

# IMPACTE CLÍNIC DEL CàLCUL DE LA DOSI ABSORBIDA EN RADIOTERÀPIA EXTERNA MITJANÇANT UN NOU ALGORISME BASAT EN LA SOLUCIÓ DE L'EQUACIÓ DE BOLTZMANN

**Carles Muñoz Montplet**

Per citar o enllaçar aquest document:  
Para citar o enlazar este documento:  
Use this url to cite or link to this publication:  
<http://hdl.handle.net/10803/674358>

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



TESI DOCTORAL

**Impacte clínic del càlcul de la dosi absorbida en radioteràpia  
externa mitjançant un nou algorisme basat en la solució de  
l'equació de Boltzmann**

Carles Muñoz Montplet

2021





TESI DOCTORAL

**Impacte clínic del càlcul de la dosi absorbida en radioteràpia  
externa mitjançant un nou algorisme basat en la solució de  
l'equació de Boltzmann**

Carles Muñoz Montplet

2021

Programa de doctorat en Biologia Molecular, Biomedicina i Salut

Dirigida per:

Joan Carles Vilanova Busquets

Rafael Fuentes Raspall

Tutora:

Elisabeth Pinart Nadal

Memòria presentada per optar al títol de doctor per la Universitat de Girona





El Dr. Joan Carles Vilanova, de la Universitat de Girona i metge especialista de Radiologia a la Clínica Girona i a l'Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI) i el Dr. Rafael Fuentes Raspall, de la Universitat de Girona i metge especialista d'Oncologia Radioteràpica a l'Institut Català d'Oncologia (ICO),

Declarem:

Que el treball titulat "Impacte clínic del càlcul de la dosi absorbida en radioteràpia externa mitjançant un nou algorisme basat en la solució de l'equació de Boltzmann", que presenta Carles Muñoz Montplet per l'obtenció del títol de doctor per la Universitat de Girona (UdG), ha estat realitzat sota la nostra direcció. L'esmentada tesi aporta nous coneixements sobre l'impacte dosimètric i clínic de l'ús de l'algorisme Acuros XB, basat en la solució de l'equació de Boltzmann, en tractaments de radioteràpia de modulació volumètrica en càncer de cap i coll i radioteràpia estereotàxica en càncer de pulmó.

I, perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signem aquest document,

Signatura,

Dr. Joan Carles Vilanova Busquets

Dr. Rafael Fuentes Raspall

Girona, 28 de novembre del 2021



*Future medicine will be the medicine of frequencies*

Albert Einstein (1879-1955)





## Agraïments

Realitzar una tesi doctoral tardana, com és el meu cas, fa que l'avanç sigui difícil per haver de compatibilitzar totes les activitats professionals i acadèmiques, així com la vida privada, amb les exigències de la recerca. En canvi, permet aprofitar tot el terreny llaurat pel que fa a relacions personals en tots els àmbits. És tant el valor del treball en equip en un projecte com aquest, que els agraïments sempre seran pocs. Malgrat tot, intentaré explicitar les persones que més han contribuït a fer possible aquesta tesi, disculpant-me per endavant pels oblitats involuntaris.

En primer lloc vull agrair els meus directors de tesi, el Dr. Joan Carles Vilanova i el Dr. Rafael Fuentes, pels seus consells i per la seva confiança, fins i tot quan costava veure els fruits de la feina feta. També vull donar les gràcies a la meva tutora, la Dra. Elisabeth Pinart, que des del primer moment ha sabut guiar-me per aconseguir l'objectiu en temps i forma.

En segon lloc, vull agrair els coautors de la recerca produïda, ja que sense ells no hauria estat possible obtenir els resultats que donen valor a la tesi: Diego Jurado, Dr. Rafael Fuentes, Jordi Marruecos, Dr. Joan Carles Vilanova, Dra. Maria Buxó, Ingrid Romera, Sebastià Agramunt, Albert Onsès, Dra. Marta Bueno, Àlvar Roselló, Ester Oliva, Dra. Carme Auñón i Ana de Pablo. També agraeixo a la Dra. Núria Jornet la seva revisió crítica de l'article de cap i coll. Vull fer una especial menció als meus companys d'aventura, l'Ingrid Romera i en Diego Jurado. Amb ells he compartit alegries i patiments des que els vaig enredar a posar-nos a fer el doctorat. Si algú ha de tenir un lloc d'honor en aquest apartat, és en Diego. Des de fa gairebé trenta anys compartim amistat, estudis i feina. Una vegada més, ha aconseguit que amb ell tot fos molt millor.

En tercer lloc, vull donar les gràcies a tots els meus companys de l'Institut Català d'Oncologia (ICO). Aquesta tesi és fruit del que fem plegats cada dia: treballar per reduir l'impacte del càncer a Catalunya. Vull destacar totes les persones del Servei de Física Mèdica i Protecció Radiològica de l'ICO-Girona, "casa meva" durant els últims disset anys. Un equip excepcional en tots els sentits del que em sento molt orgullós de formar part. També els nostres companys del Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'ICO-Girona i en concret a la Dra. Arantxa Eraso. Plegats ens esforcem cada dia per oferir la millor radioteràpia possible als nostres pacients. No vull deixar d'esmentar els meus companys a l'equip directiu de l'ICO, i en concret a la Dra. Candela Calle per la seva confiança des del primer moment, els professionals dels Serveis de Física Mèdica i Protecció Radiològica i d'Oncologia Radioteràpica de l'ICO-L'Hospitalet i l'ICO-Badalona i els dels Serveis Informàtics i del Servei d'Informació i Anàlisi de dades. Amb tots tinc la sort de treballar o haver treballat directament aquests darrers anys i, d'una manera o altra han contribuït a la consecució de la tesi. Vull fer extensiu aquest agraïment institucional a l'Hospital Dr. Josep Trueta, a la Universitat de Girona i a l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta. També he comptat amb la col·laboració de diversos dels seus professionals per poder desenvolupar la recerca.

Finalment, el més important dels agraïments per la família i amics. En primer lloc als meus pares, pels seus enormes esforços i sacrificis perquè pogués arribar fins aquí, però sobretot per acompanyar-me en els meus encerts i errors al llarg del camí. Als meus fills Abril i Ferran i a l'Eloy, per les hores robades i per aguantar el meu mal humor quan m'encallava. A la Irene, la meva dona, amb qui comparteixo tot, per ajudar-me també en aquest projecte personal amb generositat i paciència. Als meus avis Catalina, Paquita i Francisco, a la meva germana Laia, als meus tiets Sefa i Felip i als meus cosins David i Gerard, per haver contribuït a un ambient familiar d'infantesa i joventut que em va facilitar estudiar i desenvolupar la meva curiositat. I per acabar, a la meva colla de tota la vida, per ser la vàlvula d'escapament en els moments propicis.



## Abstracts i articles publicats

El present treball ha proporcionat dades que han contribuït a la presentació i publicació dels diferents abstracts i articles, que recollim als annexos:

### Abstracts

#### Pòster

- Muñoz-Montplet C, Agramunt-Chaler S, Jurado-Bruggeman D, Romera-Martínez I, Oliva E, Fuentes R, et al. EP-1429: Dosimetric impact of Acuros XB Dose Calculation Algorithm on lung SBRT treatments. *Radiother Oncol.* 2015 Apr 1;115:S772–3.

Congrés: "3rd ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) Forum", celebrat a Barcelona del 24 al 28 d'abril de 2015.

- Muñoz-Montplet C, Marruecos J, Buxó M, Bueno M, Onsès A, Romera-Martínez I, et al. EP-1830: Switching from AAA to AXB in head and neck treatments using VMAT: is the spinal cord safe? *Radiother Oncol.* 2018 Apr 1;127:S986–7.

Congrés: ESTRO 37, celebrat a Barcelona del 20 al 24 d'abril de 2018.

- Muñoz-Montplet C, Marruecos J, De Pablo A, Jurado-Bruggeman D, Romera-Martínez I, Onsès A, et al. PO-0829: Osteoradionecrosis of the mandible in head and neck cancer patients treated with VMAT. *Radiother Oncol.* 2020 Nov 1;152:S449.

Congrés: ESTRO 39, on-line del 28 de novembre a l'1 de desembre de 2020.

- Muñoz-Montplet C, Fuentes-Raspall R, Jurado-Bruggeman D, Agramunt-Chaler S, Onsès A, Vilanova JC. PO-1827: Validation of a direct method to convert Acuros XB dose-to-medium to dose-to-water in lung SBRT. *Radiother Oncol.* 2021 Aug 1;161:S1558-S1559.

Congrés: ESTRO 40, celebrat a Madrid del 27 al 31 d'agost de 2021.

#### Comunicació oral

- Muñoz-Montplet C, Romera-Martínez I, Jurado-Bruggeman D, Agramunt-Chaler S, Marruecos-Querol J. Dosimetric impact of Acuros XB dose calculation algorithm in head and neck treatments using VMAT. I Jornada del programa de doctorat en Biologia Molecular, Biomedicina i Salut / coord. per Elisabeth Pinart, 2016, ISBN 978 84 8458 463 6, pág. 21.

Jornada: "I Jornada del programa de doctorat en Biologia Molecular, Biomedicina i Salut" celebrada a la Girona el 29 de gener de 2016.

### Articles

- Muñoz-Montplet C, Marruecos J, Buxó M, Jurado-Bruggeman D, Romera-Martínez I, Bueno M, Vilanova JC. Dosimetric impact of Acuros XB dose-to-water and dose-to-

medium reporting modes on VMAT planning for head and neck cancer. *Phys Med.* 2018 Nov;55:107-115.

Journal Citation Reports (2018): IF: 2.532, 2n quartil de la categoria "Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging".

Scimago Journal & Country Rank (2018): SJR: 1.057, 1r quartil de la categoria "Radiology, Nuclear Medicine & Imaging".

- Muñoz-Montplet C, Fuentes-Raspall R, Jurado-Bruggeman D, Agramunt-Chaler S, Onsès-Segarra A, Buxó M. Dosimetric Impact of Acuros XB Dose-to-Water and Dose-to-Medium Reporting Modes on Lung Stereotactic Body Radiation Therapy and Its Dependency on Structure Composition. *Adv Radiat Oncol.* 2021 May 19;6(4):100722.

Scimago Journal & Country Rank: SJR (2020): 0.989, 1r quartil de la categoria "Radiology, Nuclear Medicine & Imaging".



## Llistat d'abreviatures i acrònims

3DCRT	<i>3D conformal radiation therapy</i>
AAA	<i>Analytical anisotropic algorithm</i>
ADN	Àcid desoxiribonucleic
AIEA	Agència Internacional d'Energia Atòmica
ART	<i>Adaptive radiation therapy</i>
AXB	Acuros XB
CBCT	<i>Cone-beam computed tomography</i>
CCC	<i>Collapsed cone convolution</i>
CI	<i>Conformity index</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTV	<i>Clinical target volume</i>
DE	Desviació estàndard
DICOM	<i>Digital imaging and communications in medicine</i>
DRR	<i>Digitally reconstructed radiograph</i>
DVH	<i>Dose volume histogram</i>
FC	Factor de correcció
GI	<i>Gradient index</i>
GTV	<i>Gross tumor volume</i>
HI	<i>Homogeneity index</i>
HU	<i>Hounsfield units</i>
IC	Interval de confiança
ICO	Institut Català d'Oncologia
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>
IGRT	<i>Image-guided radiation therapy</i>
IMRT	<i>Intensity-modulated radiation therapy</i>
IRM	<i>Imatge per ressonància magnètica</i>
ITV	<i>Internal target volume</i>
MC	<i>Monte Carlo</i>



MLC	<i>Multileaf collimator</i>
MV	Megavolts
MVH	<i>Mass density volume histogram</i>
NTCP	<i>Normal tissue complication probabilities</i>
OAR	<i>Organ at risk</i>
ORN	Osteoradionecrosi
PBC	<i>Pencil beam convolution</i>
PTV	<i>Planning target volume</i>
QUANTEC	<i>Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic</i>
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SBRT	<i>Stereotactic body radiation therapy</i>
SRT	<i>Stereotactic radiation therapy</i>
TC	Tomografia computeritzada
TCP	<i>Tumor control probability</i>
TERMA	<i>Total energy released in unit mass</i>
TPS	<i>Treatment planning system</i>
UM	Unitats monitor
VMAT	<i>Volumetric-modulated arc therapy</i>

## Índex de figures

Figura 1: Efectes directes i indirectes de dany sobre l'ADN deguts a ionitzacions en la cèl·lula.....	9
Figura 2: Finestra clínica de la radioteràpia .....	10
Figura 3: Fases del procés radioteràpic.....	11
Figura 4: Configuració bàsica d'un linac de radioteràpia .....	13
Figura 5: Radioteràpia d'intensitat modulada.....	14
Figura 6: Esquema de planificació d'un tractament de cap i coll.....	15
Figura 7: Configuració avançada d'un linac de radioteràpia.....	17
Figura 8: Esquema de les interaccions de la radiació emesa pel linac amb el pacient ..	19
Figura 9: Càlcul de la dosi absorbida en models basats en kernels .....	20
Figura 10: Assignació de materials a partir de HU en les versions 10 i 11 d'AXB .....	34
Figura 11: Forest plots per VMAT de cap i coll.....	45
Figura 12: Diferències individuals per pacient i gràfics de densitat de kernel per VMAT de cap i coll .....	46
Figura 13: Correspondència entre l'ORN i la D2 mandibular .....	50
Figura 14: Identificació de les tres ORN observades sobre IRM de confirmació i distribució de dosi absorbida absoluta sobre el TC de planificació en AXB Dw i AXB Dm .....	51
Figura 16: Forest plots per SBRT de pulmó .....	57
Figura 17: Un "punt calent" calculat per AXB en un PTV que conté os mandibular quan es reporta la dosi en aigua comparat amb AAA i AXB Dm .....	61
Figura 18: Diferència en les distribucions de dosi entre AAA, AXB Dm i AXB Dw en un cas en què una costella d'alta densitat es troba dins del PTV.....	65

## Índex de taules

Taula 1: FCs per Dm i Dw pels teixits del cos humà d'AXB i un feix de fotons de 6 MV clínic.....	39
Taula 2: Estadístiques descriptives dels paràmetres dosi-volum dels PTVs i dels OARs per VMAT de cap i coll i significació estadística de les diferències de la tendència central i la dispersió en tota la mostra.....	43
Taula 3: Classificació dels paràmetres dosi-volum per VMAT de cap i coll segons la significació de les proves estadístiques en canviar de AAA a (a) AXB Dm i (b) AXB Dw	49
Taula 4: Estadístiques descriptives dels paràmetres dosi-volum dels PTVs i dels OARs per SBRT de pulmó i significació estadística de les diferències de la tendència central en tota la mostra.....	53
Taula 5: Estadístiques descriptives de les proporcions dels diferents materials que componen el PTV i els OARs per SBRT de pulmó.....	54
Taula 6: Diferències de dosi teòriques entre AXB Dw i AXB Dm ( $\Delta D^T_{AXB_{Dw}-AXB_{Dm}}$ ) per SBRT de pulmó, per un feix de fotons clínic de 6 MV, assumint la composició mitjana dels volums i una dosi absorbida uniforme .....	58



## Índex

Agraïments.....	i
Abstracts i articles publicats.....	iv
Abstracts.....	iv
Pòster.....	iv
Comunicació oral.....	iv
Articles.....	iv
Llistat d'abreviatures i acrònims.....	vii
Índex de figures.....	ix
Índex de taules.....	x
Índex.....	xii
Resum.....	1
Introducció.....	1
Objectiu.....	1
Material i mètodes.....	1
Resultats.....	1
Conclusions.....	2
Resumen.....	3
Introducción.....	3
Objetivo.....	3
Material y métodos.....	3
Resultados.....	4
Conclusiones.....	4
Summary.....	5
Introduction.....	5
Purpose.....	5
Materials and methods.....	5
Results.....	5
Conclusions.....	6
Introducció.....	8

Fonaments de la radioteràpia .....	8
Definició i objectiu de la radioteràpia .....	8
Radiobiologia i finestra terapèutica .....	8
Les fases del procés radioteràpic .....	11
Diagnòstic, decisió de tractament i prescripció .....	11
Preparació, immobilització i adquisició de dades anatòmiques .....	12
Delimitació de volums de tractament i de risc.....	12
Planificació dosimètrica.....	12
Radioteràpia tridimensional conformada .....	12
Radioteràpia d'intensitat modulada.....	13
Càlcul i avaluació de la distribució de dosi .....	14
Transferència de dades del tractament .....	15
Objectes DICOM en radioteràpia .....	16
Administració del tractament.....	16
Radioteràpia guiada per imatge .....	16
Gestió dels moviments intrafracció.....	17
Radioteràpia estereotàxica.....	17
Radioteràpia adaptativa .....	18
Requeriments en la precisió del càlcul de la dosi absorbida.....	18
Algorismes de càlcul de dosi.....	19
Models basats en <i>kernels</i> .....	20
Algorismes de convolució .....	20
Algorismes de convolució/superposició.....	21
Modelització explícita del transport de radiació.....	21
Simulació MC .....	21
Solució determinista de l'equació de Boltzmann.....	22
Dosi en aigua i dosi en medi .....	22
Adopció de nous algorismes de càlcul.....	24
Impacte dosimètric i clínic d'AXB en VMAT de cap i coll i SBRT de pulmó .....	24
Hipòtesis .....	28
Objectius.....	30

Material i mètodes .....	32
Selecció de pacients, contorneig i prescripció .....	32
Planificació del tractament i càlcul de dosi .....	33
Paràmetres dosi-volum .....	34
ORN mandibular .....	36
Composició de les estructures.....	36
Anàlisi estadística de dades.....	36
Anàlisi estadística de diferències en les variàncies per VMAT de cap i coll.....	37
Anàlisi de la predicció de l'ORN mandibular en VMAT de cap i coll .....	38
Anàlisi de composicions i del seu impacte en les diferències de dosi entre Dm i Dw per SBRT de pulmó .....	38
Resultats .....	41
VMAT de cap i coll .....	41
AAA vs. AXB Dm .....	46
AAA vs. AXB Dw .....	47
AXB Dw vs. AXB Dm .....	47
ORN mandibular .....	50
SBRT de pulmó.....	51
AAA vs. AXB Dm .....	55
AAA vs. AXB Dw .....	55
AXB Dw vs. AXB Dm .....	55
Diferències de dosi relacionades amb la composició entre Dm i Dw .....	58
Discussió .....	60
Impacte dosimètric i clínic d'utilitzar AXB en comptes de AAA, considerant tant Dw com Dm, en VMAT de cap i coll.....	60
ORN de la mandíbula en pacients de cap i coll tractats amb VMAT .....	62
Impacte dosimètric i clínic d'utilitzar AXB en comptes de AAA, considerant tant Dw com Dm, en SBRT de pulmó .....	63
Fortaleses, limitacions i implicacions de la recerca realitzada.....	66
Suggeriments per futurs treballs .....	67
Conclusions.....	69
Impacte dosimètric i clínic d'utilitzar AXB en comptes de AAA .....	69

VMAT de cap i coll .....	69
SBRT de pulmó.....	69
Capacitat predictiva de l'ORN mandibular per part d'Acuros XB en VMAT de cap i coll.....	69
Bibliografia.....	71
Annexos .....	81
Annex I: Autorització del Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC) Hospital Dr. Josep Trueta .....	82
Annex II: Dosimetric impact of Acuros XB Dose Calculation Algorithm on lung SBRT treatments.....	84
Annex III: Switching from AAA to AXB in head and neck treatments using VMAT: is the spinal cord safe? .....	87
Annex IV: ORN of the mandible in head and neck cancer patients treated with VMAT .....	90
Annex V: Validation of a direct method to convert Acuros XB dose-to-medium to dose-to-water in lung SBRT .....	92
Annex VI: Dosimetric impact of Acuros XB dose calculation algorithm in head and neck treatments using VMAT.....	95
Annex VII: Dosimetric impact of Acuros XB dose-to-water and dose-to-medium reporting modes on VMAT planning for head and neck cancer .....	99
Annex VIII: Dosimetric Impact of Acuros XB Dose-to-Water and Dose-to-Medium Reporting Modes on Lung SBRT and Its Dependency on Structure Composition ...	109







## Resum

### Introducció

L'algorisme de càlcul de dosi absorbida en radioteràpia externa Acuros XB (AXB), basat en la solució de l'equació de Boltzmann, ha demostrat assolir un nivell de precisió superior al dels algorismes de convolució/superposició fins ara utilitzats, entre els que s'inclou l'*analytical anisotropic algorithm* (AAA). Les diferències són especialment notables en tècniques exigents pels algorismes com són l'arc-teràpia de modulació volumètrica (VMAT) en pacients de cap i coll (CC) o la radioteràpia estereotàxica (SBRT) pulmonar. L'adopció d'AXB a la pràctica clínica requereix un estudi detallat de les diferències en el càlcul de dosi respecte dels algorismes precedents, i en concret respecte de AAA. Aquestes diferències poden ser degudes tant a la modelització del transport de radiació en el pacient com a la magnitud de dosi absorbida emprada: dosi en medi ( $D_m$ ) o dosi en aigua ( $D_w$ ). En última instància, l'algorisme i la magnitud de dosi més adequats seran els que millor prediguin els resultats clínics.

### Objectiu

Avaluar l'impacte dosimètric de canviar de AAA a AXB, reportant  $D_m$  i  $D_w$ , en pacients de CC tractats amb VMAT i en SBRT pulmonar; determinar si les prescripcions de dosi als volums blanc de planificació (PTV) i les restriccions als òrgans de risc (OAR) s'han de modificar sota aquestes circumstàncies. Per la cohort de CC, determinar la relació entre les dosis màximes a la mandíbula i la incidència d'osteorradionecrosi (ORN) pels dos algorismes i maneres de reportar la dosi.

### Material i mètodes

Es van incloure 110 pacients de VMAT de CC i 54 pacients de SBRT de pulmó. Per la cohort de CC, vam delimitar el PTV54, el PTV60, el PTV70, la medul·la espinal, el tronc cerebral, el cervell, la laringe, la cavitat oral, les còclees, les glàndules paròtides i la mandíbula. Per a la cohort de pulmó vam delimitar el PTV, el pulmó ipsilateral, el pulmó contralateral, el cor, la medul·la espinal, l'esòfag, la tràquea i els bronquis proximals, les costelles i els grans vasos. Vam realitzar càlculs de dosi amb AAA i AXB, després vam comparar els paràmetres dosi-volum descrits fins ara com clínicament rellevants. Vam utilitzar proves t aparellades per analitzar les diferències de mitjanes. Per CC, vam calcular la prova de dispersió de Pitman-Morgan per avaluar la variabilitat entre pacients d'aquestes diferències. També vam revisar la història clínica per identificar ORN de la mandíbula i la seva localització, després vam estudiar la seva correlació amb les dosis gairebé màximes ( $D_2$ ). Pel pulmó, proposem un mètode, basat en la composició de les estructures involucrades, per predir les diferències en els càlculs entre AXB  $D_w$  i  $D_m$ .

### Resultats

Per CC, AAA sobreestima tots els paràmetres dosi-volum en comparació amb AXB  $D_m$  (0.2 Gy a 2.4 Gy). No es va observar cap tendència sistemàtica a les diferències entre

AAA i AXB Dw (-5.3 Gy a 0.6 Gy). Els paràmetres dosi-volum van ser significativament més alts per AXB Dw en comparació amb AXB Dm (0.1 Gy a 6.6 Gy). En tots els casos, les majors diferències absolutes (4% -14%) es van trobar per les dosis màximes absorbides en les còclees i la mandíbula. El nombre de paràmetres amb variabilitat significativa entre pacients va ser més gran al canviar de AAA a AXB Dw que de AAA a AXB Dm. Es va observar ORN de grau 1 en 3 pacients. La D2 mitjana va ser entre un 16.3% i un 18.8% més alta per a aquest grup de pacients, encara que les diferències no van ser estadísticament significatives. La ORN es va produir per sobre de 77, 69 i 72 Gy per AXB Dw, AXB Dm i AAA respectivament i AXB Dw va semblar tenir un poder predictiu superior en comparació amb AXB Dm i AAA.

Per pulmó, la major diferència entre els algorismes va ser del 4%. Les diferències de dosis mitjanes entre AXB Dm i AXB Dw van dependre de la composició mitjana dels volums. En comparació amb AXB, AAA va subestimar tots els paràmetres dosi-volum del PTV (-0.7 Gy a -0.1 Gy) excepte el *gradient index* (GI), que va ser significativament més gran (4%). També va subestimar el V5 del pulmó contralateral (-0.3%). Es van observar diferències significatives en la D2 de les costelles entre AXB Dm i AAA (1.7%), i entre AXB Dw i AAA (-1.6%). La D2 calculada per AAA va ser lleugerament més alta en els OARs restants.

## Conclusions

Les diferències entre AXB i AAA estan per sota de llindar de detectabilitat clínica (5%), excepte per estructures que inclouen os, com la mandíbula en VMAT de cap i coll i les costelles en SBRT pulmonar. Aquestes troballes poden facilitar la presa de decisions al canviar a l'algorisme AXB pel que fa a les prescripcions de dosi als PTVs i les limitacions als OARs. Calen més estudis per avaluar la capacitat predictiva de la toxicitat en OARs que contenen os per part d'AXB, i en concret reportant Dw i Dm, en comparació a la de AAA. Aquesta tesi conclou que AXB Dw podria ser el millor predictor i aporta eines per facilitar aquests estudis a nivell multicèntric.

## Resumen

### Introducción

El algoritmo de cálculo de dosis absorbida en radioterapia externa Acuros XB (AXB), basado en la solución de la ecuación de Boltzmann, ha demostrado alcanzar un nivel de precisión superior al de los algoritmos de convolución/superposición hasta ahora utilizados, entre los que se incluye el *analytical anisotropic algorithm* (AAA). Las diferencias son especialmente notables en técnicas exigentes para los algoritmos como son la arcoterapia de modulación volumétrica (VMAT) en pacientes de cabeza y cuello (CC) o la radioterapia estereotáxica (SBRT) pulmonar. La adopción de AXB en la práctica clínica requiere un estudio detallado de las diferencias en el cálculo de dosis respecto a los algoritmos precedentes, y en concreto respecto a AAA. Estas diferencias pueden ser debidas tanto a la modelización del transporte de radiación en el paciente como a la magnitud de dosis absorbida utilizada: dosis en medio (Dm) o dosis en agua (Dw). En última instancia, el algoritmo y la magnitud de dosis más adecuados serán los que mejor predigan los resultados clínicos.

### Objetivo

Evaluar el impacto dosimétrico de cambiar de AAA a AXB, reportando Dm y Dw, en pacientes de CC tratados con VMAT y en SBRT pulmonar; determinar si las prescripciones de dosis a los volúmenes blanco de planificación (PTV) y las restricciones a los órganos de riesgo (OAR) deben modificarse bajo estas circunstancias. Para la cohorte de CC, determinar la relación entre las dosis máximas en la mandíbula y la incidencia de osteorradionecrosis (ORN) para los dos algoritmos y modos de reportar la dosis.

### Material y métodos

Se incluyeron 110 pacientes de VMAT de CC y 54 pacientes de SBRT de pulmón. Para la cohorte de CC, delimitamos el PTV54, el PTV60, el PTV70, la médula espinal, el tronco cerebral, el cerebro, la laringe, la cavidad oral, las cócleas, las glándulas parótidas y la mandíbula. Para la cohorte de pulmón delimitamos el PTV, el pulmón ipsilateral, el pulmón contralateral, el corazón, la médula espinal, el esófago, la tráquea y los bronquios proximales, las costillas y los grandes vasos. Realizamos cálculos de dosis con AAA y AXB, luego comparamos los parámetros dosis-volumen descritos hasta ahora como clínicamente relevantes. Utilizamos pruebas t pareadas para analizar las diferencias de medias. Para CC, calculamos la prueba de dispersión de Pitman-Morgan para evaluar la variabilidad entre pacientes de estas diferencias. También revisamos la historia clínica para identificar ORN de la mandíbula y su localización, luego estudiamos su correlación con las dosis casi máximas (D2). Para el pulmón, proponemos un método, basado en la composición de las estructuras involucradas, para predecir las diferencias en los cálculos entre AXB Dw y Dm.

