducen diferentes errores geométricos, que permiten evidenciar las consecuencias de estos en la dosis entregada y así determinar una fórmula para el cálculo de márgenes necesarios. [8]

Para errores aleatorios se muestrean distintas distribuciones de dosis resultantes de aplicar corrimientos caracterizados por σ. Repitiendo este proceso y calculando el DVH promedio se obtiene la gráfica que representa el impacto de los errores aleatorios. Para los desplazamientos sistemáticos caracterizados por Σ, se muestrean distribuciones resultantes de desplazar el volumen con las características del error inducido. Repitiendo el proceso y promediando los resultados se obtienen los DVHs que caracterizan los errores sistemáticos. [8]

Del análisis de DVHs que incluyen errores aleatorios y sistemáticos concluye que el efecto de los errores sistemáticos es tres veces más importante que el efecto de los errores aleatorios. Aplicando a esta relación el criterio ICRU: "Más del 99% del CTV debe recibir al menos el 95% de la dosis prescripta", se deriva la fórmula de cálculo:

$$PTV - CTV_{margin} = 2\,\Sigma_{tot} + 0{,}7\,\sigma_{tot} \qquad (9)$$

<u>Márgenes propuestos por van Herk et al. (2000)</u>

El estudio de van Herk et al, busca cuantificar el impacto de las desviaciones geométricas en términos de dosis entregadas al CTV. Primero calcula la distribución de dosis acumulada cuando han existido desviaciones geométricas, tanto sistemáticas como aleatorias, obteniendo resultados como los explicados en la sección "Impacto de errores sistemáticos y aleatorios en la distribución de dosis". Luego estima la probabilidad de que el CTV reciba (bajo dichas condiciones) una determinada dosis a partir del uso de histogramas dosis-población.

Realizando el proceso inverso deriva un margen para el tratamiento. El margen obtenido con dichas consideraciones tendrá un tamaño independiente del

tamaño de CTV. Además el impacto de los errores sistemáticos (de preparación) puede ser separado del impacto de los errores aleatorios (de ejecución), las tablas 2.1 y 2.2 presentan los márgenes necesarios para cada diferente nivel de confianza y distintos niveles de dosis. Combinándolas se pueden definir distintos ecuaciones para el cálculo de márgenes, que en su forma más conocida consisten en: "el 90% de la población, reciba como dosis mínima en el CTV el 95% de la dosis nominal", dando a lugar a la fórmula:

$$PTV - CTV_{margin} = 2{,}5\ \Sigma_{tot} + 0{,}7\ \sigma_{tot} \tag{10}$$

Nivel de Confianza	Constante *a*
80	2.16
85	2.31
90	2.50
95	2.79
99	3.36

TABLA 2.1: VALORES PARA LA CONSTANTE CORRESPONDIENTE LOS ERRORES SISTEMÁTICOS PROPUESTOS POR VAN HERK ET AL. [10]

Nivel de dosis	Constante b
80%	0.4
85%	0.5
90%	0.6
95%	0.7
99%	0.95

TABLA 2.2: VALORES PARA LA CONSTANTE CORRESPONDIENTE LOS ERRORES ALEATORIOS PROPUESTOS POR VAN HERK ET AL[10]

Para diseñar un margen de manera tal que para un 99% de los pacientes se les entregue el 99% de la dosis prescripta, se emplean en la Ec. 8 los valores: *a*= 3,36; *b*=0,95 y *c*=0.

$$PTV - CTV_{margin} = 3{,}36\ \Sigma_{tot} + 0{,}95\ \sigma_{tot} \tag{11}$$

Capítulo 3: Materiales y Métodos.

El objetivo de este trabajo es proponer un margen CTV-PTV para la técnica de SBRT. Este se estimará a partir de la evaluación de errores inducidos durante el proceso de posicionamiento diario y por el desplazamiento de órganos que ocurre durante la entrega de dosis. La información necesaria para el cálculo de errores en primer término y de los márgenes consecuentes se obtendrá a partir de las verificaciones geométricas realizadas con los sistemas de imágenes disponibles en la sala de tratamiento.

La estimación de errores de posicionamiento y por movimiento de órganos para la técnica de SBRT requiere, idealmente, la adquisición de tres imágenes de la región de interés por cada fracción del tratamiento. El posterior corregistro de éstas permite medir el desplazamiento del isocentro en cada caso, evaluando de esta manera el impacto de cada fuente de error en la exactitud geométrica de la entrega de dosis.

La figura 3.1 presenta un diagrama de flujo del proceso ideal de obtención de información para el cálculo de márgenes en cada fracción de tratamiento con la técnica SBRT. El primer proceso que aparece en azul es común a todas las técnicas de radioterapia, consiste en la ubicación del paciente en la camilla y la posterior alineación de las marcas en la superficie del paciente con los láseres de la sala de tratamiento. En SBRT se agrega la utilización de los inmovilizadores estereotácticos apropiados según las diferentes localizaciones de las lesiones tumorales a tratar.

A continuación se adquiere la primera imagen, que en el diagrama se representa en rojo como todas las etapas que involucran adquisición de imágenes. La primer CBCT (CBCT1) tiene como objetivo verificar el posicionamiento del

paciente realizado a partir de las marcas en piel y se realiza previa al inicio de cada fracción según el protocolo establecido para la técnica de SBRT.

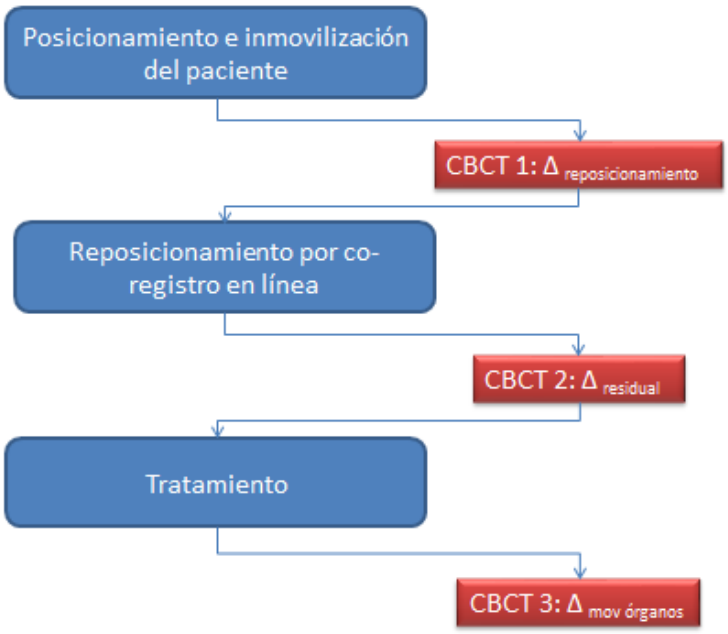

FIGURA 3.1: DIAGRAMA DE FLUJO DE UNA SESIÓN DE TRATAMIENTO PARA LA ESTIMACIÓN DE ERRORES.

El subsiguiente corregistro (segunda etapa en azul) se realiza de forma manual y basado en la coincidencia de los volúmenes a tratar entre la imagen de referencia y la CBCT1. A partir de éste se definen los desplazamientos de camilla requeridos para garantizar la coincidencia de la posición del paciente con la situación planeada. Los desplazamientos son indicados en tres ejes ortogonales definidos como en el capítulo 1, y calculados teniendo en cuenta la traslación del isocentro de tratamiento.

Si llamamos (*x*,*y*,*z*) a las coordenadas del isocentro luego del posicionamiento del paciente por alineación de los tatuajes con el sistema de lásers de la sala de tratamiento, y (*x´*,*y´*,*z´)* a las coordenadas luego del corregistro de la imagen de referencia con el CBCT1, los corrimientos son obtenidos como sigue:

$$\Delta_{repos,x} = x' - x \tag{12}$$

$$\Delta_{repos,y} = y' - y \tag{13}$$

$$\Delta_{repos,x} = z' - z \tag{14}$$

Aprobado el corregistro por el radioncólogo, la camilla se traslada de manera remota para alcanzar la posición deseada. Una segunda CBCT (CBCT2) se adquiere a fin de verificar el reposicionamiento automático, obteniendo diferencias entre la posición alcanzada por la camilla (*x´´*,*y´´*,*z´´)* y la deseada luego del corregistro (*x´*,*y´*,*z´)*. En una IGRT ideal estos desplazamientos debieran ser nulos, sin embargo debido a las pequeñas incertidumbres de los distintos sistemas involucrados estos residuos deben ser evaluados. Se debe notar que el $\Delta_{residual}$ aquí definido es equivalente al Δ_{inter} del capítulo anterior.

$$\Delta_{residual,x} = x'' - x' \tag{15}$$

$$\Delta_{residual,y} = y'' - y' \tag{16}$$

$$\Delta_{residual,z} = z'' - z' \tag{17}$$

Finalizada la verificación geométrica, se continúa con el tercer proceso en azul, en donde se entrega la dosis prescripta al volumen blanco. La técnica de RapidArc™ (Arcoterapia Volumétrica de Intensidad Modulada) entrega distribuciones de dosis precisas en unos pocos minutos, en los cuales la disposición de los tejidos puede variar. Ya sea por movimientos voluntarios del paciente o bien algún proceso fisiológico, los órganos pueden desplazarse, modificando la posición del blanco con respecto a la posición planificada. [11]

Para evaluar estos desplazamientos intra fracción se obtiene una tercera imagen (CBCT3) que evalúa la posición del isocentro luego de la entrega de dosis. Sean las coordenadas *(x´´´,y´´´,z´´´)* las que describen la posición final, entonces en movimiento intra fracción puede evaluarse como:

$$\Delta_{intra,x} = x''' - x' \tag{18}$$

$$\Delta_{intra,y} = y''' - y' \tag{19}$$

$$\Delta_{intra,z} = z''' - z' \tag{20}$$

El conjunto de los desplazamientos anteriormente definidos entregan la información necesaria para la evaluación de errores aleatorios, sistemáticos y el posterior cálculo del margen CTV-PTV como se explicitó en el capítulo 2.

