

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio y caracterización de las incertidumbres geométricas  
presentes en el proceso radioterápico: manejo individualizado  
de las incertidumbres**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**David Sevillano Martínez**

Directores

**Margarita Chevalier del Río**  
**Feliciano García Vicente**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

Estudio y caracterización de las incertidumbres geométricas presentes en el proceso radioterápico. Manejo individualizado de las incertidumbres.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

David Sevillano Martínez

DIRECTORES

Margarita Chevalier del Río  
Feliciano García Vicente

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE MEDICINA



**TESIS DOCTORAL**

Estudio y caracterización de las incertidumbres  
geométricas presentes en el proceso radioterápico.  
Manejo individualizado de las incertidumbres

Memoria para optar al grado de doctor presentada por  
**David Sevillano Martínez**

Directores

Margarita Chevalier del Río  
Feliciano García Vicente

**Madrid, 2021**

# Contenido

---

Agradecimientos.....	IV
Resumen.....	VI
Summary.....	VIII
Acrónimos .....	X
Introducción .....	1
1. Antecedentes .....	1
2. Fundamentos teóricos .....	1
2.1 Definición de los volúmenes objetivo .....	1
2.2 Caracterización de las incertidumbres geométricas en radioterapia externa.....	2
2.3 Fórmula de Van Herk.....	7
2.4 Protocolos de colocación de pacientes .....	9
2.5 Análisis estadístico de los errores aleatorios.....	12
2.6 Manejo del movimiento respiratorio en radioterapia.....	14
3. Fundamentos matemáticos.....	19
3.1 Ajuste de las distribuciones de errores aleatorios.....	19
3.2 Cálculo de la cobertura poblacional considerando distribuciones heterogéneas de errores aleatorios .....	22
3.3 Aplicación de la estadística de Bayes a protocolos de corrección offline 24	
3.4 Caracterización de las tendencias temporales.....	26
3.5 Simulación MonteCarlo de los errores geométricos para una población de pacientes.....	27
3.6 Caracterización del movimiento respiratorio .....	28
3.7 Método de seguimiento de tumores en imágenes fluoroscópicas .....	30
3.8 Definición de ITVs a partir de imágenes fluoroscópicas .....	31
Objetivos .....	33
Resultados.....	35
1. On the use of Bayesian statistics in the application of adaptive setup protocols in radiotherapy.....	36
2. Definition of internal target volumes based on planar X-ray fluoroscopic images for lung and hepatic stereotactic body radiation therapy. Comparison to inhale/exhale CT technique .....	46
3. Application of discrete cosine transform to assess the effect of tumor motion variations on the definition of ITV in lung and liver SBRT.....	56

Discusión.....	69
1. Efecto de las heterogeneidades de errores aleatorios en la cobertura obtenida con protocolos de posicionamiento "offline" .....	69
2. Selección de parámetros de protocolos de posicionamiento adaptativos.....	70
2.1    Márgenes .....	70
2.2    Número de fracciones antes de tomar una decisión .....	70
2.3    Intervalo de confianza .....	71
3. Protocolos obtenidos.....	72
4. Validación del uso de simulaciones MC en la predicción del resultado de los protocolos .....	73
5. Inclusión de nuevas incertidumbres en el formalismo .....	73
6. Medida del movimiento respiratorio mediante imágenes fluoroscópicas.....	74
7. Caracterización del rango del movimiento respiratorio del tumor en la población.....	74
8. Comparación entre el movimiento respiratorio obtenido mediante imágenes fluoroscópicas y mediante TC inspiración/expiración .....	75
9. Caracterización del movimiento tumoral respiratorio mediante expresiones analíticas .....	76
2.1    Funciones coseno .....	76
9.2    Caracterización del movimiento tumoral respiratorio mediante la Transformada Discreta de Coseno .....	76
10. Comparación entre el rango de movimiento tumoral medido mediante IF y el obtenido mediante simulación MC .....	78
11. Efecto de las incertidumbres inter- e intrafracción en el rango de movimiento tumoral.....	78
12. Efecto del movimiento tumoral en la distribución de dosis recibida por el paciente.....	79
13. Uso de la fórmula de Van Herk en el movimiento respiratorio .....	80
14. Consideraciones para tener en cuenta en los métodos de definición del ITV .....	81
15. Perspectivas futuras .....	81
Conclusiones.....	83
Otras publicaciones.....	84
Bibliografía .....	86

## Agradecimientos

---

Estar escribiendo estas líneas es sorprendente ya que yo entré en la física médica de casualidad. La razón principal fue que el examen de ingreso era anual. De no haber aprobado, ahora estaría trabajando de programador, y no creo que me hubiese ido mejor.

En mi camino por este mundo, mucha gente ha tenido un papel muy importante. Primero mis padres, que además de todo lo que han hecho por mí, apoyaron que su hijo decidiera estudiar Física aunque tuviera nota suficiente para estudiar cualquier otra carrera con más salidas.

Agradecer a Pablo Castro y Cristina Mínguez sus medidas hasta la medianoche, por hacerme ver que no todo era planificar. A Juan, Feliciano y Leo, porque mi forma de ver este trabajo está muy influenciada por ellos.

Al acabar la residencia, pude trabajar con una tecnología puntera en una época muy complicada gracias a José Miguel Delgado y, otra vez, a Cristina Mínguez. Alberto cogió el relevo y confió en mí desde el primer momento, aunque no me conociera.

Feliciano me dio la oportunidad de volver a la sanidad pública después de ocho años y, poco después, aceptó ser director de mi tesis. Ambos hechos fueron decisivos para que ahora pueda estar en esta situación.

Mis compañeros del Servicio de Radiofísica en el Ramón y Cajal me han facilitado mucho poder hacer todo este trabajo, por eso, mis agradecimientos a Rafael Colmenares, Belén Capuz, Juan David García, Rafael Morís y Miguel Cámara. A Luismi quiero agradecerle todas las horas que le dedicó a poder tener un programa que permitiera realizar el seguimiento de tumores y que además fuera relativamente amigable, los créditos por esas prácticas no fueron premio suficiente a tu esfuerzo.

En el Servicio de Oncología Radioterápica hubo un grupo de compañeras que no les importó que les diera trabajo para proponer una nueva forma de definir los ITVs. Gracias por ayudarme a implantar la fluoroscopia a Carmen Vallejo, Margarita Martín y Carolina de la Pinta.

Mis dos directores, Margarita Chevalier y Feliciano García-Vicente, por todo el trabajo y el tiempo que me han dedicado para que esto salga adelante. Espero haber aprendido a redactar mejor gracias a Margarita y agradecer a Feliciano que haya puesto todos los medios para que todo saliera hacia delante.

A una persona que no ha leído nada de mi trabajo y, sin embargo, siempre me apoya. Cuando me gasto dinero en congresos o para corregir textos, al verme trabajar los fines de semana en publicaciones para las que el esfuerzo dedicado no compensa. Aun así, siempre me ha animado aunque supiera que le iba a complicar la vida. Gracias, Cris.

Hay otras dos personas que espero que lo único que sepan de esta tesis es que es un libro de papá cogiendo polvo en una estantería. Eso significará que lo he hecho bien y he podido evitar que les afecte. Aunque estoy seguro de que habrían podido con todo. Clara, la persona más valiente y fuerte que conozco, y Elia, que aún eres un bebé pero creo que tienes muy claro lo que quieres.

## Resumen

---

En el tratamiento radioterápico aparecen múltiples incertidumbres que limitan su precisión. Dependiendo del tipo de tratamiento y de la localización del mismo, las fuentes de incertidumbre y la manera de manejarlas diferirán. En tratamientos convencionales es posible la caracterización de la población de pacientes para obtener los márgenes necesarios entre el volumen blanco clínico (CTV en sus siglas en inglés) y el volumen blanco de planificación (PTV, en sus siglas en inglés) de cara a asegurar un correcto cubrimiento del tumor. Esta metodología realiza generalidades sobre nuestra población que implican sobreestimaciones en la cobertura obtenida.

En el caso de tumores afectados por el movimiento respiratorio, la práctica general es utilizar un volumen intermedio entre el CTV y PTV, llamado volumen blanco interno (ITV en inglés), que representa la envolvente de todas las posiciones en las que se puede encontrar el tumor.

La definición de ITV depende de los sistemas de imagen disponibles. Cuando no se dispone de un sistema capaz de conseguir imágenes correlacionadas en el tiempo, el método habitual es obtener imágenes TC en fases forzadas de inspiración y espiración. Este método puede originar errores debido al estado no natural de respiración al que se somete al paciente al tener que mantener los dos estados de respiración durante el tiempo que dura la exploración.

Aunque sea posible obtener el movimiento del tumor mientras el paciente respira normalmente, seguirán existiendo variables que hacen que su definición sea incompleta, como son las variaciones inter e intrafracción de la amplitud de movimiento y de la posición base del tumor. Estas variables han sido estudiadas y descritas ampliamente. Sin embargo, no se ha presentado ningún método que permita incluir el efecto de estas variaciones en la definición de ITV.

En el primer trabajo de esta memoria se desarrolla un método basado en estadística de Bayes que permite aplicar distintos protocolos de colocación del paciente dependiendo de la magnitud de sus errores aleatorios. De esta manera, es posible decidir qué pacientes deben ser sometidos a correcciones diarias durante el tratamiento y en cuáles es posible aplicar un protocolo offline sin ver comprometido su tratamiento. Este método permite reducir los procedimientos de imagen entre un 25% y un 40% dependiendo de la localización a tratar y de los márgenes aplicados.

En el segundo trabajo se presenta un método alternativo para la definición de ITVs al que se utiliza actualmente en la mayoría de los servicios que carecen de 4DTC. Este método está basado en la realización de dos series de TC en inspiración y espiración sostenidas. Para ello, haremos uso del equipo de CBCT de las unidades de tratamiento que, en la actualidad es más accesible en los Servicios de Radioterapia.

Para medir y detectar el movimiento tumoral debido a la respiración se ha desarrollado un software que, a partir de estas imágenes, posibilita mejorar la definición del ITV.

Al comparar los ITVs definidos mediante TC de inspiración/expiración e imágenes fluoroscópicas, se encontraron grandes variaciones en la definición de ITV (diferencias de más de 5mm en el 49% de los pacientes), así como una posible falta de eficacia del método de compresión abdominal utilizada en el servicio, ya que los rangos medios de desplazamiento del tumor para nuestra población coinciden con aquellos de otras series publicadas en los que no se utiliza la compresión abdominal.

Finalmente, en el último trabajo se caracterizaron las curvas respiratorias ciclo a ciclo mediante dos métodos: uno basado en funciones coseno previamente utilizadas en otras publicaciones, y utilizando la transformada discreta de coseno (DCT).

Esta caracterización de la respiración permite incluir variabilidades del movimiento respiratorio susceptibles de ocurrir durante el tratamiento. La simulación mediante métodos de MC del movimiento respiratorio con estas variabilidades permite estimar el ITV que sería necesario para asegurar una correcta cobertura del tumor.

Se encontró que la DCT es capaz de reproducir la distribución de posiciones del tumor correctamente, al añadir variaciones inter e intrafracción se observó cómo la variabilidad de la posición base del tumor era responsable de los mayores incrementos en el ITV (40% en comparación con el 9% del que es causante la variabilidad de la amplitud). Se observó que estos incrementos no son uniformes a lo largo de nuestra población y que son, por tanto, muy dependientes de las características individuales de cada paciente.

Esta metodología también permite estudiar el efecto del movimiento tumoral en la distribución de dosis al poder estimar las distribuciones de probabilidad de las posiciones del tumor. El efecto en la distribución de dosis se determina mediante una convolución que aporta los márgenes dosimétricos necesarios para cada paciente. Se encontró que dichos márgenes seguían una relación cuadrática con la amplitud de la respiración y que la forma de la curva de la respiración de cada paciente no es un factor a considerar.

En esta memoria de tesis se concluye, por tanto, que es posible en radioterapia externa fraccionada caracterizar a nuestra población de manera que podamos aplicar la estrategia más apropiada a cada paciente permitiendo, a su vez una gestión de los recursos más eficiente. Este resultado está en la línea de los objetivos que se persiguen con la "medicina individualizada". Se ha podido demostrar asimismo que la definición de ITV a partir de dos series de TC en expiración e inspiración forzada no representa correctamente el movimiento real del tumor. Por último, se ha desarrollado un método que permite, basado en datos de nuestra población de pacientes, incluir el efecto de las variaciones inter e intrafracción del movimiento tumoral debido a la respiración en la definición de ITV del paciente.

## Summary

---

During a radiotherapy treatment many uncertainties may arise leading to a loss of accuracy. The sources of uncertainty and the methods used to handle them will differ depending on the technique and the anatomical location of the treatment. In conventionally fractionated treatments it is possible to characterize the patient population to obtain proper margins between the Clinical Target Volume (CTV) and the Planning Target Volume (PTV) that assure enough tumor coverage. This methodology is based on simplifications that imply overestimations of the final coverage.

When tumors are affected by breathing movement, an intermediate volume between the CTV and PTV is employed. This volume, called Internal Target Volume (ITV), represents the envelope of all the positions where the tumor might be during a breathing cycle. The ITV definition depends on the imaging systems available. In case it is not available a system capable of obtaining time-correlated images, the usual method is to perform CT images in inhale and exhale phases (inhale/exhale CT), which can lead to errors given the unnatural state of respiration to which the patient is subjected by having to maintain the two states of respiration during the duration of the scan.

Although it would be possible to obtain tumor motion while the patient is breathing normally, there would still be variables that make its definition incomplete such as inter- and intrafraction variations in the range of motion and the baseline position of the tumor. These variables have been extensively studied and described. However, no method has been presented that allows the effect of these variations to be included in the definition of ITV.

In the first paper of this doctoral thesis, we develop a method based on Bayes statistics that allows to apply different setup protocols to our patients depending on the magnitude of their random errors. In this way, it is possible to decide which patients should undergo daily corrections during treatment and in which patients it is possible to apply an offline protocol without compromising their treatment. This method makes it possible to reduce imaging procedures by 25% to 40% depending on treatment location and margins applied.

In the second paper we present an alternative method for the definition of ITVs to the one currently used in most departments without 4DCT, based on inhale/exhale CT. For this purpose, we will make use of the CBCT systems of the treatment units, which are currently more common in Radiotherapy departments.

For this purpose, a software was developed to measure and detect tumor motion due to respiration to improve the definition of ITVs in our department.

When comparing the ITVs defined by both techniques, we found large variations in its definition (differences of more than 5mm in 49% of the patients), as well as a possible lack of efficacy of the abdominal compression method used in the

department, since the mean ranges of tumor displacement for our population are equal to those of other published series in which abdominal compression is not used.

Finally, in the last work, the cycle-by-cycle respiratory curves of patients were characterized using two methods: one based on cosine functions previously used in other publications, and the other using the discrete cosine transform (DCT). This characterization allows the inclusion of respiratory movement variabilities that are likely to occur during treatment. By using MonteCarlo (MC) methods to simulate the respiratory motion with these variabilities, it is possible to estimate the ITV that would be necessary to ensure correct tumor coverage.

It was found that DCT can reproduce the distribution of tumor positions correctly. The use of this model allows to demonstrate that interfraction and intrafraction variability of the base position of the tumor is responsible for the largest increases in the ITV (40% compared to 9% caused by the variability of the amplitude). It was observed that these increases are not uniform across our population and are therefore highly dependent on the individual characteristics of each patient.

This methodology also allows us to study the effect of tumor motion on the dose distribution. By being able to estimate the probability distributions of the tumor positions, it is possible to know their effect on the dose distribution by convolution and, therefore, to estimate the dosimetric margins required for each patient.

It was found that the dosimetric margins followed a quadratic relationship with the motion amplitude and that the shape of the breathing curve of each patient is not a factor to be considered.

This doctoral thesis concludes, therefore, that it is possible in fractionated external beam radiotherapy to characterize our population so that we can apply the most appropriate strategy to each patient allowing, in turn, a more efficient management of resources. It has been possible to demonstrate that the definition of ITV based on inhale/exhale CT scans does not correctly represent the real movement of the tumor. Finally, a method has been developed that allows, based on data from our patient population, to include the effect of inter- and intrafraction variations of tumor motion due to respiration in the definition of the patient's ITV.

## Acrónimos

---

<b>AP</b>	Antero-Posterior
<b>AUC</b>	Área bajo la curva (Area Under the Curve)
<b>CBCT</b>	Tomografía computarizada de haz cónico (Cone Beam Computed Tomography)
<b>CC</b>	Cráneo-Caudal
<b>CTV</b>	Volumen blanco clínico (Clinical Target Volume)
<b>DCT</b>	Transformada del coseno discreta (Discrete Cosine Transform)
<b>DIBH</b>	Respiración forzada profunda (Deep Inspiration Breath-hold)
<b>DMD</b>	Distribución de márgenes dosimétricos (Dosimetric Margin Distribution)
<b>DRR</b>	Radiografía digital reconstruida (Digital Reconstructed Radiography)
<b>eNAL Protocol</b>	Protocolo extendido sin nivel de acción (Extended No Action Level Protocol)
<b>EPID</b>	Sistema de imagen portal (Electronic Portal Imaging Device)
<b>GI</b>	Distribución Gamma Inversa
<b>GTV</b>	Volumen tumoral macroscópico (Gross Tumor Volume)
<b>ICRU</b>	Comisión internacional de unidades y medidas de radiológicas (International Commission on Radiation Units & Measurements)
<b>IECT</b>	Tomografía computarizada de inspiración/expiración (Inhale/Exhale Computed Tomography)
<b>IF</b>	Imágenes fluoroscópicas

<b>IGRT</b>	Radioterapia guiada por imagen (Image-Guided Radiation Therapy)
<b>IMRT</b>	Radioterapia de intensidad modulado (Intensity-modulated radiotherapy)
<b>ITV</b>	Internal Target Volume (Volumen blanco interno)
<b>LAT</b>	Lateral
<b>MIP</b>	Proyección de intensidades máximas (Maximum Intensity Projection)
<b>NAL COVER protocol</b>	Protocolo sin nivel de acción con verificación de la corrección (No Action Level CORrection VERification protocol)
<b>NAL protocol</b>	Protocolo sin nivel de acción (No Action Level protocol)
<b>NCC</b>	Correlación cruzada normalizada (Normalized Cross-Correlation)
<b>NG</b>	Distribución Normal-Gamma
<b>OAR</b>	Órganos de riesgo (Organs At Risk)
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones (Positron Emission Tomography)
<b>PTV</b>	Volumen blanco de planificación (Planning Target Volume)
<b>RM</b>	Resonancia Magnética
<b>ROC</b>	Curva característica operativa del receptor (Receiver Operating Characteristic Curve)
<b>ROI</b>	Región de interés (Region Of Interest)
<b>SAL protocol</b>	Protocolo de Nivel de acción decreciente (Shrinking Action Level protocol)
<b>SBRT</b>	Radioterapia estereotáctica corporal (Stereotactic Body Radiation Therapy)
<b>SGRT</b>	Radioterapia guiada por superficie (Surface-Guided Radiation Therapy)
<b>TC</b>	Tomografía Computarizada

<b>TCP</b>	Probabilidad de control tumoral (Tumor Control Probability)
<b>VMAT</b>	Arcoterapia volumétrica modulada (Volumetric-modulated arc therapy)

# Introducción

---

## 1. Antecedentes

Este proyecto de tesis investiga la posibilidad de profundizar en la individualización de los tratamientos radioterápicos mediante la adquisición de datos geométricos de los pacientes y la aplicación de modelos estadísticos que caractericen tanto a la población como a cada paciente. Estos datos serán utilizados para proponer distintos métodos que permitan individualizar los tratamientos radio-oncológicos mediante la aplicación de diferentes protocolos de colocación o de distintos márgenes entre el volumen objetivo clínico (CTV) y el volumen objetivo de planificación (PTV).

En los últimos años, el campo de la radioterapia externa ha tenido avances significativos tanto en lo relativo a nuevas técnicas para conformar la dosis al volumen objetivo (IMRT, VMAT, Tomoterapia, Cyberknife), como en cuanto a la capacidad de delimitación del propio volumen objetivo (introducción del TC, PET-TC, RM...). Todo ello facilita tener un mayor conocimiento de estos aspectos propiciando la reducción de las incertidumbres propias de la aplicación del tratamiento al paciente una vez este se encuentra en la unidad de tratamiento (IGRT, SGRT). Estas últimas incertidumbres son las que serán objeto de estudio en este proyecto de tesis.

## 2. Fundamentos teóricos

En este apartado se aportan las definiciones utilizadas a lo largo de esta tesis, así como los elementos de análisis estadístico en los que se basan los estudios abordados.

### 2.1 Definición de los volúmenes objetivo

La ICRU, en sus diferentes documentos<sup>1-3</sup>, define los distintos volúmenes objetivo que deben ser utilizados en el contorneo para el tratamiento de un paciente. Se definen volúmenes que son independientes del tratamiento radioterápico a realizar basados en el conocimiento que se tiene de las características del tumor y de las capacidades de diagnóstico por imagen disponibles en la unidad de tratamiento. Estos volúmenes son:

**Volumen tumoral macroscópico** (Gross tumor volumen, GTV), se define como el volumen en el que la enfermedad es visible, palpable o cuya localización es clínicamente demostrable. El GTV tiene distintas características dependiendo de la zona anatómica que estemos tratando. Por ejemplo, en tratamientos en los que el

tumor se observe directamente, el GTV vendría definido por este tumor. En otros casos, puede tratarse de un órgano, como puede ser la próstata.

**Volumen blanco clínico** (Clinical target volumen, CTV), se define como el volumen en el que es posible encontrar enfermedad a nivel microscópico aunque no sea observable mediante los sistemas de imagen. Este volumen dependerá de la tipología del tumor (el margen entre un GTV y un CTV de un glioblastoma puede ser de varios centímetros) así como de sus características físicas (si se encuentra encapsulado o no, si se encuentra en las proximidades alguna estructura que haga de barrera).

Dependiendo de las características del movimiento del tumor y las capacidades técnicas disponibles, se definen un solo volumen o dos volúmenes que permiten asegurar que el volumen objetivo va a tener una cierta probabilidad de recibir una determinada dosis mínima. En general, si el movimiento se produce en cortos espacios de tiempo y es posible medirlo, deberemos utilizar un volumen intermedio llamado "Volumen objetivo interno" (ITV), que define el volumen en el que sabemos que el tumor se encontrará durante el tratamiento. Una vez establecido el ITV se define el volumen final que se utilizará para la planificación, llamado "volumen blanco de planificación" (PTV). Al definir este volumen se deben tener en cuenta las incertidumbres presentes que no dependen del movimiento interno del tumor. En caso de no ser posible definir un ITV, se debe crear el PTV directamente a partir del CTV teniendo en cuenta las incertidumbres producidas por el movimiento interno.

Por lo tanto, la delimitación de estos dos últimos volúmenes dependerá decisivamente de los siguientes factores: la capacidad de imagen que esté disponible durante el proceso de planificación y las capacidades de imagen disponibles en la unidad de tratamiento.

## 2.2 Caracterización de las incertidumbres geométricas en radioterapia externa

Históricamente se han realizado distintas aproximaciones para la caracterización de las incertidumbres en radioterapia según su efecto en la dosis recibida por el paciente. El objetivo final de esta caracterización consiste en la definición de unas "recetas", que permitan conocer el margen entre CTV y el PTV. La definición de estas "recetas", depende directamente de los objetivos dosimétricos que se quieran conseguir en el tratamiento de una determinada patología. Bel y col<sup>4</sup> investigaron inicialmente los efectos de los errores de posicionamiento diarios en la aplicación de márgenes, posteriormente, Stroom y col<sup>5</sup> propusieron una receta de márgenes que incluía los errores de preparación, esto es, inexactitudes en el tratamiento provenientes de errores producidos durante su planificación (sobre todo, derivados del TC de planificación). Con esta receta pretendía cubrir el 99% del CTV con un 95% de la dosis. Finalmente, Van Herk<sup>6,7</sup> propuso una receta a partir de la cuál era posible establecer los márgenes necesarios para asegurar que un determinado porcentaje de la población será

tratado con un determinado nivel de dosis. Esta forma de presentar las incertidumbres, que será explicada más adelante en este trabajo, conecta directamente las incertidumbres presentes en los procesos radioterápicos con la capacidad de conseguir una cobertura correcta en una determinada parte de nuestra población. En estudios posteriores en los que se intentaba incluir parámetros radiobiológicos<sup>8</sup>, se llegaron a proponer recetas que aseguraban solo una pérdida del 1% en la probabilidad de control tumoral (TCP en inglés).

### 2.2.1 Errores e incertidumbres

En este apartado se trata de clarificar dos términos habitualmente utilizados en este ámbito y que pueden llevar a confusión. Tal y como define Van Herk<sup>6</sup>, error es cualquier desviación entre el tratamiento planificado y el finalmente realizado. Al recoger datos de desplazamientos de un paciente en una fracción, se está midiendo el error geométrico cometido en ese día de tratamiento. Al realizar esta acción en distintas fracciones de tratamientos y para varios pacientes, podremos obtener una estadística que caracterizará los errores geométricos presentes en la unidad de tratamiento.

Los errores medidos son causa de las incertidumbres presentes en un procedimiento y su magnitud debe ser igual para un número extenso de pacientes. De ahí el uso muchas veces indistinto entre el término error e incertidumbre que aparece en la bibliografía relacionada con el tema tal y como muestra la siguiente frase presente en un artículo de M. Van Herk<sup>6</sup>: "Delineation uncertainty is a purely systematic error; it will influence all treatment fractions in an identical way through the treatment planning process".

Por claridad y para mantener una continuidad con la nomenclatura presente en la bibliografía, en esta memoria se van a definir como error las correcciones de posicionamiento que caracterizan a nuestra población de pacientes, independientemente de que según el contexto estas hagan referencia a errores o incertidumbres. El término incertidumbre se reservará para referirse a las causas de esos errores o a la estimación de un error, pero no a un error ya ocurrido.

### 2.2.2 Errores sistemáticos

Los errores geométricos producidos durante la preparación del tratamiento se definen como sistemáticos porque producen un error fijo en todas las sesiones al estar asociados a un desplazamiento sistemático igual y en el mismo sentido del paciente. Sin embargo, su naturaleza es aleatoria ya que ese error varía con cada paciente sin ser posible predecir su valor. Es posible, por otro lado, determinar la distribución de esos errores en nuestra población de pacientes. Los errores sistemáticos que afectan a una determinada población de pacientes vienen dados por la acumulación de errores asociados a todo el proceso de preparación: alineación de los láseres del TC de planificación, exactitud al colocar los fiduciales,

precisión al tatuar la posición de los láseres, posición relativa entre las estructuras óseas y las marcas externas, posición relativa entre el volumen a tratar y las estructuras óseas, precisión en el contorno del volumen, etc. Cada paso dado en el proceso de preparación es generador de errores sistemáticos.

En general, se presupone que los errores geométricos asociados a una población siguen distribuciones normales, lo que, teniendo en cuenta las distintas fuentes que los producen y el teorema del límite central, es una asunción bastante válida. En todo caso, de conocerse la distribución exacta de alguna fuente de incertidumbre, siempre es posible tener esto en cuenta a la hora de incluirlo.

### 2.2.3 Errores aleatorios

Llamamos errores aleatorios a aquellos que ocurren durante la ejecución del tratamiento. Muchas de las fuentes de incertidumbre que los causan pueden tener origen similar al de los errores sistemáticos tales como el movimiento interno de los órganos o a la precisión en la colocación del paciente de acuerdo con las marcas externas. El efecto global de los errores aleatorios sobre el tratamiento es el emborronamiento de la matriz de dosis en el paciente, lo que hace que se reduzca el volumen total irradiado a la dosis de prescripción. De hecho, si el tratamiento está lo suficientemente fraccionado<sup>9</sup> (más de 10 fracciones), se puede considerar que la distribución de dosis final consiste en la convolución entre la distribución de dosis planificada y la distribución de errores aleatorios.