## Resultados

Para CC, AAA sobreestimó todos los parámetros dosis-volumen en comparación con AXB Dm (0.2 Gy a 2.4 Gy). No se observó ninguna tendencia sistemática en las diferencias entre AAA y AXB Dw (-5.3 Gy a 0.6 Gy). Los parámetros dosis-volumen fueron significativamente más altos para AXB Dw en comparación con AXB Dm (0.1 Gy a 6.6 Gy). En todos los casos, las mayores diferencias absolutas (4% -14%) se encontraron para las dosis máximas absorbidas en las cócleas y la mandíbula. El número de parámetros con variabilidad significativa entre pacientes fue mayor al cambiar de AAA a AXB Dw que de AAA a AXB Dm. Se observó ORN de grado 1 en 3 pacientes. La D2 media fue entre un 16.3% y un 18.8% más alta para este grupo de pacientes, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La ORN se produjo por encima de 77, 69 y 72 Gy para AXB Dw, AXB Dm y AAA respectivamente y AXB Dw pareció tener un poder predictivo superior en comparación con AXB Dm y AAA.

Para pulmón, la mayor diferencia entre los algoritmos fue del 4%. Las diferencias de dosis medias entre AXB Dm y AXB Dw dependieron de la composición media de los volúmenes. En comparación con AXB, AAA subestimó todos los parámetros dosis-volumen del PTV (-0.7 Gy a -0.1 Gy) excepto el *gradient index* (GI), que fue significativamente mayor (4%). También subestimó el V5 del pulmón contralateral (-0.3%). Se observaron diferencias significativas en la D2 de las costillas entre AXB Dm y AAA (1.7%), y entre AXB Dw y AAA (-1.6%). La D2 calculada por AAA fue ligeramente más alta en los OARs restantes.

## Conclusiones

Las diferencias entre AXB y AAA están por debajo del umbral de detectabilidad clínica (5%), excepto para estructuras que incluyen hueso, como la mandíbula en VMAT de cabeza y cuello y las costillas en SBRT pulmonar. Estos hallazgos pueden facilitar la toma de decisiones al cambiar al algoritmo AXB con respecto a las prescripciones de dosis a los PTVs y las limitaciones a los OARs. Se necesitan más estudios para evaluar la capacidad predictiva de la toxicidad en OARs que contienen hueso por parte de AXB, y en concreto reportando Dw y Dm, en comparación a la de AAA. Esta tesis concluye que AXB Dw podría ser el mejor predictor y aporta herramientas para facilitar estos estudios a nivel multicéntrico.

## Summary

### Introduction

The algorithm for calculating absorbed dose in external radiotherapy Acuros XB (AXB), based on the solution of the Boltzmann equation, has shown to achieve a higher level of accuracy than the convolution/superposition algorithms used up to now, including the analytical anisotropic algorithm (AAA). The differences are especially notable in demanding techniques for algorithms such as volumetric-modulated arc therapy (VMAT) in head and neck (H&N) patients or lung stereotactic radiation therapy (SBRT). Adopting AXB in clinical practice requires a detailed study of the differences in the calculation of doses with respect to the preceding algorithms, specifically with respect to AAA. These differences may be due to the modeling of radiation transport in the patient and the magnitude of absorbed dose used: dose-to-medium ( $D_m$ ) or dose-to-water ( $D_w$ ). Ultimately, the most appropriate dose magnitude and algorithm will best predict clinical outcomes.

### Purpose

To assess the dosimetric impact of switching from AAA to AXB, with  $D_m$  and  $D_w$  reporting modes, in H&N VMAT and lung SBRT patients; and determine whether planning-target-volume (PTV) dose prescriptions and organ-at-risk (OAR) constraints should be modified under these circumstances. For the H&N cohort, to determine the relationship between maximum doses to the mandible and osteoradionecrosis (ORN) incidence for the two algorithms and reporting modes.

### Materials and methods

We included 110 H&N VMAT and 54 lung SBRT patients. For the H&N cohort, we delineated the PTV54, the PTV60, the PTV70, the spinal cord, the brainstem, the brain, the larynx, the oral cavity, the cochleas, the parotid glands and the mandible. For the lung cohort we delineated the PTV, the ipsilateral lung, the contralateral lung, the heart, the spinal cord, the esophagus, the trachea and proximal bronchi, the ribs, and the great vessels. We performed dose calculations with AAA and AXB, then compared so far described as clinically relevant dose-volume parameters. We used paired t-tests to analyze differences of means. For H&N, we computed the Pitman-Morgan dispersion test to evaluate inter-patient variability of these differences. We also reviewed medical records to identify ORN of the mandible and its localization, then studied its correlation with near-maximum doses ( $D_2$ ). For lung, we propose a method, based on the composition of the involved structures, for predicting differences between AXB  $D_w$  and  $D_m$  calculations.

### Results

For H&N, AAA overestimated all dose-volume parameters compared to AXB  $D_m$  (0.2 Gy to 2.4 Gy). No systematic trend was observed in the differences between AAA and AXB  $D_w$  (-5.3 Gy to 0.6 Gy). Dose-volume parameters were significantly higher for AXB  $D_w$

compared to AXB Dm (0.1 Gy to 6.6 Gy). In all cases, the largest absolute differences (4%-14%) were found for maximum absorbed doses to the cochleas and the mandible. The number of parameters with significant inter-patient variability was greater when switching from AAA to AXB Dw than from AAA to AXB Dm. Grade 1 ORN was observed in 3 patients. Mean D2 was between 16.3 % and 18.8 % higher for this group of patients, although the differences were not statistically significant. ORN occurred above 77, 69, and 72 Gy for AXB Dw, AXB Dm, and AAA respectively and AXB Dw seemed to have a higher predictive power compared to AXB Dm and AAA.

For lung, the largest difference between the algorithms was 4%. Mean dose differences between AXB Dm and AXB Dw depended on the average composition of the volumes. Compared with AXB, AAA underestimated all PTV dose-volume parameters (-0.7 Gy to -0.1 Gy) except for gradient index (GI), which was significantly higher (4%). It also underestimated V5 of the contralateral lung (-0.3%). Significant differences in D2 to the ribs were observed between AXB Dm and AAA (1.7%), and between AXB Dw and AAA (-1.6%). AAA-calculated D2 was slightly higher in the remaining OARs.

## Conclusions

Differences between AXB and AAA are below the threshold of clinical detectability (5%), except for structures that include bone, such as the mandible in H&N VMAT and the ribs in lung SBRT. These findings may facilitate decision-making when switching to the AXB algorithm concerning dose prescriptions in PTVs and limitations in OARs. More studies are needed to evaluate the predictive accuracy of AXB, specifically by reporting Dw and Dm, regarding toxicity in OARs including bone, compared to AAA. This thesis concludes that AXB Dw could be the best predictor and provides tools to facilitate these studies at a multicentric level.





## Introducció

### Fonaments de la radioteràpia

#### Definició i objectiu de la radioteràpia

La radioteràpia és una modalitat de tractament del càncer, malgrat que també està indicada en certes patologies benignes, mitjançant l'ús de radiacions ionitzants d'alta energia. Aquestes radiacions poden ser fotòniques, en forma de raigs x produïts artificialment o en forma de radiació gamma emesa per un radionúclid, o formades per partícules massives, com ara electrons, protons o ions de carboni, habitualment generades de forma artificial (1).

La radiació es pot administrar mitjançant feixos externs al pacient, el que habitualment es coneix com teleteràpia o radioteràpia externa, o bé mitjançant fonts inserides o en contacte amb el tumor, tècnica anomenada braquiteràpia. La primera és la més comuna, podent-se combinar ambdues en alguns casos per assolir l'objectiu terapèutic.

La radioteràpia pot ser administrada com a tractament exclusiu, però en la majoria de casos es combina de manera adjuvant o concomitant amb altres modalitats de tractament com la cirurgia, la quimioteràpia, l'hormonoteràpia o noves dianes terapèutiques. És un tractament local o locoregional, ja que es pot irradiar el tumor únicament o incloure els ganglis limfàtics que l'envolten i que puguin estar afectats per la malaltia.

L'ús de les radiacions ionitzants amb finalitats terapèutiques es va originar pràcticament a la seva descoberta, ja que ben aviat es van evidenciar els efectes biològics deterministes que tenien. L'ús d'acceleradors lineals d'electrons moderns, l'equip més utilitzat actualment, es remunta a mitjans del segle passat. S'utilitza sobretot en el seu mode d'emissió de fotons de frenada o *bremstrahlung* de megavoltatge per la interacció dels electrons accelerats contra un blanc (2).

L'objectiu de la radioteràpia és destruir les cèl·lules tumorals preservant els teixits sans circumdants. En funció de la finalitat del tractament es pot classificar com curativa o radical quan el que es busca és erradicar el tumor, pal·liativa quan es pretén alleujar els símptomes de la malaltia i profilàctica quan s'irradia una àrea sense evidència de càncer per evitar que creixin les cèl·lules canceroses en ella.

#### Radiobiologia i finestra terapèutica

Les radiacions ionitzants produeixen efectes biològics a través del trencament dels enllaços moleculars de la cadena d'àcid desoxiribonucleic (ADN). Això pot produir-se directament o bé indirectament a través de la radiòlisi de l'aigua, que genera radicals lliures OH<sup>-</sup> com pot observar-se en la Figura 1. Les cèl·lules que acumulen danys irreparables no són viables i moren a l'intentar dividir-se, és a dir en la mitosi. Quan aquests danys es produeixen en un gran nombre de cèl·lules d'un teixit o òrgan, fet que es produeix a partir d'una dosi lliardar, apareixen el que es coneix com a efectes deterministes, la gravetat dels quals és proporcional a la dosi absorbida rebuda. També

existeix la possibilitat que una única lesió desembogui en una mutació d'una cèl·lula que, al reproduir-se esdevingui una neoplàsia, és a dir un tumor radioinduït. Aquests efectes es coneixen com a estocàstics o probabilístics. La radioteràpia es basa en l'ús dels efectes deterministes sobre el tumor. Els efectes deterministes en els teixits sans circumdants, tant precoços com tardans, són les toxicitats associades al tractament. La possible aparició tardana de segones neoplàsies radioinduïdes, són un altre efecte secundari no desitjat, especialment rellevant en pacients pediàtrics (3).

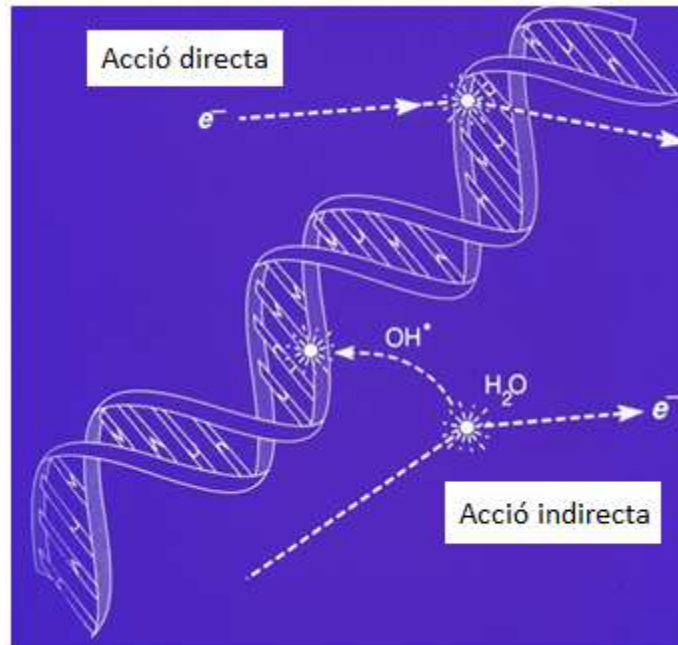


Figura 1: Efectes directes i indirectes de dany sobre l'ADN deguts a ionitzacions en la cèl·lula. En l'acció directa, una partícula carregada directament ionitzant, en aquest cas un electró, trenca un enllaç de la cadena d'ADN. En l'acció indirecta, aquest electró genera a través de la radiòlisi de l'aigua un radical lliure que pot provocar aquest dany molecular. Adaptat de material educatiu de lliure distribució de l'Agència Internacional d'Energia Atòmica (AIEA).

Quan s'administra un tractament amb radiacions ionitzants, els efectes deterministes es produeixen tant en les cèl·lules tumorals com en les sanes, però la radiobiologia estableix que les cèl·lules amb més activitat reproductiva i menys diferenciades, característiques típiques dels teixits neoplàsics, són més radiosensibles. Així doncs, en igualtat de condicions d'irradiació del teixit normal i del tumoral, existeix una finestra clínica o terapèutica en la que treballar (Figura 2). Dins d'aquesta finestra, hi haurà un valor màxim de l'índex terapèutic, que és la raó entre el control tumoral i la toxicitat en el teixit normal, que tenen comportaments en forma de corbes sigmoïdes. A l'eix de les abscisses hi trobem la dosi absorbida  $D$ , que es defineix com l'energia mitjana  $\bar{\epsilon}$  impartida per radiació ionitzant a un volum finit  $V$  de la matèria amb massa  $m$  (4):

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm}$$

La unitat de la dosi absorbida és el gray (Gy), que equival a joule per kilogram (J/kg).

La ubicació d'aquestes corbes depèn del tipus cel·lular tumoral i del teixit sà adjacent. En aquest escenari simplificat, el màxim de l'índex terapèutic es donarà per un valor òptim que s'establiria com la dosi de prescripció. Si administréssim una dosi de radiació menor, tot i que disminuirien les toxicitats, no s'aconseguiria l'objectiu terapèutic. A dosis majors, el control tumoral incrementaria a costa de toxicitats inacceptables. Identifiquem aquestes zones com de subdosificació i sobredosificació respectivament.

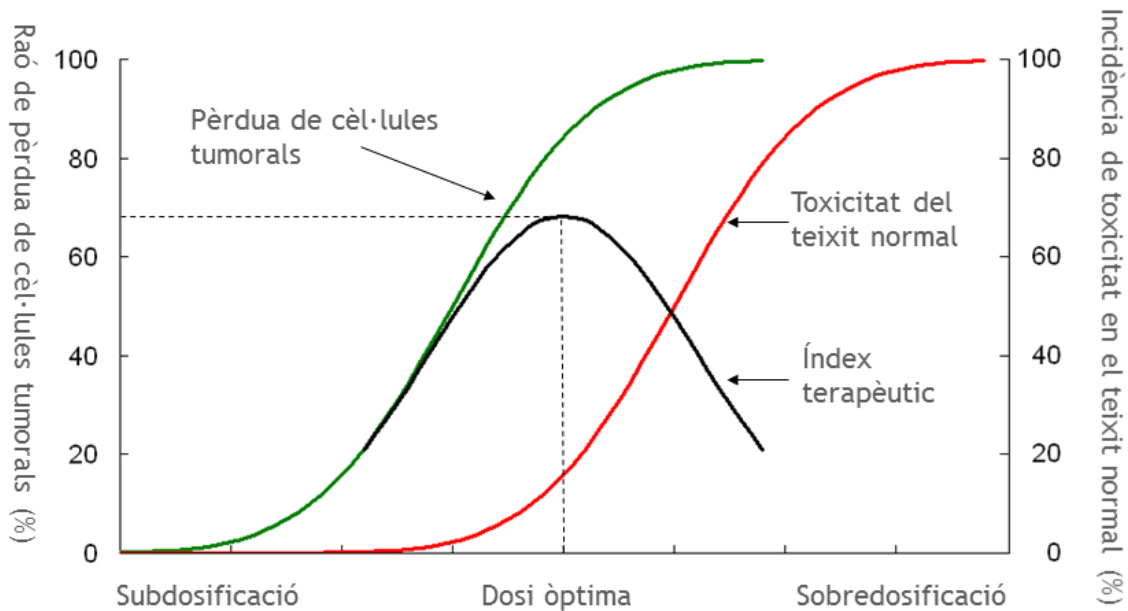


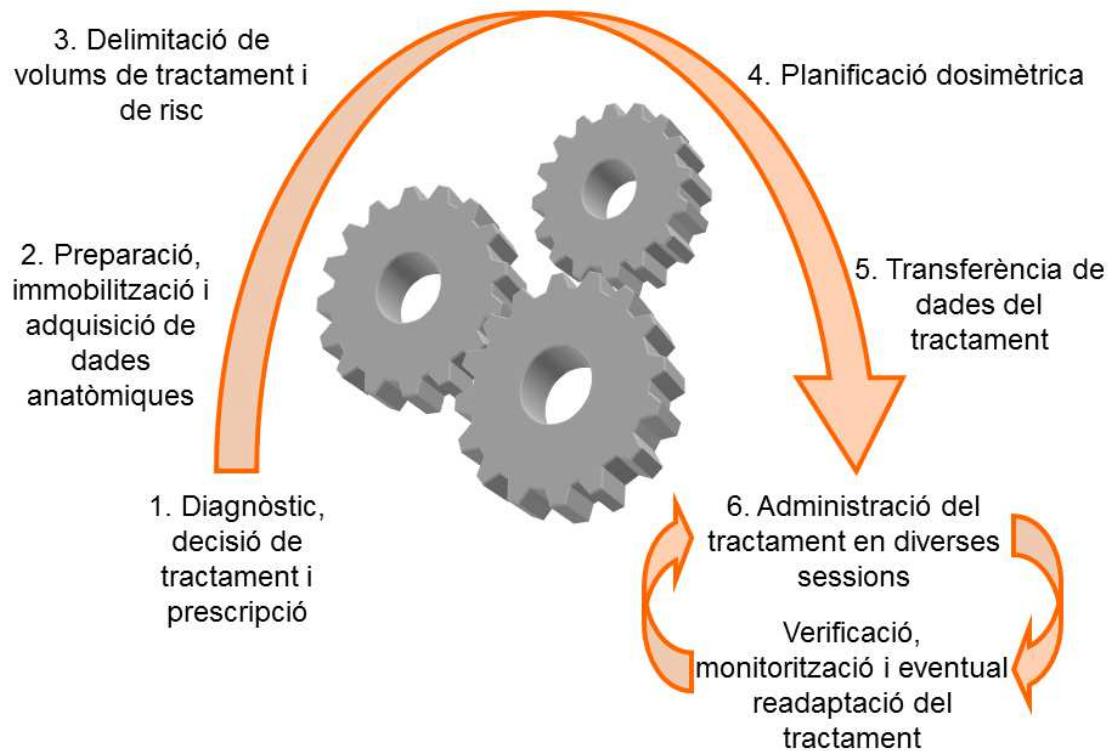
Figura 2: Finestra clínica de la radioteràpia. La raó entre la pèrdua de cèl·lules tumorals i la toxicitat del teixit normal, denominada índex terapèutic, estableix una dosi òptima de prescripció del tractament, que es situa dins de la finestra clínica de la radioteràpia, específica per cada tipus de tumor i teixit sà circumdant. Elaboració pròpia.

A causa de que la reparació del dany subletal és més gran en els teixits sans, aquests es beneficien d'un règim fraccionat que permet una repoblació diferencial respecte al tumor entre sessions. El patró típic d'administració del tractament en radioteràpia externa és el de cinc fraccions setmanals de 2 Gy de dosi absorbida cadascuna i el tractament sol durar diverses setmanes, essent la mitjana d'entre 20 i 30 sessions. Actualment els avenços tècnics en radioteràpia faciliten l'hipofraccionament segur i l'increment de les dosis de prescripció respecte a aquest estàndard a través d'un eixamplament de la finestra clínica. Dues estratègies actuen sinèrgicament amb aquesta finalitat. Per una banda, els avenços tecnològics permeten administrar la dosi de radiació amb una major conformitat al tumor, incloent l'ús creixent de la imatge en totes les fases del procés. D'altra banda, nous conceptes de biologia aporten una major personalització del tractament, incloent la prescripció guiada per biomarcadors, modalitats de tractament combinades i l'adaptació del tractament durant el seu curs (5).

## Les fases del procés radioteràpic

En endavant ens referirem en concret a la radioteràpia externa administrada amb acceleradors lineals d'electrons o *linacs*, emetent feixos de fotons d'alta energia, ja que és l'àmbit en el que es desenvolupa aquesta tesi.

Entre la decisió del tractament i la seva administració completa, el procés radioteràpic es divideix en diferents fases (Figura 3).



*Figura 3: Fases del procés radioteràpic. El procés radioteràpic es divideix en diferents fases que van des de la decisió terapèutica fins al seguiment clínic del pacient, passant per la prescripció, la planificació i l'administració del tractament. Elaboració pròpia.*

### Diagnòstic, decisió de tractament i prescripció

El primer pas en aquest procés succeeix durant i després de la primera visita amb l'oncòleg radioteràpic i inclou una determinació clínica de l'extensió de la malaltia mitjançant les tècniques d'imatge apropiades, tant anatòmiques com funcionals, com ara la tomografia computeritzada (TC), la ressonància magnètica o la tomografia per emissió de positrons. En el comitè de tumors de la patologia corresponent, s'acorda el tractament amb radiacions ionitzants si s'escau. Després s'estableix la prescripció del tractament, tant pel que fa a la dosi absorbida i fraccionament a administrar als volums blanc a tractar o *planning target volume* (PTV), com pel que fa als òrgans sans circumdants o *organ at risk* (OAR), pels que caldrà establir limitacions en funció de les toxicitats esperables (6).

## Preparació, immobilització i adquisició de dades anatòmiques

Durant la segona fase, es disposa el pacient en la posició de tractament immobilitzant-lo de forma reproducible i òptima, s'estableix el sistema de coordenades del tractament i s'obté la informació anatòmica necessària per la posterior planificació dosimètrica, habitualment amb una exploració de TC. A partir de les unitats Hounsfield o *Hounsfield units* (HU) de la imatge es poden determinar els materials que componen els diferents teixits que travessarà la radiació, una informació imprescindible pel correcte càlcul de la distribució de dosi absorbida en el pacient (7).

## Delimitació de volums de tractament i de risc

A continuació l'oncòleg radioteràpic delimitarà els diversos PTVs i OARs a les imatges de TC recollides a la fase anterior emprant guies internacionals per cada tipus de tumor. En la planificació de la radioteràpia existeixen tres tipus principals de volums tumorals. El primer és el *gross tumor volume* (GTV), el tumor macroscòpic que pot ser vist, palpat o identificat mitjançant tècniques de diagnòstic per imatge. El segon volum, el *clinical target volume* (CTV), inclou el GTV i un marge per tenir en compte la disseminació de la malaltia subclínica. El CTV és el volum que cal tractar adequadament per aconseguir l'objectiu terapèutic. El tercer volum, el PTV, és un concepte geomètric dissenyat per assegurar que el CTV rebi la dosi absorbida prescrita. El PTV es crea afegint un marge al CTV que té en compte totes les incerteses de la planificació i de l'administració del tractament. Per contornejar el GTV i el CTV, les imatges diagnòstiques prèvies a la planificació de la radioteràpia poden fusionar-se amb la del TC de planificació per disposar de més informació (8).

## Planificació dosimètrica

Un cop es disposa de la prescripció i dels volums d'interès, els tècnics dosimetrists i els físic mèdics procedeixen a dissenyar de forma virtual mitjançant una aplicació informàtica anomenada sistema de planificació del tractament o *treatment planning system* (TPS), la tècnica d'irradiació individualitzada pel pacient (9).

## Radioteràpia tridimensional conformada

En la radioteràpia tridimensional conformada o *3D conformal radiation therapy* (3DCRT) es disposen una sèrie de camps al voltant del pacient. S'escull la seva incidència mitjançant girs del braç i de la taula de l'accelerador (Figura 4). En aquests camps, el feix de radiació es conforma al tumor mitjançant un conjunt de làmines de tungstè integrades en un col·limador multilàmines o *multileaf collimator* (MLC). El MLC permet crear formes dels camps automàticament amb un alt grau de llibertat. Els eixos de gir de tots els elements de l'accelerador intersequen en un punt de l'espai anomenat isocentre, que es sol situar a prop del centre geomètric del PTV. En general s'estableix la geometria dels camps, la seva energia i la seva contribució o pes amb l'objectiu de concentrar la dosi de radiació en el PTV evitant irradiar els OAR al màxim possible.



Figura 4: Configuració bàsica d'un linac de radioteràpia. Es mostren els elements que componen un accelerador Varian Clinac 2100 C/D de l'Institut Català d'Oncologia (ICO) de Girona, capaç de realitzar tècniques 3DCRT. El braç, ancorat a un estatiu, i la taula giren per poder incidir amb el feix de radiació sobre l'àrea desitjada del pacient. El capçal, que incorpora el MLC, permet conformar el feix a la forma del tumor des d'aquest angle d'incidència. Els eixos de gir intersequen en l'isocentre de la màquina. Un modulador administra l'energia necessària per produir els polsos de radiació. La unitat incorpora un dispositiu per obtenir imatges internes del pacient amb el propi feix de radiació, anomenades imatges portals, que serviran per establir de forma precisa la localització dels camps segons s'ha determinat en la fase de planificació del tractament. Elaboració pròpia.

#### Radioteràpia d'intensitat modulada

A mitjans dels anys 90 del segle passat va aparèixer la radioteràpia d'intensitat modulada o *intensity-modulated radiation therapy* (IMRT), que afegeix a la 3DCRT la possibilitat de modular la fluència del feix en el pla perpendicular a la direcció d'incidència, aconseguint distribucions de dosi absorbida amb un alt grau de conformació al PTV, incloent l'adaptació a concavitats (10). En IMRT s'utilitza una metodologia de planificació inversa en la que un algorisme d'optimització determina el nombre de subfeixos o segments necessaris, així com la intensitat de cadascun d'ells, per assolir els objectius establerts. Aquests segments es generen mitjançant una seqüència de moviments del MLC (Figura 5). La variant més moderna de la IMRT s'administra mitjançant tècniques rotacionals en les que el braç de l'accelerador gira al voltant del pacient durant la irradiació. S'utilitzen un o pocs arcs i es varien de forma dinàmica la forma del MLC, la velocitat del braç i la taxa d'emissió de la radiació. Aquesta tècnica s'anomena arcteràpia de modulació volumètrica o *volumètric-modulated arc therapy* (VMAT) (11).



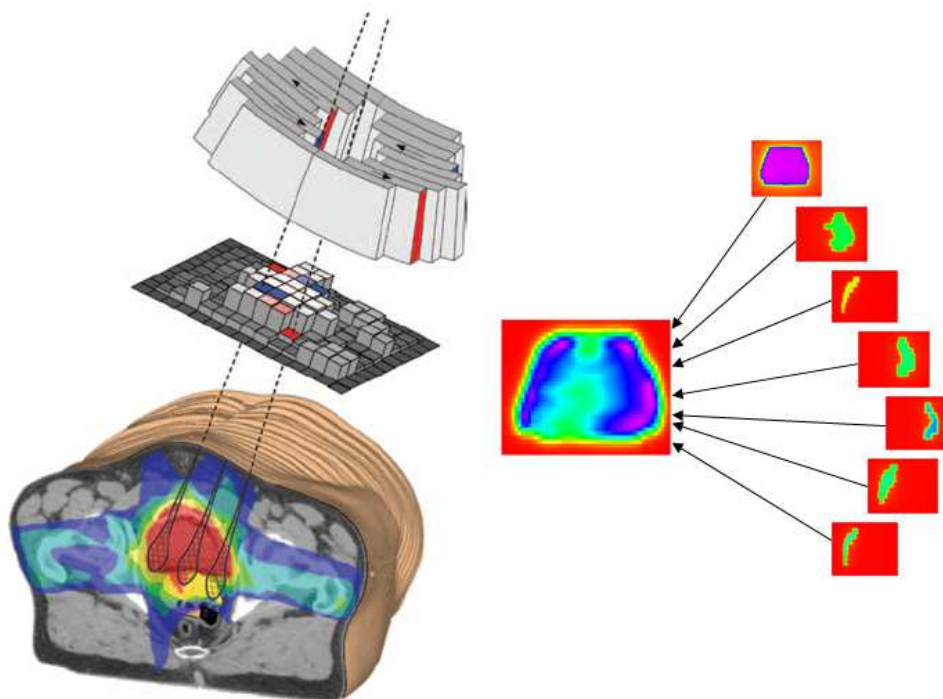


Figura 5: Radioteràpia d'intensitat modulada. Mitjançant una seqüència de moviments del MLC, es generen un conjunt de segments per modular la intensitat de la radiació en el pla perpendicular a la direcció d'incidència, obtenint distribucions de dosi absorbida altament conformades al PTV. Adaptat d'imatges cortesia de Philips Medical Systems i Biología y Técnica de la Radiación.