Ahora bien, seguir el proceso indicado por la figura 3.1 necesita de la adquisición tres CBCT por fracción de tratamiento, lo que implica por una parte aumentar la dosis recibida por el paciente y por otra aumentar la carga de trabajo del personal. Es por esto que se propone una manera diferente de medir los desplazamientos Δ_{intra} y Δ_{inter}. (Figura 3.2)

El Δ_{inter} se evalúa ejecutando únicamente los cuatro primeros procesos del diagrama de flujo con el objeto de estimar los errores en el posicionamiento y el proceso será descripto en la sección 1. Mientras que el Δ_{intra} se medirá obviando la segunda adquisición de CBCT, con el objeto de medir los errores por movimiento de órganos y se detalla en la sección 2.

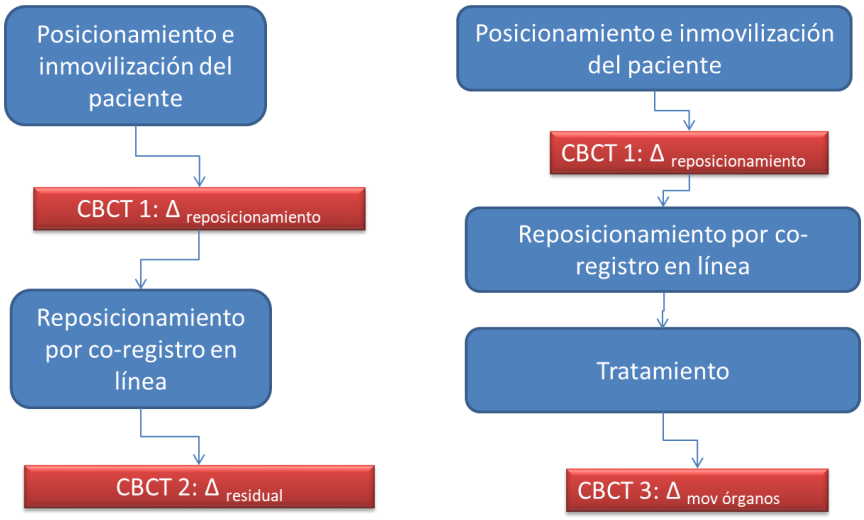

FIGURA 3.2: COMPARACIÓN DE PROCESOS INVOLUCRADOS EN LA DETERMINACIÓN DE ERRORES DE POSICIONAMIENTO Y LOS CAUSADOS POR MOVIMIENTO DE ÓRGANOS

Sección 3.1: Medición de errores inter fracción.

La evaluación de las incertezas en el posicionamiento se realizó con un fantoma siguiendo todos los pasos del proceso radioterapéutico. El fantoma seleccionado para esta tarea fue el modelo 002LFC de la empresa CIRS. (Figura 3.3) Éste simula un tórax y fue diseñado para controles en IMRT. Está construido de materiales epoxi equivalentes a tejidos, presenta una forma cilíndrica que busca

representar un torso humano promedio en proporción, densidad y estructura bidimensional. Mide 30 cm de largo x 30 cm de ancho x 20 cm de espesor. [12]

FIGURA 3.3: FANTOMA MODELO 002LFC DE LA EMPRESA CIRS.

La imagen CT de referencia para el diseño de un plan de tratamiento, se obtuvo con un tomógrafo LigthSpeed 2.X GE. Las características de adquisición fueron: 190mA de corriente de tubo, 120kV de voltaje del tubo, un espesor de corte de 1.25 mm y una matriz de 512 x 512. El origen del sistema de coordenadas del equipo de imágenes se hace coincidir con las marcas laterales del fantoma, con la ayuda de los lásers de la sala de imágenes.

Las imágenes de CT se transfieren al software de planificación de tratamiento Eclipse (Varian Medical Systems). El isocentro se localiza en el punto medio del inserto central, que en la Figura 3.4 puede observarse como punto “M”.

Para la ejecución del tratamiento, el plan se exporta a la consola del acelerador lineal modelo Trilogy (Varian Medical Systems). Este acelerador permite una amplia gama de modalidades de tratamiento y es capaz de administrar altas tasas de dosis. Incorpora además el sistema OBI (OnBoard Imagin, VARIAN), un sistema de imágenes en línea que permite adquirir imágenes en la camilla de tratamiento del tipo planares (tanto kV como MV) y también de CBCT. La adquisición rápida de imágenes con esta herramienta es la que permite la verificación diaria de tamaño, forma y localización de los blancos.

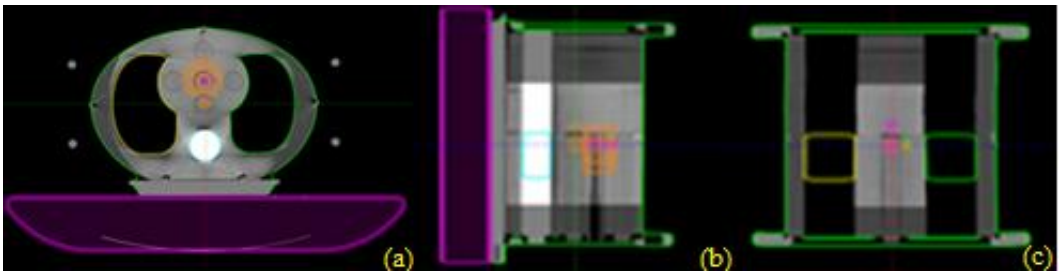

FIGURA 3.4: CAPTURA DEL SOFTWARE DE PLANIFICAIÓN QUE MUESTRA LA CT DE REFERENCIA DEL FANTOMA DONDE APARECEN DELINEADAS LAS ESTRUCTURAS DE INTERÉS. (A) CORTE TRANSVERSAL. (B) CORTE SAGITAL. (C) CORTE FRONTAL.

Siguiendo el procedimiento estándar, el fantoma se coloca sobre la camilla de tratamiento, alineando las marcas laterales de este con los láseres de la sala de tratamiento. Luego imágenes de CBCT se adquieren usando el protocolo estándar para los casos de SBRT (125 kVP, 80 mA, 0.3 cm espesor de corte, matriz de 384 x 384, y técnica de arco completo).

El CBCT y la CT de referencia son manualmente corregistrados tridimensionalmente empleando el software incorporado por el sistema OBI. En este caso se busca hacer coincidir en ambas imágenes la región destacada en color naranja en la Figura 3.4. Una vez finalizado este proceso, se realizan los desplazamientos (Δ_{repos}) de manera remota.[1]

Con la intención de medir el error residual se realiza el CBCT2 que se adquiere inmediatamente posterior al reposicionamiento de la camilla. Los parámetros de adquisición del CBCT2 son idénticos a los del CBCT1. Luego un segundo corregistro se realiza para evaluar la exactitud del reposicionamiento. La

[1] Los Δ_{repos} así medidos pueden ser empleados para inferir los errores de posicionamiento para los casos de tratamientos de IMRT. En el Anexo A se presentan los desplazamientos registrados. Y, siguiendo la metodología propuesta en este capítulo se calculan errores sistemáticos y aleatorios de posicionamiento en IMRT y el margen propuesto para dicha técnica.

diferencia encontrada en este proceso se expresa en los tres ejes, definiéndose así el $\Delta_{residual}$.

El proceso para medición de errores de posicionamiento se repite ocho veces, para establecer los errores aleatorios y sistemáticos. Al tratarse de repetidas mediciones de un mismo caso, corresponde el cálculo de errores sitemáticos y aleatorios del tipo individual, tal como se explicó en el capítulo 2. (Ec 1 y 4) Los errores así obtenidos serán empleados para calcular un margen que únicamente tenga en cuenta la incertidumbre en el posicionamiento. Se construye una planilla de cálculo donde se ingresen los $\Delta_{residual}$ registrados, y automáticamente se calculen los errores sistemáticos y aleatorios individuales.

Sección 3.2: Medición de errores intra fracción. El caso particular de la próstata.

La segunda fuente de error analizada se corresponde con el movimiento de órganos, en este trabajo se estudiará el caso de los tratamientos de SBRT para lesiones en próstata. Se diseña un estudio prospectivo que incluya a 10 pacientes con lesiones neoplásicas en próstata a los cuales se les hayan indicado una dosis total prescripta de 36.25Gy a entregar en 5 fracciones (7.25 Gy/fracción), en días alternados.

Los pacientes a los que se les ha prescripto este tratamiento radiante reciben indicaciones médicas que permiten la reproducibilidad del posicionamiento, tanto para las citas de adquisición de imagen de referencia y para las de entrega de dosis. Estas indicaciones consisten en concurrir con vejiga llena y el recto vacío.

Para el escaneo de referencia los pacientes se ubican en la camilla del tomógrafo en decúbito supino con la cabeza hacia el gantry. El posicionamiento e inmovilización para las SBRT de próstata se realiza con un sistema de inmovilización de la empresa Sedetech (figura 3.5). Este sistema está compuesto por una camilla indexable que consta de un apoya piernas y pies, con posición regulable. De esta manera el accesorio se puede configurar de distintas maneras para adaptarse a pacientes de distinto tamaño y una vez lograda la posición deseada esta se mantiene con la ayuda de una banda accesoria para la inmovilización de piernas, asegurando así la reproducibilidad de la posición del paciente al momento de la adquisición de la imagen durante todo el tratamiento.