Los errores aleatorios pueden clasificarse a su vez como interfacción e intrafacción. La forma de corregir ambos errores es distinta, aunque su efecto sobre la distribución de dosis dada al paciente no se diferencia. Los errores interfacción aparecen entre fracciones de tratamiento. Por ejemplo, el error producido al colocar el paciente con respecto a sus marcas externas sería un error interfacción. Los errores intrafacción se producen durante cada fracción. Ejemplos de este tipo de error son los movimientos respiratorios, los movimientos propios del paciente durante el tratamiento o, por ejemplo, el movimiento de la próstata debido a movimientos intestinales o cambios de llenado de la vejiga.

### 2.2.4 Causas de las distintas fuentes de error

Como ya se ha mencionado, las fuentes de los errores sistemáticos y aleatorios son las mismas pero con efectos distintos en el tratamiento. Por ejemplo, una de las fuentes de error más importante en los tratamientos de próstata es la variación de la posición interna de la próstata con respecto a las marcas externas. Esta variación se produce principalmente por el llenado de la vejiga y del recto. El TC de planificación del paciente muestra una foto fija de la posición de la próstata en el paciente que muy probablemente no corresponde a la posición promedio. Por lo tanto, el desplazamiento que se deriva del TC diario con respecto a su posición promedio origina un error de desplazamiento global de la dosis respecto a

la próstata en el tratamiento global del paciente. En cada fracción de tratamiento, la próstata se encontrará en una posición distinta dependiendo de los diferentes estados de llenado de la vejiga y el recto, pero en este caso el movimiento interno de la próstata solo provoca un emborronamiento de la dosis. Es decir, mismas causas puede producir distintos efectos según donde ocurran.

### 2.2.5 Caracterización de los errores geométricos en una población de pacientes

Para caracterizar los errores geométricos en radioterapia hay que disponer de un sistema que permita localizar la posición del volumen objetivo durante el tratamiento.

Supongamos que se han obtenido datos de las correcciones aplicadas a una población de pacientes en un número determinado de fracciones. Para cada paciente y para cada dirección, tendremos una serie de desplazamientos del CTV con respecto al planificado  $\vec{x}_1, \vec{x}_2, \vec{x}_3, \dots, \vec{x}_n$  a partir de los cuales se obtiene para cada paciente el desplazamiento medio  $\vec{m}_1, \vec{m}_2, \vec{m}_3, \dots, \vec{m}_n$  y una desviación típica  $\vec{\sigma}_1, \vec{\sigma}_2, \vec{\sigma}_3, \dots, \vec{\sigma}_n$ . Los errores sistemáticos ( $\vec{\Sigma}$ ) se definen como la desviación estándar de los desplazamientos medios  $\vec{m}_i$ , mientras que los errores aleatorios ( $\vec{\sigma}$ ) se suelen definir como el valor promedio de las desviaciones típicas de los desplazamientos. Al tratarse de desviaciones estándar, se obtienen como la raíz cuadrada del promedio de las varianzas de los desplazamientos. Aquí hay que destacar que de esta manera se está suponiendo que toda la población de pacientes tendrá un mismo valor del error aleatorio. Esta suposición es solamente una aproximación utilizada por motivos prácticos para poder aplicar una receta de márgenes idéntica a todos los pacientes tratados de una misma localización.

La caracterización de la población en base a las imágenes de tratamiento permite obtener las magnitudes totales de los errores, pero no las fuentes ni la importancia de cada una de ellas. Esas imágenes están además afectadas de sus propias fuentes de incertidumbre que deberán ser tenidas en cuenta. Hay que recordar que, al tratarse de efectos debidos a incertidumbres, la incertidumbre final será la suma de las varianzas asociadas a todas las incertidumbres presentes. De acuerdo con esto, es deseable caracterizar cada fuente de error por separado. Si consideramos que el movimiento interno es una fuente importante de error, puede ser interesante obtener los desplazamientos relativos entre el tumor y la estructura ósea más cercana para, tal y como se ha explicado anteriormente, caracterizar los errores sistemáticos y aleatorios de esta fuente. La separación de las distintas fuentes de error posibilita establecer una estrategia para aumentar la precisión de los tratamientos.

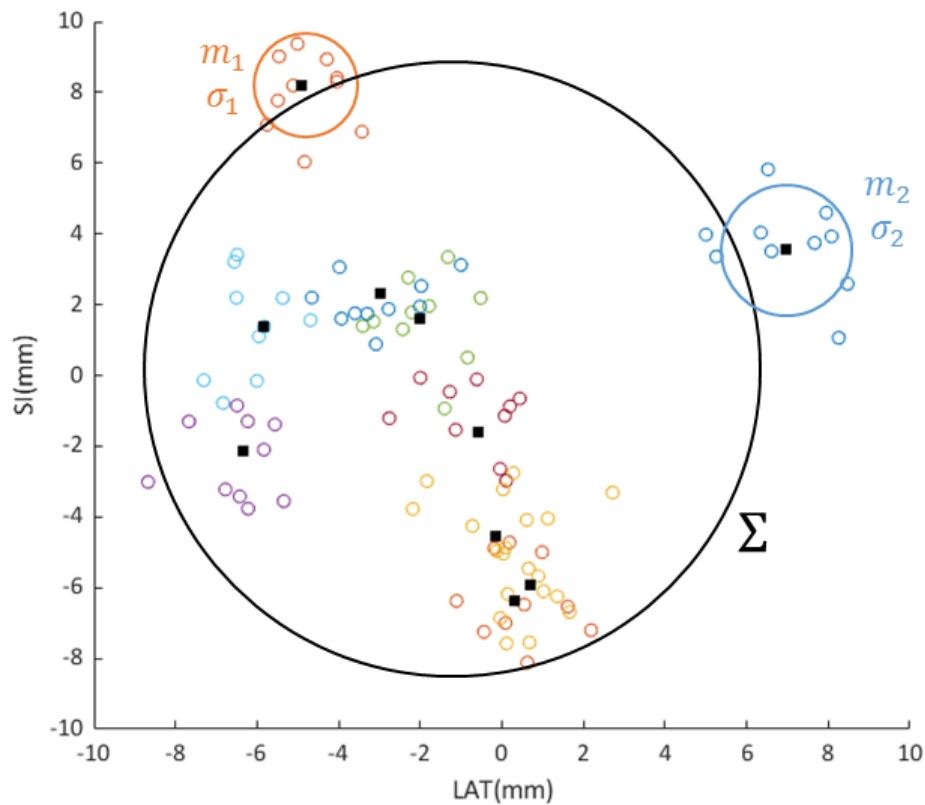


Figura 1. Representación de la caracterización de los errores geométricos en una población de pacientes. Cada paciente viene representado por un color y las correcciones realizadas en cada fracción por un círculo (○). Cada paciente tendrá una posición promedio ( $m$ ) y una desviación estándar ( $\sigma$ ). La dispersión de los valores promedios representa el error sistemático ( $\Sigma$ ). El valor promedio de las dispersiones de los pacientes ( $\sigma_i$ ) representará el error aleatorio.

### 2.2.6 Tendencias temporales

A lo largo de un tratamiento radioterápico fraccionado pueden aparecer tendencias temporales que modifiquen la posición promedio del volumen objetivo. En caso de no modelarse específicamente, estas tendencias temporales se verán incluidas en los errores aleatorios interfacción, por lo que de alguna manera se siguen teniendo en cuenta. Una manera de caracterizarlas es asumiendo que en una determinada semana del tratamiento la distribución de errores sistemáticos se ve ensanchada por la aparición de estas tendencias temporales. De esta forma, los errores sistemáticos en cada semana  $w$  de tratamiento vendrían dados por

$$\Sigma_w^2 = \Sigma_0^2 + K_w^2 \quad \text{Ec. 1}$$

siendo  $\Sigma_0$  el error sistemático de la población por el resto de causas y  $K_w$  el error sistemático producido por las tendencias temporales en la semana  $w$ .

## 2.3 Fórmula de Van Herk

De todas las recetas de márgenes propuestas, la que más éxito ha tenido ha sido la llamada Fórmula de Van Herk:

$$m = 2,5\Sigma + 1,64 \left( \sqrt{\sigma^2 + \sigma_p^2} - \sigma_p \right) \quad \text{Ec. 2}$$

siendo  $\Sigma$  el error sistemático,  $\sigma$  el error aleatorio y  $\sigma_p$  está relacionado con la penumbra de la distribución de dosis.

Esta fórmula establece los márgenes necesarios para cubrir al 90% de la población con un 95% de la dosis para una situación con perfecta conformidad y con una distribución de campos 3D. La obtención de la fórmula es bastante directa una vez que se conocen los efectos de los distintos errores en el tratamiento. El primer sumando de la fórmula representa el margen necesario debido a los errores sistemáticos, que viene dado por un factor que multiplica al error sistemático. Este factor depende tanto de la geometría del tratamiento como de la cobertura de la población que se quiere obtener, que suele establecerse en el 90%. Se puede comprobar que un factor igual a 2,5 para una cobertura del 90% coincide perfectamente con el factor por el que tenemos que multiplicar la desviación estándar de una distribución Normal tridimensional para conseguir una probabilidad de 0,9. La geometría en el caso de campos enfrentados es 2D siendo en este caso necesario utilizar un factor igual a 1,76 para conseguir la misma cobertura.

El segundo término es ligeramente más complejo, y representa los márgenes necesarios asociados con los errores aleatorios. Van Herk supone que el perfil de dosis en una dirección se puede definir como una función rectangular convolucionada con una distribución gaussiana con  $\sigma = \sigma_p$ . Si esta distribución de dosis se convoluciona a su vez por la distribución de errores aleatorios, el desplazamiento de la isodosis del 95% vendrá dada exactamente por el segundo término en la fórmula de Van Herk.

La fórmula de Van Herk permite obtener los márgenes necesarios en función de la cobertura deseada, las penumbras presentes en nuestro haz y la isodosis de prescripción. Sin embargo, la expresión que es mayormente utilizada es una versión simplificada de la misma que es:

$$m = 2,5\Sigma + 0,7\sigma \quad \text{Ec. 3}$$

Aunque sea una simplificación, esta última expresión permite resaltar una característica importante. Los errores sistemáticos tienen una importancia mucho mayor en la definición de los márgenes entre CTV y PTV. Por tanto, es mucho más importante la reducción de los errores sistemáticos en el proceso radioterápico que la reducción de errores aleatorios.

### 2.3.1 Añadidos a la fórmula de Van Herk

La fórmula de Van Herk ha sido analizada en múltiples trabajos con el objetivo de comprobar la exactitud de las asunciones hechas en su desarrollo así como de optimizar dicha expresión o definir métodos que permitan mejorar su aplicación en distintos ámbitos. McKenzie et al<sup>10</sup> propusieron distintos valores de  $\sigma_p$  para distintas técnicas de tratamiento y sugirieron que podían tener menos importancia de la que se deduce a partir de la fórmula de Van Herk. También se han propuesto márgenes necesarios para contornear órganos de riesgo (OAR)<sup>11</sup>. En este caso, se consideran distintos escenarios según la posición del OAR y de su dosis límite. En el caso en que solo una dirección ponga en peligro al órgano, el factor multiplicativo de  $\Sigma$  sería 1,3 (1,3 $\sigma$  representa el percentil 90 de una distribución normal 1D de una cola) por dos razones. La primera es que solo un sentido tiene implicaciones y, la segunda, es que al importar solo una dirección, la distribución de probabilidades viene definida por una gaussiana 1D. En el caso de los errores aleatorios, el efecto variará dependiendo de la dosis límite aplicada a ese órgano. Esto se debe al efecto de ensanchamiento de las penumbras de la distribución de dosis producido por los errores aleatorios. Dosis mayores al 50% se alejarán del órgano, no siendo necesario aplicar márgenes, sin embargo, dosis por debajo de este límite se aproximarán, produciendo un exceso de dosis en comparación con la planificación, por lo que sí será necesario tenerlos en cuenta.

Otros efectos considerados para analizar la validez de la fórmula de Van Herk han sido el fraccionamiento<sup>9,12,13</sup> y la densidad de los tejidos<sup>14,15</sup>. Cuando el número de fracciones es reducido el método de convolución para el cálculo de dosis pierde validez y se hace evidente un incremento de los márgenes necesarios por debajo de las 5 sesiones. El efecto de inhomogeneidades en la densidad de los tejidos próximos al tumor, consiste en la pérdida de validez del principio de "invariancia por desplazamiento" en el que se basa la fórmula de Van Herk. Esto se traduce en que el único efecto a considerar es el desplazamiento en la distribución de dosis cuando se produce un desplazamiento del paciente. A su vez, la densidad de los tejidos afecta a las penumbras de los haces y, por tanto, a los márgenes aleatorios, que serán distintos a los predichos por la fórmula de Van Herk cuando estos tejidos tengan densidades muy diferentes a la del agua.

La fórmula de Van Herk también presupone una perfecta conformación de las distribuciones de dosis. El efecto de la conformidad de la dosis ha sido estudiado previamente para IMRT<sup>16</sup> y Tomoterapia<sup>17</sup>. Gordon y Siebers<sup>16</sup> introdujeron el concepto de distribución de margen dosimétrico (DMD), obteniendo un valor promedio del margen dosimétrico de 5 mm. El trabajo de Sevillano y col<sup>17</sup> obtuvo tanto márgenes dosimétricos (3 mm) para tratamientos de Tomoterapia, como valores de márgenes aleatorios en cada dirección, permitiendo obtener una receta de márgenes propia de la técnica utilizada.

## 2.4 Protocolos de colocación de pacientes

Existen distintos métodos para reducir los errores geométricos. Uno de ellos consiste en la aplicación de protocolos de colocación del paciente en máquina. Dependiendo del equipamiento de imagen que tengamos y de la capacidad de corrección de la que dispongamos deberemos decidir qué estrategia para la corrección del posicionamiento en máquina del paciente hay que aplicar.

En general, estos protocolos se clasifican en dos tipos: "offline" y "online". Los protocolos "offline" se caracterizan porque la toma de decisión sobre la corrección del paciente se realiza cuando el paciente ya no se encuentra en la máquina. Los "online" se basan en la corrección de la posición del paciente antes de cada fracción.

La capacidad de estos métodos para reducir los errores se verá afectado por el equipamiento de imagen de la que se disponga (capacidad para localizar el tumor) y el tipo de correcciones que se puedan realizar (precisión de los desplazamientos de la mesa, corrección por rotaciones).

### 2.4.1 Reducción de las incertidumbres geométricas en protocolos offline

Desde que ha sido posible cuantificar correctamente los desplazamientos de un paciente con respecto a su isocentro, se empezaron a desarrollar distintos protocolos de corrección. Esto ocurrió cuando se generalizaron los sistemas de imagen portal electrónica (EPID) que permitieron la adquisición de imágenes digitales en la unidad de tratamiento. La digitalización permitió la recopilación y el análisis de las correcciones aplicadas a los pacientes. Estos sistemas tenían aún sus limitaciones, ya que solo permitían la adquisición de imágenes 2D mediante el haz del acelerador y su comparación con una radiografía digital reconstruida (RDR, DRR en inglés) de ese mismo haz generada en el planificador, por lo que solo permitían el registro a partir de estructuras óseas o de marcadores fiduciales implantados. Con el desarrollo de los sistemas de tomografía computarizada de haz cónico (CBCT), también fue posible el registro basado en volúmenes de tejido blando, permitiéndose observar directamente el volumen objetivo y permitiendo el realizar correcciones basadas en la posición de este, y no de ninguna estructura subrogada.

En general, los protocolos offline se basan en el cálculo de una corrección para el resto del tratamiento de un paciente a partir de los datos recogidos durante las primeras fracciones del mismo. Estos protocolos solo actúan sobre los errores sistemáticos. Al no realizar correcciones diarias, los posibles cambios inter e intrafracción de las posiciones del paciente no serán corregidas.

Uno de los primeros protocolos offline en ser descrito fue el protocolo Shrinking action level<sup>18</sup> (nivel de acción decreciente en inglés), en el que el nivel de acción para corregir el isocentro va disminuyendo según avanza el tratamiento, hasta llegar a un número máximo de imágenes (definido en el protocolo) a partir del cual

el protocolo se detiene. Bel y col<sup>18</sup>, al presentar este procedimiento, predijeron que se podrían conseguir desviaciones menores a  $3\sigma$  en menos del 5% de las sesiones. Este protocolo fue posteriormente adaptado a tres dimensiones<sup>19</sup>.

La puesta en práctica del protocolo SAL es bastante compleja en la práctica diaria, de ahí que de Boer y col<sup>20</sup> propusiesen el protocolo NAL (No action level, Sin nivel de acción en inglés) que fija el número de sesiones en que se tomarán imágenes del paciente para realizar la corrección de la posición del paciente a partir de las correcciones promedio obtenidas. La precisión del tratamiento y la carga de trabajo de imágenes dependerá exclusivamente de un parámetro, el número de medidas que vayamos a realizar. Este protocolo permite asignar una expresión analítica a los errores sistemáticos resultantes de la aplicación del protocolo ( $\Sigma = \sigma/\sqrt{N}$ ) y es capaz de conseguir menores errores y con menor carga de trabajo que con un protocolo SAL.

Posteriormente se propusieron versiones más complejas de este protocolo. La primera versión es el protocolo NAL COVER<sup>21</sup> (NAL COrrrection VERification) que consiste en añadir una adquisición de imagen extra el día en que la corrección basada en el protocolo NAL es aplicada para detectar errores en la aplicación de la misma. La segunda es el llamado eNAL<sup>22</sup> (Extended NAL) en el que se incluye una metodología para aplicar correcciones teniendo en cuenta los resultados de las medidas tomadas durante las verificaciones semanales. El objetivo de este protocolo es manejar las tendencias temporales que podrían aparecer durante el tratamiento. Dado que asume que las tendencias temporales son lineales a lo largo del tratamiento, este protocolo implica la aplicación de correcciones distintas en cada sesión, dificultando su utilización rutinaria en un servicio de Oncología Radioterápica.

En general, observamos que los protocolos offline solo reducen los errores sistemáticos, y que esta reducción depende directamente de los errores aleatorios. Si entrelazamos esto con el hecho explicado previamente de que, en general, se asume que todos los pacientes de nuestra población tienen los mismos errores aleatorios, consideramos que las variaciones de los errores aleatorios dentro de la población y su efecto en la efectividad de los protocolos offline, merece ser estudiada.

En la práctica clínica, el protocolo offline más extendido es el NAL, a menudo acompañado de una placa de verificación postcorrección y con verificaciones semanales, aunque sin realizar análisis tan exhaustivos de estas imágenes como en los protocolos NAL COVER y eNAL.

## 2.4.2 Reducción de las incertidumbres geométricas en protocolos online

En los protocolos online, las correcciones al paciente se aplican antes de cada fracción tras adquirir imágenes de su posición. Por ello, estos protocolos pueden reducir a priori tanto errores sistemáticos como aleatorios originados por fuentes de error detectables por el sistema de imagen del que se disponga. Realizar

predicciones sobre la precisión obtenida en protocolos online es mucho más complicado que en los protocolos offline. En general, se asume que tanto los errores sistemáticos como los aleatorios que se logra para el tratamiento son mucho menores que con un protocolo offline, pero a costa de mayores cargas de trabajo de adquisición de imágenes. Por otro lado, en un protocolo online es necesario considerar fuentes de incertidumbre que carecen de relevancia en un protocolo offline (error residual de la corrección, rotaciones, deformaciones) así como aspectos que no son tenidos en cuenta en un offline tales como los movimientos intrafracción después de realizada la corrección.

La fuente de incertidumbre más frecuentemente estudiada en la bibliografía es el movimiento intrafracción, sobre todo en lo que se refiere a la próstata<sup>23-25</sup>. Poulsen<sup>23</sup> analizó el error residual resultante tras aplicar un protocolo online realizado con imágenes de megavoltaje bidimensionales (MV 2D). Para ello, midió el error de colocación en imágenes realizadas después de aplicar la corrección sugerida por imágenes previas. En este trabajo se propusieron márgenes de 3,6 mm en la dirección AP y de 3,5 mm en la dirección CC. Budiharto y col<sup>26</sup>, encontraron un error sistemático en la dirección posterior de al menos 2 mm y propusieron un incremento en los márgenes aplicados de 1,5 mm. En este trabajo se analizó también la evolución temporal de los resultados obtenidos en una población entre la corrección de la posición y la medida de la posición durante el tratamiento. Como conclusión se sugiere que sería deseable una reducción del tiempo de tratamiento. Hay que tener en cuenta que en muchos de estos trabajos, la técnica de irradiación era IMRT, en la que el tiempo de tratamiento puede ser de 5 a 10 minutos, cuando en la actualidad, la técnica de VMAT permite el tratamiento en rangos de entre 2 y 3 minutos.

En tratamientos de cabeza y cuello ha sido estudiado también el efecto de la deformación. En la mayoría de los sistemas de IGRT analizados, se realizan registros rígidos de la anatomía del paciente en el tratamiento con respecto a la del TC de planificación. Van Beek<sup>27</sup> y Van Kranen<sup>28</sup> obtuvieron el error promedio residual debido a deformaciones del paciente utilizando varias regiones de interés (ROIs) de un registro rígido incluso después de aplicar un protocolo online. Los valores de los errores sistemáticos ( $\Sigma$ ) encontrados fueron de 1,1 mm, 1,9 mm y 1,3 mm en las direcciones lateral, cráneo-caudal y antero-posterior respectivamente. Los errores aleatorios ( $\sigma$ ) fueron de 1,3 mm, 1,5 mm y 1,2 mm en las mismas direcciones. Aplicando la fórmula de Van Herk, los márgenes necesarios serían de 3,7 mm, 5,8 mm y 4,1 mm en Lateral, Cráneo-caudal y Antero-posterior. Es decir, que la incapacidad de tener en cuenta las deformaciones, implica unos márgenes similares a los que ya se dejan en esta anatomía, independientemente del protocolo de colocación a utilizar.

El error residual debido a un protocolo online ha sido también estudiado en los tratamientos ginecológicos<sup>29,30</sup> en los que los desplazamientos del útero debidos a los estados de llenado de la vejiga y el recto son especialmente importantes. En este trabajo<sup>29</sup> se tuvo en cuenta tanto el error residual producido por la corrección después de obtener un CBCT como los efectos producidos por el movimiento intrafracción. Aplicando la fórmula de Van Herk, encontraron que, para un protocolo online, los márgenes necesarios tendrían que ser de 2,0 mm, 2,9 mm y 1,8

mm en las direcciones lateral, cráneo-caudal y antero-posterior si bien, hay que considerar que no se tuvieron en cuenta los errores producidos por la deformación del CTV a lo largo del tratamiento, que es la fuente de error más importante en estos tratamientos.

## 2.5 Análisis estadístico de los errores aleatorios

Como hemos comentado previamente, en esta tesis vamos a caracterizar las distribuciones de errores aleatorios, en vez de asumir un valor constante. Esto implica hacerse la pregunta sobre qué distribuciones son las más adecuadas para representar los errores aleatorios y de qué manera realizar el ajuste de los valores medidos a la distribución elegida. Afortunadamente, Herschtal y col<sup>31</sup> analizaron diferentes tipos de distribuciones para ajustar los errores aleatorios, entre las que se encuentran las distribuciones Gamma, Gamma Inversa, Log-logística y Log-Normal, llegando a la conclusión de que la distribución que mejor representa los errores aleatorios es la Gamma Inversa.

### 2.5.1 Estadística de Bayes

La estadística de Bayes se basa en hacer predicciones utilizando un conocimiento previo del experimento que se va a realizar. El desarrollo de la estadística de Bayes proviene del Teorema de Bayes<sup>32</sup> que establece que si B es un suceso cualquiera del que se conoce la probabilidad condicional  $P(B|A)$ , entonces la probabilidad  $P(A|B)$  viene dada por la expresión:

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)} \quad \text{Ec. 4}$$

donde  $P(A|B)$  es la probabilidad condicional de A dado B,  $P(B|A)$  es la probabilidad condicional de B dado A y  $P(A)$  y  $P(B)$  son las probabilidades a priori y de que ocurra B sin estar condicionado por A.

En el campo que nos ocupa, el teorema de Bayes se puede utilizar para asignar una distribución de probabilidad a las correcciones que va a necesitar un paciente conociendo las correcciones que ha necesitado en las primeras fracciones del tratamiento y conociendo la distribución de probabilidad de la población de pacientes tratada anteriormente. Al utilizar el teorema estamos considerando que un nuevo paciente pertenece a la población tratada anteriormente.

Para modelar las distribuciones de probabilidad de nuestros pacientes se utiliza la distribución Normal-Gamma (NG) (Ec. 5). Esta distribución se define como el producto de una distribución Normal (parametrizada con el inverso de la varianza) por una función Gamma (Ec. 6), que modula las probabilidades de ocurrencia de un determinado valor de una varianza. Esta distribución es perfectamente coherente con los formulismos previamente utilizados en los que se

considera que las correcciones de un paciente son distribuciones normales con una varianza determinada.

$$NG(m, r; \alpha, \beta, \mu, \tau) = N(m; \mu, \tau r) \gamma(r; \alpha, \beta) \quad \text{Ec. 5}$$

donde la distribución Gamma tiene la expresión

$$\gamma(r; \alpha, \beta) = \frac{\beta^\alpha}{\Gamma(\alpha)} r^{(\alpha-1)} e^{-\beta r} \quad \text{Ec. 6}$$

En estas expresiones,  $m$  sería el error promedio cometido en un paciente,  $\mu$  el error promedio total del procedimiento,  $r$  el inverso de la varianza de las posiciones diarias del paciente,  $\alpha$  y  $\beta$  los parámetros de la distribución  $\gamma$  que caracteriza a  $r$ . Finalmente,  $\tau$  es el factor de proporcionalidad entre el error aleatorio de un paciente ( $r$ ) y su error sistemático. Al estar parametrizada la función Normal con el inverso de la varianza, hay que considerar que  $\Sigma = 1/\sqrt{\tau r}$ .

El hecho de que la variable  $r$  ( $=1/s^2$ ) siga una distribución Gamma con parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  es equivalente a que la varianza  $s^2$  siga una distribución Gamma Inversa (GI) con parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ .

La función de verosimilitud asociada a la probabilidad de que la distribución de correcciones de un paciente  $p$  venga dada por una distribución normal de media  $m$  y varianza  $s^2(1/r)$  tras un determinado número de fracciones  $n$  y dadas unas correcciones  $x_i$  determinadas, se define como:

$$f_p^{x_1, x_2, \dots, x_n}(x_1, x_2, \dots, x_n; m, r) = \left(\frac{r}{2\pi}\right)^{\frac{n}{2}} \exp\left(-\left(\frac{r}{2}\right) \sum_1^n (x_i - m)^2\right) \quad \text{Ec. 7}$$

De cara a aplicar el teorema de Bayes,  $P(A)$  se corresponde a la distribución NG que caracteriza a la población, la probabilidad condicional  $P(B|A)$  es la verosimilitud de que un paciente tenga una media  $m$  y una varianza  $s^2$  después de  $n$  fracciones y  $P(A|B)$  se corresponde con la distribución de probabilidad para ese paciente sabiendo cómo es la de la población a la que pertenece y conociendo las correcciones obtenidas para ese paciente en esas  $n$  fracciones.

Cualitativamente, la distribución que se asigna al paciente es la de la población cuando no hemos recogido datos de ese paciente. Según vamos aumentando la muestra de datos correspondientes a ese paciente, los datos nuevos irán modificando esa distribución de probabilidad hasta que se parezca más a lo que nos dicen los datos empíricos.

Por tanto, la expresión del teorema de Bayes aplicado a la distribución de posiciones de un paciente durante su tratamiento viene dado por:

$$f_p^{(n)}(m, r) \propto \left(\frac{r}{2\pi}\right)^{\frac{n}{2}} \exp\left(-\left(\frac{r}{2}\right) \sum_1^n (x_i - m)^2\right) NG(m, r; \alpha, \beta, \mu, \tau) \quad \text{Ec. 8}$$

Si realizamos la operación después de  $n$  fracciones la distribución asignada al paciente será otra distribución NG con nuevos parámetros:

$$\alpha_{p,n} = \alpha + \frac{n}{2} \quad \text{Ec. 9}$$

$$\beta_{p,n} = \beta + \frac{n-1}{2} s_p^2 + \frac{n\tau(\theta_n - \mu)^2}{2(\tau + n)} \quad \text{Ec. 10}$$

$$\mu_{p,n} = \frac{\tau\mu + n\theta_n}{\tau + n} \quad \text{Ec. 11}$$

$$\tau_{p,n} = \tau + n \quad \text{Ec. 12}$$

donde  $n$  es el número de medidas (imágenes) realizadas al paciente,  $s_p^2$  y  $\theta_n$  son la varianza y la media obtenidas en esas medidas respectivamente.