#### *Càlcul i avaluació de la distribució de dosi*

Un cop establerta la tècnica d'irradiació, cal calcular de forma precisa la dosi absorbida en cadascun dels vòxels, els elements mínims de volum tridimensional de la imatge de TC. Per fer-ho, el TPS incorpora algorismes de càlcul de dosi absorbida, que descriurem en detall més endavant.

Finalment caldrà avaluar la qualitat de la dosimetria realitzada. El TPS disposa d'eines tant per l'avaluació qualitativa com quantitativa de la distribució de dosi calculada, entre les que destaquen la representació de la distribució de dosi en els plans principals de la imatge de TC del pacient i els histogrames dosi-volum o *dose volume histograms* (DVH) (Figura 6). Aquests poden ser acumulatius, si es representa a l'eix y el volum d'una estructura que rep una dosi igual o superior a la dosi de l'eix x, o diferencials, si es representa a l'eix y el volum d'una estructura que rep una determinada dosi de l'eix x. Mentre que la distribució de dosi 3D ens aporta informació espacial, però difícil de quantificar, els DVH ens aporten aquesta quantificació a costa de perdre tota la informació espacial.



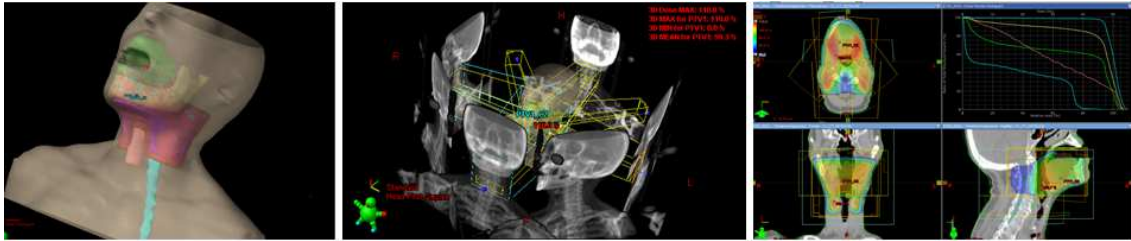


Figura 6: Esquema de planificació d'un tractament de cap i coll. A l'esquerra hi veiem una renderització dels volums delimitats sobre el TC de planificació, incloent el PTV, els OAR i el cos del pacient. Al mig es mostren els camps emprats i la seva localització en l'anatomia del pacient. També es mostren radiografies reconstruïdes digitalment o *digitally reconstructed radiographs (DRR)*, que serviran de referència per col·locar el pacient correctament a la unitat de tractament comparant-les amb les imatges portals. A la dreta es pot veure la distribució de dosi absorbida calculada en els plans axial, coronal i sagital que contenen l'isocentre i els DVH acumulatius de les diverses estructures. Elaboració pròpia.

Les mètriques dels DVH s'anomenen paràmetres dosi-volum i han esdevingut fonamentals en la prescripció, la planificació, la informació i el registre en radioteràpia, ja que nombrosos estudis han demostrat la seva correlació amb els resultats clínics (12,13). La sensibilitat dels òrgans depèn no només de la quantitat de dosi de radiació que reben, sinó també de la distribució d'aquesta dosi. Per tant, els paràmetres dosi-volum més adequats per cada òrgan dependran de la seva arquitectura. En general, podem considerar que els òrgans es poden dividir en subunitats. Cada subunitat pot ser funcional o no després del dany per radiació. Els òrgans tipus sèrie són aquells en els que una inhabilitació d'una subunitat comporta la fallada de tot l'òrgan. Els òrgans tipus paral·lel són aquells pels que cal inhabilitar moltes subunitats per causar una fallada. Un exemple típic d'òrgan sèrie és la medul·la espinal i per quantificar-ne el dany típicament es reporta algun paràmetre relacionat amb la dosi màxima que rep. En canvi, un exemple d'òrgan paral·lel és el pulmó. En aquest cas serà més adequat reportar la dosi mitjana o altres paràmetres com el percentatge de pulmó que rep més d'una determinada dosi (14).

Abans d'utilitzar un TPS, cal mesurar les dades necessàries al *linac* per modelar els feixos de tractament seguint les recomanacions del fabricant del software, incorporar aquestes dades al TPS i verificar la modelització que fa dels feixos, sobretot pel que afecta a la precisió dels algorismes de càlcul de dosi (15).

#### Transferència de dades del tractament

Un cop la planificació del tractament és aprovada pel físic mèdic i per l'oncòleg radioteràpic, cal transferir-ne les dades que permetin administrar-la a les unitats de tractament, i en concret al *linac*. Actualment es disposa de xarxes de gestió i tractament amb bases de dades úniques en servidors centrals que governen tot el procés. S'evita així qualsevol error derivat de transferències manuals i es creen noves barreres de control: sistemes automatitzats d'identificació de pacients, claus d'identificació de professionals, registre de tots els passos, garantia de que l'esquema d'irradiació prescrit, planificat i administrat coincideixen, etc. També es millora substancialment el flux de treball (16).

### *Objectes DICOM en radioteràpia*

L'estàndard *Digital imaging and communications in medicine* (DICOM) està àmpliament implementat en radiologia per la transmissió de dades d'imatges mèdiques i disposa d'una extensió específica per radioteràpia anomenada DICOM-RT, que afegeix diversos objectes, en forma de fitxers informàtics, que són fonamentals en el registre i la transferència de dades del procés radioteràpic i per l'interoperabilitat dels sistemes en general i del TPS i la xarxa de gestió i tractament de radioteràpia en particular. Els objectes DICOM-RT més rellevants en radioteràpia externa són els d'imatge, el del conjunt d'estructures, el del pla, el de dosi i els de registre i resum del tractament administrat (17).

Els objectes d'imatge es corresponen amb les imatges de les diferents modalitats utilitzades en la planificació, sobretot els talls axials de l'exploració de TC, i també inclouen les imatges generades per la verificació del posicionament, com ara les DRR, així com les imatges obtingudes al propi *linac*. A diferència dels objectes d'imatge de radiologia, poden incloure la posició de la taula, de l'isocentre o del pacient entre d'altres. L'objecte del conjunt d'estructures conté el contorn del cos, els volums tumorals (GTV, CTV, PTV, etc.), els OARs i altres regions d'interès. L'objecte del pla inclou els feixos de tractament, l'esquema de fraccionament, la prescripció, els accessoris utilitzats, i en general tota la informació necessària pel tractament del pacient. Habitualment es sobreposa la informació de l'objecte del pla sobre les imatges de TC per crear una presentació gràfica que permeti una millor visualització, tal com hem vist a la Figura 6. L'objecte de dosi conté les dades de dosi generades pel TPS. Permet la transmissió d'una matriu 3D com a conjunt de plànols de dosi 2D que habitualment estan relacionats amb el TC de planificació. Per acabar, els objectes de registre i resum del tractament administrat, consisteixen bàsicament en dades de text com ara la màquina utilitzada, el tipus i energia de la radiació, la data i hora del tractament, els detalls dels feixos, dels accessoris, de la fracció, de la dosi acumulada, de les imatges de verificació adquirides i, en general, tot allò que permeti saber com s'ha tractat el pacient amb exactitud.

### *Administració del tractament*

L'última fase, deixant de banda el seguiment clínic del pacient un cop finalitzada la radioteràpia, consisteix en l'administració del tractament al *linac per part dels* tècnics de radioteràpia.

### *Radioteràpia guiada per imatge*

A part de les capacitats de modulació ja esmentades, els equips actuals disposen de sistemes sofisticats per la radioteràpia guiada per imatge o *image-guided radiation therapy* (IGRT), que permeten determinar amb molta precisió la posició del blanc abans de cada fracció, i fins i tot intrafracció, comparant les imatges obtingudes a la unitat de tractament amb les imatges de referència de la planificació, ja siguin les DRR o el propi TC de planificació, entre d'altres (18).

Existeixen un gran nombre d'eines avançades d'imatge, essent la més destacada la incorporació d'un sistema de tomografia computeritzada de feix cònic o *cone-beam computed tomography* (CBCT) mitjançant un tub de raigs x i un detector digital de panell pla muntats perpendicularment a la direcció d'emissió del feix de tractament (Figura 7). Comparant la imatge tridimensional, de qualitat gairebé diagnòstica, obtinguda amb aquest sistema, amb el TC de planificació, es poden corregir tant les translacions com les rotacions en els eixos principals de l'espai a partir de la informació dels òrgans interns del pacient.

#### *Gestió dels moviments intrafracció*

Una altra prestació dels equips moderns és la capacitat de gestió dels moviments intrafracció del tumor, especialment els associats a la respiració, mitjançant tècniques de *gating*, consistents en la sincronització de la irradiació amb una fase de la respiració, o *tracking*, que es basa en el seguiment del recorregut del tumor amb el feix de radiació. En ambdós casos s'evita haver d'ampliar els marges entre el CTV i el PTV per garantir la inclusió del tumor dins del feix en tot el seu recorregut.



*Figura 7: Configuració avançada d'un linac de radioteràpia. En un accelerador Varian Clinac iX de l'ICO-Girona, es mostra el sistema de CBCT consistent un tub de raigs x i un detector muntats perpendicularment al feix de tractament. Acorrats a la taula es disposen elements d'immobilització del pacient per assegurar la reproductibilitat del posicionament al llarg de les diverses sessions de tractament. Un sistema d'escombrat làser evita possibles col·lisions del capçal amb la taula o el pacient en tècniques rotacionals. Una càmera d'infrarojos muntada en la paret als peus de la taula permet, mitjançant elements reflectors situats sobre el tòrax del pacient, realitzar tècniques de gating respiratori. Elaboració pròpia.*

#### *Radioteràpia estereotàxica*

Les tècniques que administren altes dosis absorbides a volums petits en una o poques fraccions en comparació a la radioteràpia convencional s'anomenen estereotàxiques. Existeix tant l'estereotàxia intracranial o *stereotactic radiation therapy* (SRT), com la corporal o *stereotactic body radiation therapy* (SBRT). En aquesta forma d'administració del tractament, per minimitzar la toxicitat als OAR, s'utilitzen amb tota la seva

potencialitat les eines descrites per cada fase del procés radioteràpic i es requereix un nivell molt alt de confiança en la precisió de cadascuna d'elles (19).

### *Radioteràpia adaptativa*

Per acabar, la més recent de les formes d'administració del tractament consisteix en modificar el pla d'irradiació del pacient al llarg del curs de la radioteràpia per tenir en compte canvis anatòmics, com ara la disminució del volum del tumor o la pèrdua de pes, i canvis en la biologia o funció del tumor. Aquesta tècnica s'anomena radioteràpia adaptativa o *adaptive radiation therapy* (ART). La ART representa un contínuum de sofisticació creixent a mesura que incrementa la tecnologia (20).

### Requeriments en la precisió del càlcul de la dosi absorbida

L'administració del tractament de forma precisa i consistent no és senzilla per la complexitat i interrelació entre totes les fases que componen el procés radioteràpic. A part de disposar de les instal·lacions, l'equipament i els recursos humans necessaris, cal implantar un programa de garantia de qualitat adequat que asseguri que la dosi absorbida administrada al tumor i als teixits sans circumdants sigui la planificada per aconseguir l'objectiu terapèutic (21). Aquest és un fet crucial, ja que la dosi absorbida realment administrada determina directament l'eficàcia i seguretat del tractament. Diversos estudis han demostrat que canvis d'un 5% en la dosi poden produir canvis de 10-20% en la probabilitat de control tumoral, o *tumor control probability* (TCP), i canvis de fins a un 20-30% en la probabilitat de complicacions en el teixit normal, o *normal tissue complication probabilities* (NTCP), si la dosi de prescripció cau en la regió més pronunciada de les corbes dosi-efecte de la Figura 2 (22).

Una de les baules més febles del procés és el càlcul de la dosi absorbida mitjançant el TPS, sigui per les limitacions dels algorismes de càlcul o per deficiències en les diferents parts de la cadena de subprocessos de la planificació del tractament. En aquest sentit, la *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU), recomana que per IMRT es realitzin verificacions pre-tractament específiques per cada pacient per determinar la precisió del càlcul realitzat durant la planificació, mitjançant mesures o un càlcul de dosi independent. En situacions de baix gradient de dosi, definides com aquelles amb canvis relatius de la dosi absorbida inferiors a 20%/cm en qualsevol direcció, recomana que el 85% de les mostres de dosi absorbida al PTV difereixin menys d'un 5% de les calculades pel TPS. En zones d'alt gradient, recomana avaluar la distància al punt de càlcul més proper amb una dosi coincident amb la mesurada o calculada de forma independent. En aquest cas, el 85% de les mostres de dosi absorbida hauran de distar menys de 5 mm de la posició prevista (12). Més recentment, la AIEA ha insistit en que les desviacions dosimètriques sistemàtiques s'han de controlar a un nivell de 1-2% (23).

Per assolir els requeriments necessaris en la precisió del càlcul de la dosi absorbida en radioteràpia, un aspecte fonamental és doncs implementar algorismes de càlcul de dosi suficientment precisos per les tècniques de tractament que es vulguin realitzar.

## Algorismes de càlcul de dosi

Els fotons emesos per un *linac* produeixen una cascada d'interaccions, no només en el pacient, sinó també a la pròpia unitat de tractament, abans que l'energia s'absorbeixi com a dosi. Els fotons són partícules indirectament ionitzants i no dipositen energia de forma significativa per ells mateixos. A través de les interaccions amb el pacient, els fotons incidents transfereixen la seva energia a electrons i positrons, que són partícules carregades que ionitzen i exciten els àtoms al llarg de les trajectòries de les partícules fins que la seva energia es perd. La Figura 8 mostra un esquema de les diferents fonts de radiació d'un accelerador, de les interaccions d'aquestes partícules i de les diferents categories de dosi que se'n deriven. Els algorismes de càlcul de dosi són una peça clau del TPS i han de proporcionar un càlcul precís de la distribució de dosi absorbida en les imatges del TC de planificació tenint en compte tots els processos físics involucrats en aquesta interacció entre el feix de radiació i el medi. També ha de ser prou ràpid per ser emprat en la clínica (24).

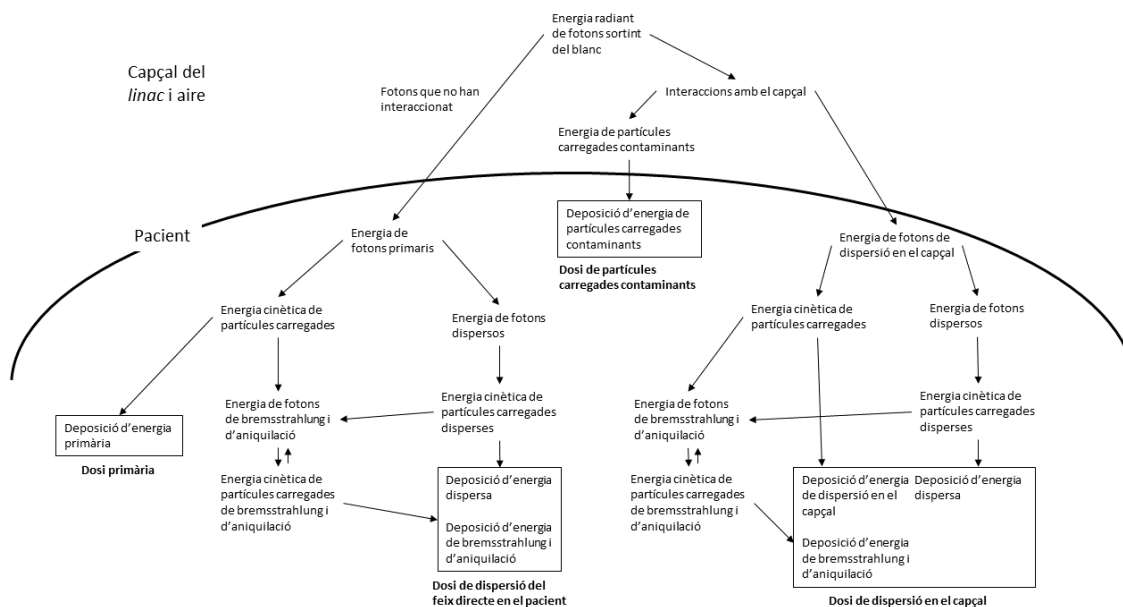


Figura 8: Esquema de les interaccions de la radiació emesa pel linac amb el pacient. Història de les interaccions de les quatre categories de dosi habitualment referides en el càlcul de dosi per la planificació de tractaments: dosi primària, dosi de dispersió en el pacient, dosi de partícules carregades contaminants i dosi de dispersió en el capçal. Adaptat d'Ahnesjö i Aspradakis (24).

Els algorismes de càlcul no han parat d'evolucionar des dels anys 50 del segle passat, degut al ràpid desenvolupament de la física nuclear i de partícules i de les ciències de la computació. Els algorismes que s'utilitzen actualment a la pràctica clínica es poden dividir en dues grans categories: els models basats en *kernels* i els que modelen explícitament el transport de radiació.

## Models basats en *kernels*

### Algorismes de convolució

El més senzill dels models basats en *kernels*, anomenat de convolució, obté la distribució de dosi convolucionant la fluència primària de fotons o *total energy released in unit mass* (TERMA) amb un *kernel* que descriu la propagació d'energia deguda als fotons i electrons dispersos en una interacció puntual dels fotons primaris (Figura 9).

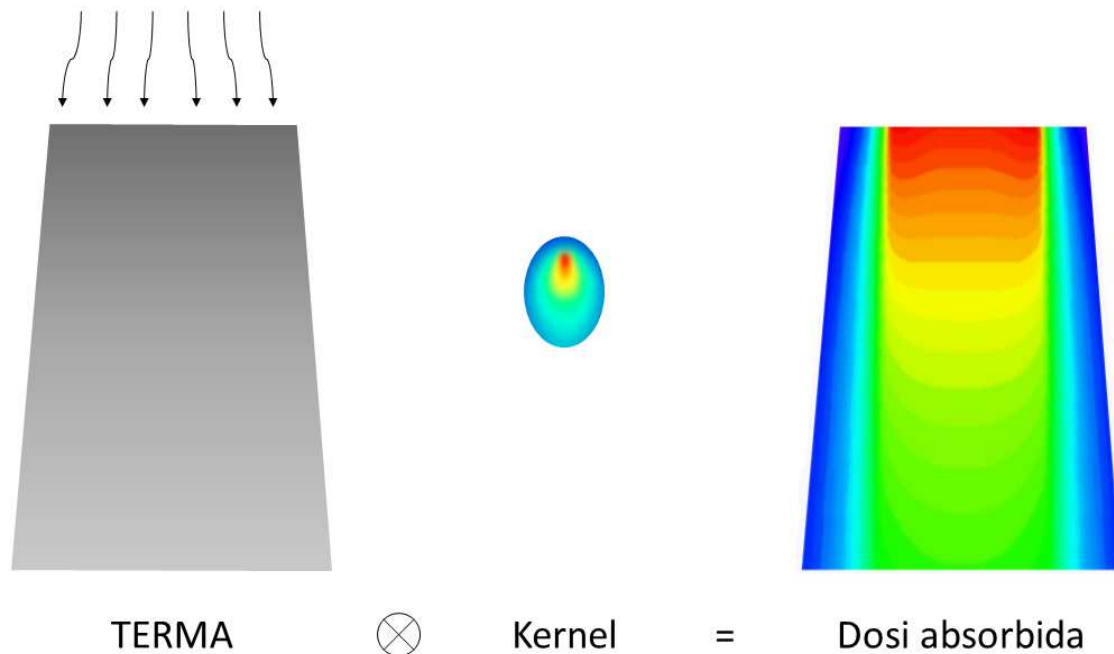


Figura 9: Càlcul de la dosi absorbida en models basats en *kernels*. El primer pas (esquerra) és traçar el feix de fotons primaris incidents per calcular l'energia transferida a les partícules secundàries (TERMA). A continuació, el TERMA es convoluciona amb el kernel puntual que caracteritza el transport i deposició de dosi de les partícules secundàries per obtenir la distribució de dosi absorbida. Elaboració pròpia.

Aquests *kernels* estan pre-càlculats en aigua mitjançant simulacions Monte Carlo (MC). Així doncs, es parteix dels principis físics pel que fa a la interacció dels fotons primaris amb el medi i s'adopta una solució simplificada per les interaccions secundàries (25). Aquesta estratègia permet accelerar considerablement els temps de càlcul, malgrat que els resultats pel que fa a precisió són força limitats, especialment en presència d'heterogeneïtats, com ara el pulmó. Els *kernels* poden ser puntuals o lineals en la direcció d'incidència del feix i en ambdós casos tenen simetria radial. L'ús de *kernels* lineals o *pencil beam convolution* (PBC) es pot entendre com una "pre-convolució" de *kernels* puntuals en la direcció d'incidència que permet optimitzar encara més el temps de càlcul. Per efectuar el càlcul, el feix es divideix en petits subfeixos. Els *kernels* lineals s'apliquen a cadascun d'aquests subfeixos produint una distribució de dosi específica en el pacient. La dispersió lateral es considera homogènia i les correccions per heterogeneïtats només es produeixen en la direcció d'incidència tenint en compte la densitat electrònica del medi travessat respecte la de l'aigua. Finalment es sumen totes aquestes distribucions per crear la distribució de dosi completa (26).



### Algorismes de convolució/superposició

Models més avançats, anomenats de convolució/superposició utilitzen *kernels* puntuals per poder escalar-los d'acord amb la densitat electrònica del medi al voltant del punt d'interacció en direccions diferents a la d'incidència. També solen incorporar altres refinaments, com ara una modelització acurada de les diferents fonts de radiació, l'ús de diversos *kernels* puntuals per diferents rangs d'energia per tenir en compte l'enduriment del feix a mesura que penetra en el pacient, la introducció de *kernels* diferents per la radiació primària, la dispersa i la contaminació electrònica, o la inclinació dels *kernels* per tenir en compte la divergència del feix. Els dos algorismes de convolució/superposició més estesos són l'*analytical anisotropic algorithm* (AAA) (27), implementat en el TPS Eclipse (Varian Medical Systems, Inc. Palo Alto, CA, EEUU) i el *collapsed cone convolution* (CCC) (28), implementat en diversos TPS comercials. AAA es basa en un algorisme PBC i escala els kernels en setze direccions laterals a diferents profunditats per tenir en compte les heterogeneïtats. CCC aproxima el *kernel* tridimensional a un punt i un conjunt de cons coaxials amb el mateix angle sòlid. Tota l'energia alliberada en cadascun dels elements de volum d'aquests cons és transportada rectilíniament, atenuada i dipositada en la direcció de l'eix del con. L'eficiència d'aquesta aproximació permet que l'escalat dels *kernels* es pugui fer implícitament durant el procés de convolució per tenir en compte les heterogeneïtats en totes les direccions de l'espai, obtenint resultats millors que AAA en casos clínics (29).

### Modelització explícita del transport de radiació

Els mètodes que modelitzen explícitament el transport de radiació ho fan resolent l'equació de transport de Boltzmann, que descriu el comportament de la radiació viatjant a través de la matèria a nivell macroscòpic:

$$\Omega \nabla \Psi + \sigma_t \Psi = Q$$

On  $\Psi$  és la fluència d'energia,  $\sigma_t$  és la secció eficaç macroscòpica d'interacció total,  $\Omega$  és el vector director de la fluència energètica de les partícules i  $Q$  és l'energia inicial.

L'equació de Boltzmann es pot resoldre de forma determinista o mitjançant simulacions MC.

### Simulació MC

MC és un mètode per trobar solucions numèriques a un problema mitjançant simulacions aleatòries. Aquest mètode es pot fer servir per calcular distribucions de dosi simulant les interaccions d'un gran nombre de partícules que es propaguen en un medi. Habitualment la fluència de partícules sortint del capçal de l'accelerador està precalculada en un arxiu denominat espai de fases i la simulació es realitza a partir d'aquest punt. Com que MC simula un gran nombre d'interaccions a nivell atòmic, està considerat el mètode més precís i alhora més demandant pel que fa a potència de càlcul. De fet la seva precisió està limitada només pel modelat de la física a nivell fonamental, sobretot pel que fa a les seccions eficaces d'interacció, la correcta identificació dels materials del

cos humà a partir de la imatge de TC i el soroll estadístic associat a la seva naturalesa estocàstica. Aquesta precisió també pot estar condicionada per l'ús de tècniques aproximades per accelerar els càlculs com ara la reducció de variància o l'ús d'històries condensades. En qualsevol cas està considerat l'algorisme de càlcul de dosi de referència. L'augment de la velocitat de processament dels ordinadors ha propiciat que s'hagi pogut implementar en diversos TPS comercials (18).

#### *Solució determinista de l'equació de Boltzmann*

Una alternativa a MC és solucionar de forma determinista l'equació de Boltzmann. Una aproximació habitual per resoldre-la és per ordenades discretes, mètode que consisteix en realitzar una discretització espacial, angular i energètica per posteriorment solucionar de forma iterativa la forma diferencial de l'equació de transport. En primer lloc es traça la fluència primària de la font a través del pacient, després es calcula la fluència de fotons dispersos, a continuació la fluència d'electrons dispersos per finalment computar la dosi absorbida (30). L'interès per l'adopció d'aquest tipus d'algorismes en radioteràpia externa emprant imatges de TC va sorgir el 2008. Es va comparar l'algorisme Attila (Transpire, Inc. Gig Harbor, WA, EEUU), inicialment desenvolupat al Laboratori Nacional de los Alamos i posteriorment millorat i aplicat a diversos àmbits, amb simulacions MC emprant DOSXYZnrc en casos reals de pròstata i cap i coll. Es va comprovar que, partint de les mateixes seccions eficaces, ambdós mètodes convergien en la mateixa solució amb suficient refinament de les aproximacions utilitzades, i que Attila tenia dos avantatges importants: l'absència de soroll estadístic i una major velocitat de càlcul (31). Posteriorment, Transpire va desenvolupar un nou algorisme basat en Attila, però adaptat a les necessitats específiques del càlcul de dosi en radioteràpia, anomenat Acuros. L'any 2010 Varian Medical Systems va adquirir i incorporar l'algorisme en el seu TPS Eclipse per radioteràpia externa sota el nom comercial d'Acuros XB (AXB). A partir d'aquell moment diversos estudis van comparar AXB amb mesures, simulacions MC i algorismes de convolució/superposició, en aigua i en maniquins regulars amb heterogeneïtats amb configuracions de camps de tractament simples per adoptar AXB a la pràctica clínica. En tots els casos, AXB assolía precisions comparables a les de MC i superiors a les dels algorismes de convolució/superposició (32–38).

#### *Dosi en aigua i dosi en medi*

Es pot considerar que en el càlcul en radioteràpia, existeixen tres quantitats per especificar la dosi absorbida (39,40):

- $D_{w,w}$ : tots els vòxels de la imatge de TC del pacient són considerats aigua de diferents densitats electròniques, tant a efectes del transport de radiació com a efectes de deposició de l'energia i per tant del càlcul de la dosi en el punt d'interès. Aquestes densitats electròniques es corresponen amb les dels teixits del cos humà (pulmó, teixit tou, os, etc.) i són obtingudes a través d'una corba que les relaciona amb les HU del TC i que cal establir prèviament de forma empírica. Aquesta és la



quantitat que proporcionen la majoria d'algorismes basats en *kernels*, entre ells AAA.