La planificación y ejecución del tratamiento se realizan con igual software y equipamiento empleado para la determinación de errores de posicionamiento, descripto en la sección anterior. El CTV (delineado en color rojo en la figura 3.6) incluye únicamente a la próstata. Podemos apreciar en la imagen además los órganos a riesgo: vejiga, recto y cabezas femorales.

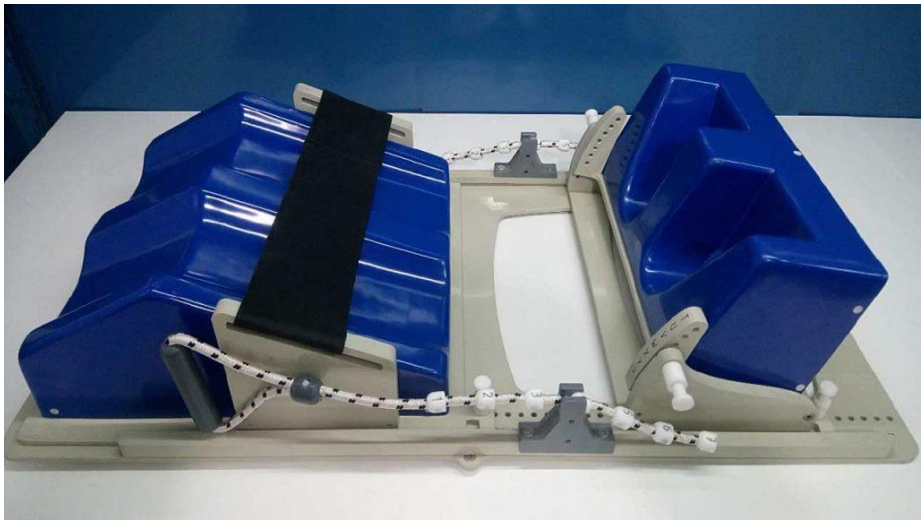

FIGURA 3.5: SISTEMA INMOBILIZADOR EMPLEADO PARA SBRT DE PRÓSTATA.

Las SBRT se realizaron en el acelerador lineal Trilogy equipado con el sistema OBI. El plan se ejecuta haciendo uso de la tecnología RapidArc (Varian,), con fotones de 6 MV. En el inicio de cada fracción el paciente se ubica a través de la alineación de las marcas en la piel y las guías laser, inmediatamente después, la verificación del posicionamiento se realiza con ayuda de una CBCT.

Luego el corregistro manual es realizado por el equipo técnico de la consola y aprobado por el radioncólogo. Este tiene como objetivo lograr la concordancia de la posición de la próstata en la imagen de referencia y el CBCT de verificación. Para lograr reproducir la situación planificada es necesario que las indicaciones de preparación para el tratamiento hayan sido cumplidas por el paciente. En los casos que lo anterior no se cumple la cita es reprogramada.

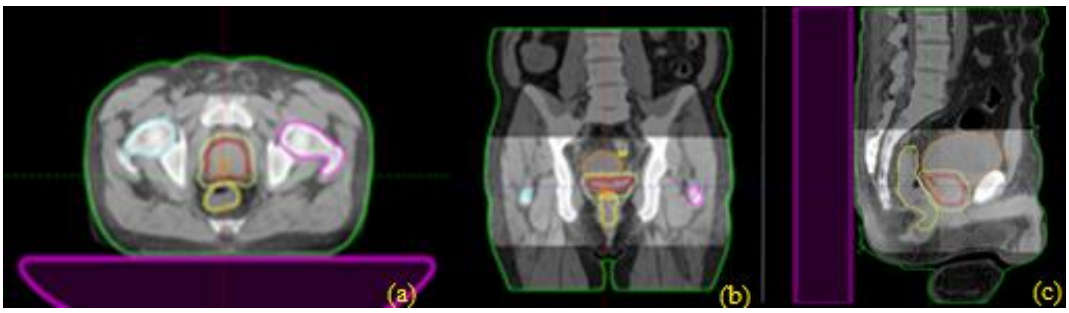

FIGURA 3.6: CAPTURA DEL SOFTWARE DE PLANIFICAIÓN QUE MUESTRA LA CT DE REFERENCIA DE UN PACIENTE DE SBRT DE PRÓSTATA DONDE APARECEN DELINEADAS LAS ESTRUCTURAS DE INTERÉS. (A) CORTE TRANSVERSARL. (B) CORTE FRONTAL. (C) CORTE SAGITAL.

El reposicionamiento posterior al corregistro se realiza de manera remota, luego del cual se comienza con la entrega de dosis. Completado el tratamiento y con el objeto de evaluar el movimiento intra fracción de la próstata, se adquiere una segunda CBCT. Para cuantificar el desplazamiento de la próstata se emplea la variación de la posición del isocentro luego de un corregistro manual.

Obtenidos los desplazamientos del isocentro de los diez pacientes en cada una de las cinco fracciones del tratamiento son registrados en una planilla de cálculo en la cual se adicionan columnas para el cálculo de errores sistemáticos y aleatorios individuales y grupales como se detalla en el capítulo 2, en las ecuaciones 3 y 5.

Sección 3. 3: Cálculo de márgenes a partir de errores sistemáticos y aleatorios.

Habiendo obtenido los errores sistemáticos y aleatorios inter e intra fracción, se calculan los márgenes con las dos variantes propuestas de las fórmulas de van Herk et al. y la propuesta por Stroom et al. para cada uno de los ejes analizados. Los resultados obtenidos serán contrastados con los valores sugeridos por publicaciones.

Capítulo 4: Resultados y discusión.

Sección 4.1: Mediciones y cálculos de errores residuales en fantoma.

Se muestran en las primeras filas de TABLA 4.1 el resultado de las mediciones del desplazamiento del isocentro obtenidos según lo descripto en la sección 2.2 y 2.3, que reflejan el error de posicionamiento residual. Las últimas filas presentan los errores sistemáticos y aleatorios calculados a partir de estos valores muestrales.

	Desplazamiento (cm)		
Medición	**VRT**	**LONG**	**LAT**
1	0,0	0,1	0,1
2	0,0	0,0	0,0
3	0,0	0,0	0,0
4	-0,1	0,0	0,0
5	0,0	0,0	-0,1
6	0,0	0,0	0,0
7	-0,1	0,0	0,0
8	0,0	0,1	0,0

Error Sistemático (cm)	-0,03	0,03	0,00
Error Aleatorio (cm)	0,05	0,05	0,05

TABLA 4.1: (ARRIBA) ERRORES INTER FRACCIÓN MEDIDOS A PARTIR DE LAS CBCT OBTENIDAS EN CAMILLA Y LA CT DE REFERENCIA. (ABAJO) ERRORES SISTEMÁTICOS Y ALEATORIOS CALCULADOS, EXPRESADOS EN CM.

Los datos se presentan en la tabla descompuestos en tres ejes: vertical (VRT), Longitudinal (LONG) y lateral (LAT). Para cada uno de estos ejes se grafican los resultados en las figuras 4.1, 4.2 y 4.3 respectivamente. Puede notarse que las mediciones 2, 3 y 6 presentaron errores nulos en los tres ejes. Errores en un único eje fueron mensurados en los casos 4 (en eje VRT), 5 (en LAT), 7 (en VRT) y 8 (en LONG). La medición 1 fue el único caso en el que se puedo apreciar errores residuales en dos de los ejes (LONG y LAT).

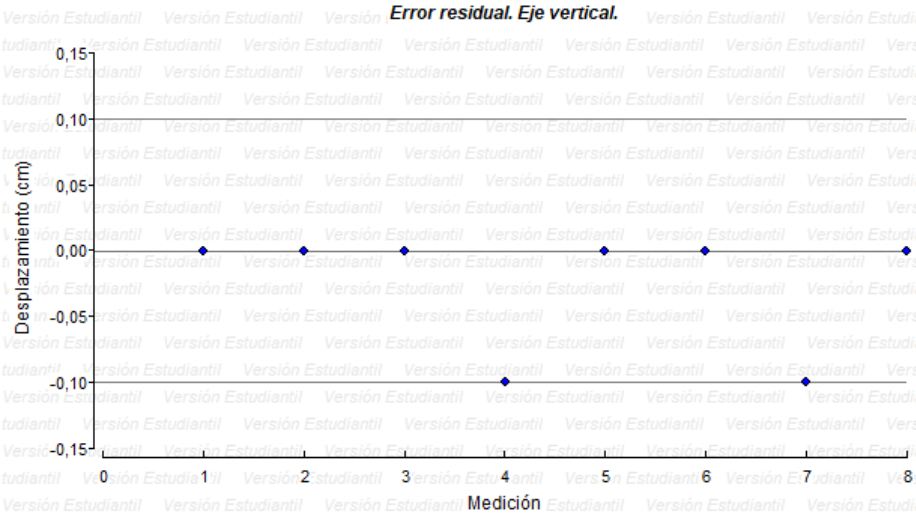

FIGURA 4.1: GRÁFICO DE DESPLAZAMIENTOS REGISTRADOS EN EJE VRT.