## 2.6 Manejo del movimiento respiratorio en radioterapia

El movimiento respiratorio durante el tratamiento de radioterapia requiere un manejo diferente al del resto de movimientos y sus errores por ser producidos en escalas de tiempo diferentes. El movimiento respiratorio introduce cambios en la posición del tumor en cuestión de segundos. Estos cambios originan dificultades tanto a la hora de definir el volumen objetivo del tratamiento como en el momento de la irradiación al existir interacciones entre el movimiento tumoral y el equipo de tratamiento durante la irradiación con técnicas dinámicas<sup>33-35</sup>.

Al igual que en el caso de las incertidumbres discutidas anteriormente, el manejo de las incertidumbres y la definición del volumen objetivo variarán enormemente dependiendo de las capacidades que existan en la unidad para controlar este movimiento. Además, hay que considerar que afectan tanto a las capacidades técnicas del equipo de tratamiento como las del equipo de TC utilizado en la simulación.

Los equipos de tratamiento actuales tienen un amplio rango de posibilidades a la hora de irradiar volúmenes afectados por el movimiento respiratorio, existiendo desde equipos capaces de hacer un seguimiento completo del volumen objetivo a lo largo del tratamiento (tracking), hasta otros en los que solo se puede obtener una imagen estática de la posición tumoral al comienzo del tratamiento. Existen también las situaciones intermedias, en las que solo se produce la irradiación en una parte del ciclo respiratorio (gating). Todas estas opciones dan lugar a múltiples formas de plantear tanto el tratamiento en sí como la definición del volumen objetivo.

El equipo de imagen utilizado para la planificación presenta también un rango parecido de opciones. Con un equipo de TC estándar, solo será posible obtener imágenes estáticas adquiridas en periodos relativamente cortos de tiempo. En algunos casos el equipo permite realizar adquisiciones con tiempos de rotación más largos en los que se obtiene una imagen promedio del tumor a lo largo del ciclo respiratorio. Finalmente, los equipos de TC con capacidades 4D permiten obtener diferentes series de imágenes que corresponden a las distintas fases del ciclo respiratorio.

Las posibilidades presentes en cada una de las opciones (tratamiento y equipo de imagen) definirán, por tanto, la manera de funcionar de cada Unidad de Radioterapia.

### 2.6.1 Técnicas de tratamiento de tumores afectados por movimiento respiratorio

#### a) *Métodos pasivos*

El protocolo a seguir cuando no se cuenta con mecanismos de control del movimiento respiratorio en la unidad de tratamiento consiste en tratar todas aquellas zonas en las que puede encontrarse el tumor. Para ello es imprescindible definir un nuevo volumen a la hora de la planificación, el Volumen blanco interno (ITV, de sus siglas en inglés; Internal Target Volume) que vendría a representar la envolvente de todas las posibles posiciones del GTV.

Esta aproximación implica la irradiación a dosis de tratamiento de volúmenes mucho mayores que los que harían falta en un tratamiento con un objetivo estático. Es, por tanto, una opción no óptima que, sin embargo, es la más habitual en los servicios de oncología radioterápica. Con esta técnica se utilizan métodos para la reducción del movimiento del tumor con la respiración, tales como la compresión abdominal<sup>36-39</sup> que suponen una mayor incomodidad para el paciente y una mayor dificultad a la hora de situar al paciente en la unidad de tratamiento.

Al realizar tratamientos basados en el ITV, hay que considerar también efectos de interacción entre el propio movimiento tumoral y el del equipo de tratamiento, sobre todo cuando se utilizan técnicas dinámicas (IMRT, VMAT).

Dada su sencillez, el tratamiento basado en la definición de ITVs es actualmente el procedimiento más utilizado en estos tipos de tratamiento.

#### b) *Métodos activos*

- Gating

La técnica de gating consiste en irradiar el tumor solamente cuando este se encuentre en una posición determinada de su ciclo respiratorio. Esta técnica precisa, por tanto, de algún sistema que permita conocer la posición del tumor durante el tratamiento. Mediante gating se puede reducir el volumen irradiado al no tener que utilizar el concepto de ITV, y su aplicación está muy generalizada en aceleradores convencionales debido a que se puede implementar con actualizaciones relativamente sencillas. Una desventaja del método es que el tiempo en el que el haz de tratamiento

puede estar activo se ve muy reducido, por lo que se trata de una técnica muy ineficiente en lo que a tiempo se refiere.

El gating se puede aplicar tanto en situación de respiración sostenida<sup>40,41</sup> (breath hold en inglés), como en respiración libre. Para el primer caso, es necesaria la colaboración del paciente, de forma que aguante la respiración en una posición determinada del ciclo respiratorio. Para esto es habitual el uso de algún mecanismo de retroalimentación, de manera que el paciente conozca en todo momento si está en la posición deseada. La gran ventaja de esta técnica es que, si el paciente colabora, el tiempo de tratamiento se reduce comparado con el caso de respiración libre.

En la técnica de gating es muy importante delimitar la “ventana” en la que el haz se encontrará activo ya que afecta directamente a las penumbras de los haces de tratamiento y a la propia precisión del tratamiento, obligando a aumentar el volumen irradiado<sup>42,43</sup>. A su vez, la capacidad del sistema para predecir correctamente la posición del tumor es vital, ya que, normalmente, se basan en subrogados externos del propio tumor, tales como la superficie del paciente (con los nuevos sistemas de SGRT) o algún tipo de emisor/reflector posicionado en puntos del paciente con movimiento correlacionado con la respiración.

- Tracking

El tracking es una técnica de tratamiento que permite que el haz de radiación siga al tumor en su trayectoria durante todo el ciclo respiratorio y requiere, por tanto, de unas capacidades tecnológicas muy avanzadas. En la actualidad, los únicos sistemas comerciales para realizar este tratamiento son Cyberknife<sup>44,45</sup> y Radixact<sup>46</sup>, además del sistema Vero<sup>47</sup>, ya retirado del mercado. Con esta técnica, no se necesita generar un ITV y es más eficaz que el gating, ya que el tratamiento se realiza de manera continua. Las incertidumbres presentes con esta técnica están relacionadas con la capacidad de detección del tumor y la precisión de los sistemas de modelado que permiten relacionar la posición del tumor con respecto al subrogado externo que se esté utilizando.

En el futuro se prevé que, con la llegada de los sistemas de radioterapia equipados con un equipo de resonancia magnética, estas incertidumbres se vean reducidas, tanto para la técnica de gating como para la de tracking ya que, a priori, estos equipos permiten observar la posición del tumor en tiempo real durante la irradiación.

### 2.6.1 Definición de ITV (Internal Target Volume)

Como ya se ha indicado en el apartado 2.1, el Internal Target Volume (ITV)<sup>2,3</sup>, identifica el volumen cubierto por el tumor a lo largo del tratamiento. Este volumen

es relevante cuando el tumor se encuentra en órganos que experimentan movimientos con periodos mucho menores a la duración del tratamiento y el equipo no permite conocer la posición del tumor de manera dinámica durante el tratamiento.

Las incertidumbres geométricas no debidas a la respiración afectan al ITV de forma similar a como lo hacen en el caso del CTV. A partir del ITV se define un PTV que depende del resto de incertidumbres presentes en nuestro procedimiento.

En el caso de disponer de sistemas de TC sin capacidades 4D, se suele detectar el movimiento del tumor a partir de dos series de TC, una en inspiración y otra en espiración, de manera que conoceríamos las posiciones más extremas del tumor. Esta técnica tiene sus limitaciones, ya que situaciones de inspiración o espiración forzada pueden implicar la detección de posiciones del tumor exageradas. Esto implica un ITV mayor del necesario o, incluso, que las características del movimiento del tumor cambien con respecto a las de un ciclo respiratorio normal debido a esta propia situación forzada. Otra desventaja de este método es que se pierde información del camino que realiza el tumor, teniéndose que considerar que el movimiento es lineal entre las posiciones encontradas en inspiración y espiración.

En caso de poder realizar un "TC lento"<sup>48</sup>, la imagen aportaría información sobre la situación promedio del tumor a lo largo del ciclo respiratorio. Si bien esta situación es ideal para el cálculo de dosis del tratamiento, esta técnica presenta dificultades a la hora de definir el ITV, ya que la imagen del tumor se presenta emborronada, no permitiendo conocer los bordes del movimiento tumoral con precisión.

Si se dispone de un sistema de TC 4D, es posible obtener distintas series en las que se observa la anatomía del paciente a lo largo del ciclo respiratorio. En este caso, el ITV sería la suma de todos los volúmenes del tumor en las distintas series. También es posible obtener otras series a partir de las originales, como puede ser la imagen promedio de todas las fases (equivalente a un TC lento) o de "Intensidades máximas"<sup>49,50</sup> (MIP en inglés). En esta imagen, cada voxel es el máximo valor de los números Hounsfield de todas las series. Esta última opción permite ahorrar tiempo ya que el ITV se puede contornear directamente en esta imagen, sin necesidad de hacerlo en cada serie. El TC 4D es el método más preciso para conocer el movimiento respiratorio, pero hay que tener en cuenta varios inconvenientes debidos más a la propia naturaleza del movimiento respiratorio que a la técnica en sí. El TC 4D conlleva la discretización de todo el ciclo respiratorio en un número finito de series lo que produce una pérdida intrínseca de las posiciones extremas del tumor, pudiendo ser esta pérdida de hasta un 5% (usando 10 imágenes) o 10% (si se usan 5). Por otro lado, solo se recogen datos de unos pocos ciclos respiratorios por lo que se pierde información sobre la variabilidad de las características del movimiento tumoral. Este puede cambiar por variaciones en la amplitud respiratoria del paciente, o por cambios en la posición relativa del tumor con respecto al resto de la anatomía del paciente<sup>51-57</sup>.

Con métodos de imagen como el TC 4D, no es posible conocer las posiciones del tumor ciclo a ciclo, si no que las imágenes obtenidas son resultado de todos los

ciclos ocurridos durante el periodo de adquisición de imagen. Asimismo, en general, no es posible medir "la forma" de este movimiento respiratorio. Teóricamente sería posible conocer ciertas asimetrías en el movimiento del tumor al reconstruir por fase, pero cada vez es más habitual reconstruir por amplitud<sup>58</sup> ya que, este método permite disminuir los artefactos presentes en la imagen y suele ser la empleada para el contorneo.

Poder conocer la forma del movimiento respiratorio permite utilizar como referencia del volumen de tratamiento la posición promedio del tumor y no solo el centro geométrico de las posiciones extremas del tumor<sup>59</sup>, lo que puede tener ventajas en el posicionamiento del paciente en la unidad de tratamiento.

### 2.6.2 Incertidumbres en la definición del ITV

Aparte de las incertidumbres presentes al definir un ITV a partir de dos TCs estáticos en inspiración y espiración, pueden aparecer, como ya se ha indicado, otras fuentes de error que son propias de la naturaleza del movimiento respiratorio. Estas incertidumbres pueden deberse a las limitaciones técnicas del equipamiento, con independencia de que sean de última generación. Sin embargo, las incertidumbres más importantes se deben al hecho de que cualquier sistema de imagen utilizado en el proceso de preparación del tratamiento (TC de planificación, fluoroscopia para generar ITV) muestrea la posición del tumor durante un número limitado de ciclos respiratorios días antes del tratamiento real. Las variaciones más importantes aparecen en la amplitud del movimiento del tumor con la respiración así como en la posición base del tumor en el cuerpo. Estas incertidumbres también se pueden presentar con el formalismo utilizado anteriormente mediante los parámetros  $\Sigma$  y  $\sigma$  teniendo en cuenta que, en este caso, la definición de márgenes vista previamente no sería aplicable. Numerosos artículos han estudiado estas incertidumbres tanto en pulmón como en hígado<sup>51-57</sup>.

Para comprender los efectos de estas incertidumbres en la definición final del ITV sería necesario conocer su efecto en la distribución de posiciones del tumor, para esto sería recomendable conocer la forma de las curvas en que se mueve el tumor en el tiempo. Esta última conclusión, nos lleva directamente a la necesidad de caracterizar el movimiento respiratorio para poder evaluar y predecir los efectos de las incertidumbres en pacientes.

### 2.6.3 Uso de la fórmula de Van Herk en presencia de movimiento respiratorio

El movimiento respiratorio, como ya se comentó en el apartado anterior, origina incertidumbres aleatorias. Es por tanto posible calcular su efecto en la dosis mediante la parte de márgenes aleatorios de la fórmula de Van Herk. El uso de la fórmula implica un cambio de concepto en el manejo del movimiento respiratorio ya que se pasa de querer cubrir todas las posiciones en las que puede encontrarse el tumor a compensar el efecto en la distribución de dosis.

Wolthaus y col<sup>59</sup> analizaron los efectos de aplicar la fórmula de Van Herk en el PTV para casos de tumores afectados por el movimiento. En ese trabajo no se tiene en cuenta la forma del movimiento respiratorio y simplemente se considera que el error aleatorio del movimiento respiratorio es  $\sigma = \text{Amplitud mov respiratorio}/\sqrt{12}$ . Esta expresión se deriva de considerar que la distribución de posiciones del tumor es una distribución uniforme de anchura igual al rango del movimiento.

El margen calculado utilizando la formulación simple de márgenes aleatorios ( $M_{ale} = 0.7\sigma$ )<sup>7</sup> para un tumor con una amplitud de movimiento de 10 mm, es de 2,9 mm a cada extremo del GTV, es decir 5,8 mm. Por tanto, mediante esta aproximación el incremento del PTV sería de un 60% comparado con el obtenido mediante el ITV sin considerar otras incertidumbres del tratamiento. En caso de ser consideradas, estas incertidumbres se suman linealmente en el caso del ITV, mientras que mediante la fórmula de Van Herk, se suman cuadráticamente, por lo que el efecto final podría ser menor.

### 3. Fundamentos matemáticos

#### 3.1 Ajuste de las distribuciones de errores aleatorios

Como se comentó en la sección anterior, los errores aleatorios de una población se pueden caracterizar mediante una distribución Gamma Inversa definida como:

$$\gamma^{-1}(\sigma^2; \alpha, \beta) = \frac{\beta^\alpha}{\Gamma(\alpha)} \sigma^{2(\alpha-1)} e^{-\frac{\beta}{\sigma^2}} \quad \text{Ec. 13}$$

donde  $\sigma$  es el error aleatorio y  $\alpha$  y  $\beta$  son los parámetros de la distribución.

Existen varios métodos para obtener los valores  $\alpha$  y  $\beta$  asociados a una población entre los que se encuentran el método de los momentos<sup>60</sup>, el propuesto por Lam y col<sup>61</sup> y Metropolis-Hastings<sup>62</sup>.

##### 3.1.1 Método de Lam

Este método se basa en obtener los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  de la distribución GI a partir de las medias y varianzas de las varianzas de la población de pacientes.

Así, el promedio de  $\sigma$  y su varianza tiene las siguientes expresiones:

$$\bar{\sigma} = \frac{\Gamma(\alpha - 0,5)\sqrt{\beta}}{\Gamma(\alpha)} \quad \text{Ec. 14}$$

$$\text{Var}(\sigma) = \frac{\beta}{\alpha - 1} - \bar{\sigma}^2 \quad \text{Ec. 15}$$

Definiendo  $\rho$  como

$$\rho = \frac{Var(\sigma)}{(\bar{\sigma})^2} = \frac{\left(\frac{\Gamma(\alpha)}{\Gamma(\alpha - 0.5)}\right)^2}{\alpha - 1} - 1 \quad \text{Ec. 16}$$

Podemos obtener una relación entre parámetros medibles de nuestra población ( $\rho$ ) y el parámetro  $\alpha$ , eliminando cualquier dependencia sobre  $\beta$ .

Para obtener  $\alpha$  a partir de  $\rho$  habría que invertir la función Gamma ( $\Gamma$ ), para evitar esto, utiliza una aproximación para obtener el parámetro  $\alpha$ ,

$$\alpha = \frac{0,2505}{\rho} + 1,0954 - 0,0849e^{-\frac{0,7329}{\rho}} \quad \text{Ec. 17}$$

Una vez obtenida  $\alpha$ , el parámetro  $\beta$  se obtiene a partir de la expresión:

$$Var(\sigma) = \frac{\beta}{\alpha - 1} - (\bar{\sigma})^2 \quad \text{Ec. 18}$$

### 3.1.2 Método de los momentos

El método de los momentos consiste en igualar los dos primeros momentos de la distribución GI al valor promedio y a la varianza medida en la población, de manera que quedan las siguientes expresiones

$$\bar{\sigma}^2 \approx \frac{\beta}{\alpha - 1} \quad \text{Ec. 19}$$

$$Var(\sigma^2) \approx \frac{\beta^2}{(\alpha - 1)^2(\alpha - 2)} \quad \text{Ec. 20}$$

donde  $\bar{\sigma}^2$  es el promedio de las varianzas de la población y  $Var(\sigma^2)$  su varianza.

Despejando  $\alpha$  y  $\beta$  obtenemos para ambos parámetros las expresiones

$$\alpha \approx \frac{\bar{\sigma}^2}{Var(\sigma^2)} + 2 \quad \text{Ec. 21}$$

$$\beta \approx \bar{\sigma}^2 \left( \frac{(\bar{\sigma}^2)^2}{Var(\sigma^2)} + 1 \right) \quad \text{Ec. 22}$$

### 3.1.3 Método de Metropolis-Hastings

El método de Metropolis-Hastings nos permite conocer, en este caso, la distribución de probabilidad de los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  de la distribución IG que son compatibles con las varianzas obtenidas en nuestra población de pacientes.

Para ello, se recorre el espacio de ambos parámetros mediante generación de números aleatorios para crear un nuevo par de valores a partir del anterior. Para

que los siguientes valores sean aceptados es requisito que cumplan una determinada condición. Esta condición se basa en el siguiente parámetro  $\rho$

$$\rho = \min \left\{ 1, \frac{\mathcal{L}(\alpha_i, \beta_i | \sigma_1^2, \sigma_2^2, \dots, \sigma_N^2)}{\mathcal{L}(\alpha_{i-1}, \beta_{i-1} | \sigma_1^2, \sigma_2^2, \dots, \sigma_N^2)} \right\} \quad \text{Ec. 23}$$

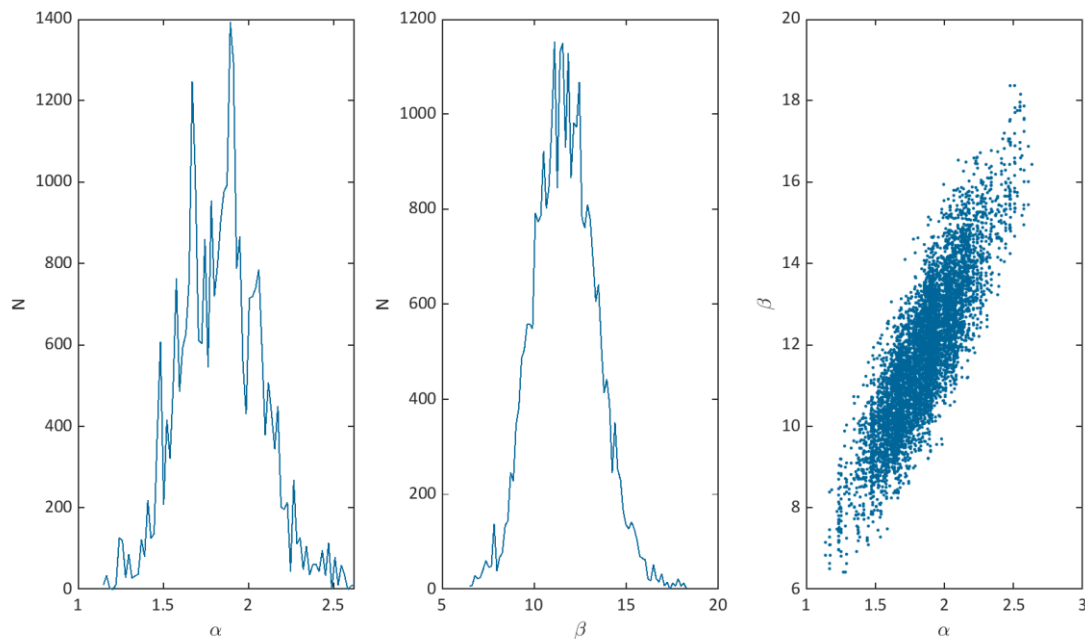
donde

$$\mathcal{L}(\alpha_i, \beta_i | \sigma_1^2, \sigma_2^2, \dots, \sigma_N^2) = \prod_{k=1}^N GI(\alpha_i, \beta_i | \sigma_k^2) \quad \text{Ec. 24}$$

Esto es, la verosimilitud de que los valores de varianzas  $(\sigma_1^2, \sigma_2^2, \dots, \sigma_N^2)$  de nuestra población sigan una distribución GI con parámetros  $\alpha_i$  y  $\beta_i$ .

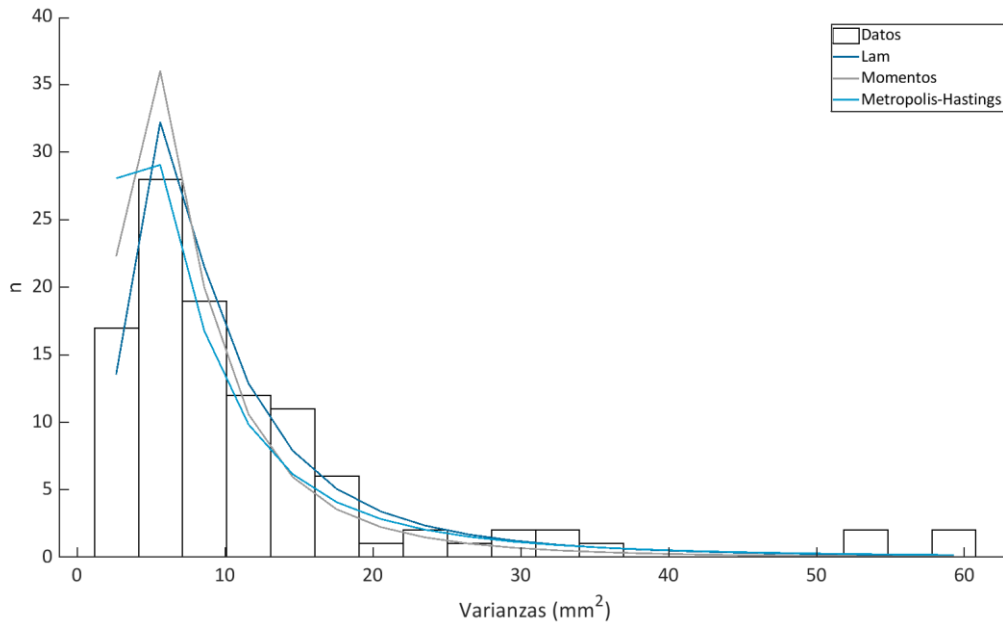
Si  $\rho$  es igual a uno, se acepta el nuevo par de valores  $\alpha_i$  y  $\beta_i$ . En caso de ser menor, se sorteará un valor  $0 \leq u \leq 1$  con probabilidad constante. Si  $u < \rho$  se acepta el nuevo par de valores, si no se rechazará.

Los valores de  $\alpha$  y  $\beta$  obtenidos representarán la distribución de estos valores dadas las varianzas de la población.



**Figura 2. Distribución de los valores  $\alpha$  y  $\beta$  obtenidos en el ajuste de las varianzas de los pacientes de próstata en la dirección CC**

Cada distribución obtenida fue comparada con los datos empíricos para las localizaciones de cabeza y cuello y próstata mediante un test  $\chi^2$ .



**Figura 3. Comparación entre la distribución de varianzas de la población de próstata y las obtenidas mediante los tres métodos de ajuste utilizados.**

### 3.2 Cálculo de la cobertura poblacional considerando distribuciones heterogéneas de errores aleatorios

El porcentaje de la población que recibe un valor mínimo de dosis viene dado por todos aquellos pacientes cuyo error sistemático se encuentre dentro del volumen circunscrito por esa dosis mínima. Este volumen se corresponderá con el determinado por los márgenes ( $\vec{M}$ ) entre CTV y PTV que hayamos aplicado menos el efecto de los errores aleatorios en la distribución de dosis ( $\vec{M}_{ale}$ ). Teniendo en cuenta que los errores sistemáticos de una población siguen una distribución Normal 3D con desviación estándar igual a  $\vec{\Sigma}$ , la expresión que permite calcular esta cobertura o volumen será

$$Q = \iiint_{-(\vec{M}-\vec{M}(\sigma)_{ale})}^{\vec{M}-\vec{M}(\sigma)_{ale}} N_{3D}(\vec{\Sigma}) dV \tag{Ec. 25}$$

Se han representado todas las magnitudes con notación de vectores para hacer notar la naturaleza tridimensional de todos estos factores. Los márgenes aplicados delimitan elipsoides tanto en su componente sistemática como en la aleatoria. Los márgenes aleatorios corresponden a la contribución de los errores aleatorios en la fórmula de Van Herk, y toman la forma:

$$\vec{M}(\sigma)_{ale} = 1,64 \sqrt{(\sigma - \sigma_p)^2 + \sigma_p^2} \tag{Ec. 26}$$

En el caso de la cobertura obtenida mediante un protocolo offline NAL n (No Action Level en las primeras n sesiones), los errores sistemáticos de la población son

$\bar{\Sigma} = \vec{\sigma}/\sqrt{n}$ , quedando la expresión de la cobertura totalmente dependiente de los errores aleatorios.

Si se considera, como suele ser habitual, independencia en las tres direcciones del espacio, todas las magnitudes incluidas en la Ec. 25 representan elipsoides (márgenes aplicados, márgenes aleatorios y  $\sigma$ ). Será por tanto de gran utilidad emplear coordenadas elipsoidales para calcular la integral de la Ec. 25. La transformación que se aplica para el cambio de coordenadas es:

$$x = (M_x - M_{alex})r \sin\varphi \cos\theta \quad \text{Ec. 27}$$

$$y = (M_y - M_{aley})r \sin\varphi \sin\theta \quad \text{Ec. 28}$$

$$z = (M_z - M_{alez})r \cos\varphi \quad \text{Ec. 29}$$

En estas coordenadas, el elemento de volumen viene dado por

$$dV = (M_z - M_{alez})(M_z - M_{alez})(M_z - M_{alez})r^2 \sin\varphi dr d\varphi d\theta \quad \text{Ec. 30}$$

Así, la Ec. 25 quedaría como:

$$Q(\vec{\sigma}) = \int_0^1 \int_0^{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} N_{3D} \left( \frac{\vec{\sigma}}{\sqrt{n}} \right) dV \quad \text{Ec. 31}$$

Las coordenadas elipsoidales también son cómodas a la hora de calcular coberturas cuando se aplican márgenes asimétricos, lo que suele ser habitual en tratamientos como el de próstata, donde se suele reducir el margen en la dirección posterior. Así, la cobertura en este caso es:

$$Q(\vec{\sigma}) = \int_0^1 \int_0^{2\pi} \int_0^{\pi} N_{3D} \left( \frac{\vec{\sigma}}{\sqrt{n}} \right) dV_+ + \int_0^1 \int_0^{2\pi} \int_{-\pi}^0 N_{3D} \left( \frac{\vec{\sigma}}{\sqrt{n}} \right) dV_- \quad \text{Ec. 32}$$

Es decir, en cada dirección se aplican las transformaciones de coordenadas acordes con los respectivos márgenes considerados.