- $D_{m,m}$ : a cada vòxel del TC se li assigna la composició real del teixit del que forma part, habitualment també a partir de les HU, tant a efectes del transport de radiació com a efectes de deposició de l'energia i per tant del càlcul de la dosi en el punt d'interès. Aquesta és la magnitud que proporciona MC de forma intrínseca i CCC si s'utilitzen explícitament els coeficients d'atenuació dels diferents materials.
- $D_{w,m}$ : mentre que a efectes del transport de radiació, a cada vòxel del TC se li assigna la composició real del teixit del que forma part, a efectes de deposició de l'energia, són considerats aigua de diferents densitats electròniques. MC pot convertir la distribució de dosi calculada en  $D_{m,m}$  a  $D_{w,m}$  emprant les raons de poder de frenada màssiques aplicant la teoria de la cavitat de Bragg-Gray, amb l'incertesa afegida que implica aquest pas (41).

AXB calcula la fluència electrònica tenint en compte la composició real del pacient i després converteix aquesta fluència en dosi emprant les seccions eficaces macroscòpiques de deposició energètica electrònica. Disposa d'aquestes seccions eficaces tant pels diferents materials que poden estar presents en el cos humà com per l'aigua, de manera que pot calcular de forma "nativa" tant  $D_{m,m}$  com  $D_{w,m}$  (42).

Aquestes tres quantitats difereixen entre elles en funció de la composició química del medi, que impacta en les seccions eficaces d'interacció dels fotons i els electrons. Aquest efecte és especialment notable en os, sobretot pel seu elevat nombre atòmic  $Z$ . Les diferències en aquest teixit són típicament del 2 al 5% entre  $D_{m,m}$  i  $D_{w,m}$ , estant  $D_{w,w}$  entremig. Existeixen arguments a favor i en contra de l'ús de cadascuna de les quantitats emprades per especificar la dosi absorbida en la pràctica clínica (22,40,43–45):

- Experiència clínica prèvia: la major part del coneixement sobre la correlació de la dosi absorbida amb els resultats clínics, tant pel que fa a control tumoral com a toxicitat als teixits sans, s'ha adquirit amb algorismes basats en *kernels*. La magnitud més freqüent en aquests algorismes és  $D_{w,w}$ , tot i que  $D_{m,m}$  també s'ha utilitzat en diverses implementacions de CCC.
- Dosimetria de referència: el calibratge dels feixos dels acceleradors es basa en protocols dosimètrics en que la dosi de referència és en  $D_{w,w}$ . Aquesta dosi de referència s'utilitza per convertir l'emissió de l'accelerador, quantificada a través de la lectura de les cambres del capçal que monitoritzen el feix a la sortida en unitats monitor (UM), a dosi absorbida en el TPS. D'altra banda, les mesures pre-tractament específiques per cada pacient en IMRT es realitzen en  $D_{w,w}$ .
- Dosis "real":  $D_{m,m}$  és la magnitud "real" de dosi absorbida en el teixit, i per tant podria tenir més sentit clínic que les altres magnituds, i a més a més és la calculada inherentment pels codis MC, que són els més precisos. En contra, en implementacions clíniques de MC, es fan aproximacions importants en els models físics que en poden limitar la precisió.

- Rellevància en os: alguns estudis indiquen que  $D_{w,m}$  podria ser el millor estimador de la dosi en el teixit sensible de l'os a efectes de toxicitat. Aquest és un fet rellevant tenint en compte que és on hi ha més diferències entre les tres magnituds. En contra, la conversió de  $D_{m,m}$  a  $D_{w,m}$  en MC té una incertesa important.

Tenint en compte que els algorismes avançats, és a dir MC i AXB, reporten  $D_{m,m}$  o  $D_{w,m}$ , està clar que caldrà escollir entre una d'aquestes dues magnituds. Les recomanacions més recents són d'adoptar  $D_{m,m}$  a l'hora de disposar d'un sistema robust de generació d'evidència científica (40), però encara existeix debat sobre aquesta qüestió.

#### Adopció de nous algorismes de càlcul

Resumint el que hem vist fins ara pel que fa a algorismes de càlcul, podem establir que:

- La precisió en el càlcul de la dosi absorbida és un aspecte fonamental en radioteràpia, ja que determina directament l'eficàcia i seguretat del tractament.
- L'adopció de qualsevol algorisme de càlcul nou requereix un estudi detallat de les diferències en el càlcul de dosi respecte dels algorismes precedents.
- Aquestes diferències poden procedir tant de la precisió del propi algorisme en la modelització del transport de radiació en el pacient com del càlcul de la dosi absorbida en termes de  $D_{m,m}$ ,  $D_{w,m}$  o  $D_{w,w}$ .
- Les diferències més importants es produiran en les planificacions de tractaments més exigents pel que fa a les capacitats de l'algorisme i amb més presència d'heterogeneïtats, enteses com teixits que difereixen de l'aigua en la seva composició química.
- En última instància, el millor algorisme i la magnitud de dosi més adequada seran els que millor prediguin els resultats clínics, sobretot la radiotoxicitat, que és el més específic de la radioteràpia.

En endavant, tenint en compte que els algorismes nous només reporten  $D_{m,m}$  i  $D_{w,m}$ , ens referirem a aquestes magnituds simplement com a dosi en medi,  $D_m$ , i dosi en aigua,  $D_w$ , respectivament. Al referir-nos a la dosi reportada per algorismes més antics, ens referirem al nom de l'algorisme exclusivament per evitar ambigüitats.

#### Impacte dosimètric i clínic d'AXB en VMAT de cap i coll i SBRT de pulmó

Els darrers anys, la VMAT s'ha anat popularitzant en la pràctica clínica i ha anat desplaçant la IMRT de camps estàtics. En el cas de la radioteràpia de cap i coll, la tècnica més habitual és la VMAT de dos arcs complets, administrant la dosi al tumor i als ganglis de risc i la sobreimpressió al tumor de forma integrada (46). La VMAT de cap i coll implica l'ús de segments de camps de fotons passant per àrees de diferents densitats: cavitats d'aire, teixit tou, cartílag i os.

D'altra banda, la SBRT és la tècnica estàndard de tractament del càncer de pulmó de cèl·lula no petita inoperable en fase inicial (47), i està considerada una alternativa convincent a la cirurgia en oligometàstasis pulmonars (48). La SBRT en pulmó requereix

tècniques de localització estereotàxiques combinades amb l'administració de múltiples camps petits de fotons en poques fraccions d'alta dosi cadascuna (49). El PTV inclou normalment teixit pulmonar i una petita quantitat de teixit tou, malgrat que els tumors perifèrics poden contenir també teixits d'alta densitat.

La VMAT de cap i coll i la SBRT de pulmó són per tant dues de les tècniques més exigents pels algorismes de càlcul. En aquestes condicions, AXB ha demostrat assolir un nivell de precisió comparable al de MC i superior al dels algorismes de convolució/superposició, que encara són els més estesos en la pràctica diària. En concret, diversos estudis han demostrat aquestes prestacions d'AXB en condicions de planificació de tractaments clínics, tant per VMAT de cap i coll (50–52) com per SBRT de pulmó (38,53–59). De fet, l'informe 91 de la ICRU, dedicat a tècniques estereotàxiques, recomana explícitament l'ús de MC o AXB pel càlcul precís de dosi en teixits heterogenis (49). Addicionalment, els temps de càlcul d'AXB, que sempre calcula la fluència primària i secundària de totes les partícules en tot el volum, depenen molt poc del nombre de feixos, fet que el converteix en un algorisme molt eficient per aquests tipus de tractaments, fins i tot en comparació amb AAA (50,53,60,61), algorisme amb el que comparteix el mateix model de fonts múltiples de radiació de l'accelerador (62).

Com que tant AXB com AAA estan implementats en el TPS Eclipse, la comparació d'ambdós algorismes és bastant directa i d'interès per la gran comunitat d'usuaris d'aquest planificador a nivell mundial. Independentment, és un exemple paradigmàtic del pas d'un algorisme de convolució/superposició a un algorisme basat en la solució determinista de l'equació de Boltzmann, incloent les implicacions d'adoptar  $D_m$  o  $D_w$  en aquesta transició.

Diversos estudis han avaluat com AXB impacta en la planificació de tractaments de cap i coll (50,51,63–65), mentre que d'altres només han inclòs un subgrup de pacients de cap i coll dins d'una avaluació més general d'aquest algorisme (66,67). De la mateixa manera, nombrosos estudis han avaluat les implicacions d'utilitzar AXB per la planificació de tractaments de SBRT de pulmó (53–55,68–81). Pel que fa a cap i coll, es va observar que les dosis mitjanes predites per AAA en les parts de teixit tou i en les parts d'os del PTV eren un 1% i un 2% superiors respectivament a les d'AXB, mentre que a la part d'aire del PTV eren un 1% inferiors. Pel que fa a dosis mínimes a les parts d'os del PTV, arribaven a ser un 4% superiors per AAA. AAA també calculava dosis un 3% superiors en la majoria d'OAR. En el cas de pulmó, l'impacte en els paràmetres dosis-volum estava per sota del 2%, excepte per les dosis mínimes al PTV, que eren considerablement inferiors per AXB i les dosis màximes reportades en aigua en estructures òssies, per les quals predeia valors significativament superiors.

La majoria d'estudis existents que avaluen l'impacte de passar de AAA a AXB en VMAT de cap i coll o SBRT de pulmó, tenen algun tipus d'inconvenient o limitació. En molts casos les mostres de pacients són petites, i per tant d'escassa significació estadística pel que fa a les diferències sistemàtiques entre ambdós algorismes. També solen incorporar un nombre limitat de paràmetres dosi-volum, especialment pels OAR. Pel que fa a la

magnitud de dosi, alguns no inclouen Dw o fins i tot es desconeix la magnitud que han utilitzat per AXB. D'altra banda, cap d'ells ha aportat un test estadístic objectiu per avaluar la variabilitat entre pacients en la distribució de les diferències, un aspecte clau que cal tenir en compte al canviar a AXB en la pràctica clínica. Pel que fa a la versió d'AXB analitzada, molts d'ells es centren en una versió antiga, la 10 (51,53–55,63,64,66,71,76,77,81), que difereix en molts aspectes de les versions més recents, sobretot pel que fa a la identificació dels materials del cos humà a partir de les imatges de TC (42,82).

Pel que fa a la correlació de les diferències entre AAA, AXB Dm i AXB Dw amb resultats clínics observats per VMAT de cap i coll o per SBRT de pulmó, a la literatura (PubMed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) només trobem un article que estudia la correlació entre la pneumonitis per radiació i alguns paràmetres dosi-volum en SBRT de pulmó, amb resultats poc conclouents pel que fa a la comparació entre AAA i AXB (74). Tenint en compte que les diferències més notables entre les diferents magnituds de dosi implicades la trobem en l'os, és probable que l'efecte més sensible a aquestes diferències sigui l'osteoradionecrosi (ORN). A més a més, com hem citat anteriorment, Dw,m podria ser el millor estimador de la dosi en el teixit sensible de l'os a efectes de toxicitat (45). De les estructures sanes irradiades en les patologies d'estudi que contenen o estan compostades per os, la que està present amb major freqüència en la zona d'altres dosis és la mandíbula. L'ORN mandibular és una complicació tardana ben descrita en pacients de cap i coll que fan radioteràpia (83) i que té una incidència d'entre el 0% i el 14% quan s'utilitzen tècniques modulades (84). Diversos treballs recents han aprofundit en l'estudi de la correlació entre paràmetres dosi-volum i aquesta toxicitat, però cap d'ells ha analitzat la influència dels diferents algorismes i les quantitats utilitzades per especificar la dosi (85–88).

En aquest context, l'objectiu general d'aquesta tesi és avaluar de forma sistemàtica l'impacte dosimètric i clínic d'utilitzar AXB en comptes de AAA en VMAT de cap i coll i SBRT de pulmó.



## Hipòtesis

- El càlcul de la distribució de dosi absorbida mitjançant AXB, un algorisme basat en la solució de l'equació de Boltzmann, és significativament diferent del càlcul realitzat mitjançant AAA, un algorisme de convolució/superposició, en VMAT de cap i coll i SBRT de pulmó.
- El càlcul de la distribució de dosi mitjançant AXB en medi,  $D_m$ , és significativament diferent del càlcul en aigua,  $D_w$ , en VMAT de cap i coll i SBRT de pulmó.
- La capacitat predictiva de l'ORN mandibular per part d'Acuros XB reportant  $D_w$ , és superior a la d'Acuros XB reportant  $D_m$  i a la de AAA en VMAT de cap i coll.



## Objectius

- Objectiu principal: avaluar de forma sistemàtica l'impacte dosimètric i clínic d'utilitzar AXB en comptes de AAA, considerant tant Dw com Dm, en VMAT de cap i coll i SBRT de pulmó. Específicament, examinar en cohorts grans si les diferències sistemàtiques observades al passar de AAA a AXB, així com la variabilitat entre pacients, han d'anar lligades a un canvi en la prescripció de dosi i en la informació de paràmetres dosi-volum pel PTV i per tots els OARs d'interès.
- Objectiu secundari: determinar la capacitat predictiva de l'ORN mandibular per part d'Acuros XB, i en concret reportant Dw i Dm, en comparació a la de AAA en VMAT de cap i coll.





## Material i mètodes

### Selecció de pacients, contorneig i prescripció

La població de l'estudi va incloure:

- 110 pacients diagnosticats de càncer de cap i coll (cavitat oral, laringe, orofaringe, nasofaringe o hipofaringe), tractats amb VMAT de doble arc radical o postoperatòria a l'ICO-Girona entre octubre de 2013 i maig de 2015.
- 54 pacients de pulmó (càncer de cèl·lula no petita inoperable en fase inicial i oligometàstasi) tractats amb SBRT a l'ICO-Girona entre el 2012 i el 2017. Per garantir una planificació del tractament homogènia, només vam incloure pacients que tenien una sola lesió i que no s'havien sotmès al procediment de radioteràpia anteriorment. La ubicació era central en vuit casos i perifèrica en la resta, segons les classificacions de la *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) RTOG0813 (89) i RTOG0915 (90).

Les exploracions de TC es van realitzar amb un tomògraf GE Optima CT580 W CT Scanner (GE Healthcare, Chicago, IL, EUA), emprant contrast intravenós, i amb les següents característiques:

- Per cap i coll, el gruix dels talls va ser de 2.5 mm. Per la immobilització es va utilitzar una base QFIX Curve (Qfix; Avondale, PA, EUA) i una màscara termoplàstica pel cap i les espatlles tipus V (Klarity Medical & Equipment Co., Ltd., Guangzhou, Xina).
- Per pulmó, vam realitzar una exploració 4D curta centrada en la lesió en 10 fases respiratòries i una exploració 3D lenta estesa convencional. El gruix de tall va ser d'1.25 mm en tots els casos. Per la immobilització es va utilitzar un pla de SBRT Combine IMRT Supra amb màscara termoplàstica articulada de cap i tòrax (Lorca Marín, S.A., Murcia, Espanya).

Pel que fa al contorneig i la prescripció, es va procedir de la següent manera:

- Per cap i coll, es va administrar la dosi al tumor i als ganglis de risc i la sobreimpressió al tumor de forma integrada, emprant un esquema de 35 o 33 fraccions. Els PTV54, PTV60 i PTV70 (als que es van prescriure 54, 60 i 70 Gy, respectivament) es van crear expandint isotròpicament 5 mm els CTV delimitats per l'oncòleg radioteràpic per englobar el tumor més les regions ganglionars de risc, el tumor i les regions ganglionars d'alt risc i el tumor sol (91–94). Els marges entre els GTV i els CTV també van ser de 5 mm. Es van contornejar els següents OARs d'acord amb les guies internacionals: cervell, laringe, cavitat oral com a substitut de la mucosa oral, còclees, glàndules paròtides i mandíbula (92–95).
- Per pulmó, el PTV es va crear afegint un marge isòtrop de 5 mm al voltant del volum blanc intern o *internal target volume* (ITV), que alhora es va delinear per part de l'oncòleg radioteràpic utilitzant la projecció de màxima intensitat de totes les fases de l'exploració del TC curt. Es van obtenir volums del PTV d'entre 9.3 cm<sup>3</sup> i 238.0 cm<sup>3</sup>, amb una mediana de 53.3 cm<sup>3</sup>. Es van contornejar els següents OARs d'acord

amb els protocols de la RTOG: pulmó ipsilateral, pulmó contralateral, cor, medul·la espinal, esòfag, tràquea i bronquis proximals, costelles i grans vasos (89,90). Es va administrar una dosi total de 60 Gy en 5 o 8 fraccions, depenent de la localització del tumor i dels OARs circumdants.

El tractament va ser administrat mitjançant un *linac* Clinac iX (Varian Medical Systems; Palo Alto, CA, EUA) en tots els casos.

### Planificació del tractament i càlcul de dosi

Per ambdues patologies, es van crear plans per un feix de fotons de 6 megavolts (MV) amb un MLC Millennium 120 utilitzant la versió 13.0.33 del TPS Eclipse, amb les següents particularitats:

- Per cap i coll, es va utilitzar la tècnica de VMAT RapidArc (Varian Medical Systems; Palo Alto, CA, EUA). Tots els plans tenien dos arcs complets. La VMAT es va optimitzar mitjançant l'Optimitzador de Resolució Progressiva de RapidArc fins que el pla va ser clínicament acceptable en termes de AXB Dw segons els següents criteris: 1) dosi mínima (Dmin) als PTVs  $\geq 95\%$  de la dosi de prescripció; 2) dosi màxima (Dmax) al PTV70  $\leq 107\%$ ; 3) Dmax a la medul·la espinal i al tronc cerebral  $<45$  Gy i 50 Gy, respectivament; volum de cervell que rebia 60 Gy  $<1$  cm<sup>3</sup>; i dosis mitjanes a la cavitat oral i a les glàndules paròtides  $\leq 35$  Gy i 25 Gy, respectivament. Es va normalitzar de manera que la dosi mitjana al PTV70 fos 70 Gy. Per l'avaluació de la distribució de dosi als PTVs, se'n van retallar aquelles parts que estaven a menys de 5 mm de la pell. Sovint es va superar el 107% de dosi màxima al PTV70 per la presència d'estructures d'alta densitat, fet que es va considerar acceptable per ser degut a l'ús de Dw. En cas necessari, es van arribar a compromisos entre la cobertura dels PTVs i les limitacions als OARs.
- Per pulmó, els plans també es van optimitzar sobre el TC estès fins a esdevenir clínicament acceptables, i normalitzant de manera que el 95% del PTV rebés la dosi prescrita en termes de AXB Dw, permetent dosis màximes de fins al 125% al seu interior. Com en cap i coll, es va prioritzar la cobertura del PTV o el límit d'algun OAR quan ambdues premisses eren incompatibles seguint el criteri clínic.

Entre 2012 i 2017 vam utilitzar diverses versions dels algorismes de càlcul. Pel nostre estudi, vam recalculer les dosis amb la versió 13.0.26 de AAA i AXB (Dw i Dm), mantenint el mateix nombre d'UM que en el pla original i amb una configuració de feix i MLC idèntica. La resolució de la retícula de càlcul es va establir en 2 mm, tal com recomana la literatura (22,49,53).

Un aspecte important del nostre estudi és que la versió 11 d'AXB va introduir un canvi notable respecte a la versió 10 pel que fa a la determinació dels tipus de teixits a partir de les imatges de TC (42,82). AXB necessita la secció macroscòpica de cada element de la retícula computacional. Eclipse proporciona a AXB una densitat màssica i un tipus de material a cada vòxel de la retícula de la imatge. A la versió 11 i posteriors, si la densitat de massa derivada de les HU es troba dins de l'interval de dos materials que s'utilitzen

en la conversió automàtica de TC a material, llavors s'assigna una mescla lineal d'aquests dos materials al vòxel, tal com es mostra a la Figura 10. És important assenyalar aquesta diferència perquè la versió d'AXB utilitzada en aquesta tesi podria assignar composicions diferents dels materials i, per tant, produir resultats diferents dels obtinguts anteriorment en estudis que utilitzaven la versió 10 (51,53–55,63,64,71,76,77,81).

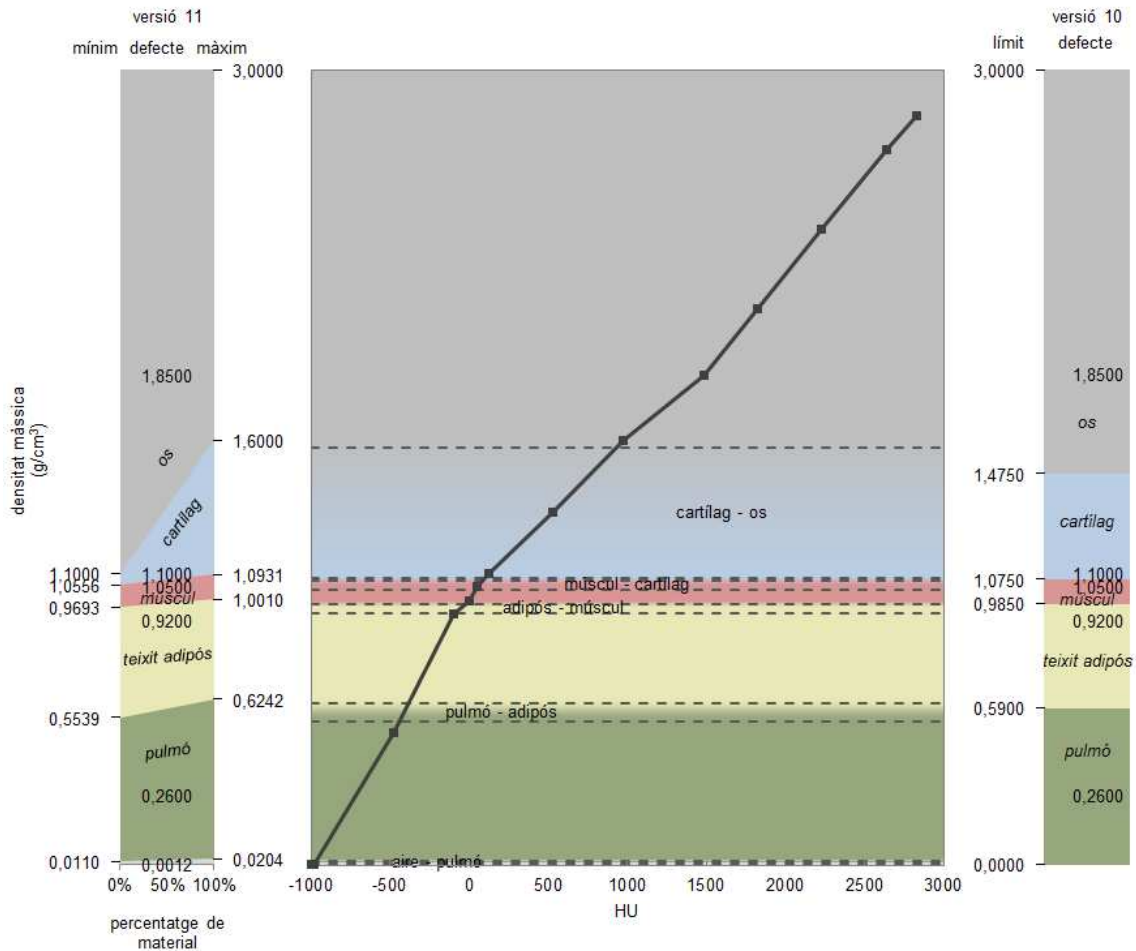


Figura 10: Assignació de materials a partir de HU en les versions 10 i 11 d'AXB. Corba de calibratge per defecte de HU a densitat i representació gràfica de les taules de conversió de densitat a material per les versions 10 i 11. Cada material es representa amb un color. A la versió 11, la regió superposada està representada per la línia ascendent que separa els dos materials i, per una densitat determinada, la composició resultant s'obté per la quantitat relativa de cada material a banda i banda de la línia. Cortesia de D. Jurado.

### Paràmetres dosi-volum

En el cas de cap i coll, vam obtenir els DVH d'Eclipse mitjançant la interfície de programació d'aplicacions que incorpora i els vam exportar a MATLAB (The Mathworks, Natick, MA, EUA) per obtenir els paràmetres desitjats, tant dels PTVs com dels OARs. Per pulmó, al ser el nombre de pacients menor, vam optar per l'extracció manual dels paràmetres directament dels DVH d'Eclipse.

L'informe 83 de la ICRU (12) proporciona les dades necessàries per harmonitzar la prescripció, el registre i la informació en IMRT, i per tant en VMAT. Les revisions *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC) (13) proporcionen resums centrats en la correlació entre els resultats clínics i els paràmetres dosi-volum per molts òrgans. Per aquests motius, aquests són els documents de referència que vam utilitzar per cap i coll. Per una banda vam comparar els paràmetres recomanats per l'ICRU 83: dosi absorbida gairebé mínima D98, D95, dosi absorbida mediana D50 i dosi absorbida gairebé màxima D2 a tots els PTVs, on Dx és la dosi que cobreix el x% del volum, i l'índex d'homogeneïtat o *homogeneity index* (HI):

$$HI = \frac{D2 - D98}{D50}$$

D'altra banda vam comparar els paràmetres recollits en les revisions QUANTEC i altres dades dosi-volum clínicament rellevants pels OARs: 1) Dmax a la medul·la espinal, tronc cerebral, cervell, còclees i mandíbula; 2) la dosi mitjana Dmitjana pel cervell i la laringe; i 3) Dmitjana a la cavitat oral i les glàndules paròtides. També vam obtenir D2 com a alternativa a Dmax en l'esperit de l'ICRU 83. Vam descartar els paràmetres del tipus Vx perquè haurien introduït biaixos en la comparació en aquells casos en què el volum cobert era del 100% per tots els algorismes i modes de reportar la dosi, fet que succeïa per diversos pacients.

Per SBRT de pulmó, vam obtenir els paràmetres dosi-volum recomanats per l'informe 91 de l'ICRU (49) i pels estudis de la RTOG (89,90), així com altres dades dosi-volum clínicament rellevants pels OARs. Vam recollir: Dmitjana, D98, D95, D50 i D2 pel PTV. També vam calcular el HI i l'índex de conformitat o *conformity index* (CI) i l'índex de gradient o *gradient index* (GI), tal com estan definits a l'ICRU 91:

$$CI = \frac{TV \times PIV}{TV_{PIV}^2}$$

$$GI = \frac{PIV_{half}}{PIV}$$

on TV és el volum blanc o target volume, PIV és el volum de la isodosi de prescripció o prescription isodose volume i  $PIV_{half}$  el volum de la isodosi corresponent a la meitat de la dosi de prescripció. Finalment, vam obtenir els següents paràmetres dosi-volum pels OARs: V5, V10, V20 i Dmitjana del pulmó ipsilateral, on Vx és el volum que rep com a mínim x Gy; V5 i Dmitjana del pulmó contralateral; D2 i Dmitjana del cor; D2 de la

medul·la espinal, l'esòfag, la tràquea i els bronquis proximals, les costelles i els grans vasos.

### ORN mandibular

Per la cohort de VMAT de cap i coll, vam revisar la història clínica electrònica completa a partir de l'episodi de radioteràpia per identificar aquells pacients que havien tingut ORN i el grau d'aquesta, utilitzant l'escala *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v4. Vam realitzar la recollida de dades a l'octubre de 2019. El seguiment mínim dels pacients de cap i coll per part de l'oncòleg radioteràpic a la nostra institució és de 5 anys, per tant tots els pacients es van seguir des de la radioteràpia fins la data de l'estudi. En cas de complicacions derivades de la radioteràpia, aquest seguiment s'estén fins a la seva resolució. A part del seguiment clínic, es va realitzar seguiment radiològic cada 3 mesos els dos primers anys i posteriorment cada 6 mesos fins als 5 anys. La prova radiològica va consistir en un TC, en el cas de tumoració de laringe, i d'imatge per ressonància magnètica (IRM), en el cas de tumoració d'orofaringe, cavitat oral, hipofaringe o càvum. En cas de sospita d'ORN, es va sol·licitar IRM de confirmació.

A part dels paràmetres dosi-volum del tractament finalment administrat, es van recollir altres factors potencialment predictius i dades d'interès descriptiu: sexe, edat, tabaquisme, alcoholisme, estadiatge, tipus de cèl·lules i localització del tumor primari, tractament sistèmic i resposta al tractament.

### Composició de les estructures

Per la cohort de SBRT de pulmó, vam considerar d'interès analitzar com depenien les diferències entre  $D_m$  i  $D_w$  de la composició de les estructures. Per fer-ho vam utilitzar el programari lliure de codi obert Python per determinar les composicions del PTV i dels OARs.