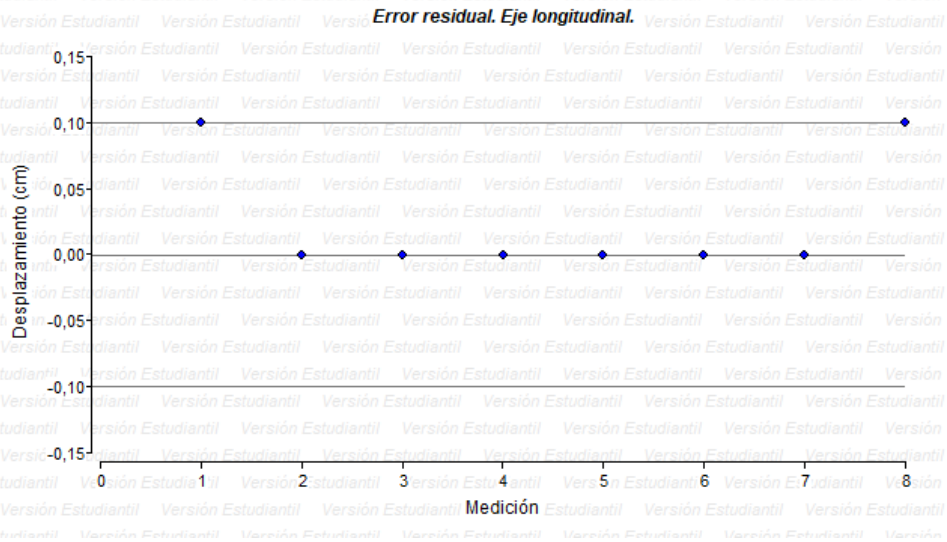

FIGURA 4.2: GRÁFICO DE DESPLAZAMIENTOS REGISTRADOS EN EJE LONG.

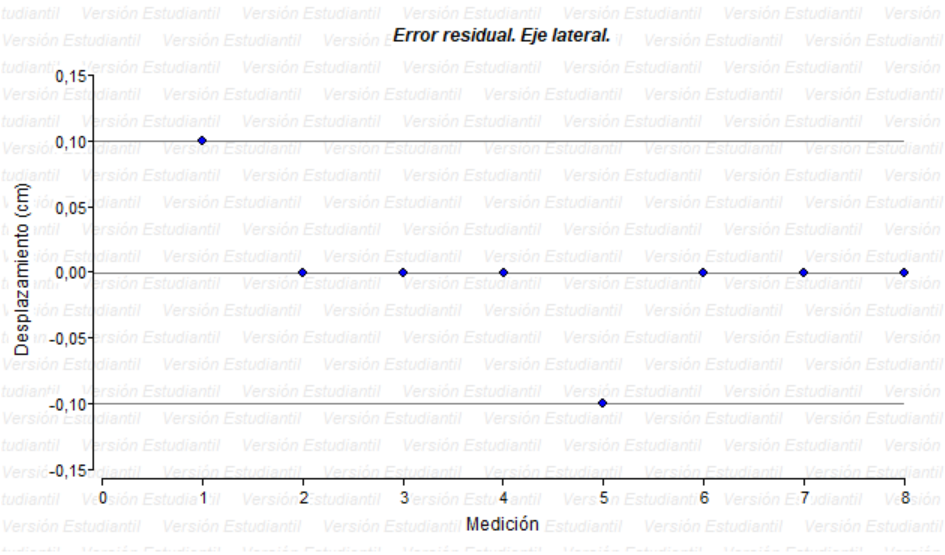

FIGURA 4.3: GRÁFICOS DE DESPLAZMIENTOS REGISTRADOS EN EJE LAT.

Las mediciones en el eje vertical presentan un rango de desplazamientos de [-0,1; 0] con una media $\bar{x}_{VRT} = -0{,}03$cm. Mientras que en el eje longitudinal las mediciones se encuentran en el intervalo [0;0,1] y cuya media es de $\bar{x}_{LONG} =$

$0{,}03\ \mathrm{cm}$. En el eje lateral el rango es [-0,1;0,1], en tanto el desplazamiento promedio resulta $\bar{x}_{LAT} = 0\mathrm{cm}$. Las desviaciones estándares obtenidas para los ejes vertical, longitudinal y lateral respectivamente son $s_{VRT} = 0{,}05\ \mathrm{cm}$, $s_{LONG} = 0{,}05\ \mathrm{cm}$ y $s_{LAT} = 0{,}05\mathrm{cm}$.

En base a estos resultados y siendo la resolución de las imágenes tomográficas de planificación en el eje X (LAT) y en el eje Y (VRT) iguales a 0,0977 cm, y el mínimo desplazamiento de la camilla posterior al corregistro en línea 0,1 cm; los valores obtenidos se presentan como despreciables a la hora de pensar en la aplicación acciones correctivas sobre el proceso terapéutico. No obstante, este cálculo de errores residuales sistemáticos y aleatorios (medias y desvíos estándar respectivamente) permite una evaluación de la incertidumbre geométrica presente en el proceso, y por tanto dichos valores se incluyen en el cálculo de márgenes PTV-CTV.

Sección 4. 2: Mediciones y cálculos de errores intra fracción en pacientes cursando SBRT de próstata.

Las tablas 4.2, 4.3 y 4.4 presentan en las primeras columnas las mediciones de desplazamientos intra fracción para cada una de las cinco fracciones de SBRT para los ejes VRT, LONG y LAT respectivamente. La columna seis presentan los valores obtenidos en el cálculo del error sistemático individual (desplazamiento promedio) y la columna siete el error aleatorio individual (desvío estándar) para cada paciente en cada eje. Los valores presentados para el error aleatorio individual corresponden al redondeo de los resultados con dos cifras decimales.

Eje vertical						
Fracción 1	Fracción 2	Fracción 3	Fracción 4	Fracción 5	Error sistemático individual	Error aleatorio individual
-0,10	-0,1	0,00	0,00	-0,10	**-0,06**	**0,06**
0,00	0,00	0,00	0,00	-0,10	**-0,02**	**0,05**
-0,20	-0,20	0,00	0,00	0,00	**-0,08**	**0,11**
0,10	0,10	0,10	0,00	-0,10	**0,04**	**0,09**
-0,10	0,00	0,00	-0,20	0,00	**-0,06**	**0,09**
0,00	-0,10	-0,10	-0,10	0,00	**-0,06**	**0,06**
0,00	0,00	0,00	0,00	-0,10	**-0,02**	**0,05**
0,20	0,00	-0,10	0,00	0,00	**0,02**	**0,11**
0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	**0,02**	**0,05**
0,00	0,10	-0,10	-0,20	0,00	**-0,04**	**0,11**

TABLA 4.2: DESPLAZAMIENTOS INTRA FRACCIÓN EXPRESADOS EN CM DURANTE EL CURSO DE SBRT Y ERRORES SISTEMÁTICOS Y ALEATORIOS INDIVIDUALES EN EJE VERTICAL

Eje longitudinal						
Fracción 1	Fracción 2	Fracción 3	Fracción 4	Fracción 5	Error sistemático individual	Error aleatorio individual
0,00	0,00	0,00	0,10	0,00	**0,02**	**0,05**
0,00	0,00	0,00	0,00	-0,20	**-0,04**	**0,09**
-0,10	0,10	0,00	0,00	0,00	**0,00**	**0,07**
0,10	-0,10	-0,10	0,00	0,00	**-0,02**	**0,08**
-0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	**-0,02**	**0,05**
0,00	0,00	0,00	0,00	0,10	**0,02**	**0,05**

0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,00**	**0,00**
0,00	0,00	0,00	-0,20	0,00	**-0,04**	**0,09**
-0,10	0,00	0,00	-0,20	0,00	**-0,06**	**0,09**
0,00	0,00	0,10	0,10	0,00	**0,04**	**0,06**

TABLA 4.3: DESPLAZAMIENTOS INTRA FRACCIÓN EXPRESADOS EN CM DURANTE EL CURSO DE SBRT Y ERRORES SISTEMÁTICOS Y ALEATORIOS INDIVIDUALES EN EJE LONGITUDINAL

Eje lateral						
Fracción 1	Fracción 2	Fracción 3	Fracción 4	Fracción 5	Error sistemático individual	Error aleatorio individual
0,10	0,00	0,00	-0,10	0,10	**0,02**	**0,08**
0,10	0,00	0,10	0,00	0,00	**0,04**	**0,06**
-0,10	-0,10	0,10	0,00	0,10	**0,00**	**0,1**
0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	**0,02**	**0,05**
-0,20	0,00	0,00	-0,10	0,00	**-0,06**	**0,09**
0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	**0,02**	**0,05**
0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	**0,02**	**0,05**
0,00	0,000	0,10	0,10	0,00	**0,04**	**0,06**
-0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	**-0,02**	**0,05**
0,00	0,00	-0,10	0,00	-0,10	**-0,04**	**0,06**

TABLA 4.4: DESPLAZAMIENTOS INTRA FRACCIÓN EXPRESADOS EN CM DURANTE EL CURSO DE SBRT Y ERRORES SISTEMÁTICOS Y ALEATORIOS INDIVIDUALES EN EJE LATERAL

Se observan en las figuras 4.4, 4.5 y 4.6 las características de los errores intra fracción medidos en los diez pacientes analizados para los diferentes ejes. En cada gráfico el error sistemático individual (promedio de las cinco mediciones) se

representa como el punto azul, desde el cual emergen dos brazos que alcanzan a los valores mínimos y máximos observados para cada paciente.