Una vez obtenida la expresión de la cobertura a partir de unos errores aleatorios dados, se puede determinar la cobertura considerando una distribución de márgenes aleatorios. Para ello basta con ponderar las coberturas obtenidas para cada valor de  $\vec{\sigma}$  con la probabilidad de que este valor ocurra. Así, la cobertura final será:

$$Q = \iiint_0^{\infty} GI(\sigma_x^2; \alpha_x, \beta_x) GI(\sigma_y^2; \alpha_y, \beta_y) GI(\sigma_z^2; \alpha_z, \beta_z) Q(\vec{\sigma}) d\vec{\sigma} \quad \text{Ec. 33}$$

### 3.3 Aplicación de la estadística de Bayes a protocolos de corrección offline

La estadística de Bayes permite actualizar la estimación de los errores sistemáticos y aleatorios de un paciente particular según avanza el tratamiento. Esta estadística se ha utilizado en otros estudios para la aplicación personalizada de márgenes de tratamiento<sup>61,63,64</sup>. En este caso, la estadística de Bayes puede aplicarse de forma fácil en la práctica clínica para decidir el protocolo de imagen de cada paciente, que permitiría una utilización más eficiente de los tiempos de tratamiento en máquina asegurando, a su vez, una correcta cobertura del PTV.

El formulismo mostrado previamente se ha modificado ligeramente en este trabajo al no hacer uso de la parte normal de la distribución previa de nuestra población para evitar utilizar información de errores sistemáticos de nuestra población que puedan ocultar algún error de procedimiento. Esta hipótesis de partida implica asumir un valor de  $\tau \sim 0$ , con lo que la distribución del paciente después de  $n$  fracciones quedaría:  $\alpha_{p,n} = \alpha + \frac{n}{2}$ ,  $\beta_{p,n} = \beta + \frac{n-1}{2} s_p^2$ ,  $\mu_{p,n} = \theta_n$  y  $\tau_{p,n} = n$ .

De acuerdo con estas expresiones, la corrección de la posición promedio del paciente tras  $n$  fracciones vendría afectada por un error sistemático que correspondería al mostrado previamente de  $NAL \Sigma = \sigma/\sqrt{N}$ , con la singularidad de que ahora  $\sigma$  tiene una distribución de valores en lugar de un valor único.

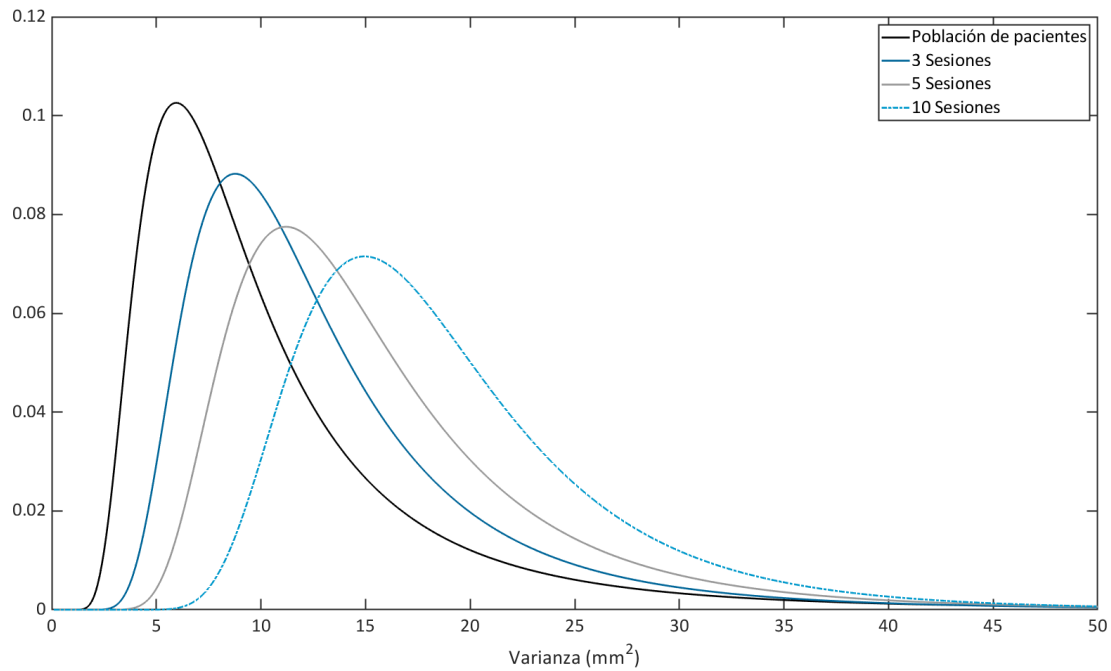
Estas aproximaciones proporcionan un método de cálculo sencillo y directo para conocer la distribución de errores aleatorios del paciente según van pasando las fracciones de tratamiento. Un ejemplo de la evolución de la distribución de errores aleatorios puede verse en la Figura 4.

Una vez conocida la distribución de errores aleatorios, podemos estimar la efectividad de un protocolo offline sobre ese determinado paciente y, por tanto, decidir el protocolo de posicionamiento apropiado, teniendo en cuenta criterios de cobertura.

El teorema de Bayes también permite predecir si a lo largo del tratamiento de un paciente aparecen tendencias temporales. Supongamos que un paciente está siguiendo un protocolo offline en el que solo se realiza un procedimiento de imagen de control a la semana. La distribución de desplazamientos que representa a ese paciente antes de obtener la imagen es:

$$NG\left(m, r; \alpha_{p,n}, \beta_{p,n}, 0, \left(\frac{1}{n} + \kappa(w)\right)^{-1}\right) \quad \text{Ec. 34}$$

donde  $\alpha_{p,n}, \beta_{p,n}$  son los parámetros asignados a la distribución GI del paciente  $p$  después de  $n$  fracciones con procedimiento de imagen al principio del tratamiento.



**Figura 4. Evolución de la distribución de errores aleatorios predicha por el Teorema de Bayes según va avanzando el tratamiento. En este ejemplo el valor de  $\sigma$  medido se corresponde a 5 mm. Se observa cómo, según van aumentando las medidas, la distribución se va acercando más a la medida.**

La estimación del error promedio del desplazamiento del paciente se obtiene aplicando el Teorema de Bayes incluyendo las correcciones de ese día, de acuerdo con la expresión:

$$\mu_{FU} = n_{FU} \theta_{FU} \left[ \left( \frac{1}{\frac{1}{n} + \kappa(w)} \right) + n_{FU} \right]^{-1} \quad \text{Ec. 35}$$

donde  $n_{FU}$  es el número de imágenes hechas esa semana,  $\theta_{FU}$  es la media del desplazamiento visto en esas imágenes,  $n$  el número de fracciones utilizadas inicialmente para realizar la corrección promedio del paciente y  $\kappa(w)$  el factor que representa la probabilidad de que aparezcan tendencias temporales en la semana  $w$ . Para la primera imagen de control la expresión quedaría

$$\mu_{FU1} = \theta_{FU1} \left[ \left( \frac{1}{\frac{1}{n} + \kappa(w)} \right) + 1 \right]^{-1} \quad \text{Ec. 36}$$

En caso de que  $\mu_{FU1}$  estuviese fuera de tolerancias, se podría repetir una imagen al día siguiente y la predicción del desplazamiento promedio del paciente sería entonces

$$\mu_{FU2} = 2\theta_{FU} \left[ \left( \frac{1}{\frac{1}{n} + \kappa(w)} \right) + 2 \right]^{-1} \quad \text{Ec. 37}$$

### 3.4 Caracterización de las tendencias temporales

Como se ha comentado previamente, el efecto de las tendencias temporales en las estadísticas de los errores medidos será el de ensanchar la distribución de errores sistemáticos en la semana que aparezcan. Estas tendencias pueden ser fácilmente incluidas en la expresión de los errores sistemáticos sumando a la varianza intrínseca (es decir, sin presencia de tendencias) la asociada a las tendencias. La dificultad se encuentra en la obtención de las tendencias temporales a partir de los datos obtenidos de la población. Se pueden caracterizar a partir de la parte Normal de la distribución NG que caracteriza la población. Para ello, primero se consideran las distribuciones de las posiciones promedio en la primera semana de tratamiento. Esta distribución vendrá dada por una distribución normal con la siguiente varianza

$$\Sigma_1^2 = \left( \frac{1}{\tau_0} + \frac{1}{5} \right) \sigma^2 \quad \text{Ec. 38}$$

donde  $\frac{1}{\tau_0}$  representa a los errores sistemáticos producidos durante la fase de preparación del tratamiento y  $\sigma$  representa a los errores aleatorios.

En una semana cualquiera de tratamiento  $w$ , esta misma expresión tendría la forma

$$\Sigma_w^2 = \left( \frac{1}{\tau_0} + \frac{1}{5} + \kappa(w) \right) \sigma^2 \quad \text{Ec. 39}$$

al añadir a la Ec. 38 las tendencias temporales representadas por  $\kappa(w)$ .

Al realizar la corrección de la semana  $w$  con respecto a la media de la primera semana, obtendremos otra distribución NG cuyo error sistemático es:

$$\Sigma_{corr}^2(w) = \left( \frac{2}{5} + \kappa(w) \right) \sigma^2 \quad \text{Ec. 40}$$

Se observa que en la expresión de  $\Sigma_{corr}^2(w)$  ha desaparecido el término  $\frac{1}{\tau_0}$  ya que al corregir las posiciones de un paciente por el promedio de las de la primera semana conseguimos eliminar los errores producidos en la fase de preparación.

Puede ocurrir que las tendencias temporales no se mantengan en el tiempo. La forma de determinar si las tendencias son sistemáticas es obteniendo a su vez las tendencias temporales entre el tratamiento antes y después de una semana determinada.

Realizando el mismo razonamiento que para el caso de una semana  $w$  y la semana 1 de tratamiento, obtendremos

$$\Sigma_{corr-final}^2(w) = \left( \frac{1}{n} + \frac{1}{N-n} + \kappa_{final}(w) \right) \sigma^2 \quad \text{Ec. 41}$$

Para obtener los términos que representan a las tendencias temporales utilizaremos la propiedad de las distribuciones NG, que permite expresar la varianza de esta distribución por:

$$Var_{corr} = \left( \frac{1}{\tau_{corr}} \right) \left[ \frac{\beta}{\alpha - 1} \right] \quad \text{Ec. 42}$$

Hay que tener en cuenta que todo lo que acompaña a la variable  $\sigma^2$  en las expresiones 40 y 41 se corresponde con  $\left( \frac{1}{\tau} \right)$  de las distribuciones NG correspondientes. Por tanto, obteniendo las varianzas de los desplazamientos corregidos en cada una de las situaciones para la población de pacientes se pueden calcular respectivamente  $\kappa(w)$  y  $\kappa_{final}(w)$ .

Otro elemento para considerar es que, al tener en cuenta las tendencias temporales, hay que caracterizar los errores aleatorios de nuestra población eliminando el efecto de estas tendencias. Para ello, en vez de caracterizar el error aleatorio de cada paciente a partir de la desviación estándar de todo el tratamiento se puede utilizar el promedio de las desviaciones estándar de cada semana de tratamiento.

### 3.5 Simulación MonteCarlo de los errores geométricos para una población de pacientes

Las simulaciones MC de los desplazamientos de nuestra población de pacientes se llevan a cabo asignando distintas distribuciones de probabilidad a los parámetros que definen a cada paciente. Se parte de asignar a cada paciente un error aleatorio en cada dirección del espacio a partir de la distribución de errores ajustada de los datos de la población. Así, tendremos que

$$\sigma_i^2 \sim GI(\alpha, \beta) \quad \text{Ec. 43}$$

El siguiente paso es asignar a cada paciente un desplazamiento neto para cada dirección a partir de los errores sistemáticos de la población. Sin embargo, este paso no va a ser tenido en cuenta en esta memoria y se asignará un valor de 0 a todos los pacientes ya que el desplazamiento neto previo a la aplicación de cualquier protocolo sería irrelevante. Si un paciente sigue un protocolo online estos errores serán corregidos plenamente. Si, en cambio, el paciente sigue un protocolo offline, la dispersión producida en los desplazamientos netos al aplicar este protocolo dependerán únicamente del error aleatorio del paciente, no del desplazamiento presente antes.

Cada desplazamiento diario en una dirección determinada vendrá definido por una distribución normal con promedio 0 y desviación estándar  $\sigma_i$ , por tanto

$$x_i^f \sim N(0, \sigma_i) \quad \text{Ec. 44}$$

En caso de considerar tendencias temporales, el desplazamiento neto del paciente podrá verse modificado a partir de una semana dada, pasando a tomar el valor  $m_i^w$ . Este desplazamiento seguirá la siguiente distribución:

$$m_i^w \sim N(0, \sqrt{\kappa_w} \sigma_i) \quad \text{Ec. 45}$$

A partir de la semana considerada, los desplazamientos del paciente pasarán a seguir una distribución normal con un valor medio para el desplazamiento igual a  $m_i^w$ .

### 3.6 Caracterización del movimiento respiratorio

#### 3.6.1 Funciones coseno

George y col<sup>65</sup>, estudiaron un método para caracterizar el movimiento de tumores debido a la respiración utilizando funciones coseno elevadas a potencias pares (2, 4 y 6). De esta forma se puede incluir asimetrías en las curvas, pasando de movimientos completamente simétricos ( $n=2$ ), a otros en los que el tumor pasa más tiempo en un lugar que en otro ( $n=4$  y  $n=6$ ). Ajustando estas funciones a la trayectoria seguida por el tumor, es posible obtener los valores de amplitud, fase, periodo y origen del movimiento (Ec. 46).

$$x(t) = x_0 + A \cos^{2n}(2\pi t/T) \quad \text{Ec. 46}$$

Siendo  $x_0$  el origen,  $A$  la amplitud y  $T$  el periodo de la trayectoria seguida por el tumor.

Con esta metodología se obtienen valores de estos parámetros ciclo a ciclo a partir de los cuales se generan las distribuciones de estos valores para cada paciente además de conseguir distribuciones poblacionales de las amplitudes, periodos y orígenes.

#### 3.6.2 Caracterización de la respiración mediante la transformada discreta de coseno

La transformada de coseno discreta (DCT en inglés) es ampliamente utilizada para la compresión de imágenes sin perder calidad<sup>66</sup>. En su versión unidimensional, la DCT tiene la siguiente expresión:

$$y(k) = \sqrt{\frac{2}{N}} \sum_{n=1}^N x(n) \frac{1}{\sqrt{1 + \delta_{k1}}} \cos\left(\frac{\pi}{2N} (2n-1)(k-1)\right) \quad \text{Ec. 47}$$

Donde  $x(n)$  representa el valor de la curva en el punto  $n$ ,  $k$  representa la coordenada en el espacio de frecuencias,  $\delta_{k1}$  es la delta de Kronecker entre  $k$  y 1 y  $N$  es el número total de puntos de la curva.

Es posible, por tanto, calcular tantos coeficientes en el espacio de frecuencias como puntos tiene una curva. Seleccionando el número de coeficientes que queremos utilizar podríamos reconstruir la curva original a partir de su transformada inversa

$$x'(n) = \sqrt{\frac{2}{N}} \sum_{k=1}^{k_{lim}} y(k) \frac{1}{\sqrt{1 + \delta_{k1}}} \cos\left(\frac{\pi}{2N}(k-1)(2n-1)\right) \quad \text{Ec. 48}$$

Donde  $k_{lim}$  sería el número máximo de coeficientes que queremos emplear para reconstruir la curva.

Si se utilizaran los mismos coeficientes que puntos de la curva, se podría reproducir la curva perfectamente.

La manera de obtener la amplitud y el origen de estos ciclos vendrían dadas por las siguientes expresiones:

$$\text{Amplitud} \equiv A = \max(x') - \min(x') \quad \text{Ec. 49}$$

$$x_0 = \sqrt{\frac{2}{N}} y(1) \frac{1}{\sqrt{2}} = \frac{y(1)}{\sqrt{N}} \quad \text{Ec. 50}$$

Quedando finalmente la expresión de  $x'$  como:

$$x'(n) = x_0 + A \left[ \sqrt{\frac{2}{N}} \sum_{k=2}^{k_{lim}} y_{norm}(k) \cos\left(\frac{\pi}{2N}(k-1)(2n-1)\right) \right] \quad \text{Ec. 51}$$

$y_{norm}$  serían en este caso los coeficientes con los que obtendríamos una curva con la misma forma que la original, pero con amplitud 1.

### 3.6.3 Distribuciones utilizadas en la caracterización de los parámetros del movimiento respiratorio

Los parámetros que caracterizan la respiración deberían seguir unas ciertas distribuciones conocidas dependiendo de sus características. En el trabajo de George y col<sup>65</sup> se propone que el parámetro asociado al origen de cada ciclo siga una distribución normal ya que esta magnitud puede tomar valores tanto positivos como negativos. En el caso de las amplitudes, se proponen distribuciones log-Normales ya que al igual que las amplitudes estas distribuciones solo pueden tener valores positivos.

Otro parámetro que se ha de modelar con una distribución y que no aparece en el trabajo de George y col, son los coeficientes de la DCT ( $y_{norm}(k)$ ). A falta de mayor conocimiento sobre ellos, se considera que este parámetro sigue una distribución normal con dimensión igual al número de coeficientes utilizados.

Esta distribución vendrá caracterizada por el valor medio asociado de cada uno de los coeficientes y por la matriz de covarianza para cada paciente y dirección.

### 3.7 Método de seguimiento de tumores en imágenes fluoroscópicas

Para extraer el movimiento tumoral a partir de imágenes fluoroscópicas es necesario obtener imágenes del tumor que permitan extraer información tridimensional de su posición. Esto implica adquirir proyecciones antero-posteriores y laterales de los pacientes para, a partir de esta serie de imágenes, determinar la posición del tumor. Para ello, se desarrolló un software basado en el método de Correlación Cruzada Normalizada<sup>67</sup> (NCC en sus siglas en ingles). Este software pide al usuario como parámetro de entrada la definición sobre una de las imágenes de la Región de Interés (ROI) en la que considera que se encuentra el tumor (ROI de referencia). Una vez hecho esto, el programa busca la posición del ROI en el resto de imágenes de la serie a partir del valor del coeficiente de correlación cruzada que se calcula de acuerdo con la expresión:

$$NCC(u, v) = \frac{\sum_{x,y} [f(x, y) - \bar{f}_{u,v}] [t(x - u, y - v) - \bar{t}]}{\left\{ \sum_{x,y} [f(x, y) - \bar{f}_{u,v}]^2 \sum_{x,y} [t(x - u, y - v) - \bar{t}]^2 \right\}^{0.5}} \quad \text{Ec. 52}$$

donde  $f(x,y)$  es el valor de la intensidad del pixel en la posición  $(x,y)$  de la imagen,  $(u,v)$  representa el desplazamiento del ROI de referencia en las direcciones  $x$  e  $y$  respectivamente,  $\bar{f}_{u,v}$  es el valor medio del pixel en la ROI de la imagen cuya posición coincide con la del ROI de referencia desplazado en  $(u,v)$ ,  $t(x,y)$  representa el ROI de referencia y  $\bar{t}$  es su valor medio. El numerador de la Ec. 50 representa la convolución punto por punto de la imagen con el ROI de referencia lo que facilita el cálculo utilizando métodos de Fourier. El resultado de aplicar la Ec. 50 sobre la imagen es una matriz cuyos elementos son los valores de NCC en los distintos puntos de la imagen. El máximo de estos valores corresponde a la posición del tumor en la imagen analizada.

El software desarrollado permite evaluar los resultados y, en caso de que estos no sean satisfactorios, corregir el desplazamiento calculado por el algoritmo. Un esquema del funcionamiento del programa se muestra en la Figura 5.

Como en cada proyección se obtienen datos de distintas direcciones del movimiento, los desplazamientos obtenidos son exportados a un documento Excel en el que se recogen las curvas de movimiento obtenidas de ambas proyecciones y se corrigen de manera que el eje de coordenadas es la posición promedio del movimiento detectado.

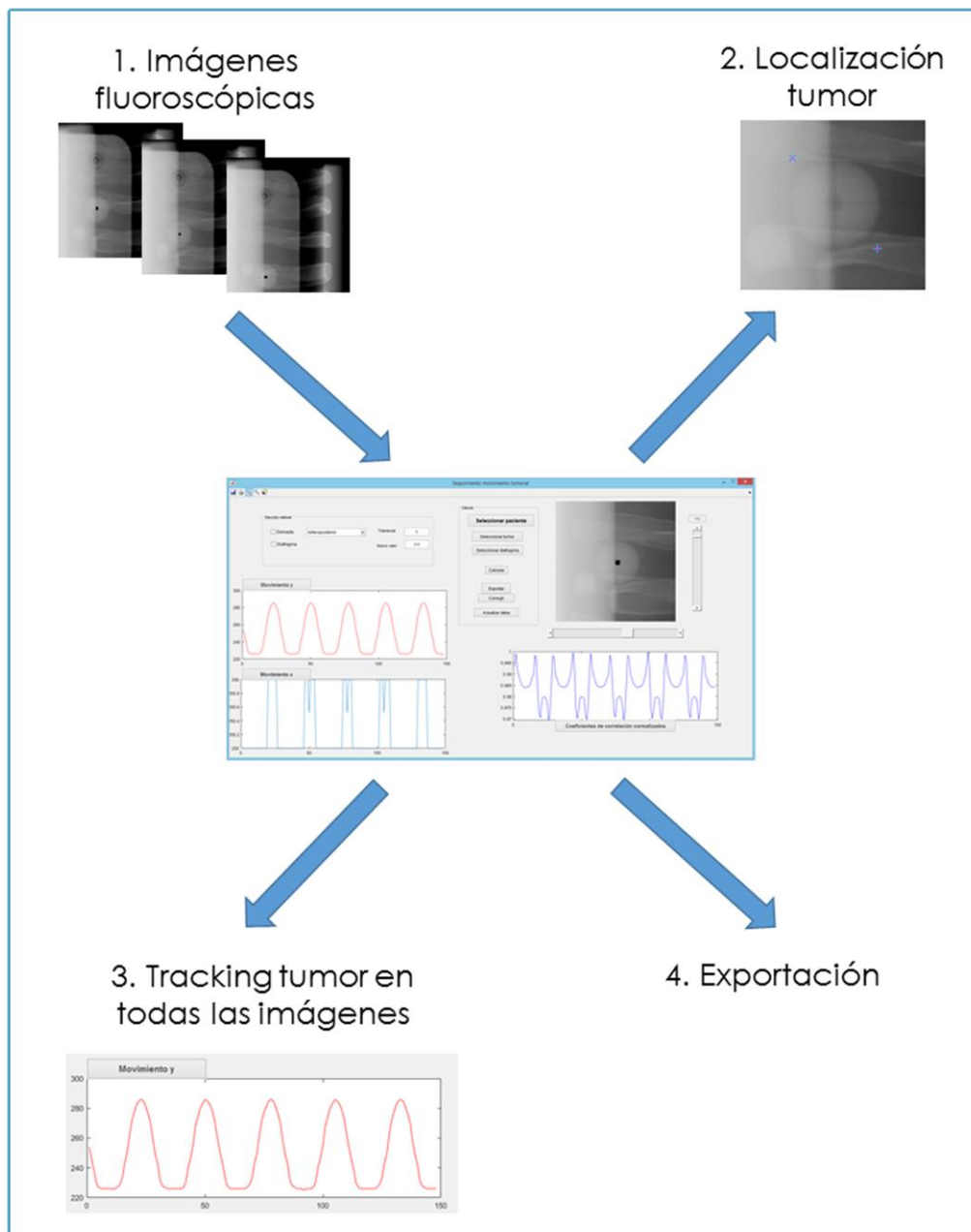


Figura 5. Interfaz de usuario y flujo de trabajo del software desarrollado para la identificación y seguimiento del tumor a lo largo de las imágenes fluoroscópicas.

### 3.8 Definición de ITVs a partir de imágenes fluoroscópicas

Aunque el TC 4D sea a priori el mejor método para definir el ITV de una forma precisa y eficiente, esta tecnología no se encuentra accesible en todos los servicios de radioterapia. El uso de imágenes fluoroscópicas 2D para estimar el movimiento tumoral ya fue propuesto antes de la aparición del TC 4D<sup>68</sup>. En esta tesis se desarrolla un método para la definición del ITV mediante imágenes fluoroscópicas en 2D. En este caso se utiliza el propio equipo de tomografía computarizada de haz cónico (CBCT de sus siglas en inglés) presente en la unidad de tratamiento que también es

capaz de realizar series fluoroscópicas. Realizando proyecciones anteroposteriores y laterales es posible conocer el movimiento en 3D del tumor. El desarrollo de esta técnica se describirá en el cuerpo de esta tesis. Sin embargo, conviene presentar aquí algunas de las ventajas que este método puede presentar con respecto al TC 4D.

- Mediante imágenes fluoroscópicas, se conocen las curvas reales del movimiento del tumor en el tiempo. Esto nos permite conocer la asimetría del movimiento, la reproducibilidad a corto plazo de la amplitud de movimiento del tumor y la reproducibilidad de la posición base de este.
- Se puede conocer la posición promedio del tumor y no solo los límites de su movimiento. Esto tiene implicaciones a la hora de definir el ITV y de colocar al paciente en la unidad de tratamiento. Al conocer la posición promedio del tumor, se pueden aplicar márgenes asimétricos al ITV y realizar el registro del paciente en la unidad de tratamiento con respecto a la posición observada del tumor, evitando así las variaciones interfacción de la posición base de este.
- Como se verá más adelante, es posible caracterizar el movimiento del tumor con la respiración y así conocer la distribución de valores de la amplitud, la forma y la posición base del tumor. Esto permite incluir en la definición de ITV incertidumbres no medibles con este método a partir de datos poblacionales.

## Objetivos

---

El objetivo de esta memoria es la presentación de los métodos desarrollados para mejorar la eficiencia y la precisión de los tratamientos de radioterapia externa. Estos métodos se basan en la determinación y análisis de las incertidumbres presentes en tratamientos fraccionados de radioterapia y en los tratamientos de radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) de pulmón e hígado. En los primeros, la respiración no juega ningún papel mientras que en los segundos el conocimiento del movimiento del tumor debido a la respiración es relevante. Estos dos objetivos plantean retos distintos y han de ser tratados, por tanto, con metodologías diferentes.

En el caso de los tratamientos fraccionados, se tiende a asumir un valor uniforme de los errores aleatorios para toda la población de pacientes. Aunque los errores aleatorios tienen menor importancia en la definición de márgenes que los sistemáticos, estos adquieren mayor peso al aplicar protocolos offline, ya que los errores sistemáticos resultantes pasan a ser proporcionales a los aleatorios. Es, por tanto, interesante implementar métodos que permitan adaptar el tratamiento de un paciente a sus características. Como es sabido, es complejo modificar los márgenes de tratamiento una vez que este ha empezado. En este trabajo se propone un método que permite determinar qué pacientes necesitan un protocolo online de corrección para ser tratados correctamente. De esta manera se consigue reducir la carga de trabajo de las máquinas de tratamiento así como la dosis recibida por procedimientos de imagen en la población de pacientes.

En el caso de los tratamientos estereotáxicos de hígado y pulmón, que además son hipofraccionados, nos encontramos con la situación contraria. Sin capacidad para realizar Tracking o Gating en la unidad de tratamiento (situación común en la mayoría de los centros), es necesario definir un ITV a partir de las imágenes del tumor durante un tiempo reducido y en un momento distinto al de tratamiento. En este caso, se producen incertidumbres en la definición del ITV con características diferentes para cada paciente. Sin embargo, el número bajo de sesiones de estos tratamientos no hace posible recopilar datos que permitan caracterizar las incertidumbres asociadas al paciente antes de la finalización del tratamiento. En este caso, solo se puede obtener un conocimiento de las incertidumbres presentes basado en la población de pacientes. Otro problema radica en la dificultad para conocer el efecto de las variaciones debidas a la respiración de la amplitud y de la posición base del tumor en la definición del ITV. Esto hace necesario caracterizar los ciclos respiratorios de manera que podamos expresar cada ciclo en base a su amplitud y su origen, de forma que estas variaciones puedan ser aplicadas de una manera directa.

Los aspectos concretos abordados en este trabajo de tesis doctoral son los siguientes:

En el ámbito de la radioterapia externa fraccionada:

- Estudio de los errores de posicionamiento presentes en una amplia población de pacientes para tratamientos de próstata, lecho prostático, ginecológicos y de pulmón.
- Caracterización de la distribución de errores aleatorios de cada población.
- Estimación del efecto de las heterogeneidades de los errores aleatorios en la correcta cobertura del CTV.
- Desarrollo de un método que permita predecir el error aleatorio presente en cada paciente mediante estadística de Bayes.
- Desarrollo de protocolos de corrección que, sin afectar a la precisión del tratamiento, permitan elegir qué pacientes se beneficiarían del uso de imágenes diarias para su recolocación.
- Propuesta de un método para facilitar la toma de decisiones cuando aparecen tendencias temporales en las imágenes de control semanales.