Vam partir de les imatges de TC dels pacients i dels fitxers d'estructures DICOM-RT exportats des del TPS com a entrades i vam imitar la caracterització que fa AXB del medi per cada vòxel. En concret, el programa converteix les imatges de TC en una matriu de densitats màssiques aplicant la mateixa corba de calibratge HU-densitat que utilitza el TPS. A continuació, comprova les estructures i, si s'havia realitzat una assignació manual per un volum determinat, assigna les característiques dels materials que pertocuen als vòxels de l'estructura. La matriu de densitats resultant s'emmagatzema com un fitxer DICOM-RT de dosi que es pot importar al TPS, obtenint histogrames densitat màssica-volum o *mass density volume histogram* (MVH) amb les eines integrades d'Eclipse per les estructures d'interès. L'últim pas consisteix en exportar aquests MVH per cada estructura i aplicar-los la relació densitat-material d'AXB v11 per obtenir la seva composició detallada.

### Anàlisi estadística de dades

Es van calcular els valors mitjans, la desviació estàndard (DE) i el rang (mínim-màxim) dels paràmetres dosi-volum per cada mostra. Es van utilitzar proves  $t$  bilaterals per

mostres aparellades per analitzar les diferències de valors mitjans entre AAA i AXB Dm, AAA i AXB Dw i AXB Dw i AXB Dm. Les diferències mitjanes i els intervals de confiança (IC) del 95% també es van obtenir mitjançant el programari *Statistical Package for Social Sciences*, versió 24 (IBM-SPSS, Chicago, IL) i es van representar en *forest plots*. Els valors de  $p < 0.05$  es van considerar estadísticament significatius.

La variabilitat entre pacients, reflectida en els intervals de confiança, ens indica si les diferències podrien ser clínicament rellevants en pacients individuals. Cal recordar que canvis d'un 5% en la dosi poden produir canvis de 10-20% la TCP, i canvis de fins a un 20-30% en la NTCP, si la dosi de prescripció cau en la regió més pronunciada de les corbes dosi-efecte (22). Vam establir el llindar per la detectabilitat clínica en un 5% de canvi en la dosi.

#### Anàlisi estadística de diferències en les variàncies per VMAT de cap i coll

Per determinar si es poden fer recomanacions universals per la prescripció del tractament en canviar de AAA a AXB, cal saber si aquestes diferències es mantenen constants en tots els pacients. Malgrat que l'IC ja proporciona informació en aquest sentit, per la cohort de cap i coll vam decidir utilitzar una prova de contrast d'hipòtesis sobre la variància. En concret, vam calcular la prova de dispersió de Pitman-Morgan bilateral mitjançant el programari R, versió 3.4.2 (R Core Team, 2017. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Àustria). La prova va determinar si les raons de les variàncies de cada distribució de paràmetres dosi-volum eren iguals a la unitat, comparant AAA i AXB Dm, AAA i AXB Dw i AXB Dw i AXB Dm. Els valors de  $p < 0.05$  es van considerar estadísticament significatius.

Segons la metodologia proposada, es poden identificar dos escenaris en canviar d'AAA a AXB (Dw o Dm) per ajudar a la presa de decisions en VMAT de cap i coll:

- a) La variabilitat entre pacients en un paràmetre dosi-volum no és significativa: el paràmetre de prescripció de dosi o la restricció es poden mantenir o ajustar mitjançant un factor de conversió simple en funció de la significació de la diferència sistemàtica entre els dos algorismes.
- b) La variabilitat entre pacients en un paràmetre dosi-volum és significativa: AXB no és una simple versió a escala de AAA en aquest cas. No es poden fer recomanacions simples.

Per visualitzar les distribucions dels paràmetres dosi-volum, vam representar les densitats de *kernel* per cada algorisme i les diferències individuals per pacient entre AAA i AXB Dm, AAA i AXB Dw i AXB Dw i AXB Dm per D50 del PTV70 i Dmax a la mandíbula com a exemples representatius. Un gràfic de densitat és una variació d'un histograma que utilitza un suavitzat mitjançant un *kernel* per representar els valors, aportant distribucions més suaus suavitzant el soroll. Un avantatge que tenen els gràfics de densitat respecte als histogrames és que són millors a l'hora de determinar la forma de la distribució, perquè no es veuen afectats pel nombre de classes utilitzades.

Anàlisi de la predicció de l'ORN mandibular en VMAT de cap i coll

Per analitzar el poder predictiu de AAA, AXB Dw i AXB Dm, vam realitzar diagrames de caixa i bigotis de la D2 del tractament finalment administrat pel grup de pacients que no van presentar ORN i pel grup de pacients que sí que la van desenvolupar, mitjançant Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

Anàlisi de composicions i del seu impacte en les diferències de dosi entre Dm i Dw per SBRT de pulmó

Pel que fa a la composició de les estructures, vam obtenir la mitjana, la DE i el rang de les proporcions dels diferents materials del PTV i dels OARS.

Per entendre les diferències entre AXB Dw i AXB Dm i la seva variabilitat entre pacients, vam proposar un mètode basat en la composició de les estructures. Les diferències de dosi entre AXB Dw i AXB Dm són únicament degudes al mode en que reporten les dosis dels vòxels. Un mètode senzill de convertir Dm a Dw per un feix de fotons de 6 MV clínic quan s'utilitza la versió 13 d'AXB és adoptar la proposta de Jurado-Bruggeman et al (96). Els autors introdueixen una nova quantitat de dosi anomenada dosi en medi tipus aigua. La dosi en medi tipus aigua,  $D_{w,m^*}$  es defineix com la dosi a un vòxel d'aigua envoltat per un medi tipus aigua ( $m^*$ ), però amb les mateixes característiques de transport de radiació que les del medi original. Utilitzant aquesta definició, es mantenen els avantatges de transportar la radiació en el medi (mateixa atenuació i dispersió), mentre que s'eliminen les diferències en la fluència de partícules i en l'espectre introduïdes pel medi del tipus no-aigua. Aquesta aproximació és similar a la proposada per Reynaert et al per convertir  $D_{m,m}$  a  $D_{w,w}$  en os (39). Les distribucions de  $D_{w,m^*}$  s'obtenen post-processant distribucions de  $D_{w,m}$  o  $D_{m,m}$  aplicant un factor de correcció (FC) a cada vòxel. Aquest FC depèn de la composició atòmica dels vòxels, de l'espectre del feix i del mode en que es reporta la dosi originalment. Jurado-Bruggeman et al utilitzen únicament distribucions de dosi calculades dins de l'algorisme pel feix d'interès per obtenir cada conjunt de FC. El procediment detallat i els valors dels FC estan publicats (96).

La Taula 1 mostra els valors dels FC pels teixits del cos humà per AXB. En el nostre cas, la raó d'aquests FC ens permeten passar de Dm a Dw. Per un vòxel únic que contingui un dels materials inclosos a la taula de conversió de TC a material per AXB ( $m_{AXB}$ ), la relació és la següent:

$$D_w = D_m \cdot \frac{FC_{m_{AXB},Dm}^{6MV}}{FC_{m_{AXB},Dw}^{6MV}}$$

Per un volum amb una dosi absorbida uniforme i una composició coneguda, cal considerar la contribució de cada material:



$$D_{w,vol} = D_{m,vol} \cdot \sum_{m_{AXB}} f_i \cdot \frac{FC_{m_{AXB},Dm}^{6MV}}{FC_{m_{AXB},Dw}^{6MV}}$$

On  $f_i$  és la fracció corresponent al material  $i$  en la composició del volum  $vol$ .

Material	$FC_{m_{AXB},Dm}^{6MV}$	$FC_{m_{AXB},Dw}^{6MV}$	$\frac{FC_{m_{AXB},Dm}^{6MV}}{FC_{m_{AXB},Dw}^{6MV}}$
Pulmó	1.007	1.005	1.002
Teixit adipós	1.004	1.024	0.980
Múscul	1.009	0.995	1.014
Cartílag	1.015	0.990	1.025
Os	1.043	0.907	1.150

Taula 1: FCs per Dm i Dw pels teixits del cos humà d'AXB i un feix de fotons de 6 MV clínic.

Vam predir els paràmetres dels DVH teòrics en Dw ( $D_{w,vol}^T$ ) a partir dels valors corresponents obtinguts amb AXB Dm utilitzant l'anterior equació pel PTV i per cada OAR. Vam calcular les diferències de dosi teòriques entre AXB Dm i AXB Dw de la següent manera:

$$\Delta D_{AXB_{Dw}-AXB_{Dm}}^T = \frac{D_{w,vol}^T - D_{m,vol}}{D_{m,vol}} \cdot 100$$



## Resultats

### VMAT de cap i coll

La Taula 2 resumeix la mitjana, la DE i el rang dels paràmetres dosi-volum dels PTVs i dels OARs dels 110 pacients pels algorismes AAA, AXB Dm i AXB Dw. També mostra la significació estadística de les diferències entre els valors mitjans i entre les variàncies de les mostres. La Figura 11 completa aquesta informació representant gràficament les diferències mitjanes amb IC del 95%.

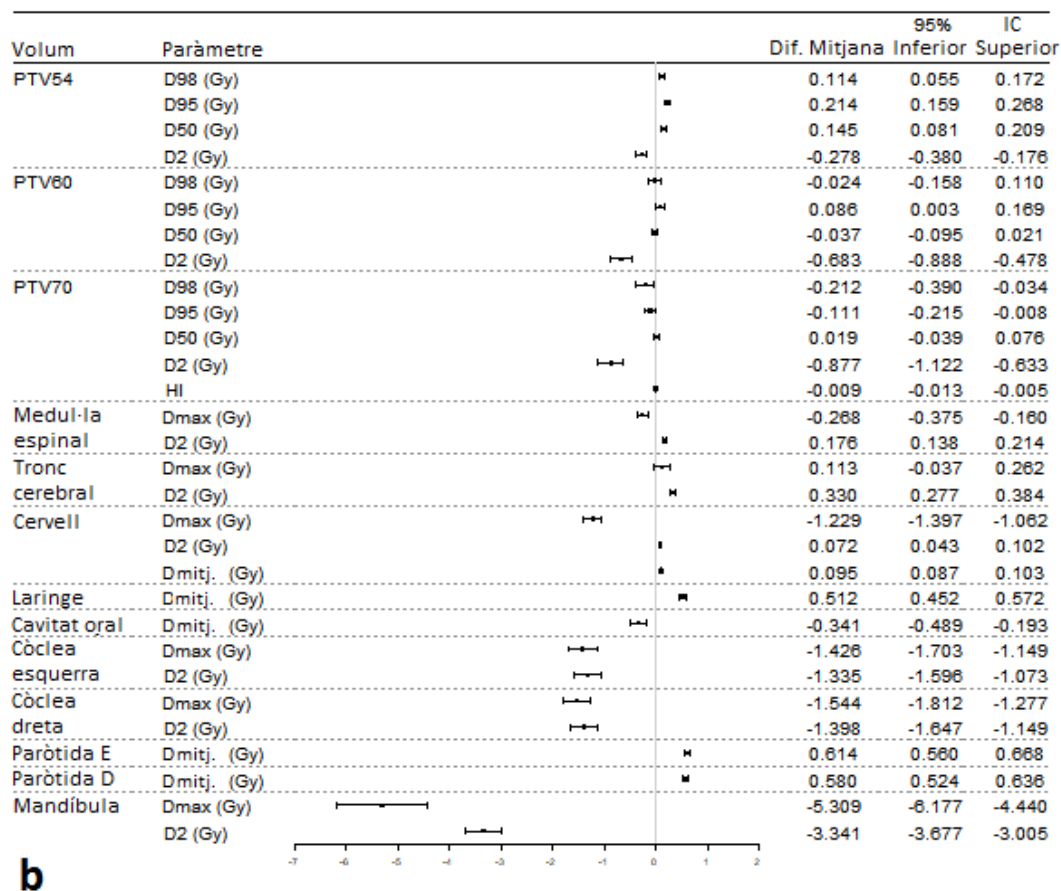
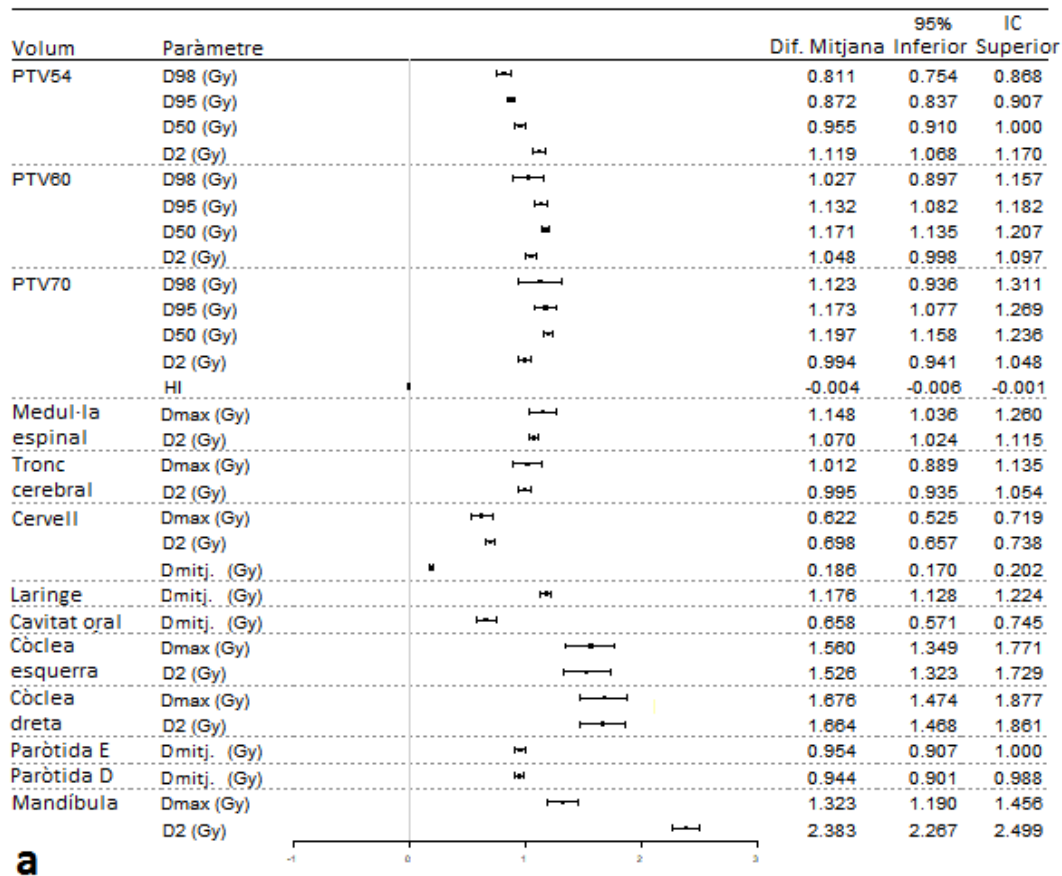
La Figura 12a mostra que les diferències en els valors mitjans de D50 del PTV70 són estadísticament diferents (prova  $t$ ) de 0, excepte per AAA-AXB Dw ( $p = 0.525$ ), fet que es reflecteix al gràfic com a fluctuacions de les diferències individuals al voltant de l'eix horitzontal. La Figura 12b complementa aquesta informació, mostrant la similitud de les variàncies identificada per la prova de Pitman-Morgan. La Figura 12c mostra que la raó de les variàncies de Dmax a la mandíbula és estadísticament diferent (prova de Pitman-Morgan) d'1, excepte per AAA-AXB Dm ( $p = 0.348$ ), fet que es reflecteix en una variabilitat petita entre pacients. La diferència en les variàncies es deu a l'eixamplament de la distribució per AXB Dw (Figura 12d).

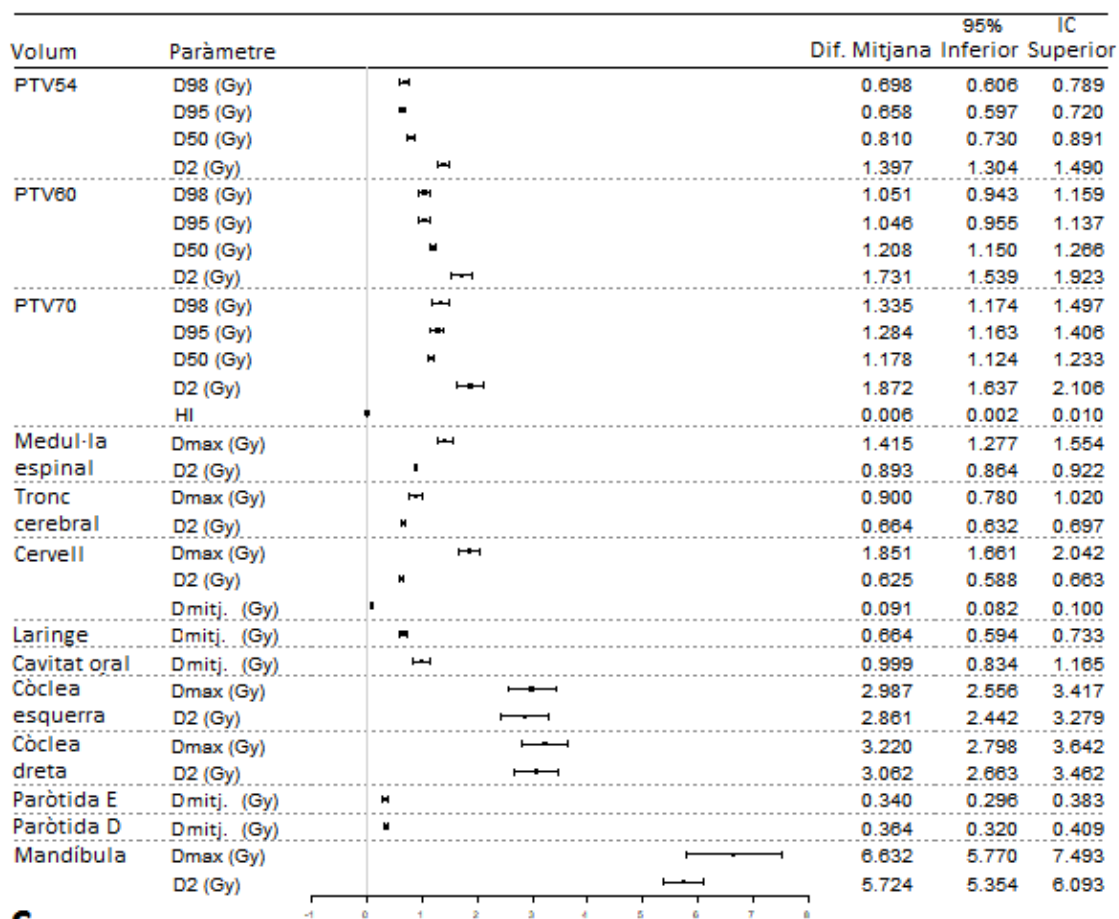
	AAA			AXB Dm			AXB Dw			AAA-AXB Dm		AAA-AXB Dw		AXB Dw-AXB Dm	
	Mitjana ± DE	Min	Max	Mitjana ± DE	Min	Max	Mitjana ± DE	Min	Max	p-valor *	p-valor †	p-valor *	p-valor †	p-valor *	p-valor †
<b>PTV54</b>															
D98 (Gy)	50.60 ± 1.12	44.66	52.51	49.79 ± 1.15	43.42	51.70	50.48 ± 1.20	44.19	52.71	<0.001	0.383	<0.001	0.006	<0.001	0.229
D95 (Gy)	51.82 ± 0.95	48.38	55.82	50.95 ± 0.95	47.32	55.15	51.61 ± 1.04	47.93	56.55	<0.001	0.925	<0.001	0.001	<0.001	0.004
D50 (Gy)	57.25 ± 3.18	53.72	69.90	56.30 ± 3.08	52.69	68.78	57.11 ± 3.34	52.99	70.14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
D2 (Gy)	72.02 ± 0.74	69.84	74.43	70.90 ± 0.77	68.61	73.30	72.29 ± 0.94	69.67	75.19	<0.001	0.229	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<b>PTV60</b>															
D98 (Gy)	57.97 ± 1.46	52.36	60.90	56.94 ± 1.30	52.80	60.05	58.00 ± 1.36	53.94	61.25	<0.001	0.013	0.727	0.127	<0.001	0.293
D95 (Gy)	59.48 ± 1.37	55.86	64.04	58.35 ± 1.40	55.40	63.95	59.40 ± 1.52	56.22	65.12	<0.001	0.245	0.043	<0.001	<0.001	0.007
D50 (Gy)	68.01 ± 2.00	61.49	70.70	66.84 ± 1.97	60.31	69.58	68.05 ± 2.03	61.46	70.64	<0.001	0.068	0.205	0.259	<0.001	0.024
D2 (Gy)	72.58 ± 0.69	71.01	75.18	71.53 ± 0.69	70.06	73.99	73.26 ± 1.28	71.58	79.45	<0.001	0.757	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<b>PTV70</b>															
D98 (Gy)	65.42 ± 2.56	50.00	68.13	64.30 ± 2.06	51.40	66.90	65.63 ± 2.11	52.41	68.47	<0.001	<0.001	0.020	<0.001	<0.001	0.514
D95 (Gy)	66.67 ± 1.24	59.90	68.71	65.49 ± 1.13	59.15	67.50	66.78 ± 1.05	60.83	68.86	<0.001	0.016	0.036	<0.001	<0.001	0.210
D50 (Gy)	70.17 ± 0.49	68.88	71.48	68.97 ± 0.48	67.76	70.22	70.15 ± 0.52	69.27	71.84	<0.001	0.770	0.525	0.320	<0.001	0.208
D2 (Gy)	72.77 ± 0.70	71.48	75.85	71.78 ± 0.68	70.55	74.61	73.65 ± 1.45	71.79	81.60	<0.001	0.406	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
HI	0.10 ± 0.04	0.05	0.33	0.11 ± 0.03	0.06	0.29	0.11 ± 0.04	0.07	0.34	0.006	<0.001	<0.001	0.849	0.005	0.004
<b>Medul·la espinal</b>															
Dmax (Gy)	47.69 ± 2.34	38.75	53.20	46.54 ± 2.21	38.40	51.93	47.96 ± 2.22	39.45	53.20	<0.001	0.021	<0.001	0.028	<0.001	0.875
D2 (Gy)	43.65 ± 2.24	36.12	49.12	42.58 ± 2.11	35.69	47.70	43.47 ± 2.17	36.37	48.68	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Tronc cerebral</b>															
Dmax (Gy)	44.95 ± 6.75	5.40	53.05	43.94 ± 6.53	4.90	51.75	44.84 ± 6.72	5.00	53.49	<0.001	<0.001	0.138	0.684	<0.001	<0.001
D2 (Gy)	41.31 ± 7.10	5.17	49.75	40.32 ± 6.91	4.60	48.33	40.98 ± 7.03	4.68	49.02	<0.001	<0.001	<0.001	0.011	<0.001	<0.001
<b>Cervell</b>															
Dmax (Gy)	52.87 ± 10.36	21.85	74.05	52.24 ± 10.32	21.40	73.80	54.10 ± 10.83	22.25	76.40	<0.001	0.388	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

D2 (Gy)	33.26 ± 10.59	6.39	64.63	32.57 ± 10.43	6.05	64.00	33.19 ± 10.62	6.15	65.08	<0.001	<0.001	<0.001	0.063	<0.001	<0.001
Dmitjana (Gy)	5.15 ± 2.76	1.07	17.10	4.96 ± 2.68	1.01	16.65	5.05 ± 2.73	1.03	16.94	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Laringe</b>															
Dmitjana (Gy)	50.45 ± 15.23	0.98	72.01	49.27 ± 15.16	0.74	70.43	49.93 ± 15.41	0.74	71.99	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Cavitat oral</b>															
Dmitjana (Gy)	37.17 ± 12.13	4.12	70.31	36.51 ± 12.13	4.04	69.08	37.51 ± 12.33	4.15	70.35	<0.001	0.910	<0.001	0.006	<0.001	0.017
<b>Còclea esquerra</b>															
Dmax (Gy)	24.44 ± 16.95	1.95	71.00	22.88 ± 16.04	1.75	67.35	25.87 ± 18.22	1.90	77.30	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
D2 (Gy)	23.14 ± 16.25	1.02	70.57	21.61 ± 15.32	0.53	66.87	24.47 ± 17.49	0.74	76.56	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Còclea dreta</b>															
Dmax (Gy)	25.15 ± 16.31	1.80	66.45	23.47 ± 15.41	1.65	63.00	26.69 ± 17.56	1.75	72.45	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
D2 (Gy)	23.82 ± 15.64	0.49	66.15	22.16 ± 14.83	0.25	62.67	25.22 ± 16.83	0.23	71.87	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Paròtida esquerra</b>															
Dmitjana (Gy)	26.44 ± 8.71	16.16	70.03	25.49 ± 8.61	16.03	68.29	25.83 ± 8.78	16.19	69.56	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	<0.001	<0.001
<b>Paròtida dreta</b>															
Dmitjana (Gy)	28.16 ± 10.03	9.44	64.75	27.22 ± 10.01	9.24	63.25	27.58 ± 10.13	9.36	64.39	<0.001	0.367	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Mandíbula</b>															
Dmax (Gy)	67.30 ± 7.65	47.10	76.00	65.98 ± 7.60	46.00	75.60	72.61 ± 10.53	49.05	100.08	<0.001	0.529	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
D2 (Gy)	62.61 ± 9.20	39.40	74.18	60.23 ± 9.00	33.70	71.25	65.95 ± 10.24	36.80	82.70	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

\* : tendència central; † : dispersió

*Taula 2: Estadístiques descriptives dels paràmetres dosi-volum dels PTVs i dels OARs per VMAT de cap i coll i significació estadística de les diferències de la tendència central i la dispersió en tota la mostra.*





**C**

Figura 11: Forest plots per VMAT de cap i coll. Diferències mitjanes i IC del 95% dels paràmetres dosi-volum dels PTVs i dels OARs per tota la mostra per (a) AAA-AXB Dm, (b) AAA-AXB Dw i (c) AXB Dw-AXB Dm. Elaboració pròpia.