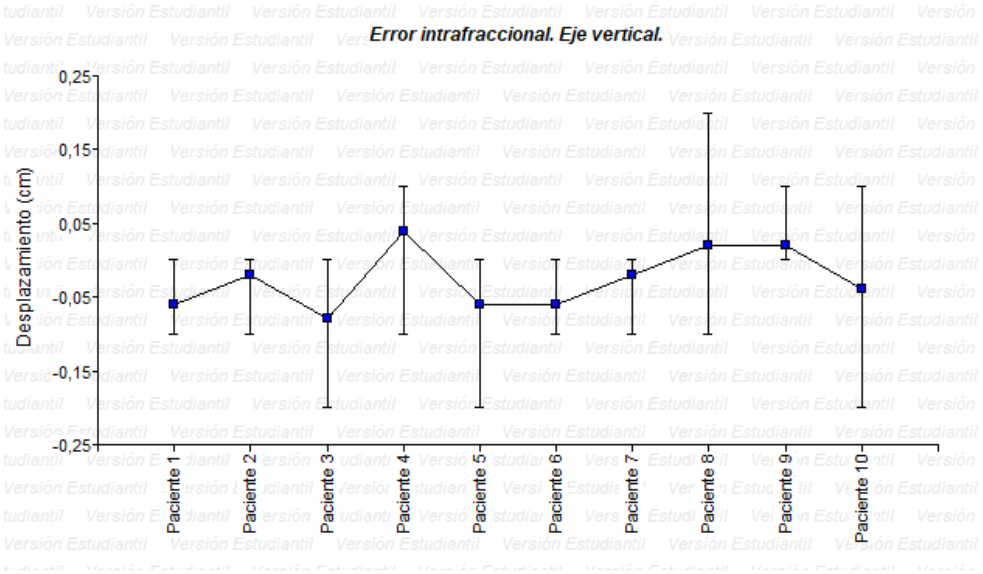

FIGURA 4.4: ERROR INTRA FRACCIÓN EN EJE VRT.

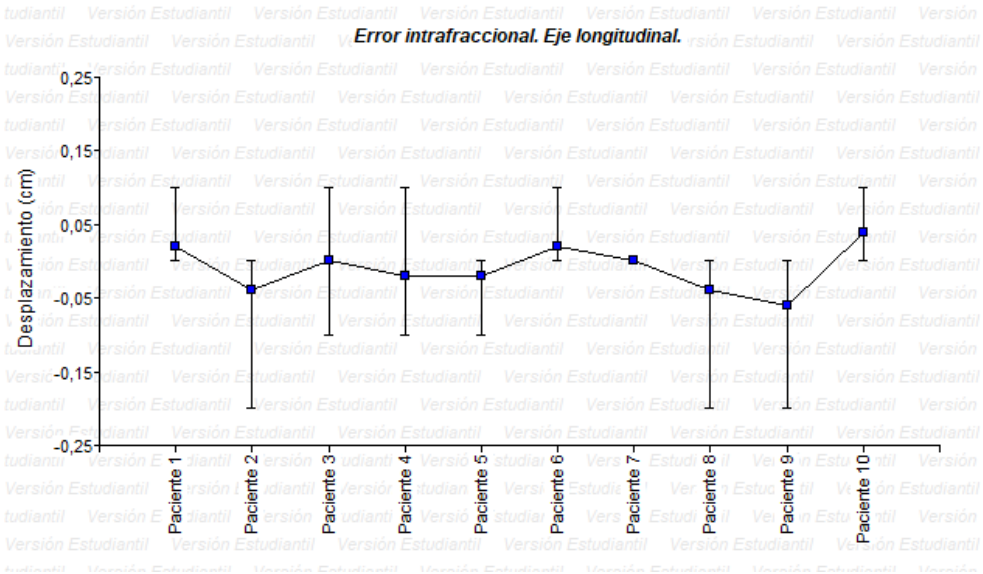

FIGURA 4.5: ERROR INTRA FRACCIÓN EN EJE LONG.

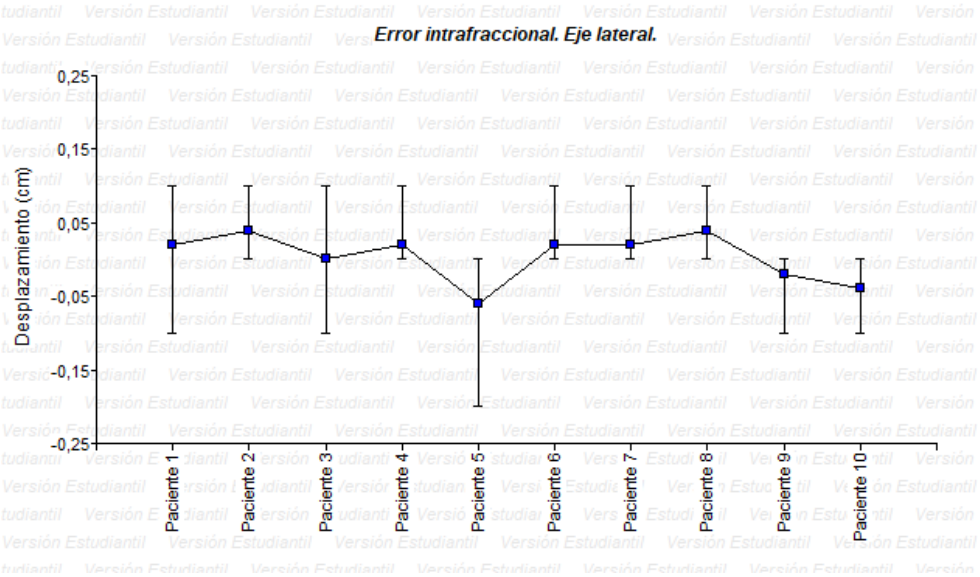

FIGURA 4.6: ERROR INTRA FRACCIÓN EN EJE LAT.

En el eje vertical se observa la mayor distancia entre el valor máximo (0,2 cm) y el valor mínimo (-0,2 cm) registrado para los desplazamientos. Mientras que los ejes longitudinal y lateral presentan un valor máximo de 0,1 cm y un mínimo de -0,2 cm. Como los pacientes analizados comparten la misma localización tumoral, técnica de tratamiento y medios de inmovilización y verificación se procede al cálculo de errores grupales como indican las ecuaciones 3 y 5 , los valores encontrados se presentan en la tabla 4.5, expresados en cm.

Eje	VRT	LONG	LAT
Error sistemático medio (cm)	-0,03	-0,01	0,00
Error sistemático grupal (cm)	0,04	0,03	0,03
Error aleatorio grupal (cm)	0,08	0,06	0,07

TABLA 4.5: ERRORES INTRA FRACCIÓN SISTEMÁTICOS Y ALEATORIOS PARA SBRT DE PRÓSTATA.

Los resultados encontrados para los errores intra fracción corresponden a valores submilimétricos, que al igual que los errores residuales se encuentran por debajo del límite de resolución de los sistemas de imágenes y de los movimientos mínimos de camilla.

Sección 4.3: Cálculo de márgenes.

El error sistemático total y error aleatorio total para el caso de SBRT próstata se calcula para cada eje para luego con los valores obtenidos cuantificar los márgenes apropiados para las mediciones realizadas de acuerdo a las tres fórmulas propuestas en el capítulo dos. La tabla 4.6 presenta los valores así obtenidos.

	VRT	LONG	LAT
Σ total	**0,05**	**0,04**	**0,03**
σ total	**0,09**	**0,08**	**0,08**
Margen A	**0,16**	**0,14**	**0,13**
Margen B	**0,18**	**0,16**	**0,14**
Margen C	**0,25**	**0,21**	**0,19**

TABLA 4.6: VALORES EXPRESADOS EN CM PARA ERRORES ALEATORIOS Y SISTEMÁTICOS TOTALES Y MÁRGENES. MARGEN A: FÓRMULA DE STOOM (EC 9). MARGEN B: FÓRMULA CONVENCIONAL DE VAN HERK (EC 10). MARGEN C: FÓRMULA CON VALORES ESPECIALES PARA VAN HERK. (EC 10).

El margen A, obtenido con la Ec 9 correspondiente a la formulación de Stroom et al que asegura la entrega del 95% de la dosis prescripta al 99% del

CTV, es igual $CTV\text{-}PTV_{margin,\ VRT} = 1{,}6\ mm$, $CTV\text{-}PTV_{margin,\ LONG} = 1{,}4\ mm$ y $CTV\text{-}PTV_{margin,\ LAT} = 1{,}3\ mm$ para los ejes vertical, longitudinal y lateral respectivamente. Estos corresponden a los menores valores calculados para los márgenes.

El margen B, calculado con la fórmula estándar de van Herk derivada de la premisa de asegurar la entrega de al menos el 95% de la dosis prescripta para el 90% de los pacientes, entrega los siguientes resultados: $CTV\text{-}PTV_{margin,\ VRT} = 1{,}8\ mm$, $CTV\text{-}PTV_{margin,\ LONG} = 1{,}6\ mm$ y $CTV\text{-}PTV_{margin,\ LAT} = 1{,}4\ mm$. Estos valores resultan ligeramente mayores a los obtenidos con la formulación anterior.

El margen C, alcanzado por el empleo de la fórmula derivada de la selección de α y β según las tablas 2.1 y 2.2 para lograr una dosis entregada igual al 99% de la dosis prescripta con un nivel de confianza del 99%, se estima en $CTV\text{-}PTV_{margin,\ VRT} = 2{,}5\ mm$, $CTV\text{-}PTV_{margin,\ LONG} = 2{,}1\ mm$ y $CTV\text{-}PTV_{margin,\ LAT} = 1{,}9$ mm para cada uno de los ejes analizados. Se evidencia que el aumentar el nivel de confianza y la dosis mínima a entregar la magnitud de los márgenes obtenidos se amplifican también. El incremento observado en el margen C es de 56,25% en el eje vertical, 50% en eje longitudinal y 46,15% en eje lateral con respecto al margen A. Mientras que comparado al margen B el margen se amplifica en 38,88%, 31,25 % y 35,71% para las diferentes orientaciones.

Sección 4.4: Contrastación bibliográfica.