En el ámbito de la radioterapia estereotáxica corporal:

- Desarrollo de un software para el análisis y definición de ITVs a partir de imágenes fluoroscópicas 2D.
- Comparación de esta definición con el método ampliamente utilizado de contorno de ITV mediante dos series de TC en inspiración y espiración.
- Caracterización de las curvas de movimiento tumoral obtenidas con fluoroscopia mediante el uso de la transformada discreta de coseno y su comparación con el uso de funciones coseno.
- Asignación de distribuciones de probabilidad para las amplitudes y las posiciones de la posición base del tumor que permitan determinar el ITV a partir de muestras de pacientes
- Medida y caracterización de las variaciones en la amplitud del movimiento respiratorio.
- Estimación del efecto de estas variaciones en el ITV de cara a mejorar la definición de este volumen.

## Resultados

---

Los resultados de esta tesis doctoral se recopilan en las siguientes publicaciones:

1. "On the use of Bayesian statistics in the application of adaptive setup protocols in radiotherapy"

Autores: D. Sevillano, A. B. Capuz, A. Gómez, R. Colmenares, R. Morís, J. D. García, M. Alonso, M. Cámara, A. M. Martínez, M. J. Béjar, D. Prieto, S. Sancho, M. Chevalier, F. García-Vicente

Revista: Medical Physics. 2019 Oct; 46(10):4622-4630. doi: 10.1002/mp.13745.

Índice Impacto: 3,317 (Q1)

2. "Definition of internal target volumes based on planar X-ray fluoroscopic images for lung and hepatic stereotactic body radiation therapy. Comparison to inhale/exhale CT technique"

Autores: D. Sevillano, L. M. Núñez, M. Chevalier, F. García-Vicente

Revista: Journal of Applied Clinical Medical Physics. 2020 May 30;21(8):56-64. doi: 10.1002/acm2.12914

Índice Impacto: 1,679 (Q3)

3. "Application of discrete cosine transform to assess the effect of tumor motion variations on the definition of ITV in lung and liver SBRT."

Autores: D. Sevillano, L. M. Núñez, M. Chevalier, F. García-Vicente

Revista: Physica Medica (European Journal of Medical Physics). 2021. 84 ( ) 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.03.036>

Índice Impacto: 2,485 (Q2)

# 1. On the use of Bayesian statistics in the application of adaptive setup protocols in radiotherapy

D. Sevillano, A. B. Capuz, A. Gómez, R. Colmenares, R. Morís, J. D. García, M. Alonso, M. Cámara, A. M. Martínez, M. J. Béjar, D. Prieto, S. Sancho, M. Chevalier, F. García-Vicente

*Med Phys.* 2019 Oct; 46(10):4622-4630. doi: 10.1002/mp.13745.

## **Abstract**

**Purpose:** To propose adaptive setup protocols using Bayesian statistics that facilitate, based on a prediction of coverage probability, making a decision on which patients should follow daily imaging prior to treatment delivery.

**Materials and Methods:** The suitability of the treatment margins was assessed combining interfraction variability measurements of the first days of treatment with previous data gathered from our patient population. From this information, we decided if a patient needs an online imaging protocol to perform daily isocenter correction before each treatment fraction. We applied our method to five different datasets. Protocol parameters were selected from each dataset based on coverage probability, the expected imaging workload of the treatment unit, and the accuracy of patient classification. Time trends were assessed and included in the proposed protocols. To validate the accuracy of the protocols, they were applied to a validation dataset of prostate cancer patients.

**Results:** Adaptive setup protocols lead expected population coverage >97% in all datasets analyzed when time trends were considered. The reduction in imaging workload ranged from 40% in lung treatments to 28.5% in prostate treatments. Results of the protocol on the validation dataset were very similar to those previously predicted.

**Conclusions:** The adaptive setup protocols based on Bayesian statistics presented in this study enable the optimization of imaging workload in the treatment unit ensuring that appropriate dose coverage remains unchanged.



# On the use of Bayesian statistics in the application of adaptive setup protocols in radiotherapy

David Sevillano<sup>a)</sup>, and Ana B. Capuz  
*Department of Medical Physics, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain*

Alberto Gómez  
*Department of Medical Physics, Genesiscare, Madrid, Spain*

Rafael Colmenares, Rafael Morís, Juan D. García, Maddalen Alonso, Miguel Cámara,  
Ana M. Martínez, María J. Béjar, and Daniel Prieto  
*Department of Medical Physics, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain*

Sonsoles Sancho  
*Department of Radiation Oncology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain*

Margarita Chevalier  
*Department of Radiology, Rehabilitation and Physiotherapy, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain*

Feliciano García-Vicente  
*Department of Medical Physics, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain*

(Received 14 May 2019; revised 24 July 2019; accepted for publication 25 July 2019;  
published 20 August 2019)

**Purpose:** To propose adaptive setup protocols using Bayesian statistics that facilitate, based on a prediction of coverage probability, making a decision on which patients should follow daily imaging prior to treatment delivery.

**Materials and Methods:** The suitability of the treatment margins was assessed combining interfraction variability measurements of the first days of treatment with previous data gathered from our patient population. From this information, we decided if a patient needs an online imaging protocol to perform daily isocenter correction before each treatment fraction. We applied our method to five different datasets. Protocol parameters were selected from each dataset based on coverage probability, the expected imaging workload of the treatment unit, and the accuracy of patient classification. Time trends were assessed and included in the proposed protocols. To validate the accuracy of the protocols, they were applied to a validation dataset of prostate cancer patients.

**Results:** Adaptive setup protocols lead expected population coverage >97% in all datasets analyzed when time trends were considered. The reduction in imaging workload ranged from 40% in lung treatments to 28.5% in prostate treatments. Results of the protocol on the validation dataset were very similar to those previously predicted.

**Conclusions:** The adaptive setup protocols based on Bayesian statistics presented in this study enable the optimization of imaging workload in the treatment unit ensuring that appropriate dose coverage remains unchanged. © 2019 American Association of Physicists in Medicine [<https://doi.org/10.1002/mp.13745>]

Key words: Bayesian statistics, IGRT, setup protocols

## 1. INTRODUCTION

Accuracy of treatment delivery is one of the most important issues during the radiotherapy treatment process. To ensure that the correct dose is delivered to the clinical target volume (CTV), it is necessary to use a combination of contour margins and appropriate protocols for the positioning of the patient in the treatment room.

Treatment margins and setup protocols are linked, so that the higher the accuracy we can achieve when positioning the patient in the treatment room, the tighter the margins needed for correct coverage will be.

Geometrical errors usually occur separately depending on the phase of treatment. Systematic errors occur during the

treatment preparation phase and lead to a net displacement of the dose distribution; they are usually represented by the standard deviation of their distribution ( $\Sigma$ ), while random errors ( $\sigma$ ) are those occurring during treatment and lead to blurring of the dose delivered.<sup>1-3</sup>

Many factors affect these uncertainties, and their management depends on the in-room imaging technique<sup>4,5</sup> (i.e., volumetric imaging or planar x ray), patient preparation<sup>6</sup> (i.e., emptiness of the rectum in prostate treatment), and the setup protocol used.<sup>7</sup> A volumetric imaging system enables control of internal motion uncertainties that would be impossible to manage with planar x-ray imaging. An ill-prepared patient will more likely have more random errors during treatment. The setup protocol and number of images enables a decrease

## 2. Definition of internal target volumes based on planar X-ray fluoroscopic images for lung and hepatic stereotactic body radiation therapy. Comparison to inhale/exhale CT technique

D. Sevillano, L. M. Núñez, M. Chevalier, F. García-Vicente

*J Appl Clin Med Phys.* 2020 May 30;21(8):56-64. doi: 10.1002/acm2.12914

### **Abstract**

**Purpose:** To compare tumor motion amplitudes measured with 2D fluoroscopic images (FI) and with an inhale/exhale CT (IECT) technique.

**Materials and methods:** Tumor motion of 52 patients (39 lung patients and 13 liver patients) was obtained with both FI and IECT. For FI, tumor detection and tracking was performed by means of a software developed by the authors. Motion amplitude and, thus, internal target volume (ITV), were defined to cover the positions where the tumor spends 95% of the time. The algorithm was validated against two different respiratory motion phantoms. Motion amplitude in IECT was defined as the difference in the position of the centroid of the gross tumor volume in the image sets of both treatments.

**Results:** Important differences exist when defining ITVs with FI and IECT. Overall, differences larger than 5 mm were obtained for 49%, 31%, and 9.6% of the patients in Superior-Inferior (SI), Anterior-Posterior (AP), and Lateral (LAT) directions, respectively. For tumor location, larger differences were found for tumors in the liver (73.6% SI, 27.3% AP, and 6.7% in LAT had differences larger than 5 mm), while tumors in the upper lobe benefitted less using FI (differences larger than 5 mm were only present in 27.6% (SI), 36.7% (AP), and 0% (LAT) of the patients).

**Conclusions:** Use of FI with the linac built-in CBCT system is feasible for ITV definition. Large differences between motion amplitudes detected with FI and IECT methods were found. The method presented in this work based on FI could represent an improvement in ITV definition compared to the method based on IECT due to FI permits tumor motion acquisition in a more realistic situation than IECT.



# Definition of internal target volumes based on planar X-ray fluoroscopic images for lung and hepatic stereotactic body radiation therapy. Comparison to inhale/exhale CT technique

David Sevillano<sup>1</sup> | Luis Miguel Núñez<sup>2</sup> | Margarita Chevalier<sup>3</sup> | Feliciano García-Vicente<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Physics, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

<sup>2</sup>Biomedical Engineering, ETSIT, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, Spain

<sup>3</sup>Department of Radiology, Rehabilitation and Physiotherapy, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

Author to whom correspondence should be addressed. David Sevillano  
E-mail: dsevillano@gmail.com

## Abstract

**Purpose:** To compare tumor motion amplitudes measured with 2D fluoroscopic images (FI) and with an inhale/exhale CT (IECT) technique

**Materials and methods:** Tumor motion of 52 patients (39 lung patients and 13 liver patients) was obtained with both FI and IECT. For FI, tumor detection and tracking was performed by means of a software developed by the authors. Motion amplitude and, thus, internal target volume (ITV), were defined to cover the positions where the tumor spends 95% of the time. The algorithm was validated against two different respiratory motion phantoms. Motion amplitude in IECT was defined as the difference in the position of the centroid of the gross tumor volume in the image sets of both treatments.

**Results:** Important differences exist when defining ITVs with FI and IECT. Overall, differences larger than 5 mm were obtained for 49%, 31%, and 9.6% of the patients in Superior-Inferior (SI), Anterior-Posterior (AP), and Lateral (LAT) directions, respectively. For tumor location, larger differences were found for tumors in the liver (73.6% SI, 27.3% AP, and 6.7% in LAT had differences larger than 5 mm), while tumors in the upper lobe benefitted less using FI (differences larger than 5 mm were only present in 27.6% (SI), 36.7% (AP), and 0% (LAT) of the patients).

**Conclusions:** Use of FI with the linac built-in CBCT system is feasible for ITV definition. Large differences between motion amplitudes detected with FI and IECT methods were found. The method presented in this work based on FI could represent an improvement in ITV definition compared to the method based on IECT due to FI permits tumor motion acquisition in a more realistic situation than IECT.

## KEY WORDS

fluoroscopic images, inhale/exhale CT, ITV definition, SBRT

## 1 | INTRODUCTION

Definition of Internal Target Volume (ITV) plays a main role in the accuracy of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) treatments. To define the ITV, a measurement of the displacements of the

tumor during breathing is mandatory. Many methods allow the assessment of real tumor motion<sup>1</sup>; inhale/exhale CT (IECT) technique is feasible with a standard CT scanner, without extra devices<sup>2,3</sup>; the slow scan method is an optional procedure included

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2020 The Authors. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of American Association of Physicists in Medicine

in some CT scanners<sup>4-6</sup>; planar fluoroscopy images can be produced with a digital flat panel forming part of an X-ray system or with a CBCT<sup>7</sup>; and 4DCT and 4DCBCT are actually considered the state of the art in the detection of tumor movement by providing a complete set of images of the tumor throughout the breathing cycle.

Due to some drawbacks, the use of IECT may not be suited to measure tumor movement. On one side, the patient is not imaged in a normal breathing situation, which means that the inhalation and exhalation images are not representative of the actual movement of the tumor. On the other hand, it is dependent on the capacity of the patient to follow instructions correctly. Finally, it lacks information about the tumor's itinerary between the inhalation and exhalation phases. These limitations could be partially overcome with the slow-scan procedure in which each slice is reconstructed over many respiratory cycles. This procedure allows to obtain an "average" image of the tumor. Nevertheless, it is not always easy to find the edges of the volume that encompass all tumor positions during a respiratory cycle due to the blurring associated with the tumor motion.

With 4DCT it is possible to define more realistic ITVs. In this case, the tumor is scanned along its trajectory throughout the breathing cycle by synchronizing the CT scanner to the patient's breathing with a special device capable of measuring the breathing phase. Then, the projections obtained can be combined in different datasets depending on the phase or the breathing amplitude.<sup>8,9</sup> 4DCT also allows to obtain the Maximum Intensity Projection (MIP)<sup>10,11</sup> that shows all tumor positions in only one image. 4DCT technique presents some shortcomings when compared to other methods like FI<sup>12</sup> or 4DMRI.<sup>13-15</sup> For example, 4DCT cannot detect inter- and intrafractional variations in the breathing pattern, which produces an insufficient representation of tumor movement. In addition, its high cost makes few departments have installed this type of equipment and its implementation is still limited even in developed countries.<sup>16</sup> Thus, it would still be of interest to have some alternative methods to increase the accuracy in the measurement of tumor trajectories avoiding the acquisition of new and costly hardware.

In this work, we present a method based on planar fluoroscopic x-ray images (FI) that permits realistic ITV using only a standard CBCT system. The results obtained are compared with those of IECT. Although many studies investigated the tumor movement with different devices and methods,<sup>17-23</sup> as far as we know, there are no previous works comparing IECT with other methods for the definition of ITV. In addition, FI may be useful even when a 4DCT system is available since FI allows studying multiple breathing cycles and obtaining curves of position vs. time. Therefore, the shape of the breathing movement can be studied and decide the margins to be applied accordingly.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

### 2.A | Patients

A total of 52 patients were imaged with both FI and IECT. Treatment localizations were lung (39 patients, 12 in the upper lobe, 11

in the medial lobe, and 16 in the lower lobe) and liver (13 patients). All the patients were scanned and treated with their arms around the head, lying over a foam cradle and with a body mask performing abdominal compression.

Due to difficulties to locate tumors during daily treatment verification with CBCT, two to three 8-shaped platinum pushable coils (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) were placed to liver patients inside or close to the tumor as fiducial markers. The markers were then used as tracking target in FI.

Treatments were planned with a Pinnacle 16.0 (Philips) treatment planning system (TPS). 3D conformal radiotherapy technique (3DCRT) was used for lung tumors except for the cases requiring a VMAT technique. This last technique was employed on all of the liver tumors. The Planning Target Volume encloses the ITV with a 5 mm margin. An Elekta (Elekta, Crawley, UK) C-arm linac with an Agility MLC was used for treatment delivery.

### 2.B | Acquisition of planning CT scan

Each patient undergone three CT scans with a Philips Brilliance (Eindhoven, The Netherlands) system. One of them was a free breathing scan with 3 mm slice width for planning purposes; the other two were exhale and inhale scans where the patient was asked to stay in an exhale or inhale state during the image acquisition. These scans were focused only on the tumor volume with slice widths of 1.5 mm. Since the coordinate system is common for the three datasets, no registration was necessary. The tumor was contoured on each of the scans, and then transferred to the primary CT, where the ITV was defined as the sum of the contours of the tumor delineated on each of the three scans.

### 2.C | Acquisition of fluoroscopic images

FI were acquired with the XVI CBCT system (Elekta, Crawley, UK) of the treatment unit. The patients were placed in the unit with the system isocenter on the tumor position and identical setup to that of treatment. By placing the tumor at the isocenter is possible to measure displacements without scaling because the mm-to-pixel ratio (0.52 mm/pixel) is known.

Two projections, anteroposterior (AP), and lateral (LAT) were acquired. From the AP projection we could obtain information of Superior-Inferior (SI) and LAT motion, while the LAT projection provides information of AP and SI motions.

We acquire a set of fluoroscopic images composed by 150 frames taken each 180 ms (total length of 27 s) that allowed the gathering of many breathing cycles.

### 2.D | Detection of tumor motion

The set of FI images were analyzed by means of an own software developed in MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA) to track the tumor motion along the images (tracking algorithm). The input of the tracking algorithm is a Region of Interest (ROI) with a rectangular

shape that the user must select around the tumor in the frame (AP or LAT) where it is best visualized. This ROI is considered as the reference ROI. The ROI size is therefore dependent on the tumor size of each patient. The reference ROI is selected around the markers if fiducial marks are used and it is up to the user to select all fiducial markers or only a part of them. Next, the software performs a matching procedure to locate the tumor in the rest of the frames which is based on the calculation of the Normalized Cross-Correlation (NCC) index. NCC is a widely used standard tool designed to detect features or similarities in intensity between two images of the same kind.<sup>24-27</sup> The NCC is calculated according to the expression<sup>20</sup>:

$$NCC(u, v) = \frac{\sum_{x,y} [f(x, y) - \bar{f}_{u,v}] [t(x - u, y - v) - \bar{t}]}{\left\{ \sum_{x,y} [f(x, y) - \bar{f}_{u,v}]^2 \sum_{x,y} [t(x - u, y - v) - \bar{t}]^2 \right\}^{0.5}} \quad (1)$$

where:

$f(x, y)$  is the value of the pixel intensity at the  $(x, y)$  coordinates of a frame.

$(u, v)$  represents the displacement of the reference ROI in the  $x$  and  $y$  directions, respectively.

$\bar{f}_{u,v}$  is the mean pixel value of the region under the reference ROI.

$t(x, y)$  is the reference ROI and  $\bar{t}$  is its mean value.

The numerator in (1) is a point-by-point convolution of the image and the reversed reference ROI that the algorithm calculates applying Fourier methods. The NCC output over each FI image is a matrix whose elements represent the NCC value at each position. The maximum value in the matrix corresponds to the detected tumor position in the frame. Manual correction was performed when the algorithm was not able to detect the tumor in any of the frames due to interferences with the anatomical structures in the image. The same process was repeated with all frame sets in order to obtain 3D data. The breathing motion curve for both directions (X and Y) is obtained from the positions of the NCC maximum in each frame.

## 2.E | Margin definition

In order to define an ITV with FI, we have considered that tumor motion curves were obtained in a reference system different from that of the planning CT. To match both reference systems, we have taken the origin in FI as the mean position of the tumor in the motion curves. The tumor position in the free breathing planning CT was taken as the mean position of the tumor. Once both reference systems are matched, the histogram representing the time the tumor spends at each position was obtained.

To avoid the effect of abnormal breathing cycles, the ITV was designed ensuring that it included the volume where the tumor spends 95% of the time. In this way, 2.5% of the extremal points were removed at each direction of the tumor position histograms, setting the margins there. Tumor position histograms of LAT or AP motion are obtained from AP or LAT projections, respectively, while data for SI motion are obtained from both projections. AP and LAT projections were centered around their mean positions and merged

together to obtain a single dataset and a single position histogram associated with SI motion. Margins for SI directions were calculated from this histogram. Thus, we might expect margins in SI direction to be highly influenced by the projection in which detected SI motion is larger.

It is worth noting that this method implies applying asymmetric margins to the gross tumor volume (GTV) in the CT due to the breathing motion might not be symmetrical with respect to the mean position.

## 2.F | Test with breathing simulator phantoms

Accuracy of the employed algorithm was tested by measuring in FI the motion of two respiratory motion phantoms: Quasar phantom (Modus QA, USA) and a Synchrony® phantom (Accuray, Sunnyvale, CA, USA).

The Quasar phantom is designed as a motion table capable of performing different breathing curves in the superior/inferior direction sent from a controller software. On top of this table, a body shaped oval phantom with different geometric figures was placed. We imported four patient-specific waveforms to the phantom that mimic breathing motion. Three of them had an amplitude of 10 mm and periods of 3, 4, and 5 s, while the other had an amplitude of 20 mm and a period of 4 s.

The Synchrony®<sup>28</sup> phantom consists on a motion table equipped with fiducial marks that allow a periodic movement with an amplitude of 25 mm and varying periods selected by the user.

We used the algorithm above described for measuring in the FI frames the motion amplitudes associated with the phantom inserts or fiducial marks. The resulting amplitudes were compared with the nominal amplitude values to determine the uncertainties in the algorithm measurements.

## 2.G | Comparison between ITV margins obtained from fluoroscopic images and IECT

Motion amplitudes defined with FI were compared with those obtained with IECT for each patient. The differences were classified in three categories: equal or less to 3 mm, between 3 and 5 mm, and higher than 5 mm. The distributions of motion amplitudes for each treatment site and technique were characterized by its mean value and standard deviations. Two-paired t test and F test were applied to check for significant differences.

# 3 | RESULTS

## 3.A | Performance of the tracking software

The tracking software permitted to obtain ITV margins in an average time of 10 min per patient. The most important problem related to the algorithm performance was having to repeat the selection of the reference ROI to improve the tumor tracking. Manual corrections were needed when the tumor was in extremal positions within the breathing cycle or when the tumor is not found in the frame set.

Usually, this correction had to be performed in one or two points per cycle. In the worst case, where the tracking fails for every cycle, and considering that we can measure up to seven or eight cycles per image set, the percentage of corrected points would be around 10%.

Anatomical structures appearing in LAT projections (mediastinum and spine bones) of FI can hamper the tumor detection in lung patients. In liver cases, LAT projections were more challenging and patient width was responsible for the algorithm fails in detecting fiducials. Due to this it was possible to obtain information of the LAT projection in 44 patients. For these cases, we obtained the difference between the margins obtained for the SI direction in AP and LAT views. The mean value and standard deviation of these differences were 0.3 mm (2.2 mm) for the whole dataset, 0.3 mm (2.3 mm) for lung patients, and 0.3 mm (2.2 mm) for liver patients.

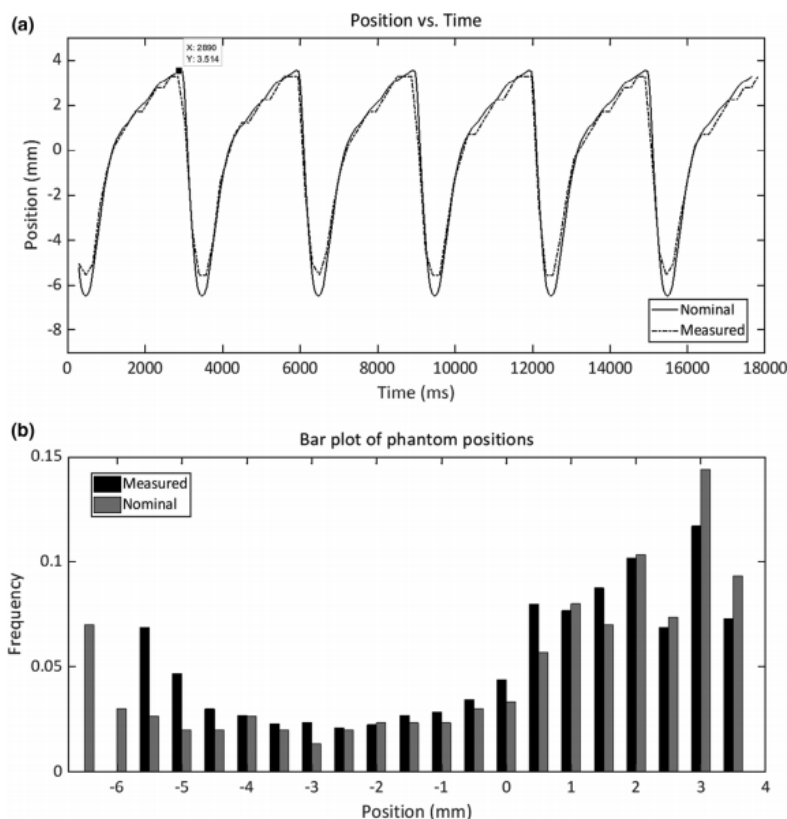
### 3.B | Test with breathing simulator phantoms

Figure 1(a) shows the nominal motion curve imported to the Quasar phantom and that measured by our tracking algorithm for the case of nominal amplitude equal to 10 mm and period of 3 s. Measured motion amplitudes were 8.8 mm (absolute difference equal to 1.2 mm). For the case of nominal amplitude equal to 20 mm, the measured amplitude was 18.7 mm (absolute difference equal to 1.3 mm). These results did not show any dependency with the period.

Figure 1(b) shows the probability distribution of finding the tumor at each position according to the nominal and measured motion curves. Margins are obtained from these distributions by excluding the most extremal positions where the tumor spends 5% of the time. The effect of the amplitude underestimation detected in the measured motion curves had also its effect in calculated margins. For amplitude curves of 10 mm, margins of 8.7, 8.5, and 8.6 mm were recorded for the three different periods, while the true value was 9.7 mm. Margin for amplitude curve of 20 mm was 18.7 mm, compared with a theoretical value of 19.4 mm.

This fact may have a different impact in the calculation of margins from patients where amplitude and baseline shifts are not constant. With the aim of a more accurate assessment of the effect of the underestimation of detected amplitude in these cases, breathing curves from 10 patients were modified by decreasing tumor position around the inhale positions by a distance of 1 mm. Then, margins were calculated for modified and measured curves with the same method explained in section E. The mean difference in margins between real curves and modified curves was 0.5 mm, with a standard deviation of 0.3 mm. Differences obtained between curves depend on the uniformity of breathing amplitude and offset.

In the case of the Synchrony® phantom, the amplitude measured overestimates in 0.5 mm the nominal amplitude (25 mm) in contrast with the underestimation in the measured amplitudes found with the Quasar phantom.



**FIG. 1.** (a) Nominal (continuous line) and measured Quasar phantom positions (dashed line) vs. time in ms; (b) Probability distribution of the nominal positions of the Quasar phantom (grey columns) and those measured with the tracking algorithm (black columns).

The differences between the nominal and measured amplitudes for the Quasar phantom (Fig. 1a) come mainly from a loss of data in the inhale phase, where the tumor moves at a higher speed. We investigated the influence of the sampling frequency of fluoroscopic images in the underestimation of motion amplitude. The motion curve used by the software to control the tumor movement samples the tumor position each 10 ms. We randomly resampled the motion each 180 ms in a curve with an amplitude of 10 mm and a period of 3 s. We found that the maximum difference in amplitude was 0.03 mm.

### 3.C | Comparison between ITV margins obtained from fluoroscopic images and IECT

Table 1 shows the mean tumor motion amplitudes and their standard deviations at each direction for FI and IECT for the whole dataset and for each treatment location. The overall results revealed significant differences on the mean values of motion amplitude in the LAT and AP direction. From data desegregated by treatment locations, we can conclude that differences in the LAT directions come from the liver patients, while difference in AP direction corresponds mainly to those patients treated in the medium and lower lung lobes. The standard deviations of the amplitudes measured with FI are significantly lower than those from IECT when the overall distribution is considered. This result is also obtained for most of treatment sites, with the exception of the upper and lower lobes in LAT and SI directions.

By considering the overall dataset, we found that absolute differences between tumor motions detected with FI and IECT were larger than 5 mm for 49% of patients in the SI direction, for 31% of patients in the AP direction, and for only 9.6% of patients in the LAT direction. Thus, the treatment for half of the patients is highly dependent of the technique chosen to generate the ITV. Considering the treatment data by locations we found that, in the lung upper lobe, differences were larger than 5 mm for 27% (SI), 36.4% (AP), and 0% (LAT) of the patients; these percentages were in the lung medium lobe 40% (SI), 50% (AP), and 16.7% (LAT) and in the lung lower lobe, 41% (SI), 15.4% (AP), and 13.3% (LAT). Finally, for liver

tumors, differences larger than 5 mm were for 73.3% (SI), 27.3% (AP), and 6.7% (LAT) of the patients.