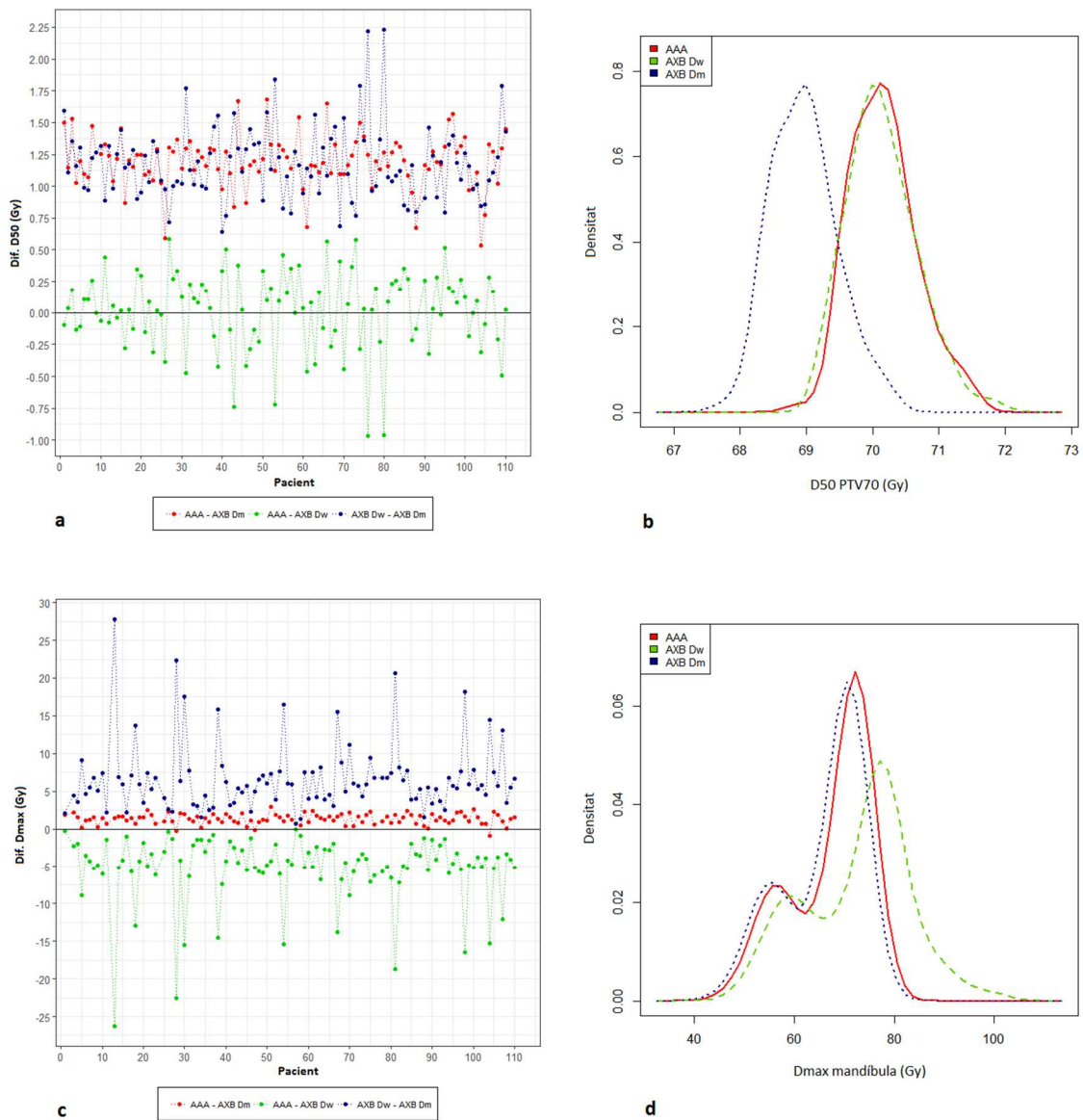


Figura 12: Diferències individuals per pacient i gràfics de densitat de kernel per VMAT de cap i coll. (a) Diferències individuals per pacient de la D50 del PTV70, (b) Gràfic de densitat de kernel de la D50 del PTV70, (c) Diferències individuals per pacient de la Dmax de la mandíbula i (d) Gràfic de densitat de kernel de la Dmax de la mandíbula. Elaboració pròpia.

### AAA vs. AXB Dm

La Figura 11a mostra que AAA va sobreestimar estadísticament tots els paràmetres dosi-volum en comparació amb AXB Dm.

Pel que fa als PTV, l'augment de la dosi calculat per AAA va ser similar per tots els paràmetres dosi-volum, amb una mitjana d'1.05 Gy (1.7%). El HI del PTV70 predit per AAA va ser un 4% inferior al HI obtingut amb AXB Dm. La dispersió entre pacients no va ser significativa (Taula 2), excepte per la cobertura, representada per la D98 del PTV60 i PTV70, per la D95 del PTV70, per la dosi mediana D50 al PTV54 i per la HI.



La diferència absoluta més gran entre els dos algorismes pels OARs va ser per la D2 de la mandíbula (2.38 Gy, 4.0%). Les diferències percentuals més grans es van trobar pels paràmetres de les còclees, anant des del 6.8% (1.56 Gy) per la Dmax de la còclea esquerra fins al 7.5% (1.66 Gy) per la D2 de la còclea dreta. Hi va haver una variabilitat significativa entre pacients en la majoria dels casos, excepte per la Dmax del cervell i la mandíbula i la Dmax de la cavitat oral i la paròtida dreta.

#### AAA vs. AXB Dw

Com mostra la Figura 11b, no es va observar cap tendència sistemàtica en les diferències entre els dos algorismes.

Els valors pel PTVs obtinguts per ambdós algorismes van ser similars, essent la diferència més gran en la D2 del PTV70 (-0.88 Gy, -1.2%). La HI calculada per AAA va ser un 8% inferior a la HI d'AXB. Les diferències entre la D98 i la D50 del PTV60 i la D50 del PTV70 no van ser significatives. La variabilitat entre pacients va ser significativa, excepte per la D98 i la D50 del PTV60, la D50 del PTV70 i la HI.

Les diferències més grans entre els algorismes AAA i AXB Dw pels OARs van ser per la mandíbula i les còclees, de manera similar a la comparació descrita a l'apartat anterior per AXB Dm. Concretament, la Dmax a la mandíbula i la Dmax a la còclea dreta predites per AAA eren 5.31 Gy (7.3%) i 1.54 Gy (5.8%) inferiors als previstos per AXB Dw. Per la resta d'òrgans i paràmetres, les diferències van ser inferiors a 1.23 Gy o al 2.4%. Totes les diferències van ser estadísticament significatives, excepte la Dmax del tronc cerebral. La variabilitat entre els pacients també va ser significativa, excepte per la Dmax del tronc cerebral i la D2 del cervell.

#### AXB Dw vs. AXB Dm

Tots els paràmetres dosi-volum van ser significativament més alts (Figura 11c) per AXB Dw en comparació amb AXB Dm.

Pels PTVs, l'augment de la dosi utilitzant AXB Dw va ser similar per tots els paràmetres dosi-volum, amb una mitjana d'1.19 Gy (1.9%). La HI del PTV70 reportada en medi va ser un 5.5% inferior que en aigua. La variabilitat entre pacients va ser significativa, excepte la D95 i la D50 del PTV70 i la D98 de tots els PTVs.

Com en les comparacions anteriors, les diferències més grans pels OAR es van trobar per les còclees i la mandíbula. Tant la D2 com la Dmax per les còclees i la mandíbula calculades amb AXB Dw van ser, respectivament, aproximadament 3 Gy (13% -14%) i 6 Gy (9% -10%) superiors a les obtingudes amb AXB Dm. Les diferències per la resta de OARS van ser menors, essent la més notable la Dmax cerebral (1.86 Gy, 3.6%). La dispersió va ser significativament diferent entre els dos modes de reportar la dosi, excepte per la Dmax de la medulla espinal.

La Taula 3 resumeix la classificació dels paràmetres dosi-volum segons la significació de les dues proves estadístiques en canviar de AAA a AXB. Les files superiors corresponen a l'escenari a) mentre que les files inferiors corresponen a l'escenari b).

AAA-AXB Dm		Diferències sistemàtiques dels paràmetres dosi-volum	
		No significatives	Significatives
Variabilitat entre pacients dels paràmetres dosi-volum	No significatives	-	PTV54: D98, D95, D2 PTV60: D95, D50, D2 PTV70: D50, D2 Cervell: Dmax Cavitat oral: Dmitjana Paròtida dreta: Dmitjana Mandíbula: Dmax
	Significatives	-	PTV54: D50 PTV60: D98 PTV70: D98, D95, HI Medul·la espinal: Dmax, D2 Tronc cerebral: Dmax, D2 Cervell: D2, Dmitjana Laringe: Dmitjana Còclea esquerra: Dmax, Dmitjana Còclea dreta: Dmax, Dmitjana Paròtida esquerra: Dmitjana Mandíbula: D2

**a**

AAA-AXB Dw		Diferències sistemàtiques dels paràmetres dosi-volum	
		No significatives	Significatives
Variabilitat entre pacients dels paràmetres dosi-volum	No significatives	PTV60: D98, D50 PTV70: D50 Tronc cerebral: Dmax	Cervell: D2 PTV70: HI
	Significatives	-	PTV54: D98, D95, D50, D2 PTV60: D95, D2 PTV70: D98, D95, D2 Medul·la espinal: Dmax, D2 Tronc cerebral: D2 Cervell: Dmax, Dmitjana Laringe: Dmitjana Cavitat oral: Dmitjana Còclea esquerra: Dmax, Dmitjana Còclea dreta: Dmax, Dmitjana Paròtida esquerra: Dmitjana Paròtida dreta: Dmitjana Mandíbula: Dmax, D2

**b**

*Taula 3: Classificació dels paràmetres dosi-volum per VMAT de cap i coll segons la significació de les proves estadístiques en canviar de AAA a (a) AXB Dm i (b) AXB Dw.*

Finalment, en les tres comparacions, les diferències mitjanes dels paràmetres de dosi representades a la Figura 11 són inferiors al 5% de les dosis mitjanes reportades a la Taula 2, és a dir, per sota del llindar de detectabilitat clínica, excepte per les còclees i per la mandíbula.

## ORN mandibular

Es va obtenir ORN de grau 1 (asimptomàtica) en 3 pacients. La Figura 13 mostra que la D2 mitjana va ser entre el 16.3% i el 18.8% més alta per aquest grup de pacients, tot i que les diferències no van ser estadísticament significatives, i que la ORN es va produir per sobre de 77, 69 i 72 Gy per AXB Dw, AXB Dm i AAA respectivament. AXB Dw semblava tenir un poder predictiu lleugerament superior en comparació amb AXB Dm i AAA, ja que la diferència percentual amb el grup de pacients que no van presentar ORN va ser més gran que per AXB Dm i AAA, i perquè la D2 de la mandíbula calculada per AXB Dw es podia distingir clarament de la dosi de prescripció.

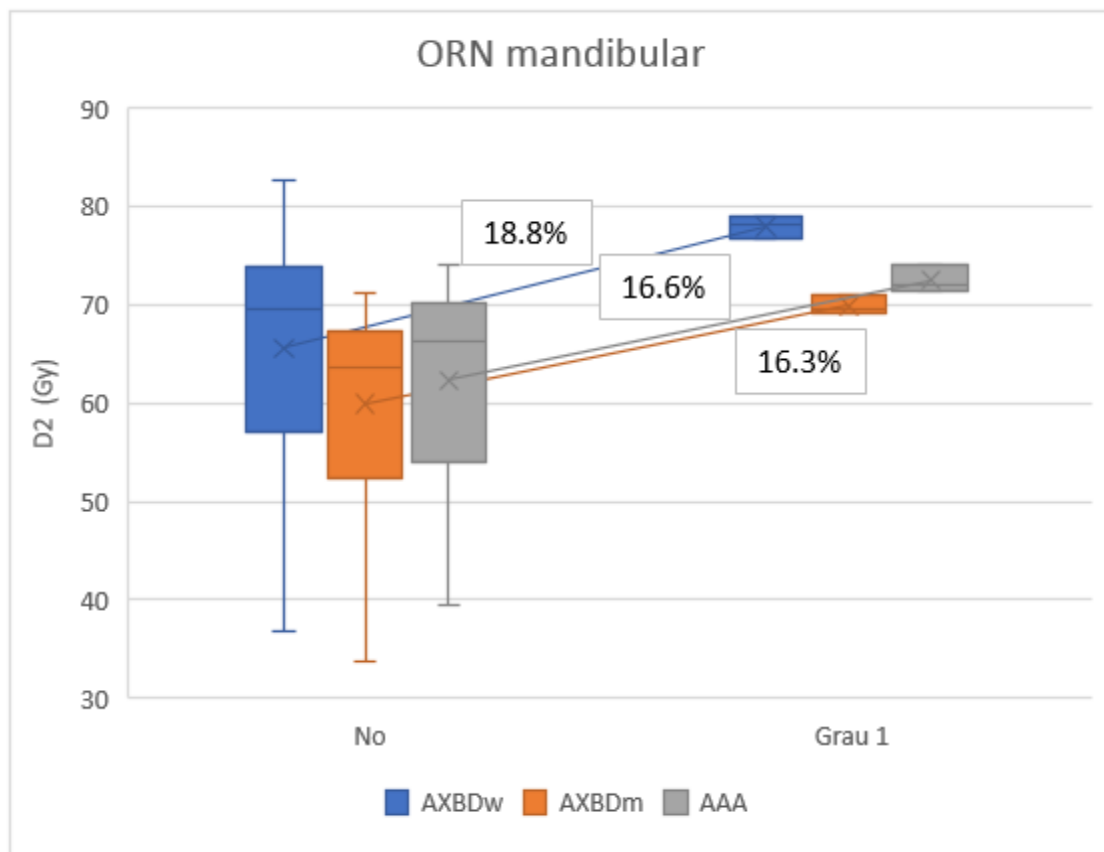


Figura 13: Correspondència entre l'ORN i la D2 mandibular. Diagrames de caixa i bigotis de la D2 del tractament finalment administrat pel grup de pacients que no van presentar ORN i pel grup de pacients que sí que la van desenvolupar per AXB Dw, AXB Dm i AAA. Elaboració pròpia.

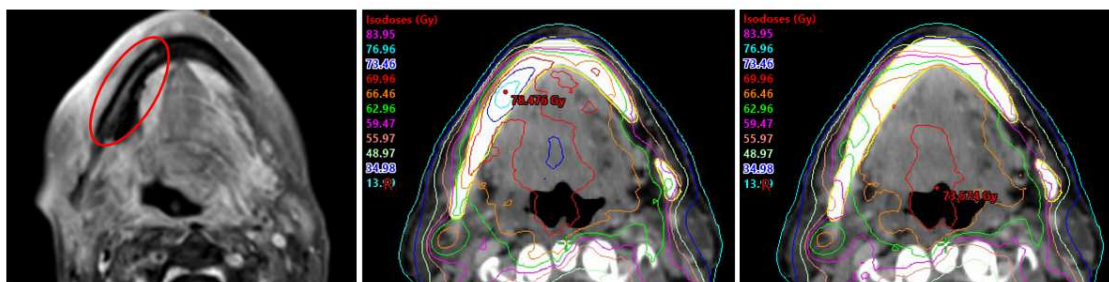
La Figura 14 mostra que la localització de les tres ORN, identificades sobre la IRM de confirmació, es corresponia amb les zones amb nivells de dosi més elevats en el cas d'AXB Dw, mentre que aquest fet no era tant evident en el cas d'AXB Dm.

ORN identificada sobre imatge de RM

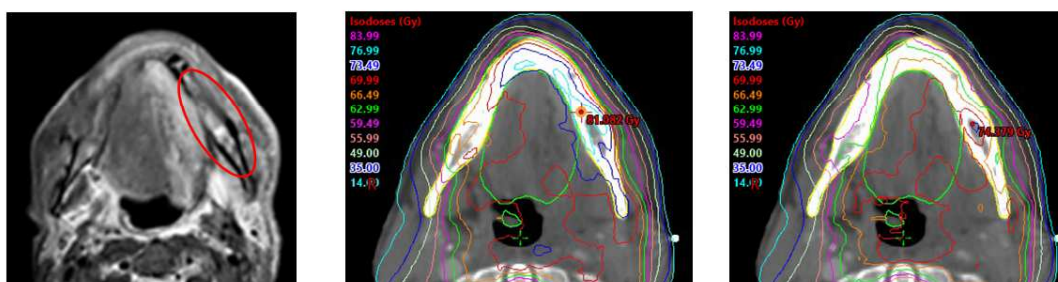
Distribució de dosi en AXB Dw

Distribució de dosi en AXB Dm

Pacient 1



Pacient 2



Pacient 3

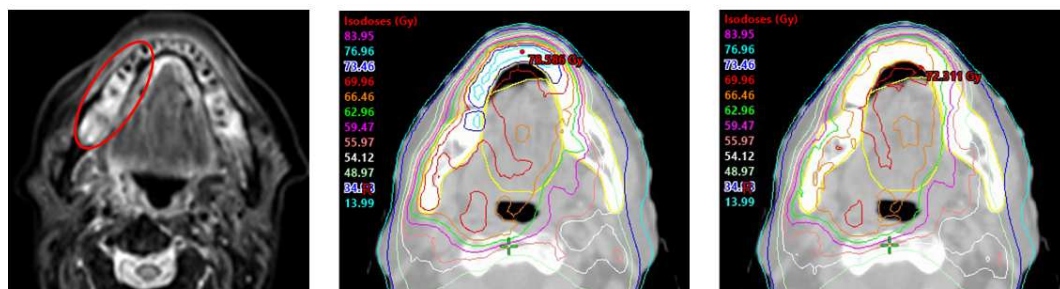


Figura 14: Identificació de les tres ORN observades sobre IRM de confirmació i distribució de dosi absorbida absoluta sobre el TC de planificació en AXB Dw i AXB Dm. El posicionament i l'anatomia del pacient varien entre ambdues exploracions. S'han escollit els talls axials que millor es corresponien. Elaboració pròpia.

### SBRT de pulmó

La Taula 4 presenta la mitjana, la DE i el rang dels paràmetres dosi-volum del PTV i dels OARs per AAA, AXB Dm i AXB Dw, amb els valors  $p$  corresponents. La Figura 15 proporciona una representació gràfica de les diferències mitjanes entre els algorismes amb IC del 95%. La Taula 5 mostra la mitjana, la DE i el rang de les proporcions dels diferents materials que componen el PTV i els OARs.

	AAA			AXB Dm			AXB Dw			AAA-AXB Dm	AAA-AXB Dw	AXB Dw-AXB Dm
	Mitjana ± DE	Min	Max	Mitjana ± DE	Min	Max	Mitjana ± DE	Min	Max	p-valor	p-valor	p-valor
<b>PTV</b>												
Dmitjana (Gy)	65.8 ± 1.9	61.8	70.4	66.4 ± 1.9	62.3	70.3	66.4 ± 1.9	62.2	70.3	<0.001	<0.001	0.954
D98 (Gy)	58.3 ± 1.3	56.2	61.9	58.3 ± 1.0	56.4	62.1	58.4 ± 1.0	56.7	62.1	0.710	0.636	0.312
D95 (Gy)	59.8 ± 1.1	57.8	63.1	60.2 ± 0.8	58.5	63.5	60.2 ± 0.8	58.5	63.5	0.030	0.025	0.814
D50 (Gy)	66.1 ± 2.0	61.9	70.8	66.9 ± 2.1	62.4	71.8	66.9 ± 2.0	62.5	71.0	<0.001	<0.001	0.900
D2 (Gy)	71.4 ± 3.3	64.2	78.7	71.8 ± 3.4	65.0	79.6	71.9 ± 3.7	64.3	83.4	0.026	0.002	0.481
HI	0.20 ± 0.05	0.08	0.30	0.20 ± 0.05	0.10	0.31	0.20 ± 0.05	0.09	0.36	0.600	0.349	0.558
CI	1.35 ± 0.11	1.20	1.74	1.36 ± 0.13	1.20	1.80	1.37 ± 0.13	1.20	1.77	0.006	<0.001	0.129
GI	3.93 ± 0.88	2.80	7.74	3.78 ± 0.76	2.80	7.07	3.79 ± 0.78	2.78	7.15	<0.001	0.001	0.111
<b>Pulmó ipsilateral</b>												
V5 (%)	39.7 ± 11.5	17.1	65.6	39.6 ± 11.4	17.4	63.7	39.7 ± 11.4	17.4	63.8	0.381	0.579	<0.001
V10 (%)	28.6 ± 10.3	8.9	48.3	28.6 ± 10.2	8.9	48.1	28.6 ± 10.2	8.9	48.1	0.552	0.585	0.783
V20 (%)	15.5 ± 8.0	3.1	33.4	15.5 ± 7.9	3.1	33.7	15.5 ± 8.0	3.1	33.7	0.897	0.920	0.725
Dmitjana (Gy)	9.4 ± 3.6	3.3	17.3	9.4 ± 3.6	3.3	17.3	9.4 ± 3.6	3.3	17.3	0.077	0.081	0.946
<b>Pulmó contralateral</b>												
V5 (%)	10.1 ± 7.1	0.0	30.8	10.4 ± 7.2	0.0	30.7	10.4 ± 7.2	0.0	30.7	0.001	0.001	<0.001
Dmitjana (Gy)	1.7 ± 1.0	0.2	5.2	1.7 ± 1.0	0.2	5.2	1.7 ± 1.0	0.2	5.2	0.307	0.412	0.001
<b>Cor</b>												
D2 (Gy)	7.4 ± 6.7	0.1	25.4	7.4 ± 6.7	0.1	25.3	7.4 ± 6.8	0.1	25.6	<0.001	0.979	<0.001

Dmitjana (Gy)	1.9 ± 2.4	0.0	11.5	1.9 ± 2.4	0.1	11.3	1.9 ± 2.4	0.1	11.5	0.129	0.327	<0.001
<b>Medul·la espinal</b>												
D2 (Gy)	11.5 ± 6.9	0.5	25.4	11.2 ± 6.7	0.5	24.6	11.3 ± 6.8	0.5	25.0	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Esòfag</b>												
D2 (Gy)	13.3 ± 7.6	0.2	29.4	13.1 ± 7.5	0.2	29.2	13.2 ± 7.6	0.2	29.5	<0.001	0.033	<0.001
<b>Tràquea i bronquis proximals</b>												
D2 (Gy)	13.8 ± 10.8	0.2	50.4	13.7 ± 10.6	0.3	50.3	13.6 ± 10.6	0.3	50.1	0.001	<0.001	0.135
<b>Costelles</b>												
D2 (Gy)	53.2 ± 17.3	19.8	75.3	52.3 ± 16.9	19.3	73.3	54.0 ± 17.6	20.1	78.2	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Grans vasos</b>												
D2 (Gy)	19.5 ± 13.1	0.2	59.7	19.2 ± 12.9	0.3	58.8	19.5 ± 13.1	0.3	59.9	<0.001	0.022	<0.001

*Taula 4: Estadístiques descriptives dels paràmetres dosi-volum dels PTVs i dels OARs per SBRT de pulmó i significació estadística de les diferències de la tendència central en tota la mostra.*

	Aire (%)			Pulmó (%)			Adipós (%)			Múscul (%)			Cartílag (%)			Os (%)		
	Mitjana ± DE	Min	Max	Mitjana ± DE	Min	Max	Mitjana ± DE	Min	Max	Mitjana ± DE	Min	Max	Mitjana ± DE	Min	Max	Mitjana ± DE	Min	Max
PTV	0.0±0.0	0.0	0.2	66.7±22.4	10.9	99.2	18.3±10.1	0.8	40.9	12.0±11.9	0.0	45.1	2.6±3.6	0.0	16.4	0.5±1.1	0.0	7.0
Pulmó ipsilateral	0.1±0.2	0.0	0.7	94.4±2.9	83.3	97.3	5.5±2.9	2.7	16.7	0.0±0.0	0.0	0.0	0.0±0.0	0.0	0.0	0.0±0.0	0.0	0.0
Pulmó contralateral	0.1±0.2	0.0	1.3	94.7±2.6	85.4	98.5	5.2±2.6	1.3	14.6	0.0±0.0	0.0	0.1	0.0±0.0	0.0	0.0	0.0±0.0	0.0	0.0
Cor	0.0±0.0	0.0	0.0	0.1±0.2	0.0	1.3	8.2±5.9	0.9	20.7	84.0±6.0	70.3	94.8	7.7±3.3	3.1	20.9	0.0±0.2	0.0	0.9
Medul·la espinal	0.0±0.0	0.0	0.0	0.0±0.0	0.0	0.0	0.7±0.7	0.0	3.7	86.1±7.3	64.7	98.8	13.1±7.1	1.1	34.2	0.1±0.1	0.0	0.4
Esòfag	0.0±0.0	0.0	0.0	2.9±4.3	0.0	24.9	22.1±9.9	5.8	51.1	71.6±13.4	32.5	92.2	3.1±3.4	0.5	23.5	0.3±2.3	0.0	16.7
Tràquea i bronquis proximals	1.2±7.1	0.0	51.1	70.8±11.6	42.0	89.3	25.0±8.9	0.0	48.8	2.7±4.0	0.0	15.3	0.3±0.6	0.0	2.8	0.0±0.1	0.0	0.4
Costelles	0.0±0.0	0.0	0.0	0.3±0.6	0.0	2.6	5.5±3.5	0.0	12.6	19.7±10.3	0.2	49.4	64.7±8.8	42.1	83.5	9.8±6.4	0.8	25.5
Grans vasos	0.0±0.0	0.0	0.0	0.1±0.2	0.0	0.8	8.2±4.3	1.3	22.5	84.6±4.9	67.1	93.4	6.9±2.5	2.8	12.4	0.2±0.3	0.0	1.7

Taula 5: Estadístiques descriptives de les proporcions dels diferents materials que componen el PTV i els OARs per SBRT de pulmó.



#### AAA vs. AXB Dm

La Figura 15a mostra que AAA va subestimar significativament la D<sub>mitjana</sub>, la D<sub>95</sub>, la D<sub>50</sub> i la D<sub>2</sub> del PTV en comparació amb AXB Dm, amb diferències que van des de -0.31 Gy (-0.5%) per D<sub>95</sub> fins a -0.74 Gy (-1.1%) per D<sub>50</sub>. La variabilitat entre pacients es reflecteix en un 95% d'IC que oscil·la entre aproximadament  $\pm 0.2$  Gy i  $\pm 0.3$  Gy. AAA va predir un CI lleugerament inferior ( $-0.02 \pm 0.01$ ; -1.5%) i un GI considerablement superior ( $0.15 \pm 0.08$ ; 4%).

L'única diferència significativa en els pulmons es va observar pel V<sub>5</sub> del pulmó contralateral, que va ser  $0.30 \pm 0.16\%$  inferior amb AAA.

Per les costelles, la D<sub>2</sub> calculada per AAA va ser superior a  $0.91 \pm 0.21$  Gy (1.7%). AAA va produir petits augments significatius de dosi en D<sub>2</sub> als OAR restants. Cap altra diferència en aquesta comparació va assolir la significació estadística.

#### AAA vs. AXB Dw

Els resultats que es mostren a la Figura 15b són molt similars als de la 14a, excepte a les costelles, on AAA va predir una D<sub>2</sub> 1.6% inferior ( $-0.87 \pm 0.22$  Gy).