La literatura de SBRT de próstata sugiere una ampliación isotrópica del CTV en 5mm para la conformación del PTV, excepto en sentido posterior donde se recomiendan 3mm. Esta recomendación es seguida por varios autores, aun cuando se emplean distintas técnicas de imágenes durante los procesos de

planificación y verificación, diferentes sistemas de inmovilización y también diversas técnicas y tecnologías de entrega de dosis. [13][14][15]

Sin embargo la incorporación del margen SM sugerido por ICRU busca salvar las incertezas propias de cada uno de los factores antes mencionados. De manera que las particularidades de cada institución, equipamiento empleado y técnica prescripta debieran ser tenidas en cuenta para la definición del margen a emplear. Varios grupos han valorado las incertidumbres asociadas a estos factores para cuantificar errores y definir márgenes según las condiciones que les son propias. Se propone a continuación presentar algunos casos relevantes para evaluar los resultados arrojados por el presente trabajo.

Una evaluación dosimétrica de la exactitud espacial empleando un fantoma, siguiendo todas las etapas del proceso radioterapéutico de manera similar a la realizada para análisis geométrico del posicionamiento del presente trabajo, se realizó en el Hospital de Quirón y en el Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona, España) para casos de radiocirugía (SRS), donde el posicionamiento diario se realizaba con imágenes de CBCT. El análisis de dosis entregadas, medidas a partir de películas radiocrómicas, permitió establecer una exactitud espacial sistemática de 1,4 mm (con una desviación estándar de 0,2 mm). También se determinó las componentes aleatorias y sistemáticas de los errores involucrados en el proceso de posicionamiento y teniendo en cuenta las incertezas asociadas a los sistemas de planificación y registración, a la tarea de delineado, a las particularidades del proceso de SRS, y a la precisión de la entrega de dosis propuso un margen CTV-PTV de 1,7 mm. [16]

Debe notarse que en este margen se tiene en cuenta la incerteza asociada al uso de una máscara termoplástica ya que este estudio fue diseñado para SRS, es decir se trata de un margen total y no solo del SM como es medido en el presente trabajo. Sin embargo, pueden compararse los errores sistemáticos y aleatorios determinados para el posicionamiento del fantoma empleando IGRT a partir del empleo de corregistro con imágenes de CBCT. Los valores encontrados por este

grupo no fueron discriminados por eje y se fijaron en 0,2 mm para errores sistemáticos y 0,8 mm para errores aleatorios, puede observarse que el error sistemático evidenciado en este análisis dosimétrico es comparable al propuesto para los ejes VRT y LONG encontrados en el análisis geométrico del presente estudio. Mientras que los errores aleatorios así medidos son aproximadamente el doble que los encontrados en el presente trabajo. [16]

Con el objetivo de reportar la experiencia clínica en casos de tratamientos con IMRT (38 a 45 fracciones) para cáncer de próstata y comparar incertidumbres asociadas el posicionamiento al emplear el sistema Calypso[2] contra los resultados obtenidos en casos de posicionamiento con sistemas basados en imágenes kV (ExacTrac, BrainLAB AG), Kupelian et al., (2007) realizaron un estudio multicéntrico en el que se analizaron 41 pacientes para los cuales se obtuvieron datos de ambos tipos de posicionamiento en seis sesiones. [18]

La discrepancia encontrada en los ejes lateral, longitudinal y vertical fueron 0.1 ±0.9 mm, 0.4 ± 1.4 mm, y 0.0 ±1.3 mm respectivamente. Para el rastreo en línea del movimiento no se presentaron valores promedios ni medidas de dispersión, si no que se contabilizaron casos en los que el movimiento había resultado mayor a cierto valor umbral fijado por cada centro. Estos resultados permiten inferir que los resultados encontrados con sistemas de imágenes tienen buena concordancia con las mediciones realizadas con el sistema Calypso, por lo tanto los márgenes definidos a partir mediciones obtenidas con este método debieran ser comparables a los obtenidos con sistemas de imágenes. [18]

Beltran, Herman & Davis, (2008) del departamento de oncología de Mayo Clinic (Rochester, Minnesota) realizaron una evaluación del movimiento intra fracción de la próstata para la definición del IM y de la incerteza inter fracción

[2] Calypso es un sistema de rastreo en línea que emplea radiofrecuencias. Tres transpondedores electromagnéticos son implantados durante un procedimiento ambulatorio, que luego transmiten información de la posición del blanco en 4D. [17]

para la definición del SM. El propósito fue cuantificar el PTV en tratamientos de próstata cuando la localización del blanco se establece a partir de marcas en piel y cuando se emplean imágenes planares (kV) para registración a través de implantes de semillas de oro. Los resultados así obtenidos permiten definir un margen CTV-PTV acorde a los Reportes 50 y 62 de ICRU, y siguiendo las recomendaciones del Stroom presentadas en el capítulo 2. [19]

Un SM de 6.8 mm LAT, 7.2 mm LONG, y 9.8 mm VRT se propuso cuando la localización se realizó por medio de tatuajes. Para los casos de localización por corregistro basado en anatomía ósea el SM resultó de 3.1mm, 8.9mm, y 10.7 mm respectivamente para los ejes antes mencionados, y por localización de los implantes se requiere para un umbral de 5mm: 4.0mm, 3.9mm, y 3.7 mm y para localización sin umbral 3.4mm, 3.2mm, y 3.2 mm. El IM requerido para compensar los movimientos intra fracción fue calculado a partir del desplazamiento registrado de los implantes, esta evaluación fue realizada con asistencia de imágenes portales. Los márgenes calculados fueron de 2.4mm para el eje LAT y de 3.4 mm para los ejes LONG y VRT. Es decir, observando estos resultados el posicionamiento a través de corregistro de imágenes planares a partir de estructuras óseas puede llegar a necesitar márgenes de un orden de magnitud mayor, a los márgenes propuestos por el presente trabajo para los casos de corregistro de imágenes con información tridimensional (CT y CBCT) registradas a partir de la información aportada por la distribución del tejido blando. Así mismo el IM calculado para imágenes portales resulta de aproximadamente 1mm adicional para cada uno de los ejes. [19]

Wu, Li, Yuan, Yin & Lee (2013) analizan específicamente casos de SBRT de próstata en el Centro Médico de la Universidad de Duke (Durham, Estados Unidos), para los cuales el posicionamiento y rastreo del volumen de interés se realizó con la combinación de localización con sistema Calypso e imágenes de CBCT haciendo uso del sistema OBI, planteó un análisis dosimétrico para la determinación del margen que apropiado para salvar las incertidumbres

geométricas como se definen en la Ec. 11. Para las direcciones VRT, LAT y LONG los márgenes determinados fueron 2.5mm, 1.0mm y 1.7 mm con la propuesta de implementar una margen isotrópico de 2.5 mm. Estos márgenes calculados son similares a los márgenes CTV-PTV obtenidos en el presente trabajo. [20]

Otro estudio empleó únicamente el sistema Calypso para la evaluación del movimiento inter e intra fracción de la próstata en 17 pacientes. Su, Zhang, Murphy & Williamson, (2011) establecieron el margen de tratamiento en 1.3mm, 2.3mm, and 2.8 mm para los ejes lateral, longitudinal y vertical respectivamente para cuando se emplean correcciones del posicionamiento en línea (antes y durante la entrega de dosis). Estos valores resultan ligeramente mayores a los indicados por el trabajo antes presentado. Aun así es interesante notar que el eje vertical parece ser el que necesita un margen ligeramente superior, situación también observada en los resultados de este trabajo.[21]

Magli et al., (2016) buscaron determinar el margen CTP-PTV para casos de cáncer de próstata tratados con SBRT, presentó una evaluación del movimiento del volumen blanco durante cada fracción. Las mediciones se efectuaron con imágenes portales y CBCT pre y post tratamiento, permitiendo a los autores concluir que luego de la corrección realizada por IGRT, los márgenes que incluyeran incertezas residuales y movimientos intra fracción se estimaban en 3 mm para eje VRT, 3 mm para el eje LONG and 2 mm para el eje LAT. [22]

Se observa como en varios casos los márgenes estándares que no reflejan las particularidades de cada caso pudiendo su implementación resultar inadecuada. Además debe notarse como la magnitud del margen determinado van disminuyendo a medida que decrece la incertidumbre del sistema de posicionamiento (imágenes portales, imágenes portales con implantes, sistemas de localización tridimensional, sistemas de trackeo 4D). Como la SBRT hace uso de sistemas de imágenes más sofisticados, como lo es la CBCT empleada para el

cálculo de los márgenes calculados para este estudio, es de esperar que el margen necesario sea pequeño.

Los valores encontrados en la bibliografía pueden resultar ligeramente mayores que los aquí calculados. Pero existen diferencias en las consideraciones de cada grupo al momento de definir los factores a analizar para la determinación de márgenes. En primer lugar: pocos valores reportados se refieren a corregistro basado en tejido blando a partir del empleo de CBCT, la mayoría emplea corregistro basado en anatomía ósea y en los casos antes analizados la mayoría de los reportes estaban basados en imágenes planares.

Segundo, los márgenes aquí calculados no tienen en cuenta la incertidumbre de delineado que sí es incorporada en algunos casos. Y por último dada la corta duración de este trabajo se presentan únicamente datos de diez pacientes.

Capítulo 5: Conclusiones

El objetivo de este trabajo consistió establecer el PTV para la técnica de SBRT, para esto se necesitó considerar las definiciones de los distintos volúmenes involucrados en el proceso de delineado y los márgenes propios de cada uno de estos. Si bien ICRU en sus reportes presenta definiciones conceptuales claras de los volúmenes GTV, CTV, IVT y PTV para permitir que los centros utilicen los mismos criterios para delinear el volumen tumoral, no presenta directrices para la mensura de las incertidumbres propias de cada técnica y equipamiento.