Bar plots of the differences between amplitudes obtained with IECT and FI for each treatment location are shown in Fig. 2. As can be seen, for lung tumors we found important differences in all directions except for the upper lobe. These differences were negatives (smaller amplitudes in FI than in IECT) in all directions except in SI direction. For lung, the proportion of patients having differences of more than +5 mm and less than -5 mm was similar (17.9% and 20.5%, respectively). For liver tumors, the percentage of differences larger than +5 mm (13%) in SI was smaller than those with negative sign (60%).

The quotient between PTV volumes obtained with FI and IECT is shown in Figure 3. As can be seen, for most patients, the PTV values obtained with FI images were higher than the IECT volumes despite the lower mean values of the movement amplitudes measured in FI. The mean value of the quotient of PTV volumes was 1.14 which implies an increasing around 15% in PTV volumes defined with FI. This increase can be due to two reasons: the first one is larger tumor motion amplitudes were measured with FI for some patients. In consequence, larger PTV volumes are obtained. The second one has to be with the Treatment Planning System (TPS) that only permits the creation of ellipsoidal ITVs whose axes are parallel to CT axis. Thus, these axes do not coincide to those of tumor motion when ITVs are created from FI images. This limitation of the TPS causes the increase in PTV volume.

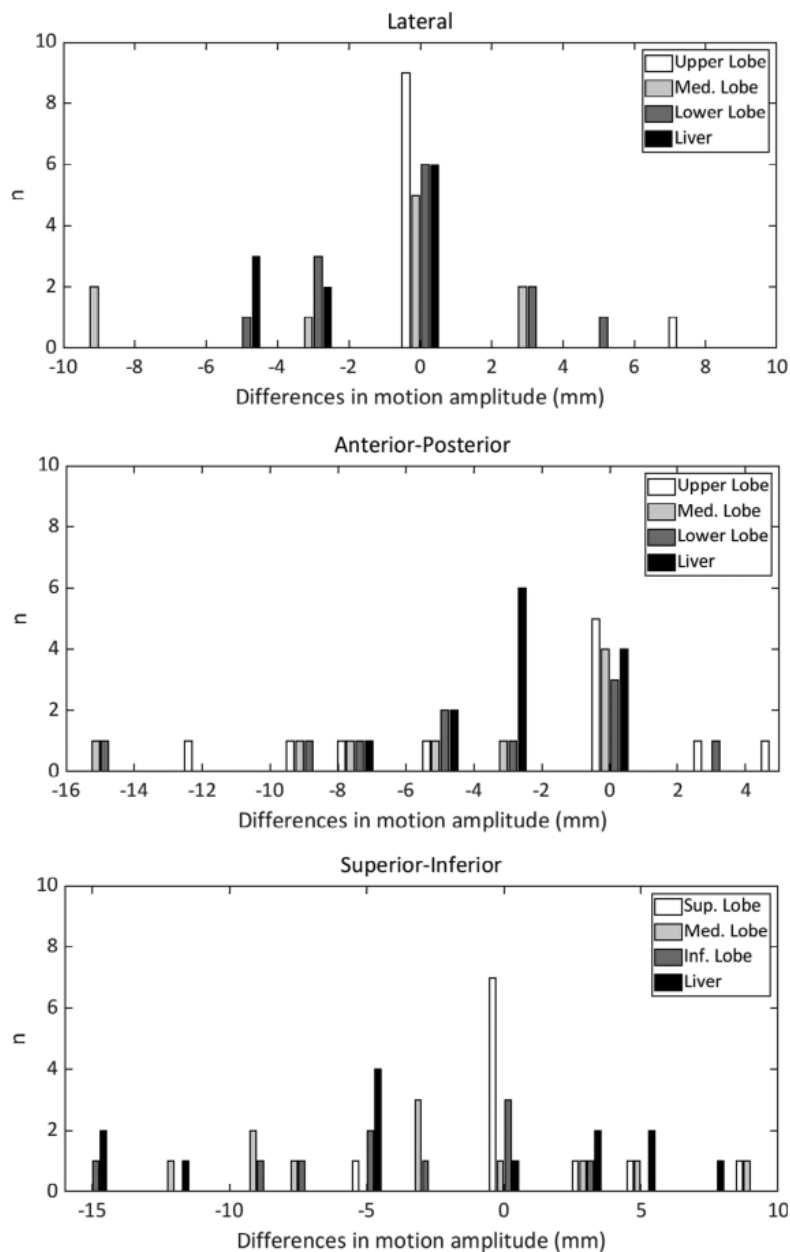
## 4 | DISCUSSION

The tracking software developed in this study was checked using two breathing simulator phantoms showing diverging outcomes for the algorithm performance. The algorithm measurements for the motion curves generated with the Synchrony phantom exceeded the nominal one by 0.5 mm. Measurements made with the Quasar phantom show the algorithm underestimates systematically the amplitude by about 1 mm. This result might be due to inaccuracies of the phantom itself, as sampling frequency was discarded to be the

**TABLE 1** Mean values and standard deviations of tumor motion amplitude measured with inhale/exhale CT and with fluoroscopic images for each treatment site and at each direction.

Location	IECT						FI					
	LAT(mm)		AP(mm)		SI(mm)		LAT(mm)		AP(mm)		SI(mm)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Overall	3.5	2.7	6	4.8	10.7	8.1	2.1*	1.4*	3.3*	2.0*	8.7	5.7*
Overall lung	3.4	2.7	6.3	4.9	9.0	7.8	2.2*	1.5	3.1*	1.9*	8.5	6.1*
Lung — Upper Lobe	1.9	1.1	5.2	5.5	2.8	2.7	1.4	1.2	2.4	1.8*	3.5	3.0
Lung — Medium Lobe	5.1	3.9	8.4	6.0	10.3	8.1	2.5	1.2*	3.6*	1.7*	7.4	3.7*
Lung — Lower Lobe	3.2	2.0	5.6	3.8	12.6	8.2	2.5	1.9	3.4*	2.1*	12.6	6.7
Liver	3.7	2.5	5.3	4.1	15.1	6.9	1.9*	1.1*	4.1	2.1*	9.5*	3.6*

Values with \* are those that show a significant difference ( $p < 0.05$ ) between fluoroscopic images and inhale/exhale CT.



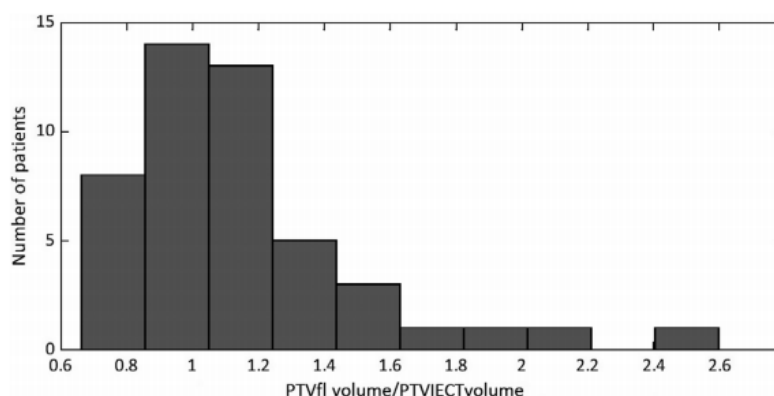
**FIG. 2.** Bar plots of the differences in motion amplitudes (fluoroscopic images — inhale/exhale CT) measured at each direction by treatment location.

reason for this underestimation. However, the amplitude underestimation has a weak impact when breathing curves from patient are considered due to their high degree in variability.

The workflow presented in this work for ITV definition was successfully included in our clinical practice. As explained in the Results (subsection A), manual corrections were applied when tumor visibility was low or the tumor was in extremal positions of the breathing cycles. Although these corrections are not desirable, leading to a less efficient workflow, it was still possible to perform ITV definition in a period of time comparable to that used with the IECT method. The

latter implies importing, registering, and contouring the tumor in the three CT sets. Some concerns could be raised on the effect of human intervention in the accuracy of the tracking software. However, it must be considered that the user has a relevant role in the whole process. Tumor detection and evaluation of software performance is the user's responsibility, as it is in many other areas in the radiotherapy process, so it is reasonable to rely on the user's criteria when a correction of tumor position is needed. Furthermore, the tests performed with the phantoms followed the same workflow as with patients, including manual corrections in some extremal

**FIG. 3.** Bar plot of the values for the quotient of PTV volume obtained from fluoroscopic images (FI) and that obtained with inhale/exhale CT (IECT) for the sample of patients. The mean value of PTV volume with FI is 1.14 times higher than the one from IECT.



position. The test results showed that the accuracy of the method is reasonably acceptable.

Comparisons between FI and IECT techniques yielded significant differences in mean values for the motion amplitudes in the AP direction for tumors in the lung medium and lower lobes, and in LAT and SI direction for liver tumors. Significant differences in the standard deviations associated with the motion amplitude measurements were also frequent, especially in the AP and SI directions. The differences in standard deviations correlate with the differences observed in the distributions of the measured amplitudes from both methods. These differences also justify the distributions shown in Fig. 2.

There were a large proportion of patients with differences between FI and IECT larger than 5 mm with a maximum percentage of a 73% for liver tumors in the SI direction. On the contrary, we found that these differences are smaller for patients treated in the upper lobe, even though we still find differences larger than 5 mm in the AP direction in 36% of patients.

We would have expected to find smaller amplitudes when measuring tumor motion with fluoroscopic images, as the breathing patterns are realistic and are not forced, unlike IECT. Nevertheless, we found that for an important proportion of patients, especially in the inferior and medium lobes, motion amplitudes detected with FI are larger.

From the obtained results, we can hypothesize two reasons to explain the substantial differences between IECT and in FI breathing patterns. Firstly, the significant differences in motion amplitudes in the AP direction for the medium and lower lung lobes suggest that the breathing pattern observed in IECT is forced. This fact yields to an overestimation of tumor motion and, more importantly, to a change in motion direction compared with normal breathing. In free breathing, movement in the AP direction is usually less significant than in SI direction due to diaphragmatic motion. On the other hand, during inhale/exhale patients tend to expand the thoracic cage instead of using the diaphragm, altering the movement of the tumor. Secondly, we could observe that, for many patients, motion amplitudes were much smaller in IECT. This can be ascribed to the fact that many patients do not follow correctly the instructions for inhale and exhale during CT acquisition. This effect occurs mainly in lung

patients. For liver patients, the results show systematically smaller motion amplitudes in FI. This can be explained by the more attention paid by the staff when acquiring IECT for these patients, reducing the rate of patients not following instructions correctly.

In general, our FI results show greater motion amplitudes than those published by other authors, despite using abdominal compression to limit tumor movement.

For liver patients, we have mean motion amplitudes of 1.9, 4.1, and 9.5 mm in LAT, AP, and SI directions, while Shimohigashi et al.,<sup>17</sup> using 4DCBCT and abdominal compression, obtained mean amplitudes of 1.7, 2.4, and 5.3 mm, respectively. In two studies<sup>23,24</sup> comparing tumor motion with abdominal compression and free breathing, they found that amplitudes for abdominal compression were similar to those of Shimohigashi. et al.<sup>17</sup> Hu et al.<sup>23</sup> measured mean motion amplitudes of 2.9 mm in LAT, 2.3 mm in AP, and 5.3 mm in SI using 4DCT. Wunderink et al.,<sup>24</sup> using FI, reported median amplitudes of 1.8 mm in LAT, 2.4 mm in AP, and 4.1 mm in SI. However, data gathered in free breathing in both studies are close to the values found in our work (3.1 mm in LAT, 2.9 mm in AP, and 9.9 mm in SI from Hu et al., and 1.2 mm in LAT, 4.1 mm in AP, and 9 mm in SI from Wunderink et al.).

For lung patients, Knybel et al.<sup>20</sup> reported mean motion amplitudes of 2.2 mm, 2.8 mm, and 6.0 mm in the LAT, AP, and SI directions, while our mean values in lung patients are, respectively, 2.1 mm, 3.4 mm, and 8.8 mm. In that study, using Cyberknife tumor tracking log files, no abdominal compression was applied. Despite this, mean amplitude values found by Knybel et al. were smaller than those obtained in this work. The mean values of tumor motion amplitudes reported by Sarudis et al.<sup>21</sup> from 126 patients were similar to our results, but there is no mention to the presence of abdominal compression. For example, for the SI direction, a mean value of 3.1 mm was found for the upper lobe, 6.4 mm for the middle lobe, and 11.3 mm for the lower lobe, while we found values of 3.5, 7.4, and 12.6 mm, respectively. Same conclusions can be achieved if comparing with data from Bouilhol et al.<sup>22</sup> Mampuya et al.<sup>23</sup> reports longitudinal mean amplitudes of 20 mm for free breathing and 12.4 mm when applying abdominal compression. This last result is greater than that found in this work (mean value of 8.5 mm) in

which only tumors with motion amplitudes greater than 8 mm were considered.

The comparisons with the studies from other authors suggest that an inefficient abdominal compression can explain the larger values obtained in our study.

The fact that differences found in SI motion from LAT and AP projections were the same for lung and liver suggests that our method succeeded to detect the same tumor structures in both projections for lung patients. Fiducial markers used in liver patients avoid confusion in tumor detection when they are visible. Also, the value of the standard deviation of the differences between projections obtained in this work (2.2 mm) is very similar to that of 1.5 mm reported by Suh et al.<sup>29</sup> for Cyberknife patients. Thus, these differences could be explained by intrafraction variations in tumor motion and not by inaccuracies in the tracking algorithm.

## 5 | CONCLUSIONS

The use of fluoroscopic images from the on-board CBCT in the treatment allows for more realistic definitions of ITV compared to those obtained with IECT. Many problems with the use of IECT were detected in this work, such as tumor motion overestimation, due to excessively deep inspirations performed by the patient, or large underestimations due to incorrect fulfillment of inhale and exhale during CT acquisition.

A secondary finding of this work is that tumor motions obtained with abdominal compression are more correlated with data from other studies obtained without abdominal compression, suggesting a lack of efficacy of the employed abdominal compression method.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank C. Vallejo, M. Martin, and C. de la Pinta for their help in GTV definition and J. D. García and R. Colmenares for their support in data collection.

## CONFLICT OF INTERESTS

The author have no other relevant conflict of interests to disclose.

## REFERENCES

- Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology: Report of AAPM Task Group 76.
- Aruga T, Itami J, Aruga M et al. Target volume definition for upper abdominal irradiation using CT scans obtained during inhale and exhale images. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:465–469.
- Yamada K, Soejima T, Yoden E, Maruta T, Okayama T, Sugimura K. Improvement of three-dimensional treatment planning models of small lung targets using high-speed multi-slice computed tomographic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:1210–1216.
- Lagerwaard FJ, Sornsen V, de Koste JR et al. Multiple "slow" CT scans for incorporation lung tumor mobility in radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:932–937.
- van Sömsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, de Boer H CJ, Nijssen-Visser MRJ, Senan S. Are multiple CT scans required for planning curative radiotherapy in lung tumors of the lower lobe? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:1394–1399.
- van Sömsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, Schuchhard-Schipper RH, et al. Dosimetric consequences of tumor mobility in radiotherapy of stage I non-small cell lung cancer – an analysis of data generated using 'slow' CT scans. *Radiother Oncol.* 2001;61:93–99.
- Sixel KE, Ruschin M, Tirona R, Cheung PC. Digital fluoroscopy to quantify lung tumor motion: potential for patient-specific planning target volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:717–723.
- Low DA, Nystrom M, Kalinin E et al. A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing. *Med Phys.* 2003;30:1254–1263.
- Olsen JR, Lu W, Hubenschmidt JP et al. Effect of novel amplitude/phase binning algorithm on commercial four-dimensional computed tomography quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:243–252.
- Ge H, Cai J, Kelsey CR, Yin FF. Quantification and minimization of uncertainties of internal target volume for stereotactic body radiation therapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:438–443.
- Muirhead R, Mcnee SG, Featherstone C, Moore K, Muscat S. Use of Maximum Intensity Projections (MIPs) for target outlining in 4DCT radiotherapy planning. *J Thorac Oncol.* 2008;3:1433–1438.
- Ge J, Santanam L, Noel C, Parikh PJ. Planning 4-dimensional computed tomography (4DCT) cannot adequately represent daily intrafractional motion of abdominal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:999–1005.
- Akino Y, Oh R, Masai N, Shiomi H, Inoue T. Evaluation of potential internal target volume of liver tumors using cine-MRI. *Med Phys.* 2014;41:111704.
- Fernandes AT, Apisarnthanarax S, Yin L et al. Comparative assessment of liver tumor motion using cine-magnetic resonance imaging Versus 4-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91:1034–1040.
- Zhang J, Srivasta S, Wang C et al. Clinical evaluation of 4D MRI in the delineation of gross and internal tumor volumes in comparison with 4DCT. *J Appl Clin Med Phys.* 2019;20:51–60.
- Oliveira Duarte S, Rancoule C, He MY et al. Use of 4D-CT for radiotherapy planning and reality in France: data from a national survey. *Cancer Radiother.* 2019;23:395–400.
- Shimohigashi Y, Toya R, Saito T et al. Tumor motion changes in stereotactic body radiotherapy for liver tumors: and evaluation based on four-dimensional cone-beam computed tomography and fiducial markers. *Radiat Oncol.* 2017;12:61.
- Hu Y, Zhou YK, Chen YX, Zeng ZC. Magnitude and influencing factors of respiration-induced liver motion during abdominal compression in patients with intrahepatic tumors. *Radiat Oncol.* 2017;12:9.
- Wunderink W, Méndez Romero A, de Kuijff W, de Boer H, Levendag P, Heijmen B. Reduction of respiratory liver tumor motion by abdominal compression in stereotactic body frame, analyzed by tracking fiducial markers implanted in liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:907–915.
- Knybel L, Cvek J, Molenda L, Stieberova N. Analysis of lung tumor motion in a large sample: patterns and factors influencing precise delineation on internal target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96:751–758.
- Sarudis S, Karlsson Hauer A, Nyman J, Bäck A. Systematic evaluation of lung tumor motion using four-dimensional computed tomography. *Acta Oncol.* 2017;56:525–530.
- Bouilhol G, Ayadi M, Rit S et al. Is abdominal compression useful in lung stereotactic body radiation therapy? A 4DCT and dosimetric lobe-dependent study. *Phys Med.* 2013;29:333–340.

23. Mampuya WA, Nakamura M, Matsuo Y et al. Interfraction variation in lung tumor position with abdominal compression during stereotactic body radiotherapy. *Med Phys*. 2013;40:091718.
24. Lewis JP. Fast normalized cross-correlation, industrial light & magic.
25. Brock KK, Mutic S, McNutt TR, Li H, Kessler ML. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132. *Med Phys*. 2017;44:e43–e76.
26. Moseley J, Munro P. A semiautomated method for registration of portal images. *Med Phys*. 1994;21:551–558.
27. Dong L, Boyer AL. An image correlation procedure for digitally reconstructed radiographs and electronic portal images. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33:1053–1060.
28. Cavedon C, Chuang C, Dieterich S, et al. A multi-institutional validation of Synchrony motion tracking accuracy using the Accuray Synchrony quality assurance motion generation tool – A work in progress. Proc. 6th Annual CyberKnife Users' Meeting. CyberKnife Society, Sunnyvale, CA, 2007.
29. Suh Y, Dieterich S, Cho B, Keall PJ. An analysis of thoracic and abdominal tumour motion for stereotactic body radiotherapy patients. *Phys Med Biol*. 2008;53:3623–3640.

### 3. Application of discrete cosine transform to assess the effect of tumor motion variations on the definition of ITV in lung and liver SBRT

D. Sevillano, L. M. Núñez, M. Chevalier, F. García-Vicente

Phys Med, 2021 Apr; 84: 132-40. doi: 10.1016/j.ejmp.2021.03.036

#### **Abstract**

**Purpose:** To use Discrete Cosine Transform to include tumor motion variations on ITV definition of SBRT patients.

**Methods:** Data from 66 patients was collected. 2D planar fluoroscopy images (FI) were available for 54 patients. Daily CBCT projections (CBCTp) from 29 patients were employed to measure interfraction amplitude variability. Systematic amplitude variations were obtained from 17 patients with data from both FI and CBCTp.

Tumor motion curves obtained from FI were characterized with a Cosine model (CM), based on cosine functions to the power of 2, 4 or 6, and DCT. Performance of both models was evaluated by means of R2 coefficient and by comparing their results on Internal Target Volume (ITV) margins against those calculated from original tumor motion curves.

Amplitude variations from CBCTp, as well as estimations of baseline shift variations were added to the DCT model to account for their effect on ITV margins.

**Results:** DCT replicated tumor motion curves with a mean R2 values for all patients of 0.86, 0.91 and 0.96 for the lateral (LAT), anterior-posterior (AP) and cranio-caudal (CC) directions respectively. CM yielded worst results, with R2 values of 0.64, 0.61 and 0.74 in the three directions.

Interfraction amplitude variation increased ITV margins by a 9%, while baseline shift variability implied a 40% and 80–100% increase for normalized values of baseline shift of 0.2 and 0.4 respectively.

**Conclusions:** Probability distribution functions of tumor positions can be successfully characterized with DCT. This permits to include tumor motion variabilities obtained from patient population into patient specific ITVs.



Original paper

## Application of discrete cosine transform to assess the effect of tumor motion variations on the definition of ITV in lung and liver SBRT

D. Sevillano<sup>a,\*</sup>, L.M. Núñez<sup>b</sup>, M. Chevalier<sup>c</sup>, F. García-Vicente<sup>a</sup><sup>a</sup> Department of Medical Physics, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain<sup>b</sup> Biomedical Engineering, ETSIT, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, Spain<sup>c</sup> Medical Physics, Department of Radiology, Rehabilitation and Physiotherapy, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

## Keywords:

SBRT

ITV definition

Interfraction

Intrafraction motion

## ABSTRACT

**Purpose:** To use Discrete Cosine Transform to include tumor motion variations on ITV definition of SBRT patients. **Methods:** Data from 66 patients was collected. 2D planar fluoroscopy images (FI) were available for 54 patients. Daily CBCT projections (CBCTp) from 29 patients were employed to measure interfraction amplitude variability. Systematic amplitude variations were obtained from 17 patients with data from both FI and CBCTp. Tumor motion curves obtained from FI were characterized with a Cosine model (CM), based on cosine functions to the power of 2, 4 or 6, and DCT. Performance of both models was evaluated by means of  $R^2$  coefficient and by comparing their results on Internal Target Volume (ITV) margins against those calculated from original tumor motion curves.

Amplitude variations from CBCTp, as well as estimations of baseline shift variations were added to the DCT model to account for their effect on ITV margins.

**Results:** DCT replicated tumor motion curves with a mean  $R^2$  values for all patients of 0.86, 0.91 and 0.96 for the lateral (LAT), anterior-posterior (AP) and crano-caudal (CC) directions respectively. CM yielded worst results, with  $R^2$  values of 0.64, 0.61 and 0.74 in the three directions.

Interfraction amplitude variation increased ITV margins by a 9%, while baseline shift variability implied a 40% and 80–100% increase for normalized values of baseline shift of 0.2 and 0.4 respectively.

**Conclusions:** Probability distribution functions of tumor positions can be successfully characterized with DCT. This permits to include tumor motion variabilities obtained from patient population into patient specific ITVs.

## Introduction

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) implies the irradiation of tumors at high dose fractionations with high degree of geometrical accuracy and conformity [1], for which different treatment delivery technologies might be used [2]. When this treatment is applied to moving targets such as liver or lung tumors, a careful study of the characteristics of the target displacements during treatment is mandatory [3].

Different treatment techniques can be employed to ensure correct dose delivery to the tumor depending on whether constant monitoring of the tumor position is possible. In this case, Tracking and Gating allow irradiation of a Planning Target Volume obtained directly from a Clinical Target Volume (CTV) as in the case of static targets. Otherwise, it is required to define the volume in which the target can be found during

treatment (Internal Target Volume (ITV)). The ITV is generally defined prior to treatment using different techniques such as 4DCT [4], slow CT [5], fluoroscopy [6], inhale/exhale CT, etc. All these techniques have in common that tumor motion is measured in the simulation process over a short period of time. Therefore, issues that affect ITV definition [7–9] such as intrafraction baseline drifts or interfraction amplitude variations remain undetected. Many authors have studied these variations [10–16], making possible to assess the suitability of the ITV applied to each patient. However, this information becomes available after the treatment delivery and there is no strategy to implement these variations in patient population, nor there is a simple way to know its effect on the definition of ITV before the treatment is applied.

Methods for the definition of the ITV are usually based on the knowledge of the extreme positions of the tumor. However, these methods do not consider the information about the tumor trajectory or

\* Corresponding author at: Department of Medical Physics, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Crta. Colmenar Viejo km 9.1, 28034 Madrid, Spain.  
E-mail address: [dsevillano@gmail.com](mailto:dsevillano@gmail.com) (D. Sevillano).

<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.03.036>

Received 16 October 2020; Received in revised form 25 March 2021; Accepted 31 March 2021

1120-1797/© 2021 Associazione Italiana di Fisica Medica. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Discusión

---

En esta memoria se han desarrollado métodos para mejorar la caracterización de la población y la precisión de los tratamientos de radioterapia estereotáxica. Para ello, se ha recogido datos de 519 pacientes. De ellos, 453 fueron tratados con fraccionamientos estándar o moderadamente hipofraccionados y 66 fueron tratados con radioterapia estereotáxica corporal de pulmón e hígado.

### 1. Efecto de las heterogeneidades de errores aleatorios en la cobertura obtenida con protocolos de posicionamiento "offline"

En el caso de los tratamientos convencionales, el conocimiento de la distribución de errores aleatorios de la población ha posibilitado determinar la cobertura real asociada a un protocolo de posicionamiento offline tan popular como el NAL. El efecto de la heterogeneidad de los errores aleatorios ha sido estudiado en otros trabajos<sup>64</sup>, pero sin considerar el efecto de ningún protocolo de posicionamiento. En esta memoria de tesis se ha observado cómo las coberturas calculadas para la población aplicando un protocolo NAL (5) cuando se tiene en cuenta la distribución de errores son, en muchos casos, inferiores al 90% aunque los márgenes aplicados fuesen mayores a los teóricamente calculados mediante la fórmula de Van Herk. Así, por ejemplo, en los pacientes de pulmón obtenemos una cobertura real del 91,1% con márgenes isotrópicos de 8mm. Según la fórmula de Van Herk, estos márgenes deberían ser de 7,2 mm, 6,3 mm y 6,9 mm en las direcciones CC, AP y LAT respectivamente. Por tanto, considerando un único valor de los errores aleatorios se obtiene una cobertura similar a la predicha existiendo diferencias en los márgenes que están entre 1 mm y 2 mm. En el caso de los tratamientos ginecológicos, la cobertura teniendo en cuenta las heterogeneidades es de un 87,7% para márgenes de 8 mm, cuando los márgenes propuestos serían de 6,4 mm CC, 6,5 mm AP y 7,2 mm LAT. En cabeza y cuello, la fórmula de Van Herk propone márgenes de solo 2,2 mm CC, 3,2 mm AP y 2,7 mm LAT mientras que para márgenes isotrópicos de 4 mm la cobertura real sería del 95%.

Calculando qué márgenes habría que añadir a los predichos por Van Herk para obtener una cobertura del 90% obtenemos que, para la próstata, un incremento isotrópico de los márgenes de 3mm aún no sería suficiente, ya que se obtendrían coberturas del 88,8%. Sin embargo, ampliar estos márgenes en 3 mm sí nos permitiría obtener esta cobertura en el caso de tumores ginecológicos. En los casos de lecho prostático y pulmón bastaría con un incremento de 2 mm, mientras que, para cabeza y cuello, con un incremento de márgenes de 1 mm ya sería posible conseguir una cobertura del 93%.

Cuando se tienen en cuenta las tendencias temporales, las coberturas reales de un protocolo NAL (5) disminuyen entre un 4% y un 6%, lo que da una idea de la importancia de caracterizar dichas tendencias siempre presentes en estos tratamientos.