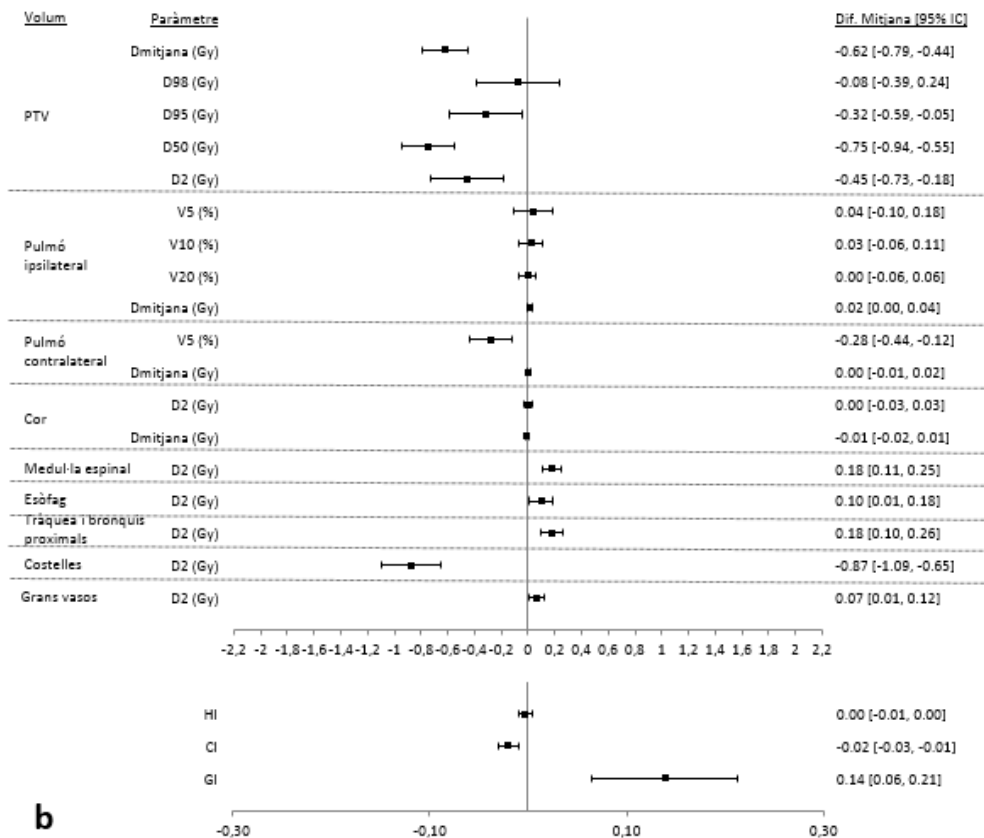
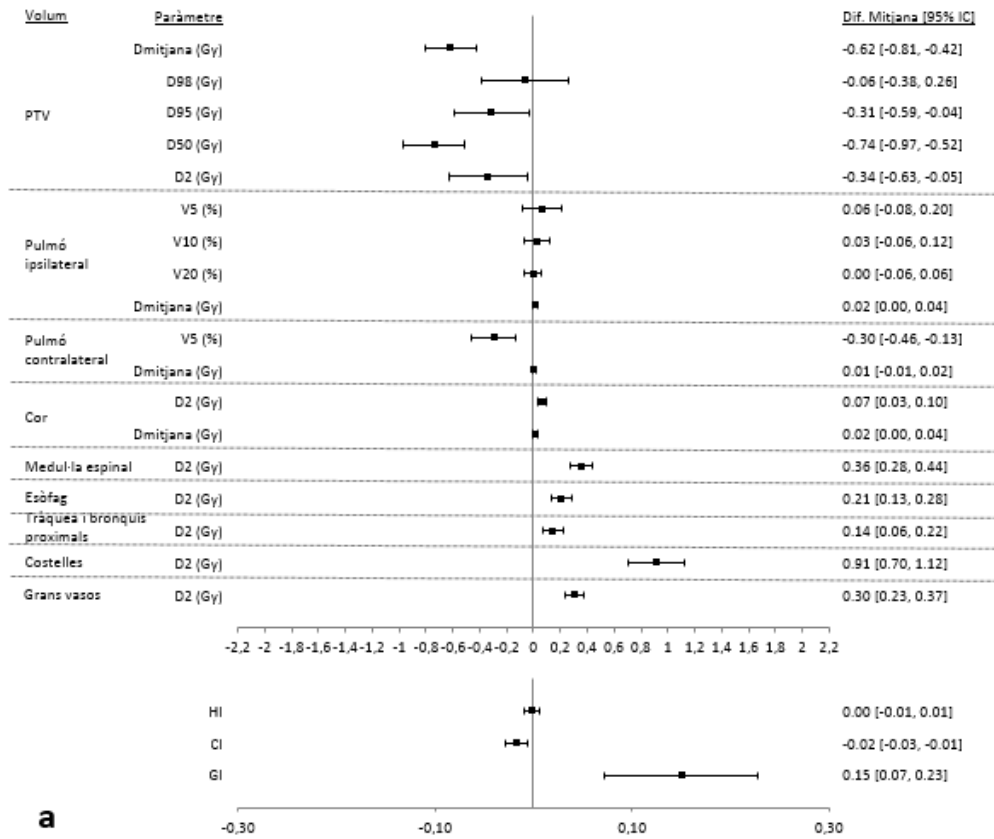
#### AXB Dw vs. AXB Dm

Com es mostra a la Figura 15c, no es van obtenir diferències significatives en cap paràmetre dosi-volum del PTV i la variabilitat entre pacients va ser mínima en tots els paràmetres excepte en D<sub>2</sub> ( $\pm 0.31$  Gy).

Totes les diferències significatives i no significatives en els pulmons són negligibles, així com els seus IC del 95%.

Es va obtenir un augment significatiu de  $1.78 \pm 0.30$  Gy (3.4%) en la D<sub>2</sub> de les costelles. AXB Dw va calcular petits augments de dosi significatius a la resta de OARs, amb una baixa variabilitat entre pacients.

En les tres comparacions, les diferències més grans representades pels IC del 95% que es mostren a la Figura 15 són inferiors al 4% de les dosis mitjanes reportades a la Taula 4, és a dir, per sota del llindar del 5% de detectabilitat clínica.



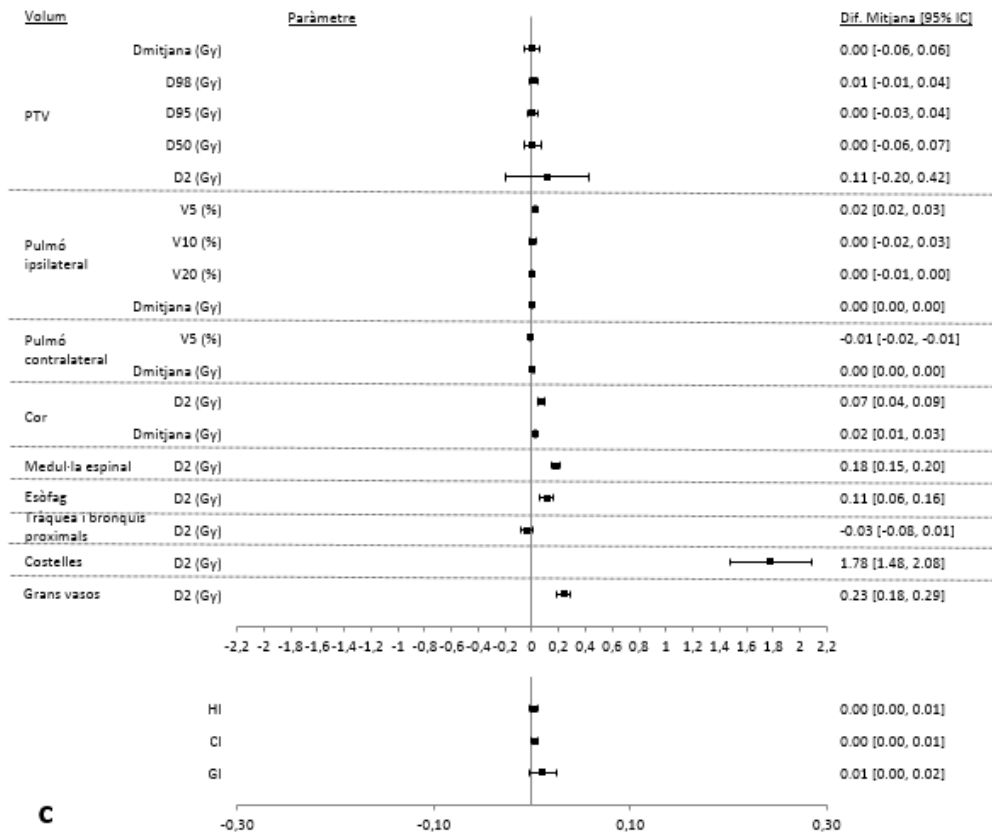


Figura 15: Forest plots per SBRT de pulmó. Diferències mitjanes i IC del 95% dels paràmetres dosi-volum dels PTVs i dels OARs per tota la mostra per (a) AAA-AXB Dm, (b) AAA-AXB Dw i (c) AXB Dw-AXB Dm. Elaboració pròpia.

Diferències de dosi relacionades amb la composició entre Dm i Dw

La Taula 6 mostra les diferències teòriques de dosi en canviar de AXB Dm a AXB Dw per un feix de fotons clínic de 6 MV, utilitzant les composicions de la Taula 5 i els FC de la Taula 1, i assumint una dosi absorbida uniforme en els volums.

Les diferències de Dx obtingudes clínicament a la Figura 15c es troben dins del 0.3% de les diferències teòriques de dosi de la Taula 6, excepte per D2 a la tràquea i als bronquis proximals (1.2%).

Volum	$\Delta D^T_{AXB_{Dw}-AXB_{Dm}}$ (%)
PTV	0.1
Pulmó ipsilateral	0.0
Pulmó contralateral	0.0
Cor	1.2
Medul·la espinal	1.5
Esòfag	0.7
Tràquea i bronquis proximals	-1.5
Costelles	3.3
Grans vasos	1.2

*Taula 6: Diferències de dosi teòriques entre AXB Dw i AXB Dm ( $\Delta D^T_{AXB_{Dw}-AXB_{Dm}}$ ) per SBRT de pulmó, per un feix de fotons clínic de 6 MV, assumint la composició mitjana dels volums i una dosi absorbida uniforme.*



## Discussió

Impacte dosimètric i clínic d'utilitzar AXB en comptes de AAA, considerant tant Dw com Dm, en VMAT de cap i coll

Pel que fa a diferències sistemàtiques, l'algorisme AAA sobreestima els paràmetres dosi-volum en comparació a AXB Dm. Aquesta troballa és ben consistent amb els resultats de la resta d'estudis que comparen ambdós algorismes en aquesta patologia (51,63–67). Només l'estudi de Kathirvel et al (66) avalua la cavitat oral, i només Kan et al (64) inclouen la mandíbula i l'oïda interna, que podríem equiparar a la còclea. En general, els nostres resultats coincideixen amb els publicats i aporten informació addicional rellevant sobre paràmetres dosi-volum per diversos OAR. És interessant assenyalar que la magnitud de les diferències sistemàtiques trobades entre AAA i AXB Dm, tant pels PTVs com pels OARs, és de l'ordre de l'impacte que tenen els errors de calibratge del *linac* combinats en la planificació de cap i coll (97).

Dos estudis previs comparen AXB Dw amb AAA en pacients de cap i coll (63,67). Ambdós troben que les dosis mitjanes als PTVs són similars pels dos algorismes, una troballa que és consistent amb les nostres observacions per D50. Malauradament, només l'estudi més recent (67) inclou OARs, en concret la medul·la espinal i les glàndules paròtides. Els resultats d'aquest estudi, en termes de diferències sistemàtiques, són similars als nostres. També reporten paràmetres pels PTVs, com el D98, D95 i D2. El resultat més notable és que el D2 és significativament superior quan es calcula amb AXB Dw. Els nostres resultats apunten en la mateixa direcció. Podem correlacionar aquest efecte amb la presència aleatòria de porcions d'os als PTVs.

Per l'os, quan s'utilitza el càlcul de dosis convencional amb AAA, mitjançant densitats electròniques relatives, els resultats en les distribucions de dosi són molt més propers a Dm que a les distribucions en Dw convertides emprant les raons de poder de frenada màssiques d'aigua a os (43). Això explica les dosis sistemàticament més elevades en volums composts de materials de Z elevada com les còclees o la mandíbula, i els "punts calents" en els PTVs que contenen os o cartílag, que incrementen les Dmax i D2 mitjanes, que observem quan s'utilitza AXB Dw en comparació amb AXB Dm o AAA. La Figura 16 mostra un exemple de "punt calent" en un PTV que conté os. Passa el contrari amb la presència d'aire, però en menor mesura. Diversos dels estudis descrits anteriorment segmenten els PTVs en subvolums composts únicament de teixit tou, aire, os o cartílag per quantificar les diferències sistemàtiques introduïdes quan es reporta la dosi en aigua (63–65), però cap ho fa pels OARs.

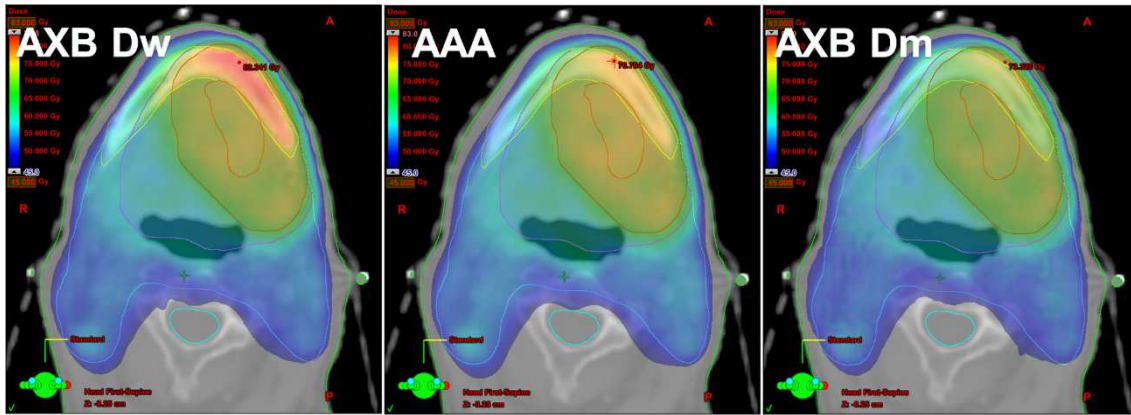


Figura 16: Un “punt calent” calculat per AXB en un PTV que conté os mandibular quan es reporta la dosi en aigua comparat amb AAA i AXB Dm. La Dmax és 82.3 Gy, 76.8 Gy i 73.3 Gy per AXB Dw, AAA i AXB Dm respectivament. Elaboració pròpia.

Els “punts calents” calculats per AXB Dw en alguns pacients, és a dir amb PTVs que contenen cartílag o os i també, per exemple, en mandíbules que contenen implants metàl·lics, són efectes aleatoris unidireccionals dins del grup de pacients que poden portar a diferències en l’amplada de les distribucions dels paràmetres dosi-volum associats, impeding la formulació de recomanacions universals per la prescripció de dosi als PTVs i les limitacions als OARs quan passem de AAA a AXB. Per determinar objectivament si la distribució de variàncies dels algorismes són significativament diferents, hem aplicat el test de Pitman-Morgan, una eina que incorporem com a complement dels tests estadístics pels valors centrals, més àmpliament utilitzats. Com esperàvem, el test de Pitman-Morgan prediu menys variabilitat entre pacients quan passem de AAA a AXB Dm que quan passem de AAA a AXB Dw. Per garantir una comparació completa, també hem utilitzat el test per comparar els modes Dm i Dw d’AXB.

Els resultats obtinguts poden facilitar la presa de decisions quan s’adopta AXB per tractaments de VMAT de cap i coll. Per exemple, respecte a AAA, la Dmax a la mandíbula seria aproximadament 1 Gy (2%) inferior quan s’utilitza AXB Dm, i a més a més aquesta afirmació és raonablement aplicable a tots els pacients, ja que no hi ha diferències estadísticament significatives en la variància de les distribucions, per tant no és d’esperar un increment de la probabilitat de complicacions si les restriccions de Dmax per la mandíbula o fins i tot si es rebaixen un 2% quan es passa a planificar amb AXB Dm. Un altre exemple pel que fa a la prescripció és que el D50 al PTV70 seria aproximadament el mateix per AAA i per AXB Dw, i la variabilitat entre pacients torna a ser no significativa, per tant sembla raonable mantenir la prescripció actual de dosi si s’opta per planificar amb AXB Dw. Aquests dos exemples corresponen a l’escenari a).

Malgrat tot, cal destacar que per la majoria de paràmetres la variabilitat entre pacients és massa elevada per establir recomanacions simples com les anteriors, fins i tot al passar a AXB Dm, que presenta menys diferències significatives de variàncies respecte AAA que AXB Dw. En aquests casos, cal aprofundir en l’estudi de la predicció dels

resultats clínics a partir dels paràmetres dosi-volum calculats per AXB quan difereixen dels paràmetres calculats amb AAA, en el que es basa el coneixement clínic actual. En el nostre centre, la decisió de si adoptar el mode Dm o Dw d'AXB encara és objecte de debat. D'una banda, els resultats obtinguts recolzen l'ús d'AXB Dm pel que fa a traçabilitat als algorismes de convolució/superposició en el sentit que les diferències entre ambdós són més sistemàtiques que per AXB Dw. D'altra banda, AXB Dw podria ser un millor predictor dels resultats clínics. Les diferències dosimètriques que podrien implicar canvis observables en els resultats clínics, és a dir superiors al 5% en paràmetres dosi-volum rellevants, es concentren en els OARs que inclouen o estan en contacte estret amb materials de Z elevada, en concret os o implants metàl·lics, fet que succeeix en les còclees i la mandíbula. Concretament, les dosis màximes a la mandíbula es troben habitualment en la zona de dosis elevades del tractament. Aquest fet, conjuntament amb que Dw podria ser la quantitat de dosi més adequada per os (45), és el que ens ha motivat a estudiar específicament el poder predictiu de AAA, AXB Dw i AXB Dm per l'ORN mandibular.

La informació relativa als resultats clínics, conjuntament amb els avantatges i desavantatges d'utilitzar Dw o Dm per reportar la dosi absorbida (22,40,43,44), ens ajudaran a prendre una decisió. Per fer-ho possible, és essencial implementar una estratègia global per millorar l'avaluació de la dosi administrada als pacients, incloent dosimetria in-vivo (98) i registre deformable d'imatges pel càlcul de dosis diari (99).

#### ORN de la mandíbula en pacients de cap i coll tractats amb VMAT

La incidència d'ORN observada en el nostre estudi és compatible amb els valors de la literatura per tècniques modulades. De fet, en una revisió de 2020 de De Felice et al, la mitjana dels estudis previs és de 3.8% (84), molt propera al 2.7% de la nostra cohort. Malgrat que la mediana mitjana d'aparició de la ORN en aquests estudis és de 20.0 mesos, en algun d'ells el valor arriba a ser de 7.5 anys. Aquest estudi en concret és per pacients de nasofaringe (100). Com que la nostra cohort inclou pacients de tota l'esfera de cap i coll, és possible que el seguiment no hagi estat suficient en tots els casos, fet que explicaria que la nostra incidència, així com el grau de toxicitat, es situï a la franja baixa de la literatura.

Pel que fa a la correlació amb paràmetres dosi-volum de la mandíbula, els estudis recents més importants estimen que dosis màximes en os per sobre de 60 Gy estan relacionades amb el risc de desenvolupar ORN i que el grup de pacients que desenvolupen ORN tenen una Dmax o una D2 superior a la del grup que no en presenta (85,86,88). En el nostre cas, les ORN apareixen per D2 superiors als 77 Gy, 69 Gy i 72 Gy per AXB Dw, AXB Dm i AAA, respectivament, i el seu valor també és superior al del grup que no presenta ORN, tot i que no significativament. Malgrat tot, alguns estudis obtenen que altres paràmetres dosi-volum, com la Dmitjana, la D30 o el V60 correlacionen millor en anàlisis multivariants que Dmax o D2 amb l'aparició de l'ORN (86–88). Cap d'aquests estudis indica la quantitat de dosi utilitzada, per tant els nostres resultats aporten informació nova i suggereixen que Dw podria ser millor predictor de l'ORN que Dm o



que la dosi reportada pels algorismes de convolució/superposició, d'acord amb Walters et al (45).

### Impacte dosimètric i clínic d'utilitzar AXB en comptes de AAA, considerant tant Dw com Dm, en SBRT de pulmó

Com que la majoria de resultats per AXB són independents del mode en que es reporta la dosi, ens referirem simplement a AXB en la resta de la discussió, especificant Dm o Dw només en cas que sigui necessari.

Pel que fa als paràmetres de cobertura del PTV, els nostres resultats difereixen dels publicats a la literatura. Tot i que hem trobat una D95 inferior i cap diferència significativa en D98 en comparar AAA amb AXB, està àmpliament reportat que AAA sobreestima aquests paràmetres i la dosi mínima (53,54,68–72,76–78,81). La raó d'aquesta discrepància és que, mentre que les nostres planificacions es van optimitzar inicialment per AXB i després es van tornar a calcular per AAA, amb idèntics paràmetres del feix, la majoria dels estudis previs adopten el mètode contrari. Com que vam normalitzar garantint la cobertura del PTV amb AXB, no podem observar la coneguda subestimació de la manca de dispersió lateral d'electrons des del teixit pulmonar en calcular D95 o D98 amb AAA (49). Per la mateixa raó, no trobem diferències significatives en HI, tot i que normalment s'observa un empitjorament de l'homogeneïtat en canviar de AAA a AXB (71–73,75), i les nostres diferències en el CI són menors que en estudis comparables que utilitzen el CI recíproc de Paddick (55,72,75).

Les diferències de dosi en el PTV entre AAA i AXB són el resultat d'una interacció complexa de dos efectes: la diferència esmentada en el desequilibri electrònic lateral predit i la diferència en les corbes de rendiment en profunditat de la dosi en l'eix central. El diàmetre d'una esfera equivalent al nostre volum mitjà dels PTVs és de 4.7 cm, és a dir, la mida mitjana dels camps implicats en la planificació del tractament va ser d'uns 5x5 cm<sup>2</sup>. Per aquestes mides de camp i un feix de fotons de 6 MV, les diferències en la dispersió lateral d'electrons entre AAA i AXB són un efecte menor que només pot afectar la perifèria del PTV (35,56,59,68,96). Pel que fa als rendiments en profunditat, AAA subestima la dosi al pulmó que envolta el GTV, però sobreestima l'acumulació secundària a la interfície pulmó-GTV, cosa que condueix a una dosi més alta a la regió del GTV (35,38,56,68,96). Com que els nostres PTVs contenen un 66,7% de teixit pulmonar de mitjana, el primer fenomen supera el segon i la Dmitjana i la D50 calculades per AXB són superiors als valors obtinguts amb AAA. Dels estudis que utilitzen AXB v11 o versions posteriors, alguns informen de troballes similars a la nostra pel que fa a aquests paràmetres (68–70), d'altres no troben diferències (72,75) i un troba una subestimació de la Dmitjana predita per AXB d'aproximadament 1% (78). Les diferències en tots els casos són inferiors a l'1.5%. En canvi, estudis basats en AXB v10 troben que AAA sobreestima la Dmitjana o la D50 fins a un 4% (53,55,71,76,77,81). Aquesta troballa, probablement atribuïble a la diferència en el mètode d'assignació de materials entre la versió 10 i la 11, pot afectar la prescripció de dosis al PTV. Tot i que els resultats obtinguts amb la v10 semblen requerir una re-escalada de la prescripció de dosis al PTV quan es

passa de AAA a AXB, no succeeix el mateix per la v11, amb la que les diferències observades són petites.

Una altra discrepància atribuïble probablement a les diferències en l'assignació de materials és la caiguda de la dosi. Tot i que els estudis basats en la v10 observen un GI més alt o igual per AXB en comparació amb AAA (54,71,81), el GI calculat per AXB és significativament inferior en el nostre estudi.

Pel que fa a la D2 del PTV, els nostres resultats són comparables amb els d'estudis anteriors, que reporten augments de fins a l'1.7% per la D2 o la dosi màxima en passar de AAA a AXB (53,68,70–72,77,78,81).

Huang et al (77), els únics autors que han informat del V5 del pulmó contralateral fins ara a part de nosaltres, no observen l'increment significatiu del 0.3% calculat per AXB que observem en el nostre estudi. Altres estudis observen augments petits i insignificants de V5 del pulmó total per AXB (53,70,71). La majoria d'estudis, com el nostre, mostren diferències clínicament insignificants entre AAA i AXB per paràmetres relacionats amb els pulmons (54,55,69,70,77,81).

Les dades sobre les diferències en els paràmetres dosi-volum pels OARs restants són escasses. Només Huang et al (77) proporcionen dades sobre l'esòfag, la tràquea i els bronquis proximals, els grans vasos i les costelles. Troben que, com passa per D2 en el nostre cas, AXB calcula dosis màximes i mitjanes lleugerament inferiors a l'esòfag. Tot i que també troben petites disminucions de D2 a la tràquea i als bronquis proximals i als grans vasos amb AXB, Huang et al no troben diferències significatives en les dosis màximes a l'arbre bronquial i a l'aorta, tot i que informen d'una dosi mitjana significativament inferior a l'aorta. En qualsevol cas, totes aquestes diferències són clínicament insignificants i la major significació en els nostres càlculs es deu probablement a la nostra major mida mostral. Pel que fa al cor, els estudis de Huang et al (77) i Ong et al (81) són similars als nostres, ja que no reporten diferències significatives entre AAA i AXB per dosis màximes i mitjanes.

Les nostres conclusions sobre les costelles són sorprenents, ja que AXB Dw i AXB Dm produeixen resultats molt diferents. Huang et al (77) analitzen la D<sub>mitjana</sub>, el V<sub>45</sub>, el V<sub>30</sub> i el V<sub>20</sub> de la paret toràctica, trobant una disminució significativa de l'1.8% en la D<sub>mitjana</sub>, en línia amb l'1.7% de diferència de D2 del nostre estudi, i petites disminucions dels paràmetres volumètrics amb AXB D<sub>m</sub> respecte a AAA. En canvi, en comparar AXB D<sub>w</sub> amb AAA, trobem un augment de l'1.6% en D2. Aquesta troballa no s'ha reportat prèviament en SBRT pulmonar i pot ser rellevant en termes de restriccions a les costelles, que solen estar a la regió de dosis elevades (Taula 4). La variabilitat observada entre pacients en les diferències entre AAA, AXB D<sub>m</sub> i AXB D<sub>w</sub> per aquest paràmetre probablement reflecteix la presència variable de cartílag i os a les costelles (Taula 5). AAA és insensible a aquest tipus d'heterogeneïtat, mentre que D<sub>m</sub> disminueix i D<sub>w</sub> augmenta per AXB (43,44) (Taula 1). Cal tenir en compte que el 2% del volum de costelles que reben les dosis més altes sol situar-se al voltant dels 2 cm<sup>3</sup>, és a dir, la seva

composició és raonablement representativa de la de tot l'òrgan. La Figura 17 mostra un cas extrem en què una costella d'alta densitat es troba dins del PTV.

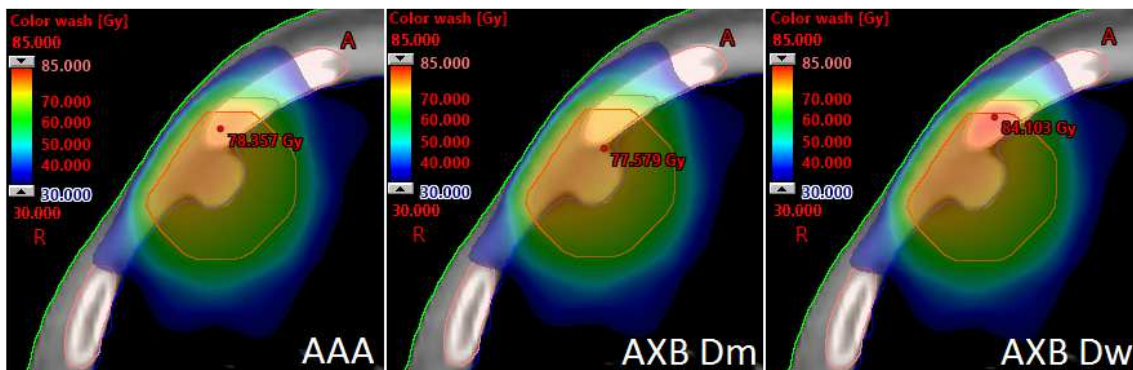


Figura 17: Diferència en les distribucions de dosi entre AAA, AXB Dm i AXB Dw en un cas en què una costella d'alta densitat es troba dins del PTV. La Dmax és de 78.4 Gy, 77.6 Gy i 84.1 Gy per AAA, AXB Dm i AXB Dw respectivament. Elaboració pròpia.

Finalment, diversos autors han estudiat les dosis màximes o quasi màximes a la medul·la espinal. Ojala et al (55) i Ong et al (81) no troben cap diferència significativa en canviar de AAA a AXB, Huang et al (77) troben una disminució del 6.0% en la dosi màxima calculada per AXB i Valve et al (69) observen un augment d'aproximadament 3% i 5% en la D2 amb AXB Dm i Dw, respectivament. La incoherència entre aquests estudis probablement està relacionada amb les seves petites mides mostrals. En el nostre cas, observem una disminució de la dosi estadísticament significativa del 3.2% i l'1.6% per AXB Dm i Dw, respectivament. Com que la medul·la espinal es troba a la regió de dosis baixes, aquestes diferències no haurien de tenir un impacte clínic en el context de la SBRT pulmonar.

Pel que fa a la comparació entre AXB Dm i AXB Dw, estudis previs informen de valors dels paràmetres dosi-volum pel PTV i pels OARs similars pels dos modes (69,73,79). En el nostre estudi, l'única diferència gran i significativa és a les costelles, tal com s'ha comentat anteriorment.