Ahora bien, la publicación "On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy" provee definiciones de incertidumbres geométricas que permiten adoptar un formalismo para la medición y cálculo de errores intra e inter fracción. La obtención por medio de este formalismo de errores sistemáticos y aleatorios habilita a su vez el empleo de "recetas" para el cálculo de márgenes PTV-CTV.

Los errores sistemáticos y aleatorios obtenidos de verificaciones geométricas para tratamientos de SBRT, en la que el sistema de imágenes empleado para el reposicionamiento del paciente está basado en imágenes tridimensionales (CBCT), resultaron cercanos a cero, y su magnitud se encontró por debajo de los límites de resolución espacial de algunos de los eslabones del proceso radioterapéutico.

Se calculan márgenes PTV-CTV con tres variantes de recetas recomendadas por la bibliografía. La hoja de cálculo empleada para tal puede ser usada como formulario que permite calcular márgenes SM e IM para diferentes técnicas y/o localizaciones de las lesiones a tratar.

Los valores calculados se encuentran en los siguientes rangos: [1,6 mm – 2,5 mm] en el eje vertical, [1,4 mm – 2,1 mm] en eje longitudinal y [1,3 mm -1,9

mm] en eje lateral. Estos valores se contrastaron contras los márgenes estándar y contra estudios similares.

Si bien valores calculados resultan ligeramente menores a la mayoría de los resultados publicados y a los 5mm isotrópicos (excepto en sentido posterior que se requieren 3mm), falta considerar en la definición de estos márgenes la variabilidad inter e intra observador para lograr una evaluación completa de las incertidumbres presentes en todo el proceso radioterapéutico. Aun así es interesante notar que el eje vertical parece ser el que necesita un margen ligeramente superior al resto de los sentidos, situación evidenciada en las mediciones del presente trabajo y en las mediciones presentadas en la revisión bibliográfica.

Pudo notarse además durante la exploración de las publicaciones presentadas en la sección 4.4, que cuando la IGRT emplea CBCT como sistema de verificación en línea presenta errores inter fracción, tanto aleatorios y sistemáticos, de menor magnitud que los logrados con imágenes portales y muchos menores a los logrados con posicionamiento a través de marcas en la piel.

Pudiendo concluir que la incorporación de un margen isotrópico de 3mm en los casos de cáncer de próstata con SBRT, es suficiente para salvar las incertidumbres geométricas asociadas al proceso radioterapéutico.

Anexo A: Márgenes en IMRT.

En las técnicas de IMRT el protocolo de posicionamiento incluye imágenes de CBCT en la primera sesión y luego una vez por semana hasta completar el tratamiento. De manera que el Δ_{repos} no es corregido en cada una de las fracciones, como si lo es en SBRT. Pero su cuantificación permite realizar verificaciones geométricas fuera de línea con el objeto de estimar los márgenes apropiados para esta técnica.

Para el cálculo de error de preparación se emplea la misma metodología de cálculo presentada en el capítulo 2. Empleando las Ec 1 -11 usando Δ_{repos} en lugar de $\Delta_{residual}$ puede calcularse errores sistemáticos y aleatorios grupales de posicionamiento para casos de próstata tratados con IMRT. En la tabla A.1. Se muestran los desplazamientos de reposicionamiento registrados. En las Figuras A.1, A.2 y A.3 se grafican dichos desplazamientos, pueden observarse para cada paciente el valor mínimo (extremo inferior del brazo), valor máximo (extremos superior del brazo) y valor promedio (punto azul.)

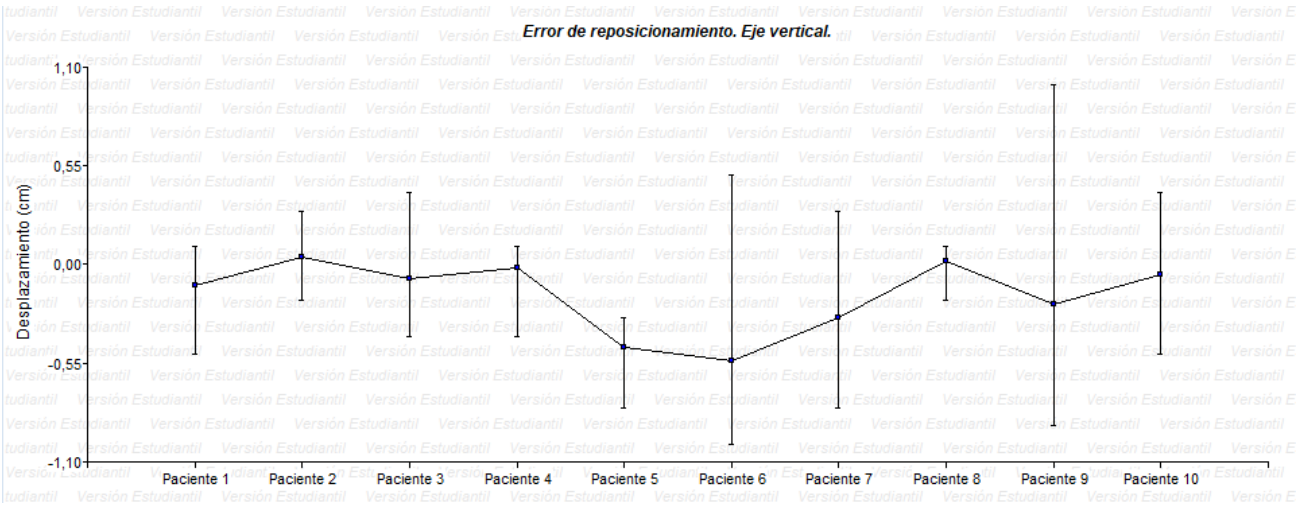

FIGURA A.1: GRÁFICA DE VALORES DE REPOSICIONAMIENTO REGISTRADOS POR PACIENTE EN EL EJE VRT.

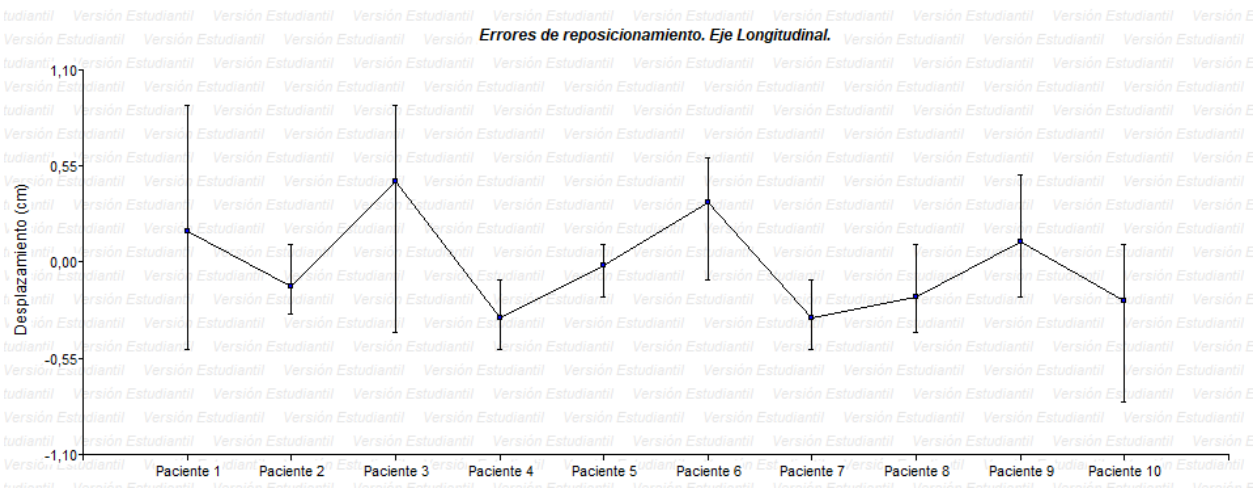

FIGURA A.2: GRÄFICA DE VALORES DE REPOSICIONAMIENTO REGISTRADOS POR PACIENTE EN EL EJE LONG.

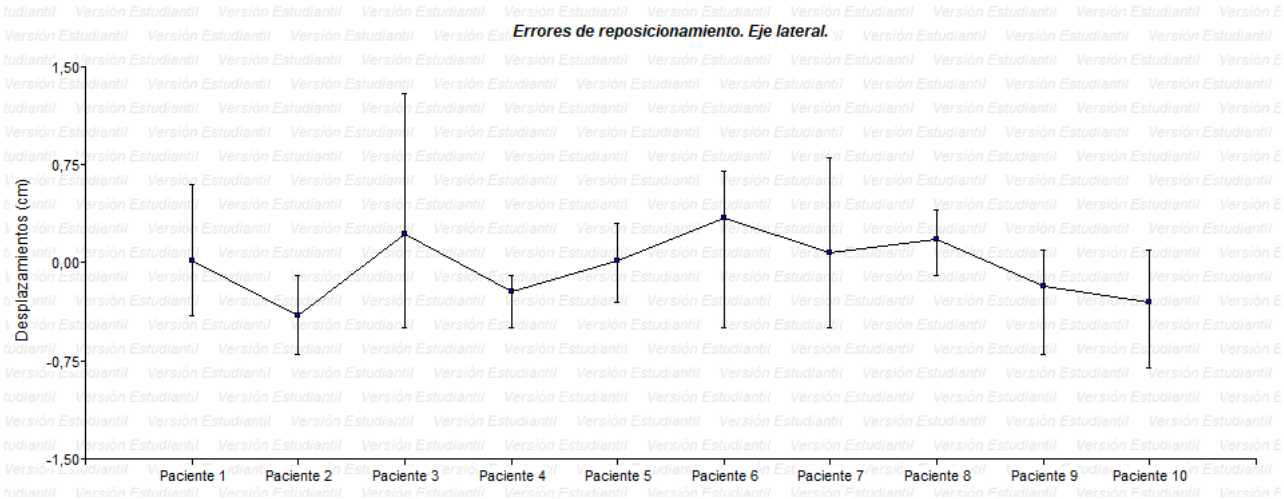

FIGURA A.3: GRÁFICA DE VALORES DE REPOSICIONAMIENTO REGISTRADOS POR PACIENTE EN EL EJE LAT.