## 2. Selección de parámetros de protocolos de posicionamiento adaptativos

Al proponer los protocolos adaptativos, es necesario decidir qué márgenes se aplican, el número inicial de imágenes para tomar una decisión y el nivel de confianza con el que tendremos que trabajar para optar por aplicar un determinado protocolo después de las sesiones iniciales. Los protocolos adaptativos presentados en esta memoria se basan en la definición de una serie de parámetros que afectan directamente a los resultados que se obtienen con estos.

### 2.1 Márgenes

Los márgenes aplicados impactan directamente en las coberturas obtenidas y en la carga de trabajo. Unos márgenes demasiado pequeños implican en la práctica la aplicación de un protocolo online a toda la población, mientras que seleccionar unos márgenes demasiado grandes significa irradiar a altas dosis un volumen excesivo a expensas de una ganancia marginal en la cobertura obtenida. Por otro lado, no hay que olvidar que los resultados clínicos obtenidos en cada unidad de oncología radioterápica están asociados a una práctica clínica determinada. Por esta razón, la selección de márgenes sigue un criterio de prudencia y de eficiencia. Como punto de partida, se utilizaron los márgenes empleados en la unidad y se hizo un análisis preliminar de los resultados obtenidos con protocolos adaptativos. Si se observaba la capacidad de disminuir márgenes, esta se hacía de manera limitada, reduciendo como mucho en 1 o 2 mm y no saliéndonos nunca de lo que se consideraría un margen estándar en el tratamiento de esa localización. Por otro lado, si el análisis preliminar sugería un incremento de márgenes para reducir la carga de trabajo, se mantenían los márgenes ya aplicados en la práctica clínica habitual. El primer caso se dio en los tratamientos ginecológicos, de pulmón y de cabeza y cuello, mientras que el segundo caso incumbía a los pacientes de próstata y lecho prostático.

### 2.2 Número de fracciones antes de tomar una decisión

Este parámetro influye de dos maneras distintas en los resultados obtenidos con los protocolos adaptativos. Por un lado, a mayor número de imágenes adquiridas, mayor será la precisión en el tratamiento de aquellos pacientes con protocolo "offline ya que, tal y como se ha visto anteriormente<sup>20</sup>, el error sistemático

en un protocolo NAL es de  $\Sigma = \sigma/\sqrt{N}$ , siendo N el número de imágenes utilizado para promediar la posición y  $\sigma$  el error aleatorio. Por otro, según aumenta el número de imágenes tomadas, mayor es la información obtenida sobre cada paciente y la distribución posterior de ese paciente posibilita una mejor predicción de su error aleatorio. El efecto del número de sesiones se estudió en el primer trabajo de esta memoria para el conjunto de datos de próstata estudiándose los resultados obtenidos con 3, 5 y 8 imágenes iniciales. Para cada una de las opciones se obtuvieron valores del Área bajo la curva ROC (AUC) de 0,72, 0,79 y 0,86 respectivamente. La cobertura se mantuvo en los mismos niveles en los casos de 5 y 8 sesiones (98,2% y 98,8%), mientras que para 3 sesiones esta disminuía al 96%. Con estos resultados, la decisión final fue utilizar 5 sesiones como un compromiso entre sencillez y precisión.

### 2.3 Intervalo de confianza

Una vez definidos los parámetros de interés, hay que decidir el nivel de confianza con el que se considera “estable” a un paciente para pasar a aplicar un protocolo offline. Este nivel de confianza está inversamente relacionado con los valores  $s_{lim}^2$  empleados. Cuanto mayor es el nivel de confianza, menores son los valores límite de las varianzas medidas y menor número de pacientes serán asignados a un protocolo offline cuando realmente necesitarían un protocolo online. Como se muestra en la figura 6, las curvas ROC obtenidas al variar estos niveles de confianza muestran que, según el nivel de confianza se acerca al 100%, la pendiente de la curva aumenta, reduciéndose rápidamente el porcentaje de falsos positivos. A su vez, el porcentaje de pacientes a los que se asigna un protocolo offline baja rápidamente. Todos los niveles de confianza han sido seleccionados de manera que se encuentre un equilibrio entre el porcentaje de falsos positivos y la carga de trabajo estimada. En todas las localizaciones, el nivel de confianza elegido implica porcentajes de falsos positivos entre el 15% y el 22%. Esa cifra puede parecer alta, pero hay que recordar que se considera falso positivo aquel paciente al que se le asigna un protocolo offline cuando este tiene una probabilidad menor del 90% de tener una cobertura correcta. Un amplio porcentaje de estos falsos positivos seguirían teniendo una alta probabilidad de que el CTV reciba la dosis prescrita.

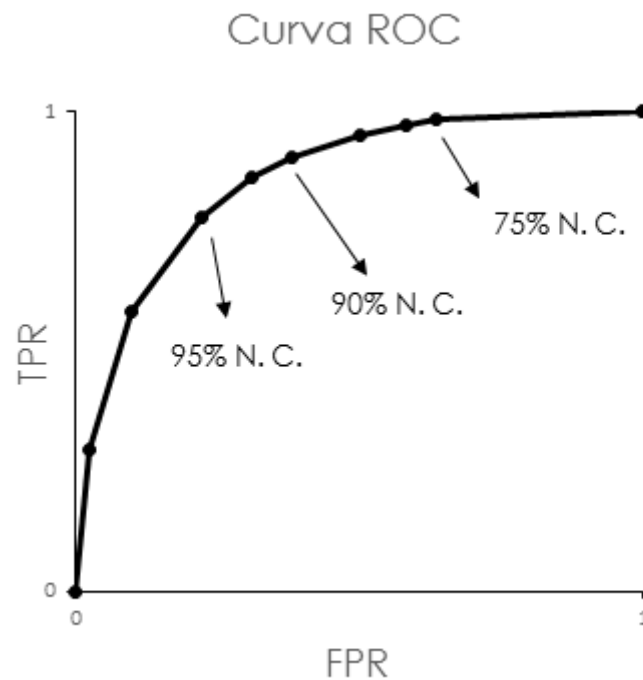


Figura 6. Ejemplo de Curva ROC en la que se destacan los niveles de confianza (N. C.) que dan lugar a distintos valores falsos positivos (FPR) y verdaderos positivos (TPR).

### 3. Protocolos obtenidos

Para todas las patologías se han obtenido protocolos adaptativos que consiguen coberturas por encima del 95% incluso cuando el protocolo no considera la posible aparición de tendencias temporales. Cuando el protocolo incluye las imágenes semanales de seguimiento, estas coberturas suben hasta el 98%. Las cargas de trabajo con respecto a un protocolo 100% online presentan reducciones de un 30% aproximadamente, siendo más acusada esta diferencia en el caso del pulmón, con reducciones del 40%. En los pacientes de cabeza y cuello solo se pudo analizar la situación estática al no disponer de imágenes diarias para caracterizar las tendencias temporales presentes en la población considerada. En este caso, se consiguen reducciones del 60% en la carga de trabajo para el caso estático. Podemos aventurar que, en caso de tener en cuenta las tendencias temporales esta carga de trabajo aumentaría como mucho hasta el 50%. Estos datos invitan a una reducción de márgenes, sin embargo, como ya se comentó previamente, la existencia de errores residuales en los protocolos online debido a deformaciones podría a llevar a una pérdida no deseada de cobertura.

## 4. Validación del uso de simulaciones MC en la predicción del resultado de los protocolos

La población de pacientes de próstata utilizada para la validación permitió determinar varios aspectos. Por un lado, al aplicar nuestros protocolos a esta población, se obtuvieron resultados compatibles con los predichos por la simulación de MC. Por otro, se dividió la población original de pacientes de próstata en tres subconjuntos de cara a obtener tres caracterizaciones distintas y, por tanto, tres protocolos distintos. Los resultados de estos tres protocolos en el conjunto de pacientes de validación muestran que incluso con tamaños de muestras limitados, es posible caracterizar los errores aleatorios de la población y proponer protocolos adaptativos válidos.

## 5. Inclusión de nuevas incertidumbres en el formalismo

En este trabajo solo se han incluido las incertidumbres de posicionamiento. De hecho, la cobertura estimada para un protocolo online en estos trabajos es de un 100% ya que no se han tenido en cuenta otras incertidumbres. Cabe preguntarse, si, en caso de contar con información sobre otras fuentes de incertidumbres, el método presentado seguiría siendo válido.

En caso de necesitarse incluir ciertos errores sistemáticos ajenos al protocolo de colocación (p. ej. Incertidumbres en el contorno), seguiría siendo posible aplicar el formalismo con las siguientes salvedades:

- En este caso, no sería de utilidad partir de la distribución Normal-Gamma para caracterizar a la población, ya que esta asume que los errores sistemáticos son proporcionales a los aleatorios. Sin embargo, el teorema de Bayes se puede aplicar exactamente igual a la distribución Gamma, o a la Gamma Inversa si queremos trabajar directamente con las varianzas.
- El error sistemático para pacientes con un protocolo online sería  $\Sigma = \Sigma_{cont}$ , mientras que para los pacientes con un protocolo offline este sería:

$$\Sigma = \sqrt{\Sigma_{cont}^2 + \frac{\sigma^2}{n}} \quad \text{Ec. 53}$$

Esta expresión puede incluirse directamente en el cálculo del Nivel de confianza a partir del cual podríamos obtener nuevos valores de  $s_{lim}^2$ . Obviamente, los objetivos de niveles de confianza y de cobertura final del protocolo adaptativo no deberán ser fijados en el 100% de cobertura, sino que deberán aspirar a conseguir la cobertura más próxima posible a la conseguida con el protocolo online.

A pesar de no incluirse este tipo de incertidumbres en los trabajos presentados en esta memoria, se puede afirmar por tanto que los protocolos presentados seguirían siendo válidos. Las coberturas obtenidas con ellos difieren

muy ligeramente de los protocolos online, garantizándose que, al incluir distintas incertidumbres las coberturas con ambos métodos sigan siendo similares.

## 6. Medida del movimiento respiratorio mediante imágenes fluoroscópicas

El software de seguimiento del movimiento del tumor desarrollado permitió caracterizar dicho movimiento en 54 pacientes de SBRT en las localizaciones de hígado y pulmón. Además, este mismo software pudo utilizarse para la medida de la variación interfacción de la amplitud del movimiento respiratorio en 29 pacientes. Con este software se puede asimismo obtener una expresión matemática que relaciona la posición del tumor con el tiempo. El software permite, por tanto, obtener curvas respiratorias en tiempos comparables a los que se tarda en contornear el tumor mediante el método antiguo basado en un TC en respiración libre y dos más en espiración e inspiración. Además, si el software no es capaz de encontrar el tumor en alguna de las imágenes o lo hace incorrectamente, es posible corregir manualmente la posición del tumor. Los posibles errores cometidos a la hora de localizar la estructura tumoral en las imágenes 2D pueden deducirse comparando las amplitudes medidas en ambas proyecciones para cada paciente. A partir de esta comparación se observa que las diferencias son compatibles con lo que podría ser una variación intrafracción del movimiento tumoral. En cuanto a la precisión del software para detectar la posición del tumor, se compararon los resultados obtenidos para dos maniqués que simulan el movimiento tumoral. En uno de los casos, se observaron pérdidas del orden de 1mm en la medida del rango del movimiento. Con un segundo maniquí los resultados fueron opuestos, encontrándose una sobreestimación del movimiento tumoral de 0,5mm. Con estos resultados podemos concluir que el error cometido no es sistemático y se asume que es del orden de 1mm. Conviene recordar que con otros métodos como el TC 4D también se puede medir menos desplazamiento del real debido al efecto del "binning" en distintas fases.

## 7. Caracterización del rango del movimiento respiratorio del tumor en la población

En cuanto a la medida del rango del movimiento, podemos considerar el método con imágenes fluoroscópicas (IF) como equivalente al de un TC 4D. Esto permite comparar nuestros resultados con los de publicaciones anteriores. Así, como se observa en la Tabla 1 del segundo trabajo de esta memoria, hemos dividido nuestros resultados dependiendo de la localización anatómica del tumor. Hay que recordar que los tratamientos se realizaron con compresión abdominal mediante máscara corporal termoplástica. Para tratamientos de hígado, nuestros rangos medios de movimiento respiratorio son de 1,9mm, 4,1mm y 9,5 mm en las direcciones LAT, AP y SI respectivamente. En general, en la literatura encontramos valores

mucho menores cuando se aplica compresión abdominal<sup>39,57,69</sup>. Nuestros datos son similares a los de estudios en los que no existe compresión abdominal<sup>39,69</sup>.

En tratamientos de pulmón el efecto es similar. Mientras Knybel y col<sup>56</sup>, en pacientes de pulmón tratados con Cyberknife y, por tanto, sin compresión abdominal, presenta rangos de desplazamiento de 2,2mm, 2,8mm y 6,0mm en LAT, AP y SI, en esta memoria los resultados presentados en el segundo trabajo son de 2,1mm, 3,4mm y 8,8mm.

## 8. Comparación entre el movimiento respiratorio obtenido mediante imágenes fluoroscópicas y mediante TC inspiración/expiración

La bibliografía sobre la idoneidad del TC inspiración/expiración es muy escasa a pesar de ser uno de los métodos más ampliamente utilizados, existiendo solo algún estudio sobre la capacidad de esta técnica para producir planes apropiados<sup>70,71</sup>. En esta memoria se comparan los ITVs medidos mediante IF con el software desarrollado y mediante el método de TC inspiración/expiración que previamente se utilizaba en el Servicio para delimitar ITVs. Los resultados de esta comparación pueden ser de utilidad ya que, debido al tiempo de adquisición de las IFs, podemos suponer que en lo que se refiere a la definición del ITV, este método es equivalente al de un TC 4D. Por tanto, los resultados obtenidos aquí serían una buena representación de cómo se modificarían los ITVs cuando un servicio de Radioterapia pasa de utilizar el TC de inspiración/expiración a disponer de un TC 4D.

Los resultados muestran grandes diferencias entre las definiciones de ITV, obtenidas con el TC inspiración/expiración y con las imágenes fluoroscópicas. Se encuentran diferencias de más de 5 mm en la dirección SI en el 49% de los pacientes que se reducen al 31% en la dirección AP y al 9,6% en la dirección LAT. Estas diferencias están relacionadas con la localización anatómica habiendo un menor porcentaje de pacientes con esas diferencias cuando el tumor se encuentra en el lóbulo superior. Sin embargo, en esa localización observamos que son más habituales las diferencias mayores de 5mm en la dirección AP (36.4%) que en la SI (27%). Este dato evidencia que el TC inspiración/expiración muestra movimientos no naturales como puede ser el mayor desplazamiento en la dirección AP que en la SI. También se observa en los pacientes de pulmón que, aunque hay una gran dispersión en la diferencia entre ambos métodos, el valor promedio de esta diferencia es cercana a 0, lo que implica que no se encuentran diferencias sistemáticas entre ninguno de los dos métodos. Este hecho a priori no es el esperable, ya que se podría anticipar que el TC inspiración/expiración provocaría una sobreestimación del movimiento tumoral debido a la situación de respiración forzada en la que se encuentra el paciente. Se ha observado en algunos pacientes, sobre todo aquellos tratados en el lóbulo inferior pulmonar, movimientos mucho mayores en las IF. Analizando los pacientes concretos en que esto ocurre, se observa que los TC de inspiración y el de expiración apenas se diferencian y que ambos

corresponderían realmente a una situación de inspiración. Aparentemente, el hecho de que no se encuentren diferencias sistemáticas provendría de dos efectos opuestos. Por un lado, pacientes que han seguido correctamente las instrucciones en el TC tendrían desplazamientos mayores que en IF. Por el otro, en los pacientes que no han realizado el procedimiento correctamente se observaría un menor movimiento con el método de los 3 TCs.

En los pacientes de hígado, sí que se observaron mayores valores de desplazamiento por el método antiguo que con el método basado en IF, con lo que se pudo disminuir, en general, el volumen irradiado en el tratamiento.

## 9. Caracterización del movimiento tumoral respiratorio mediante expresiones analíticas

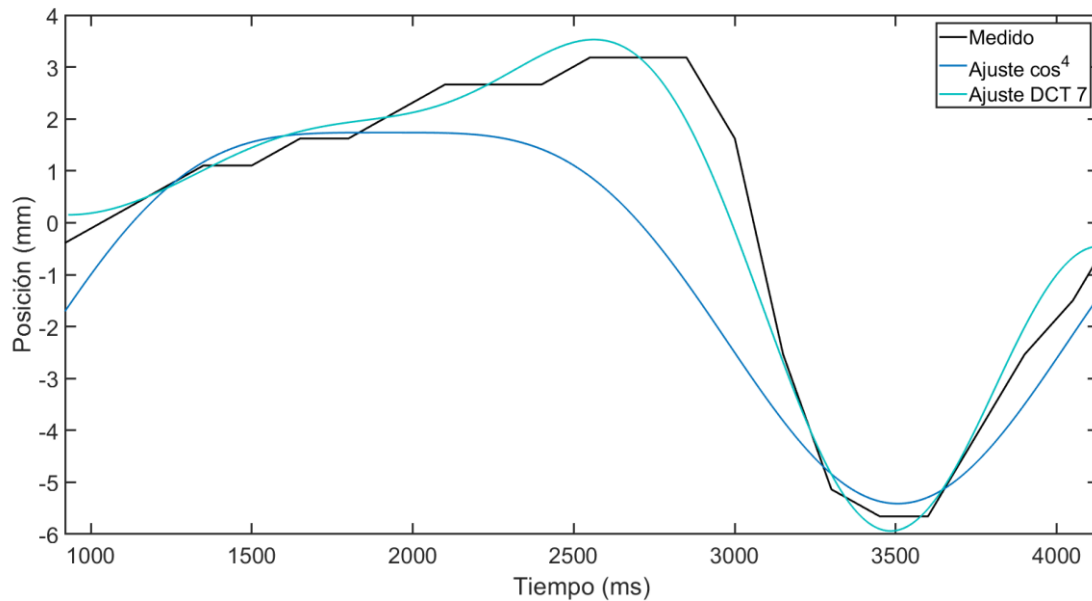
### 2.1 Funciones coseno

Las funciones coseno con distintas potencias han sido las más empleadas para representar y caracterizar la posición del tumor con el tiempo debido a la respiración<sup>65,72</sup>. Por ello, la primera opción para caracterizar a la población de pacientes fue ajustar el movimiento tumoral respiratorio de cada paciente a funciones de este tipo utilizando potencias  $n=2, 4$  y  $6$ . La función asignada a cada paciente es la que proporcionaba ajustes con un mayor valor del coeficiente de correlación. Se observó que la potencia más habitual es  $n=2$ , lo que indica que los patrones respiratorios de la inspiración y de la espiración son simétricos en la mayoría de los pacientes. Los coeficientes de correlación obtenidos son ligeramente inferiores a los publicados por George y col<sup>65</sup>, lo que puede deberse a diferencias metodológicas. En el trabajo de George y col los datos de la respiración se obtienen a partir de movimientos de la superficie torácica con una alta resolución, lo que proporciona una mayor cantidad de puntos por ciclo. Otra razón para encontrar coeficientes de correlación menores en nuestro trabajo es la mala correlación obtenida en direcciones en las que la amplitud de movimiento es muy pequeña, del orden del tamaño de pixel del detector, dando lugar a curvas erráticas que no permiten ajustes adecuados.

### 9.2 Caracterización del movimiento tumoral respiratorio mediante la Transformada Discreta de Coseno

La DCT permite ajustar la curva del movimiento tumoral utilizando tantos coeficientes como puntos haya en dicha curva siendo posible su reconstrucción perfecta en caso de utilizar el máximo número posible de coeficientes. Dado que el objetivo es modelar el movimiento tumoral de una manera sencilla, es necesario conseguir un equilibrio entre el número de coeficientes que permite una correcta reproducción de la curva respiratoria y reducir al máximo la complejidad del ajuste.

En este trabajo se concluye que a partir de los 7 coeficientes es posible obtener buenos resultados, con un valor de medio del coeficiente de correlación para todos los pacientes y todas las direcciones mayor de 0.85, siendo este valor en la dirección SI superior a 0.95. Estos valores son mucho mayores que aquellos obtenidos mediante funciones coseno, lo que indica que DCT es capaz de reproducir mejor el movimiento tumoral debido a la respiración. En la figura 6 se presenta un ejemplo de ciclo respiratorio realista utilizando el maniquí Quasar y los ajustes obtenidos con una función  $\cos^4$  y DCT con 7 coeficientes. Se observa el mal ajuste de la función coseno en la etapa de la desaceleración producida durante la inspiración, mientras que la DCT sí puede reconstruir fielmente ese patrón.



**Figura 7. Ejemplo de ajuste de un ciclo de respiración realista obtenido con el maniquí simulador de la respiración Quasar. Se muestra el ajuste mediante una función  $\cos^4$  y un ajuste DCT 7. Se observa que el método DCT permite ajustes más aproximados cuando las curvas respiratorias presentan asimetrías.**

En cuanto a los parámetros globales obtenidos para la población (ver Tabla 1 del tercer trabajo de esta memoria) no se observan en general grandes diferencias entre los valores obtenidos a partir de los ajustes utilizando funciones coseno y DCT con 7 y 10 coeficientes. La amplitud promedio en la dirección SI es el único parámetro para el que se encuentran diferencias siendo 0,6mm menor en el ajuste con funciones coseno. Ni la dispersión de amplitudes (valor medio de la desviación estándar de las amplitudes medidas en cada paciente), ni las dispersiones del origen (valor medio de las desviaciones estándar del origen medido en cada paciente) son diferentes entre ambos métodos, por lo que se puede concluir que, aunque las funciones coseno no permitan realizar ajustes precisos, sí que permiten caracterizar nuestra población, al menos, de una manera global.

## 10. Comparación entre el rango de movimiento tumoral medido mediante IF y el obtenido mediante simulación MC

La simulación de Montecarlo de los parámetros del movimiento respiratorio de cada paciente debe permitir reproducir las medidas realizadas en el paciente. Los resultados de la simulación se analizaron tomando como parámetro de referencia el rango de movimiento tumoral determinado a partir de las IF de un paciente. El rango de movimiento se definió como la distancia cubierta por el tumor durante el 95% del tiempo.

Los resultados de la Tabla 3 del tercer trabajo de esta memoria muestran que, mientras el valor promedio de las diferencias en el rango de movimiento entre MC y IF son similares para los tres métodos probados (coseno, DCT 7 y DCT 10), las desviaciones estándar de esas diferencias son hasta tres veces mayores en el caso del coseno en las direcciones AP y LAT. En el caso de DCT, no se observa ninguna diferencia entre DCT 7 y DCT 10, razón por la que se decidió utilizar DCT 7 a partir de entonces.

## 11. Efecto de las incertidumbres inter- e intrafracción en el rango de movimiento tumoral

El efecto de los distintos tipos de variaciones en la definición final del ITV se puede analizar cuando son incluidas en las simulaciones de MonteCarlo. Al considerar las variaciones interfracción de la amplitud se observa que el ITV se incrementa en promedio en un factor de 1,08. Este factor se incrementa notablemente si además se incluyen las variaciones interfracción del origen de este movimiento. Incertidumbres ( $\sum_{BL}$  y  $\sigma_{BL}$ ) iguales a 0,2 originan un incremento del ITV de 1,4 y cuando estos valores son iguales a 0,4 el incremento es de 1,8. Los trabajos de Dhont y col<sup>53</sup> y de Steiner y col<sup>73</sup> estudian el efecto de estas incertidumbres en el PTV mediante medidas directas en el paciente sin hacer estimaciones a priori de dicho efecto. El método presentado en esta memoria de Tesis permite hacer estas estimaciones. Los resultados obtenidos en nuestro trabajo son comparables a los alcanzados en los trabajos mencionados. Por un lado, Dhont y col calculan un incremento del PTV en un factor de 1.4 cuando se añaden a las variaciones de la amplitud se añaden aquellas de la posición base. En el caso de Steiner y col, se obtiene un factor de 1.6 cuando se tienen en cuenta todas las variaciones. Estos valores se encuentran entre los valores de  $\sum_{BL}$  y  $\sigma_{BL}$  probados en este trabajo. Este hecho podría indicar que, a falta de medidas directas, el valor correcto de  $\sum_{BL}$  y  $\sigma_{BL}$  es de 0,3.

El efecto que producen las incertidumbres en la definición del ITV de cada paciente presenta una gran variabilidad como lo demuestran las desviaciones estándar de los factores promedio en la población. En la Figura 8 se presentan los histogramas de estos factores en las tres direcciones del espacio y para distintas incertidumbres consideradas. Existe una gran dispersión de valores, lo que indica

que existe un gran potencial para individualizar el ITV final de cada paciente según cómo se vean afectados por estas incertidumbres.

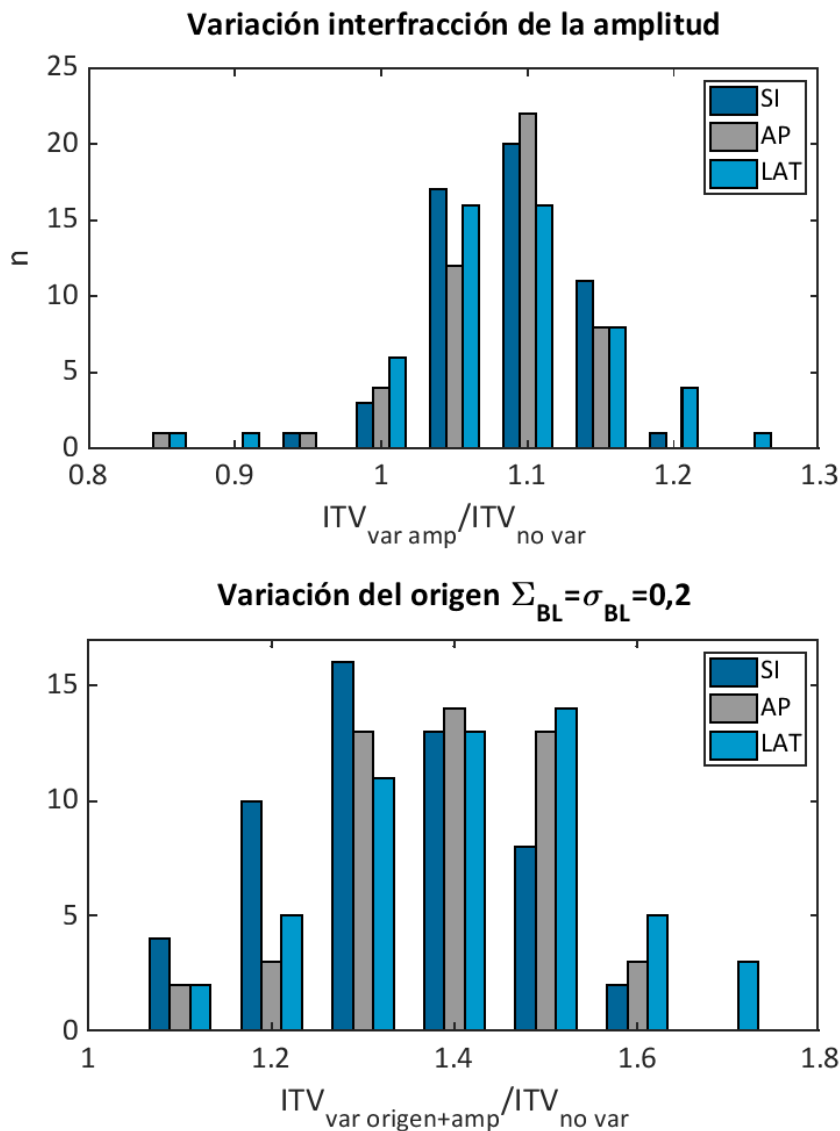


Figura 8. Relación entre los márgenes de ITV dependiendo de las variaciones que se consideran. Cuando se consideran únicamente las variaciones interfacción de la amplitud (superior) y cuando además se incluyen unos valores relativos de la variación del origen de 0,2 (inferior).

## 12. Efecto del movimiento tumoral en la distribución de dosis recibida por el paciente.

El ITV, entendido como la envolvente del movimiento del tumor, es la manera más extendida de considerar el movimiento respiratorio en el tratamiento radioterápico. Esta definición de ITV, sin embargo, sobreestima el efecto del movimiento respiratorio en la dosis administrada al tumor. Hay que considerar que

el movimiento respiratorio es un ejemplo claro de incertidumbre aleatoria y que, por tanto, su efecto en la distribución de dosis se correspondería con un emborronamiento de esta. Matemáticamente, este efecto vendría dado por la convolución entre la distribución de dosis planificada y la distribución del tiempo que pasa el tumor en cada posición.

Como mediante el método presentado anteriormente es posible predecir la distribución de posiciones del tumor, la obtención del efecto en la distribución de dosis es directa. De esta manera, se obtuvieron los márgenes debidos al movimiento respiratorio para distribuciones de dosis con dos penumbras distintas,  $\sigma_p=3,2$  mm y  $\sigma_p=6,4$  mm, que corresponderían a tratamientos en tejidos similares a agua (hígado en este caso) y en tejidos de baja densidad (pulmón) respectivamente.

Mediante la convolución de la dosis se obtuvieron datos de la misma naturaleza que en el apartado anterior, con relaciones entre los márgenes que dependen de las variaciones que se incorporen a los cálculos. En general, se observa que los márgenes son mucho más pequeños que el rango de movimiento del tumor. Sin embargo, estos márgenes van aumentando de manera no lineal cuando el rango de movimiento aumenta. Al representar la relación entre los márgenes y el rango de movimiento se observó que existe una relación cuadrática independientemente de los distintos tipos de variaciones que se consideren. Los ajustes presentados pueden ser de gran utilidad de cara a estimar estos márgenes sin necesidad de realizar imágenes fluoroscópicas y basarse únicamente en un TC4D para realizar el ITV.

Puede parecer contradictorio que sea ventajoso individualizar los efectos de las variaciones en cada paciente para estimar el rango de movimiento mientras que para la definición de los márgenes se sugiera lo contrario. La razón es el reducido valor de estos márgenes para movimientos pequeños (hasta 5mm), que hace que las diferencias que se puedan encontrar entre pacientes sean menores al mm, tal y como puede verse en la Figura 4 del trabajo 3 y que, por tanto, no tengan un peso importante a la hora de generalizar para toda la población.

### 13. Uso de la fórmula de Van Herk en el movimiento respiratorio

En el último trabajo de esta memoria se compararon los márgenes aleatorios mediante convolución directa y aquellos calculados con el formalismo de Van Herk considerando que la distribución de probabilidad de la localización del tumor es uniforme con ancho igual al rango de movimientos. Esto implicaría aplicar un valor de  $\sigma = A/\sqrt{12}$ , siendo A el rango de movimiento del tumor.

Como se observa en la Figura 4 del tercer trabajo de esta memoria, los márgenes calculados mediante el formalismo de Van Herk se corresponden bastante bien con los obtenidos mediante convolución, si bien es verdad que para amplitudes muy grandes la fórmula de Van Herk tiende a subestimarlos. Esta similitud entre ambos métodos sugiere que la forma final de la distribución de posiciones no es demasiado relevante a la hora de estimar estos márgenes. Esta afirmación queda

corroborada por la menor magnitud de los márgenes calculados a partir de la convolución tal y como se comentó en el apartado anterior. Para encontrar diferencias en los resultados derivados de ambos métodos superiores a 1mm, hay que considerar rangos de movimiento tumoral muy amplios.

## 14. Consideraciones para tener en cuenta en los métodos de definición del ITV

A priori, el método basado en el efecto dosimétrico del movimiento respiratorio es más preciso ya que considera de una manera más realista el efecto de la respiración en la dosis. Sin embargo, el método más extendido es el basado en el cubrimiento de todas las posiciones posibles del tumor (ITV).

Al mismo tiempo, los resultados muestran cómo los ITVs definidos sin realizar un estudio de las variaciones del patrón respiratorio subestiman enormemente el verdadero rango de movimiento del tumor durante el tratamiento.

Son múltiples las variables que afectan al resultado final de un tratamiento de SBRT, como múltiples son las características de la implementación de estas técnicas en cada departamento en los que se presentan distintas prescripciones de dosis, criterios de inhomogeneidad y volúmenes objetivo según el equipamiento que se tenga disponible.

En cuanto a la definición del volumen objetivo, que es lo que nos ocupa, el hecho de que el ITV presente claras deficiencias en la representación del movimiento real del tumor y que aparentemente no tenga implicaciones clínicas puede deberse a varias razones. Una de ellas puede ser que las dosis biológicas equivalentes (DBE) presentes en estos tratamientos estén muy por encima de la dosis necesaria para conseguir un control local del tumor. A su vez, es posible que las dosis intermedias que llegan a la zona periférica del tumor donde puede encontrarse enfermedad subclínica tengan su papel en el control tumoral<sup>74,75</sup>, por lo que es probable que la aproximación basada en ITV permita aumentar la dosis en esa región.

Los datos mostrados en esta memoria indican que, mediante el método clásico de definición del ITV, los márgenes aplicados serían entre 2 y 3 veces mayores que la reducción producida por el movimiento respiratorio en el volumen que recibe la dosis de prescripción en el paciente, incluso teniendo todas las incertidumbres en cuenta. De ahí se explicaría el éxito de la técnica de SBRT incluso cuando es manifiesto que un ITV basado en una única medida no es representativa del movimiento tumoral durante el tratamiento.

## 15. Perspectivas futuras

Los métodos presentados en esta memoria podrían ser extendidos y mejorados a otras áreas de la radioterapia. El método para caracterizar los errores

aleatorios de una población mediante una distribución puede ser aplicado a los errores intrafracción cuya recopilación, gracias a las nuevas tecnologías disponibles, empieza a ser accesible. La precisión de los tratamientos de inspiración forzada (DIBH) es muy dependiente de la reproducibilidad alcanzada por el paciente. La estadística de Bayes podría ser de utilidad a la hora de definir las ventanas de tratamiento o los márgenes a aplicar a cada paciente.

En sistemas de radiocirugía estereotáxica que permiten el control del movimiento intrafracción se puede asimismo emplear la distribución de estos movimientos para predecir si a un paciente hay que aplicarle márgenes extra o si habría que reducir los tiempos entre placa.

En cuanto al movimiento respiratorio, hay una laguna en esta memoria que es la adquisición de datos propios sobre la estabilidad de la posición base del tumor. Con la utilización de un sistema Cyberknife se podría caracterizar completamente a la población. Este sistema permite adquirir todo el movimiento tumoral a lo largo del tratamiento, lo que posibilita poder aplicar el ajuste mediante DCT al movimiento captado a lo largo de todo el tratamiento.

## Conclusiones

---

1. La heterogeneidad de los errores aleatorios provoca una disminución de la cobertura real de la población comparada con la predicha para valores homogéneos. Esta disminución se traduce en incrementos de entre 2mm y 3mm en los márgenes aplicados.
2. El método desarrollado para la adaptación de protocolos de imagen en la población de pacientes posibilita optimizar la carga de trabajo de la máquina sin perjudicar la cobertura de la población de pacientes.
3. El software de seguimiento del movimiento tumoral desarrollado en esta memoria permite la caracterización de la respiración de los pacientes, pudiendo aplicarlo a la definición de ITV.
4. La comparación de la metodología de generación de ITVs mediante imágenes fluoroscópicas con la basada en la realización de imágenes de TC en inspiración y espiración forzada muestra la no idoneidad de este último método.
5. Se ha utilizado por primera vez la transformada discreta del coseno para caracterizar y parametrizar las curvas de movimiento respiratorio. Se demuestra que la bondad de los ajustes es superior a la obtenida con métodos anteriores basados en potencias de funciones coseno.
6. Se han obtenido datos de la variabilidad interfacción de la amplitud respiratoria de nuestra población de pacientes, caracterizándola mediante el ajuste a una distribución Gamma Inversa.
7. La variabilidad asociada a la amplitud del movimiento del tumor y a la de la posición base del tumor publicados en distintos estudios se han incluido para caracterizar la respiración de cada paciente de cara a estimar su efecto en la definición de ITV.
8. Se demuestra que los márgenes dosimétricos relacionados con las curvas de movimiento respiratorio de la población están relacionados cuadráticamente con el rango de movimiento del tumor.

## Otras publicaciones

---

Durante el desarrollo de esta tesis, se han realizado los siguientes trabajos relacionados con el tema.

- Póster: D. Sevillano, A. B. Capuz, R. Colmenares, R. Morís, M. J. Béjar, D. Prieto, F. García-Vicente. *Study of the effect of heterogeneous setup random errors in treatment margins*. ESTRO 36. 2017. doi: 10.1016/s0167-8140(17)31308-7.
- Comunicación oral: D. Sevillano, A. B. Capuz, R. Colmenares, R. Morís, M. Alonso; M. J. Béjar, D. Prieto, J. D. García, M. Cámara, F. García-Vicente. *Aplicación de estadística de Bayes en protocolos de corrección adaptativos*. 5º Congreso Conjunto SEFM/SEPR. 2017.
- Póster: D. Sevillano, M. L. Brosed, A. Sánchez-Reyes. *Comparación basada en márgenes entre VMAT y Tomoterapia en tratamientos de cáncer de próstata*. 5º Congreso Conjunto SEFM/SEPR. 2017.
- Póster: C. de la Pinta, D. Sevillano, R. Colmenares, M. Martín, C. Vallejo, E. Fernández-Lizarbe, S. Barrio, V. Pino, J. A. Rojo, S. Sancho. *Is diaphragm dome or bone fusion adequate to IGRT in liver-SBRT compare to fiducial markers?* ESTRO 38. 2019. doi: 10.1016/s0167-8140(18)31424-5.
- Póster electrónico: C. Martín, D. Sevillano, C. Vallejo, M. Martín, J. D. García, R. Colmenares, R. Morís, A. B. Capuz, M. Cámara, A. Martínez, F. Orozco, M. J. Béjar, D. Prieto, S. Sancho, F. García-Vicente. *Outcome prediction with CT radiomics and random forests in primary lung tumor treated with SBRT*. ESTRO 38. 2019. doi: 10.1016/s0167-8140(19)32332-1.
- Póster electrónico: D. Sevillano, C. Martín, C. Vallejo, M. Martín, R. Colmenares, R. Morís, A. B. Capuz, J. D. García, M. Cámara, A. Martínez, F. Orozco, M. J. Béjar, D. Prieto, S. Sancho, F. García-Vicente. *Prediction of outcomes in lung SBRT with dosimetric variables and machine learning techniques*. ESTRO 38. 2019. doi: 10.1016/s0167-8140(19)32319-9.
- Comunicación oral: D. Sevillano, L. M. Núñez, R. Colmenares, C. Vallejo, J. D. García, M. Martín, A. B. Capuz, C. de la Pinta, R. Morís, M. Cámara, A. Martínez, F. Orozco, M. J. Béjar, D. Prieto, F. García-Vicente. *Generación de ITVs a partir de imágenes fluoroscópicas 2D. Comparación con TC inspiración/expiration*. 6º Congreso Conjunto SEFM/SEPR. 2019.
- Póster electrónico: D. Sevillano, J. D. García-Fuentes, M. Cámara, E. Fernández-Lizarbe, M. Martín-Sánchez, C. de la Pinta, R. Colmenares, B. Capuz, R. Morís, F. Orozco, P. Retorta, P. Galiano, M. J. Béjar, D. Prieto, F.

García-Vicente. *Effect of intra-fraction patient stability on treatment margins in brain SRS with Cyberknife*. ESTRO 2021.

- Póster-Discusión: D. Sevillano, C. de la Pinta, A. Fonseca, J. D. García-Fuentes, R. Colmenares, B. Capuz, R. Morís, M. Cámara, F. Orozco, P. Retorta, P. Galiano, M. J. Béjar, D. Prieto, F. García-Vicente. *Geometrical study of the feasibility of fiducial-less lymph node SBRT with Cyberknife*. ESTRO 2021.

## Bibliografía

---

1. Jones D. ICRU Report 50-Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. *Med Phys*. Published online 1994. doi:10.1118/1.597396
2. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). *J ICRU*. Published online 1999. doi:10.1259/bjr.74.879.740294
3. Gregoire V, Mackie TR, De Neve W, Gospodarowicz M, van Herk M, Niemierko A. ICRU Report 83. *J ICRU*. Published online 2010.
4. Bel A, van Herk M, Lebesque J V. Target margins for random geometrical treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Med Phys*. 1996;23(9):1537-1545. doi:10.1118/1.597745
5. Stroom JC, de Boer HCJ, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol*. 1999;43(4):905-919. doi:10.1016/S0360-3016(98)00468-4
6. van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2004;14(1):52-64. doi:10.1053/j.semradonc.2003.10.003
7. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque J V. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2000;47(4):1121-1135. doi:10.1016/S0360-3016(00)00518-6
8. van Herk M, Remeijer P, Lebesque J V. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int J Radiat Oncol*. 2002;52(5):1407-1422. doi:10.1016/S0360-3016(01)02805-X
9. Craig T, Battista J, Van Dyk J. Limitations of a convolution method for modeling geometric uncertainties in radiation therapy. II. The effect of a finite number of fractions. *Med Phys*. 2003;30(8):2012-2020. doi:10.1118/1.1589493
10. McKenzie AL, Herk M van, Mijnheer B. The width of margins in radiotherapy treatment plans. *Phys Med Biol*. 2000;45(11):3331-3342. doi:10.1088/0031-9155/45/11/315
11. McKenzie A, van Herk M, Mijnheer B. Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2002;62(3):299-307. doi:10.1016/S0167-8140(02)00015-4
12. Herschtal A, Foroudi F, Silva L, Gill S, Kron T. Calculating geometrical margins for hypofractionated radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2013;58(2):319-333. doi:10.1088/0031-9155/58/2/319
13. Gordon JJ, Siebers J V. Convolution method and CTV-to-PTV margins for finite fractions and small systematic errors. *Phys Med Biol*. 2007;52(7):1967-1990. doi:10.1088/0031-9155/52/7/013
14. Witte MG, van der Geer J, Schneider C, Lebesque J V., van Herk M. The effects of target size and tissue density on the minimum margin required for random errors. *Med Phys*. 2004;31(11):3068-3079. doi:10.1118/1.1809991
15. Craig T, Battista J, Dyk J Van. Limitations of a convolution method for modeling geometric uncertainties in radiation therapy. I. The effect of shift invariance. *Med Phys*. 2003;30(8):2001-2011. doi:10.1118/1.1589492

16. Gordon JJ, Siebers J V. Evaluation of dosimetric margins in prostate IMRT treatment plans. *Med Phys*. 2008;35(2):569-575. doi:10.1118/1.2826558
17. Sevillano D, Mínguez C, Sánchez A, Sánchez-Reyes A. A general method for the definition of margin recipes depending on the treatment technique applied in helical tomotherapy prostate plans. *Phys Medica*. 2016;32(1):116-122. doi:10.1016/j.ejmp.2015.11.001
18. Bel A, van Herk M, Bartelink H, Lebesque JV. A verification procedure to improve patient set-up accuracy using portal images. *Radiother Oncol*. 1993;29(2):253-260. doi:10.1016/0167-8140(93)90255-7
19. Bel A, Vos PH, Rodrigus PTR, et al. High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an offline patient setup verification procedure, using portal imaging. *Int J Radiat Oncol*. 1996;35(2):321-332. doi:10.1016/0360-3016(95)02395-X
20. de Boer HCJ, Heijmen BJM. A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *Int J Radiat Oncol*. 2001;50(5):1350-1365. doi:10.1016/S0360-3016(01)01624-8
21. de Boer JCJ, Heijmen BJM. A new approach to off-line setup corrections: Combining safety with minimum workload. *Med Phys*. 2002;29(9):1998-2012. doi:10.1118/1.1500399
22. de Boer HCJ, Heijmen BJM. eNAL: An Extension of the NAL Setup Correction Protocol for Effective Use of Weekly Follow-up Measurements. *Int J Radiat Oncol*. 2007;67(5):1586-1595. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.050
23. Poulsen PR, Muren LP, Høyer M. Residual set-up errors and margins in on-line image-guided prostate localization in radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2007;85(2):201-206. doi:10.1016/j.radonc.2007.08.006
24. Xie Y, Djajaputra D, King CR, Hossain S, Ma L, Xing L. Intrafractional Motion of the Prostate During Hypofractionated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2008;72(1):236-246. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.051
25. Adamson J, Wu Q, Yan D. Dosimetric Effect of Intrafraction Motion and Residual Setup Error for Hypofractionated Prostate Intensity-Modulated Radiotherapy With Online Cone Beam Computed Tomography Image Guidance. *Int J Radiat Oncol*. 2011;80(2):453-461. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.02.033
26. Budiharto T, Slagmolen P, Haustermans K, et al. Intrafractional prostate motion during online image guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2011;98(2):181-186. doi:10.1016/j.radonc.2010.12.019
27. van Beek S, van Kranen S, Mencarelli A, et al. First clinical experience with a multiple region of interest registration and correction method in radiotherapy of head-and-neck cancer patients. *Radiother Oncol*. 2010;94(2):213-217. doi:10.1016/j.radonc.2009.12.017
28. van Kranen S, van Beek S, Mencarelli A, Rasch C, van Herk M, Sonke J-J. Correction strategies to manage deformations in head-and-neck radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2010;94(2):199-205. doi:10.1016/j.radonc.2009.12.016
29. Yao L, Zhu L, Wang J, et al. Positioning accuracy during VMAT of gynecologic malignancies and the resulting dosimetric impact by a 6-degree-of-freedom couch in combination with daily kilovoltage cone beam computed tomography. *Radiat Oncol*. 2015;10(1):104. doi:10.1186/s13014-015-0412-x
30. Stromberger C, Gruen A, Wlodarczyk W, Budach V, Koehler C, Marnitz S. Optimizing image guidance frequency and implications on margins for gynecologic malignancies. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):110. doi:10.1186/1748-717X-8-110

31. Herschtal A, Foroudi F, Greer PB, Eade TN, Hindson BR, Kron T. Finding the optimal statistical model to describe target motion during radiotherapy delivery—a Bayesian approach. *Phys Med Biol*. 2012;57(9):2743-2755. doi:10.1088/0031-9155/57/9/2743
32. Sivia D, Skilling J. *Data Analysis: A Bayesian Tutorial.*; 2006.
33. Rao M, Wu J, Cao D, et al. Dosimetric Impact of Breathing Motion in Lung Stereotactic Body Radiotherapy Treatment Using Image-Modulated Radiotherapy and Volumetric Modulated Arc Therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2012;83(2):e251-e256. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.001
34. Ehrbar S, Perrin R, Peroni M, et al. Respiratory motion-management in stereotactic body radiation therapy for lung cancer – A dosimetric comparison in an anthropomorphic lung phantom (LuCa). *Radiother Oncol*. 2016;121(2):328-334. doi:10.1016/j.radonc.2016.10.011
35. Tyler MK. Quantification of interplay and gradient effects for lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR) treatments. *J Appl Clin Med Phys*. 2016;17(1):158-166. doi:10.1120/jacmp.v17i1.5781
36. Lin L, Souris K, Kang M, et al. Evaluation of motion mitigation using abdominal compression in the clinical implementation of pencil beam scanning proton therapy of liver tumors. *Med Phys*. 2017;44(2):703-712. doi:10.1002/mp.12040
37. Bouilhol G, Ayadi M, Rit S, et al. Is abdominal compression useful in lung stereotactic body radiation therapy? A 4DCT and dosimetric lobe-dependent study. *Phys Medica*. 2013;29(4):333-340. doi:10.1016/j.ejmp.2012.04.006
38. Campbell WG, Jones BL, Scheffer T, Goodman KA, Miften M. An evaluation of motion mitigation techniques for pancreatic SBRT. *Radiother Oncol*. 2017;124(1). doi:10.1016/j.radonc.2017.05.013
39. Wunderink W, Méndez Romero A, de Kruijf W, de Boer H, Levendag P, Heijmen B. Reduction of Respiratory Liver Tumor Motion by Abdominal Compression in Stereotactic Body Frame, Analyzed by Tracking Fiducial Markers Implanted in Liver. *Int J Radiat Oncol*. 2008;71(3):907-915. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.03.010
40. MAGERAS G, YORKE E. Deep inspiration breath hold and respiratory gating strategies for reducing organ motion in radiation treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2004;14(1):65-75. doi:10.1053/j.semradonc.2003.10.009
41. Boda-Heggemann J, Knopf A-C, Simeonova-Chergou A, et al. Deep Inspiration Breath Hold—Based Radiation Therapy: A Clinical Review. *Int J Radiat Oncol*. 2016;94(3):478-492. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.11.049
42. Hugo GD, Agazaryan N, Solberg TD. An evaluation of gating window size, delivery method, and composite field dosimetry of respiratory-gated IMRT. *Med Phys*. 2002;29(11):2517-2525. doi:10.1118/1.1514578
43. Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mohan R. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys*. 2001;28(10):2139-2146. doi:10.1118/1.1406524
44. Schweikard A, Shiomi H, Adler J. Respiration tracking in radiosurgery. *Med Phys*. 2004;31(10):2738-2741. doi:10.1118/1.1774132
45. Schweikard A, Shiomi H, Adler J. Respiration tracking in radiosurgery without fiducials. *Int J Med Robot Comput Assist Surg*. 2005;01(02):19. doi:10.1581/mrcas.2005.010202
46. Schnarr E, Beneke M, Casey D, et al. Feasibility of real-time motion management with helical tomotherapy. *Med Phys*. 2018;45(4):1329-1337. doi:10.1002/mp.12791
47. Depuydt T, Poels K, Verellen D, et al. Treating patients with real-time tumor tracking using the Vero gimbaled linac system: Implementation and first review. *Radiother*

- Oncol.* 2014;112(3):343-351. doi:10.1016/j.radonc.2014.05.017
48. Lagerwaard FJ, Van Sornsen de Koste JR, Nijssen-Visser MRJ, et al. Multiple "slow" CT scans for incorporating lung tumor mobility in radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol.* 2001;51(4):932-937. doi:10.1016/S0360-3016(01)01716-3
  49. Muirhead R, McNee SG, Featherstone C, Moore K, Muscat S. Use of Maximum Intensity Projections (MIPs) for Target Outlining in 4DCT Radiotherapy Planning. *J Thorac Oncol.* 2008;3(12):1433-1438. doi:10.1097/JTO.0b013e31818e5db7
  50. Underberg RWM, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Cuijpers JP, Senan S. Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2005;63(1):253-260. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.05.045
  51. Ge J, Santanam L, Noel C, Parikh PJ. Planning 4-Dimensional Computed Tomography (4DCT) Cannot Adequately Represent Daily Intrafractional Motion of Abdominal Tumors. *Int J Radiat Oncol.* 2013;85(4):999-1005. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.09.014
  52. Case RB, Moseley DJ, Sonke JJ, et al. Interfraction and Intrafraction Changes in Amplitude of Breathing Motion in Stereotactic Liver Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol.* 2010;77(3):918-925. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.008
  53. Dhont J, Vandemeulebroucke J, Burghelva M, et al. The long- and short-term variability of breathing induced tumor motion in lung and liver over the course of a radiotherapy treatment. *Radiother Oncol.* 2018;126(2):339-346. doi:10.1016/j.radonc.2017.09.001
  54. Bissonnette J-P, Franks KN, Purdie TG, et al. Quantifying Interfraction and Intrafraction Tumor Motion in Lung Stereotactic Body Radiotherapy Using Respiration-Correlated Cone Beam Computed Tomography. *Int J Radiat Oncol.* 2009;75(3):688-695. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.11.066
  55. Liang Z, Liu H, Xue J, et al. Evaluation of the intra- and interfractional tumor motion and variability by fiducial-based real-time tracking in liver stereotactic body radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2018;19(3):94-100. doi:10.1002/acm2.12292
  56. Knybel L, Cvek J, Molenda L, Stieberova N, Feltl D. Analysis of Lung Tumor Motion in a Large Sample: Patterns and Factors Influencing Precise Delineation of Internal Target Volume. *Int J Radiat Oncol.* 2016;96(4):751-758. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.08.008
  57. Shimohigashi Y, Toya R, Saito T, et al. Tumor motion changes in stereotactic body radiotherapy for liver tumors: an evaluation based on four-dimensional cone-beam computed tomography and fiducial markers. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):61. doi:10.1186/s13014-017-0799-7
  58. Olsen JR, Lu W, Hubenschmidt JP, et al. Effect of Novel Amplitude/Phase Binning Algorithm on Commercial Four-Dimensional Computed Tomography Quality. *Int J Radiat Oncol.* 2008;70(1):243-252. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.09.013
  59. Wolthaus JWH, Sonke J-J, van Herk M, et al. Comparison of Different Strategies to Use Four-Dimensional Computed Tomography in Treatment Planning for Lung Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol.* 2008;70(4):1229-1238. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.042
  60. Llera A, Beckmann CF. Estimating an Inverse Gamma distribution. *arXiv Methodol.* Published online 2016.
  61. Lam KL, Haken RK Ten, Litzenberg D, Balter JM, Pollock SM. An application of Bayesian statistical methods to adaptive radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2005;50(16):3849-3858. doi:10.1088/0031-9155/50/16/013

62. Metropolis N, Rosenbluth AW, Rosenbluth MN, Teller AH, Teller E. Equation of State Calculations by Fast Computing Machines. *J Chem Phys.* 1953;21(6):1087-1092. doi:10.1063/1.1699114
63. Herschtal A, Te Marvelde L, Mengersen K, et al. Sparing Healthy Tissue and Increasing Tumor Dose Using Bayesian Modeling of Geometric Uncertainties for Planning Target Volume Personalization. *Int J Radiat Oncol.* 2015;92(2):446-452. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.01.034
64. Herschtal A, te Marvelde L, Mengersen K, et al. Calculating radiotherapy margins based on Bayesian modelling of patient specific random errors. *Phys Med Biol.* 2015;60(5):1793-1805. doi:10.1088/0031-9155/60/5/1793
65. George R, Vedam SS, Chung TD, Ramakrishnan V, Keall PJ. The application of the sinusoidal model to lung cancer patient respiratory motion. *Med Phys.* 2005;32(9):2850-2861. doi:10.1118/1.2001220
66. Oppenheim A V., Schafer RW, Buck JR. Discrete-Time Signal Processing Solutions. *Discret Time Signals Syst.* Published online 1999.
67. Lewis JP (Industrial L& M. Fast Normalized Cross-Correlation Template Matching by Cross-. *Vis Interface.* Published online 1995.
68. Sixel KE, Ruschin M, Tirona R, Cheung PCF. Digital fluoroscopy to quantify lung tumor motion: potential for patient-specific planning target volumes. *Int J Radiat Oncol.* 2003;57(3):717-723. doi:10.1016/S0360-3016(03)00713-2
69. Hu Y, Zhou Y-K, Chen Y-X, Zeng Z-C. Magnitude and influencing factors of respiration-induced liver motion during abdominal compression in patients with intrahepatic tumors. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):9. doi:10.1186/s13014-016-0762-z
70. Aruga T, Itami J, Aruga M, et al. Target volume definition for upper abdominal irradiation using CT scans obtained during inhale and exhale phases. *Int J Radiat Oncol.* 2000;48(2):465-469. doi:10.1016/S0360-3016(00)00610-6
71. Yang W, Fraass BA, Reznik R, et al. Adequacy of inhale/exhale breathhold CT based ITV margins and image-guided registration for free-breathing pancreas and liver SBRT. *Radiat Oncol.* 2014;9(1):11. doi:10.1186/1748-717X-9-11
72. Lujan AE, Larsen EW, Balter JM, Ten Haken RK. A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations. *Med Phys.* 1999;26(5):715-720. doi:10.1118/1.598577
73. Steiner E, Shieh C-C, Caillet V, et al. Both four-dimensional computed tomography and four-dimensional cone beam computed tomography under-predict lung target motion during radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2019;135:65-73. doi:10.1016/j.radonc.2019.02.019
74. Diamant A, Chatterjee A, Faria S, et al. Can dose outside the PTV influence the risk of distant metastases in stage I lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy (SBRT)? *Radiother Oncol.* Published online 2018. doi:10.1016/j.radonc.2018.05.012
75. Diamant A, Heng VJ, Chatterjee A, et al. Comparing local control and distant metastasis in NSCLC patients between CyberKnife and conventional SBRT. *Radiother Oncol.* 2020;144:201-208. doi:10.1016/j.radonc.2020.01.017