Paciente	Eje	Desplazamientos (cm)					Error Sistemático individual (cm)	Error Aleatorio individual (cm)
		Fracción 1	Fracción 2	Fracción 3	Fracción 4	Fracción 5		
1	VRT	0,10	0,00	-0,50	0,10	-0,30	**-0,12**	**0,27**
	LONG	0,70	-0,30	-0,50	0,90	0,10	**0,18**	**0,61**
	LAT	0,60	-0,20	0,10	-0,40	0,00	**0,02**	**0,38**
2	VRT	-0,10	0,20	0,30	0,00	-0,20	**0,04**	**0,21**
	LONG	-0,10	0,10	-0,20	-0,30	-0,20	**-0,14**	**0,15**
	LAT	-0,50	-0,50	-0,70	-0,20	-0,10	**-0,40**	**0,24**
3	VRT	-0,40	-0,10	0,00	-0,30	0,40	**-0,08**	**0,31**
	LONG	-0,40	0,80	0,40	0,60	0,90	**0,46**	**0,52**
	LAT	-0,50	0,00	00	1,30	0,30	**0,22**	**0,67**
4	VRT	0,10	-0,40	0,10	0,10	0,00	**-0,02**	**0,22**
	LONG	-0,40	-0,50	-0,30	-0,30	-0,10	**-0,32**	**0,15**
	LAT	-0,10	-0,10	-0,50	-0,20	-0,20	**-0,22**	**0,16**
5	VRT	-0,80	-0,30	-0,40	-0,40	-0,40	**-0,46**	**0,19**
	LONG	0,00	0,10	0,10	-0,20	-0,10	**-0,02**	**0,13**
	LAT	0,30	-0,30	-0,10	-0,10	0,30	**0,02**	**0,27**
6	VRT	0,50	-1,00	-0,80	-0,90	-0,50	**-0,54**	**0,61**
	LONG	-0,10	0,50	0,20	0,60	0,50	**0,34**	**0,29**
	LAT	-0,50	0,40	0,50	0,60	0,70	**0,34**	**0,48**
7	VRT	0,30	-0,80	-0,40	-0,40	-0,20	**-0,30**	**0,40**
	LONG	-0,40	-0,30	-0,10	-0,50	-0,30	**-0,32**	**0,15**
	LAT	-0,50	0,8	0,20	-0,20	0,10	**0,08**	**0,49**
8	VRT	0,10	-0,20	0,10	0,10	0,00	**0,02**	**0,13**
	LONG	-0,20	-0,30	-0,40	-0,20	0,10	**-0,20**	**0,19**
	LAT	0,01	-0,10	0,10	0,40	0,40	**0,18**	**0,22**
9	VRT	1,00	-0,10	-0,90	-0,50	-0,60	**-0,22**	**0,74**
	LONG	0,50	0,00	0,30	-0,20	0,00	**0,12**	**0,28**
	LAT	0,00	-0,70	-0,20	-0,10	0,10	**-0,18**	**0,31**
10	VRT	-0,40	-0,50	0,40	0,40	-0,2	**-0,06**	**0,43**
	LONG	-0,10	-0,30	-0,80	0,00	0,10	**-0,22**	**0,36**
	LAT	-0,80	-0,30	-0,30	0,10	-0,20	**-0,30**	**0,32**

TABLA A.1: DESPLAZAMIENTOS DE REPOSICIONAMIENTO REGISTRADOS, ERRORES SISTEMÁTICOS INDIVIDUALES (ERROR PROMEDIO) Y ERRORES ALEATORIOS INDIVIDUALES (DESVÍO ESTÁNDAR DEL ERROR).

Con los anteriores datos se calculan los errores aleatorios y sistemáticos grupales, para su posterior incorporación en las fórmulas de cálculo para márgenes. Los resultados se pueden observar en las tablas A.2 y A.3 respectivamente.

	Error sistemático grupal (cm)	Error aleatorio grupal (cm)
VRT	0,20	0,35
LONG	0,28	0,28
LAT	0,24	0,35

TABLA A.2: ERRORES SISTEMÁTICOS Y ALEATORIOS MEDIDOS PARA POSICIONAMIENTO DE PRÓSTATA.

	VRT	LONG	LAT
Margen A (mm)	**6,5**	**7,5**	**7,3**
Margen B (mm)	**7,5**	**8,9**	**8,9**

TABLA A.2: MÁRGENES A INCOPORAR AL CTV POR LA INCERTIDUMBRE EN EL POSICIONAMIENTO. LAS MEDIDAS SE ENCUENTRAN EN MILIMETROS. EL MARGEN A SE CORRESPONDE AL CÁLCULO CON LA FÓRMULA DE STROOM ET ALL, MIENTRAS QUE EL MARGEN B SE OBTUVO CON LA CORRESPONDIENTE A VAN HERK ET ALL.

Bibliografía.

[1] Khan, F., & Gibbons, J. (2014). *Khan's the physics of radiation therapy* (5th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer.

[2] Benedict, S., Yenice, K., Followill, D., Galvin, J., Hinson, W., & Kavanagh, B. et al. (2010). Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Medical Physics*, *37*(8), 4078-4101. doi: 10.1118/1.3438081

[3] Nagata, Y. (2015). *Stereotactic body radiation therapy*. Tokyo: Springer.

[4] International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beamtherapy. Bethesda, MD: ICRU, 1993.

[5] International Commission on Radiation Units and Measurements.ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beamtherapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU, 1999.

[6] The Royal College of Radiologists, Society and Collage of Radigraphers, Institute of Physics and Engenieering in Medice (2008). *On target*: Ensuring geometric accuracy in radiotherapy. London: The Royal College of Radiologists.

[7] Dobbs, J., Barrett, A., Morris, S., & Roques, T. (2009). *Practical Radiotherapy Planning*. London, GBR: CRC Press.

[8] Stroom, J., & Heijmen, B. (2002). Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. Radiotherapy And Oncology, 64(1), 75-83. doi: 10.1016/s0167-8140(02)00140-8

[9] van Herk, M. (2004). Errors and margins in radiotherapy. *Seminars In Radiation Oncology*, *14*(1), 52-64. doi: 10.1053/j.semradonc.2003.10.003

[10] van Herk, M., Remeijer, P., Rasch, C., & Lebesque, J. (2000). The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *International Journal Of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *47*(4), 1121-1135. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00518-6

[11] VMAT | Varian Medical Systems. (2018). Retrieved from https://www.varian.com/es-xl/oncology/treatment-techniques/external-beam-radiation/vmat

[12] Computerized Imaging Reference Systems, Inc. (2018). Retrieved from http://www.cirsinc.com/file/Products/002LFC/002LFC%20DS%20090116(2).pdf

[13] Yoder, A., Waheed, N., Van Wyhe, R., & Carpenter, S. (2018). Stereotactic Body Radiation Therapy for Prostate Cancer: An Institutional Experience Using MRI-guided Treatment Planning. *Cureus*. doi: 10.7759/cureus.2590

[14] Chen, L., Suy, S., Uhm, S., Oermann, E., Ju, A., & Chen, V. et al. (2013). Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiation Oncology*, *8*(1), 58. doi: 10.1186/1748-717x-8-58

[15] Tree, A., Jones, C., Sohaib, A., Khoo, V., & van As, N. (2013). Prostate stereotactic body radiotherapy with simultaneous integrated boost: which is the best planning method?. *Radiation Oncology*, *8*(1), 228. doi: 10.1186/1748-717x-8-228

[16] Calvo-Ortega, J., Hermida-López, M., Moragues-Femenía, S., Pozo-Massó, M., & Casals-Farran, J. (2017). Investigating the spatial accuracy of

CBCT-guided cranial radiosurgery: A phantom end-to-end test study. *Physica Medica*, *35*, 81-87. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.02.020

[17] Seguimiento extracraneal Calypso® - Recursos | Varian Medical Systems. (2018). Retrieved from https://www.varian.com/es-xl/oncology/products/real-time-tracking-motion-management/calypso-extracranial-tracking?cat=resources

[18] Kupelian, P., Willoughby, T., Mahadevan, A., Djemil, T., Weinstein, G., & Jani, S. et al. (2007). Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *International Journal Of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *67*(4), 1088-1098. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.026

[19] Beltran, C., Herman, M., & Davis, B. (2008). Planning Target Margin Calculations for Prostate Radiotherapy Based on Intrafraction and Interfraction Motion Using Four Localization Methods. *International Journal Of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *70*(1), 289-295. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.040

[20] Wu, Q., Li, T., Yuan, L., Yin, F., & Lee, W. (2013). Single Institution's Dosimetry and IGRT Analysis of Prostate SBRT. *Radiation Oncology*, *8*(1), 215. doi: 10.1186/1748-717x-8-215

[21] Su, Z., Zhang, L., Murphy, M., & Williamson, J. (2011). Analysis of Prostate Patient Setup and Tracking Data: Potential Intervention Strategies. *International Journal Of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *81*(3), 880-887. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1978

[22] Magli, A., Malisan, M., Fontanella, C., Crespi, M., Guernieri, M., & Titone, F. et al. (2016). EP-1747: Assessment of PTV margins accounting for prostate intrafraction motion in SBRT with online IGRT. *Radiotherapy And Oncology*, *119*, S818. doi: 10.1016/s0167-8140(16)32998-