L'excel·lent correlació entre els resultats presentats a la Taula 6 i la Figura 15c valida les diferències teòriques de dosi com a mètode adequat per predir les diferències dosimètriques entre AXB Dm i AXB Dw en la pràctica clínica. Aquest acord implica que, igual que amb les costelles, els volums involucrats en els paràmetres de dosi són representatius de tot l'òrgan pel que fa a composició. El mètode proposat és una eina valuosa per predir la variabilitat entre pacients i comparar els resultats quan s'utilitzen diferents quantitats per especificar la dosi, per exemple, quan s'estudia el poder predictiu d'AXB Dm vs. AXB Dw per ORN o fractura de les costelles. Tot i que les diferències trobades en el nostre estudi estan per sota del llindar de detectabilitat clínica per a la majoria de pacients, en un subgrup petit amb una proporció més alta d'os, la D2 a les costelles difereix en més d'un 5% entre AXB Dm i AXB Dw, fet que podria tenir un impacte clínic. Existeixen molts pocs estudis que estableixin correlacions entre paràmetres dosi-volum i la probabilitat de complicacions a les costelles en SBRT

pulmonar. En un article recent, Juan-Cruz et al (101) estableixen una relació entre Dmax a les costelles i la probabilitat de fractura i l'NTCP en aquesta patologia. El pendent d'ambdues corbes es molt pla en la zona de les Dmax dels nostres pacients, així que no és probable que les diferències observades entre AXB Dm i AXB Dw es puguin traduir en una major capacitat predictiva d'algun dels modes de reportar la dosi. En qualsevol cas, Walters et al (45) afirmen que Dw és un millor estimador de la dosi al teixit sensible de l'os, però Dm s'utilitza cada vegada més en la pràctica clínica. Calen més estudis que permetin determinar quina és la quantitat de dosi més adequada per predir la toxicitat en os.

### Fortaleses, limitacions i implicacions de la recerca realitzada

Pel que fa a fortaleses, fins on sabem, el nostres estudis de VMAT de cap i coll i SBRT de pulmó, que inclouen 110 i 54 pacients respectivament, són els més gran fins ara entre els que han comparat els algorismes AXB (tant Dm com Dw) i AAA per aquestes tècniques i patologies. En el cas de cap i coll, els estudis previs avaluen mostres de fins a 15 pacients (51,63,64,67). A més, alguns es basen en tècniques de IMRT de braç estàtic (51,65,67), utilitzen una versió anterior (v10) d'AXB (51,63,64,66), o només presenten resultats pel mode Dm (51,64–66). En el cas de pulmó, els estudis previs inclouen fins a 37 pacients (55,69,73,79). Alguns presenten resultats només pel mode Dm (53,54,68,75,77,78), i la majoria només informen de paràmetres dosi-volum relacionats amb el pulmó o el PTV (53,54,68,70–73,75,76,78–80). Per tant, el nostre estudi aporta sistematització i aprofundeix en els aspectes a tenir en compte a l'hora d'adoptar AXB, ajudant a la comunitat internacional a la presa de decisions en la pràctica clínica.

Pel que fa a l'ORN mandibular en cap i coll, no hem trobat a la literatura cap estudi que avaluï l'impacte de les diferents quantitats emprades per especificar la dosi. De fet, fins i tot en els estudis recents, no s'especifica la quantitat de dosi emprada (85–88), indicant com a molt el TPS utilitzat pel càlcul. El nostre estudi és doncs el primer a tenir en compte aquest factor predictor de la toxicitat individual i els resultats preliminars suggereixen la necessitat d'iniciar una línia d'investigació en aquest àmbit de l'oncologia radioteràpica.

El mètode de les diferències teòriques de dosi proposat per SBRT de pulmó permetria una conversió massiva aproximada de distribucions de dosi en medi a dosis en aigua i viceversa mitjançant objectes DICOM-RT sense necessitat de re-calcular. Recollir informació consistent de les distribucions de dosi, conjuntament amb les toxicitats derivades de la radioteràpia, en estudis multi-institucionals, ajudaria a determinar quina quantitat de dosi és més adequada per predir els resultats clínics, especialment en os.

Pel que fa a limitacions, el nostre estudi és no controlat i retrospectiu, malgrat que en el cas de la radioteràpia, en que les millores són eminentment tecnològiques com en el nostre cas, aquestes s'adopten gairebé sempre sense realitzar prèviament un assaig clínic prospectiu (102).

Un altre aspecte important són els possibles errors sistemàtics introduïts al configurar els algorismes de càlcul específicament pels acceleradors de l'ICO-Girona, així com les

possibles incerteses derivades de l'assignació automàtica de materials del cos humà a partir de les exploracions de tomografia computeritzada realitzades amb el nostre equip. Aquests errors i incerteses fan que els paràmetres dosimètrics puguin ser lleugerament diferents als que s'obtidrien en un altre centre (15). En concret, per SBRT de pulmó, el fet que realitzem l'optimització i el càlcul final de la distribució de dosi absorbida en l'exploració 3D estesa convencional en respiració lliure, podria implicar diferències significatives respecte d'abordatges més representatius de la situació durant el tractament, com ara l'ús d'una exploració de TC de projecció d'intensitat mitjana. El motiu d'aquestes diferències és la variació de la densitat del pulmó induïda per la respiració, que pot afectar tant al pulmó sà com al PTV. Zvolanek et al (70) han comparat específicament diversos paràmetres dosi-volum del PTV i del pulmó sà en SBRT pulmonar utilitzant aquests dos mètodes i calculant amb AXB i AAA, obtenint que no existeixen diferències significatives en els paràmetres analitzats i concloent que l'exploració de TC en respiració lliure i la que utilitza la projecció d'intensitat mitjana es poden considerar equivalents pel que fa al càlcul de dosi.

Una altra limitació en el càlcul de la distribució de dosi és l'ús d'una única resolució de 2 mm en la retícula de càlcul. Una resolució més petita milloraria el mostreig dels vòxels de les estructures (51). De fet, la mida de la retícula influeix en la diferència de dosi relativa entre els algorismes AAA i AXB, que és el focus del nostre estudi. L'impacte potencial de la resolució de la retícula sobre la diferència de dosi entre AAA i AXB s'ha avaluat per tractaments convencionals i amb SBRT de pulmó (53,77). Les diferències relatives entre resolucions de 2.5 mm i 1 mm són menors a un 1% per tots els paràmetres dosi-volum estudiats. No hi ha estudis per cap i coll.

Pel que fa a la delimitació dels PTV i dels OAR, hi ha nombrosos exemples a la literatura de diferències entre especialistes en oncologia radioteràpica, fins i tot del mateix centre i seguint els mateixos protocols (103), però en aquesta tesi no es fa cap anàlisi d'aquest aspecte i no es preveu que l'impacte sobre els resultats de la mateixa sigui rellevant, al ser les anàlisis estadístiques de mostres aparellades.

Una altra limitació és la possible incompletesa de les dades recollides als cursos clínics pel que fa a ORN mandibular, especialment pel que fa al temps de seguiment dels pacients. Com ja s'ha comentat, alguns pacients inclosos a l'estudi no portaven els 5 anys de seguiment habituals a la nostra institució en el moment de l'anàlisi. D'altra banda, existeix evidència d'aparició d'ORN més enllà dels 5 anys (100). Finalment, malgrat que vam recollir altres factors potencialment predictius d'ORN, no hem realitzat una anàlisi multivariant, essent una altra de les oportunitats a tenir en compte en la recerca futura d'aquesta toxicitat.

### Suggeriments per futurs treballs

Treballs com el nostre estan ajudant a la comunitat internacional a migrar dels algorismes de convolució/superposició als que modelitzen explícitament el transport de radiació, com són MC i AXB. En concret, hem identificat aquells teixits en els que les

diferències entre AXB Dw, AXB Dm i AAA poden tenir una significació clínica, trobant que aquest fet té lloc en el teixit ossi.

Malgrat que hem aprofundit en la capacitat predictiva d'AXB en la incidència d'ORN a la mandíbula en pacients de cap i coll, la toxicitat derivada de la radioteràpia en el teixit ossi és relativament poc freqüent i pot ser deguda a molts factors, de manera que, per disposar de suficient potència estadística, caldrà fomentar estudis multicèntrics que permetin generar evidència respecte de l'impacte de reportar la dosi absorbida en medi o en aigua quan s'utilitzen els algorismes més avançats.

Tenint en compte les llargues sèries retrospectives de que disposen alguns centres, l'enfocament més eficient serà realitzar estudis de casos i controls que permetin identificar els factors que poden contribuir a efectes com l'ORN o les fractures en els tractaments en els que l'os rep dosis elevades de radiació. D'altra banda, no existeix un consens sobre quina variable relacionada amb la dosi absorbida és la que prediu millor aquestes toxicitats en cada cas, així que caldrà incloure-la als estudis a través tant de mètriques dosi-volum com relatives a models radiobiològics. En els casos en que els centres implicats només puguin proporcionar les distribucions de dosi en medi o en aigua, el nostre treball proporciona eines per completar la informació necessària.

## Conclusions

Impacte dosimètric i clínic d'utilitzar AXB en comptes de AAA

### *VMAT de cap i coll*

- AAA sobreestima de forma estadísticament significativa tots els paràmetres dosi-volum comparat amb AXB Dm. En canvi, no s'observa una tendència sistemàtica en les diferències entre AAA i AXB Dw.
- Tots els paràmetres calculats amb AXB Dw són significativament més alts que amb AXB Dm.
- Les diferències més grans són pels paràmetres de les còclees i la mandíbula, i el signe d'aquestes diferències depèn de si la dosi es reporta en medi o en aigua.
- El nombre de paràmetres amb una variabilitat significativa de les diferències entre pacients és més gran al passar de AAA a AXB Dw que al passar de AAA a AXB Dm.
- Només existeixen diferències dosimètriques que podrien implicar canvis observables en els resultats clínics en la mandíbula.

### *SBRT de pulmó*

- Comparat amb AXB en general, AAA subestima el V5 al pulmó contralateral i els paràmetres dosi-volum del PTV, excepte el GI que és significativament més alt.
- Pel que fa als OAR, existeixen diferències significatives entre AAA i AXB en les dosis màximes a les costelles, i el signe d'aquestes diferències depèn de si la dosi es reporta en medi o en aigua.
- AAA calcula petits increments significatius de D2 a la resta de OARs comparat amb AXB Dm, i increments encara més petits comparat amb AXB Dw.
- Només existeixen diferències dosimètriques que podrien implicar canvis observables en els resultats clínics en les costelles i per un subgrup de pacients.
- Les diferències mitjanes del paràmetres de dosi entre AXB Dw i AXB Dm es poden predir en funció de la composició de les estructures.

### Capacitat predictiva de l'ORN mandibular per part d'Acuros XB en VMAT de cap i coll

- L'ORN és relativament poc freqüent en pacients de cap i coll tractats amb VMAT, tot i que encara s'observen trastorns de grau 1 en un 3% dels pacients.
- Dw podria ser millor predictor de l'ORN que Dm o que la dosi reportada pels algorismes de convolució/superposició.

Aquestes troballes poden facilitar la presa de decisions al canviar a l'algorisme AXB pel que fa a les prescripcions de dosi als PTV i les limitacions als OAR. En concret, cal prestar especial atenció a les diferències clínicament significatives observades en la mandíbula en VMAT de cap i coll i en les costelles en SBRT pulmonar. Calen més estudis per avaluar la capacitat predictiva de la toxicitat en aquests OARs per part d'AXB, i en concret reportant Dw i Dm, en comparació a la de AAA. Aquesta tesi conclou que AXB Dw podria ser el millor predictor i aporta eines per facilitar aquests estudis a nivell multicèntric.





## Bibliografia

1. Halperin, E. C., Brady, L. W., Pérez CA. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. Wolters Kluwer; 2019.
2. Gibbons, J. P., Khan FM. Khan's the physics of radiation therapy. Wolters Kluwer; 2020.
3. Joiner, M., van der Kogel AJ. Basic clinical radiobiology. CRC Press/Taylor;Francis Group; 2019.
4. Podgorsak EB. Radiation oncology physics a handbook for teachers and students. International Atomic Energy Agency; 2005.
5. Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Daartz J, et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat Rev Cancer*. 2016 Apr;16(4):234–49.
6. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard J-P, Hanks G, Horiot J-C, et al. Report 62. *J Int Comm Radiat Units Meas*. 1999 Nov;os32(1).
7. Mohan R, Chui C, Miller D, Laughlin JS. Use of computerized tomography in dose calculations for radiation treatment planning. *J Comput Tomogr*. 1981 Aug;5(3):273–82.
8. Grosu, A.-L., Nieder C. Target Volume Definition in Radiation Oncology. Springer Berlin Heidelberg; 2015.
9. Khan, F. M., Gibbons, J. P., Sperduto PW. Khan's treatment planning in radiation oncology. Wolters Kluwer; 2016.
10. Purdy JA. Advances in three-dimensional treatment planning and conformal dose delivery. *Semin Oncol*. 1997 Dec;24(6):655–71.
11. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*. 2008 Jan;35(1):310–7.
12. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 83 Prescribing, Recording, and Reporting Photon-beam Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT) -Journal of the ICRU - Vol 10 No 1 2010. Oxford University Press; 2010.
13. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar;76:S3-9.
14. Källman P, Agren A, Brahme A. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int J Radiat Biol*. 1992 Aug;62(2):249–62.
15. Smilowitz JB, Das IJ, Feygelman V, Fraass BA, Kry SF, Marshall IR, et al. AAPM Medical Physics Practice Guideline 5.a.: Commissioning and QA of Treatment Planning Dose Calculations - Megavoltage Photon and Electron Beams. *J Appl Clin*

- Med Phys. 2015 Sep;16(5):14–34.
16. Record and verify systems for radiation treatment of cancer: acceptance testing, commissioning, and quality control. International Atomic Energy Agency; 2013.
  17. Law MYY, Liu B. Informatics in radiology: DICOM-RT and its utilization in radiation therapy. *Radiographics*. 2009 May-Jun;29(3):655–67.
  18. Jaffray DA. Image-guided radiotherapy: from current concept to future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Dec;9(12):688–99.
  19. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010 Aug;37(8):4078–101.
  20. Brock KK. Adaptive Radiotherapy: Moving Into the Future. *Semin Radiat Oncol*. 2019 Jul;29(3):181–4.
  21. Kutcher GJ, Coia L, Gillin M, Hanson WF, Leibel S, Morton RJ, et al. Comprehensive QA for radiation oncology: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40. *Med Phys*. 1994 Apr;21(4):581–618.
  22. Chetty IJ, Curran B, Cygler JE, DeMarco JJ, Ezzell G, Faddegon BA, et al. Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Med Phys*. 2007 Dec;34(12):4818–53.
  23. Accuracy requirements and uncertainties in radiotherapy. International Atomic Energy Agency; 2016.
  24. Ahnesjö A, Aspradakis MM. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys Med Biol*. 1999 Nov;44(11):R99-155.
  25. Ahnesjö A, Andreo P, Brahme A. Calculation and application of point spread functions for treatment planning with high energy photon beams. *Acta Oncol*. 1987 Jan-Feb;26(1):49–56.
  26. Mohan R, Chui C, Lidofsky L. Differential pencil beam dose computation model for photons. *Med Phys*. 1986 Jan-Feb;13(1):64–73.
  27. Tillikainen L, Helminen H, Torsti T, Siljamäki S, Alakuijala J, Pyyry J, et al. A 3D pencil-beam-based superposition algorithm for photon dose calculation in heterogeneous media. *Phys Med Biol*. 2008 Jul;53(14):3821–39.
  28. Ahnesjö A. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Med Phys*. 1989 Jul-Aug;16(4):577–92.
  29. Hasenbalg F, Neuenschwander H, Mini R, Born EJ. Collapsed cone convolution and analytical anisotropic algorithm dose calculations compared to VMC++ Monte Carlo simulations in clinical cases. *Phys Med Biol*. 2007 Jul;52(13):3679–91.
  30. Lewis, E. E., Miller WF. Computational methods of neutron transport. American Nuclear Society; 1993.

31. Vassiliev ON, Wareing TA, Davis IM, McGhee J, Barnett D, Horton JL, et al. Feasibility of a Multigroup Deterministic Solution Method for Three-Dimensional Radiotherapy Dose Calculations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Sep;72(1):220–7.
32. Vassiliev ON, Wareing TA, McGhee J, Failla G, Salehpour MR, Mourtada F. Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams. *Phys Med Biol*. 2010 Feb;55(3):581–98.
33. Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Mancosu P, Cozzi L. Dosimetric validation of the Acuros XB Advanced Dose Calculation algorithm: Fundamental characterization in water. *Phys Med Biol*. 2011 Mar;56(6):1879–904.
34. Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Cozzi L. Dosimetric evaluation of Acuros XB Advanced Dose Calculation algorithm in heterogeneous media. *Radiat Oncol*. 2011 Jul;6(1):82.
35. Bush K, Gagne IM, Zavgorodni S, Ansbacher W, Beckham W. Dosimetric validation of Acuros<sup>®</sup> XB with Monte Carlo methods for photon dose calculations. *Med Phys*. 2011 Apr;38(4):2208–21.
36. Han T, Mikell J, Salehpour M, Mourtada F. MO-F-BRB-02: Dosimetric Comparison of Acuros XB Deterministic Radiation Transport Method with Monte Carlo and Model-Based Convolution Methods in Heterogeneous Media. *Med Phys*. 2011 May;38(6):3722.
37. Hoffmann L, Jørgensen MBK, Muren LP, Petersen JBB. Clinical validation of the Acuros XB photon dose calculation algorithm, a grid-based Boltzmann equation solver. *Acta Oncol*. 2012 Mar;51(3):376–85.
38. Bueno M, Duch MA, Jurado-Bruggeman D, Agramunt-Chaler S, Muñoz-Montplet C. Experimental verification of Acuros XB in the presence of lung-equivalent heterogeneities. *Radiat Meas*. 2017 Nov;106:357–60.
39. Reynaert N, Crop F, Sterpin E, Kawrakow I, Palmans H. On the conversion of dose to bone to dose to water in radiotherapy treatment planning systems. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2018 Feb;5:26–30.
40. Kry SF, Lye J, Clark CH, Andratschke N, Dimitriadis A, Followill D, et al. Report dose-to-medium in clinical trials where available; a consensus from the Global Harmonisation Group to maximize consistency. *Radiation Oncol*. 2021 Mar;159:106–11.
41. Siebers J V., Keall PJ, Nahum AE, Mohan R. Converting absorbed dose to medium to absorbed dose to water for Monte Carlo based photon beam dose calculations. *Phys Med Biol*. 2000 Apr;45(4):983–95.
42. Varian Medical Systems. Eclipse algorithms reference guide for Eclipse version 11.0. Palo Alto, CA: Varian Medical Systems; 2011.
43. Ma CM, Li J. Dose specification for radiation therapy: Dose to water or dose to medium? *Phys Med Biol*. 2011 May;56(10):3073–89.

44. Andreo P. Dose to “water-like” media or dose to tissue in MV photons radiotherapy treatment planning: Still a matter of debate. *Phys Med Biol*. 2015 Jan;60(1):309–37.
45. Walters BRB, Kramer R, Kawrakow I. Dose to medium versus dose to water as an estimator of dose to sensitive skeletal tissue. *Phys Med Biol*. 2010 Aug;55(16):4535–46.
46. Macchia G, Deodato F, Cilla S, Cammelli S, Guido A, Ferioli M, et al. Volumetric modulated arc therapy for treatment of solid tumors: Current insights. *Onco Targets Ther*. 2017 Jul;10:3755–72.
47. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Sep-Oct;7(5):295–301.
48. Ricco A, Davis J, Rate W, Yang J, Perry D, Pablo J, et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: The RSSearch® patient Registry’s experience. *Radiat Oncol*. 2017 Feb;12(1).
49. Wilke L, Andratschke N, Blanck O, Brunner TB, Combs SE, Grosu AL, et al. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams: Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2019 Mar;195:193–8.
50. Han T, Mourtada F, Kisling K, Mikell J, Followill D, Howell R. Experimental validation of deterministic Acuros XB algorithm for IMRT and VMAT dose calculations with the Radiological Physics Center’s head and neck phantom. *Med Phys*. 2012 Apr;39(4):2193–202.
51. Kan MWK, Leung LHT, Yu PKN. Verification and dosimetric impact of Acuros XB algorithm on intensity modulated stereotactic radiotherapy for locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Med Phys*. 2012 Aug;39(8):4705–14.
52. Lloyd SAM, Ansbacher W. Evaluation of an analytic linear Boltzmann transport equation solver for high-density inhomogeneities. *Med Phys*. 2013;40(1):3–7.
53. Kroon PS, Hol S, Essers M. Dosimetric accuracy and clinical quality of Acuros XB and AAA dose calculation algorithm for stereotactic and conventional lung volumetric modulated arc therapy plans. *Radiat Oncol*. 2013 Jun;8(1):1–8.
54. Rana S, Rogers K, Pokharel S, Cheng CY. Evaluation of Acuros XB algorithm based on RTOG 0813 dosimetric criteria for SBRT lung treatment with RapidArc. *J Appl Clin Med Phys*. 2014 Jan;15(1):118–29.
55. Ojala JJ, Kapanen MK, Hyödynmaa SJ, Wigren TK, Pitkänen MA. Performance of dose calculation algorithms from three generations in lung SBRT: Comparison with full Monte Carlo-based dose distributions. *J Appl Clin Med Phys*. 2014 Mar;15(2):4–18.

56. Beilla S, Younes T, Vieilleveigne L, Bardies M, Franceries X, Simon L. Monte Carlo dose calculation in presence of low-density media: Application to lung SBRT treated during DIBH. *Phys Medica*. 2017 Sep;41:46–52.
57. Distefano G, Lee J, Jafari S, Gouldstone C, Baker C, Mayles H, et al. A national dosimetry audit for stereotactic ablative radiotherapy in lung. *Radiother Oncol*. 2017 Mar;122(3):406–10.
58. Kawai D, Takahashi R, Kamima T, Baba H, Yamamoto T, Kubo Y, et al. Variation of the prescription dose using the analytical anisotropic algorithm in lung stereotactic body radiation therapy. *Phys Medica*. 2017 Jun;38:98–104.
59. Han T, Followill D, Mikell J, Repchak R, Molineu A, Howell R, et al. Dosimetric impact of Acuros XB deterministic radiation transport algorithm for heterogeneous dose calculation in lung cancer. *Med Phys*. 2013 May;40(5).
60. Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Cozzi L. Critical appraisal of acuros XB and anisotropic analytic algorithm dose calculation in advanced non-small-cell lung cancer treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug;83(5):1587–95.
61. Yan C, Combine AG, Bednarz G, Lalonde RJ, Hu B, Dickens K, et al. Clinical implementation and evaluation of the Acuros dose calculation algorithm. *J Appl Clin Med Phys*. 2017 Sep;18(5):195–209.
62. Tillikainen L, Siljamäki S, Helminen H, Alakuijala J, Pyyry J. Determination of parameters for a multiple-source model of megavoltage photon beams using optimization methods. *Phys Med Biol*. 2007 Mar 7;52(5):1441–67.
63. Kan MWK, Leung LHT, So RWK, Yu PKN. Experimental verification of the Acuros XB and AAA dose calculation adjacent to heterogeneous media for IMRT and RapidArc of nasopharyngeal carcinoma. *Med Phys*. 2013 Mar;40(3):1–19.
64. Kan MWK, Leung LHT, Yu PKN. Dosimetric impact of using the acuros XB algorithm for intensity modulated radiation therapy and rapidarc planning in nasopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jan;85(1):e73–80.
65. Hirata K, Nakamura M, Yoshimura M, Mukumoto N, Nakata M, Ito H, et al. Dosimetric evaluation of the Acuros XB algorithm for a 4MV photon beam in head and neck intensity-modulated radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys*. 2015 Jul;16(4):52–64.
66. Kathirvel M, Subramanian S, Clivio A, Arun G, Fogliata A, Nicolini G, et al. Critical appraisal of the accuracy of Acuros-XB and Anisotropic Analytical Algorithm compared to measurement and calculations with the compass system in the delivery of RapidArc clinical plans. *Radiat Oncol*. 2013 Jun;8(1):1–9.
67. Zifodya JM, Challens CHC, Hsieh WL. From AAA to Acuros XB-clinical implications of selecting either Acuros XB dose-to-water or dose-to-medium. *Australas Phys Eng Sci Med*. 2016 Jun;39(2):431–9.
68. Tsuruta Y, Nakamura M, Miyabe Y, Nakata M, Ishihara Y, Mukumoto N, et al. Use of a second-dose calculation algorithm to check dosimetric parameters for the

- dose distribution of a first-dose calculation algorithm for lung SBRT plans. *Phys Medica*. 2017; Dec44:86–95.
69. Valve A, Keyriläinen J, Kulmala J. Compass model-based quality assurance for stereotactic VMAT treatment plans. *Phys Medica*. 2017 Dec;44:42–50.
  70. Zvolanek K, Ma R, Zhou C, Liang X, Wang S, Verma V, et al. Still equivalent for dose calculation in the Monte Carlo era? A comparison of free breathing and average intensity projection CT datasets for lung SBRT using three generations of dose calculation algorithms. *Med Phys*. 2017 May;44(5):1939–47.
  71. Matsuoka T, Araki F, Ohno T, Sakata J, Tominaga H. Dependence of volume dose indices on dose calculation algorithms for VMAT-SBRT plans for peripheral lung tumor. *Med Dosim*. 2019 Autumn;44(3):284–90.
  72. Zhang J, Jiang D, Su H, Dai Z, Dai J, Liu H, et al. Dosimetric comparison of different algorithms in stereotactic body radiation therapy (SBRT) plan for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Onco Targets Ther*. 2019 Aug;12:6385–91.
  73. Sarkar V, Paxton A, Rassiah P, Kokeny KE, Hitchcock YJ, Salter BJ. Evaluation of dose distribution differences from five algorithms implemented in three commercial treatment planning systems for lung SBRT. *J Radiosurgery SBRT*. 2020;7(1):57–66.
  74. Al Feghali KA, Wu QC, Devpura S, Liu C, Ghanem AI, Wen NW, et al. Correlation of normal lung density changes with dose after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for early stage lung cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020 May;22:1–8.
  75. Liu HW, Nugent Z, Clayton R, Dunscombe P, Lau H, Khan R. Clinical impact of using the deterministic patient dose calculation algorithm Acuros XB for lung stereotactic body radiation therapy. *Acta Oncol*. 2014 Mar;53(3):324–9.
  76. Louie A V., Senan S, Dahele M, Slotman BJ, Verbakel WFAR. Stereotactic ablative radiation therapy for subcentimeter lung tumors: Clinical, dosimetric, and image guidance considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Nov;90(4):843–9.
  77. Huang B, Wu L, Lin P, Chen C. Dose calculation of Acuros XB and Anisotropic Analytical Algorithm in lung stereotactic body radiotherapy treatment with flattening filter free beams and the potential role of calculation grid size. *Radiat Oncol*. 2015 Feb;10(1):4–11.
  78. Liang X, Penagaricano J, Zheng D, Morrill S, Zhang X, Corry P, et al. Radiobiological impact of dose calculation algorithms on biologically optimized IMRT lung stereotactic body radiation therapy plans. *Radiat Oncol*. 2016 Jan;11(1).
  79. Mampuya WA, Nakamura M, Hirose Y, Kitsuda K, Ishigaki T, Mizowaki T, et al. Difference in dose-volumetric data between the analytical anisotropic algorithm, the dose-to-medium, and the dose-to-water reporting modes of the Acuros XB for lung stereotactic body radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys*. 2016 Sep;17(5):341–7.
  80. Mitsuyoshi T, Nakamura M, Matsuo Y, Ueki N, Nakamura A, Iizuka Y, et al.

- Dosimetric comparison of lung stereotactic body radiotherapy treatment plans using averaged computed tomography and end-exhalation computed tomography images: Evaluation of the effect of different dose-calculation algorithms and prescription methods. *Med Dosim.* 2016 Winter;41(4):305–9.
81. Ong CCH, Ang KW, Soh RCX, Tin KM, Yap JHH, Lee JCL, et al. Dosimetric comparison of peripheral NSCLC SBRT using Acuros XB and AAA calculation algorithms. *Med Dosim.* 2017 Autumn;42(3):216–22.
  82. Varian Medical Systems. Eclipse algorithms reference guide for Eclipse version 10.0. B502679R01B. Palo Alto, CA: Varian Medical Systems; 2010.
  83. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 1983 May;41(5):283–8.
  84. De Felice F, Tombolini V, Musio D, Polimeni A. Radiation Therapy and Mandibular Osteoradionecrosis: State of the Art. *Curr Oncol Rep.* 2020 Jul;22(9):89.
  85. Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, Freymiller H, Kadempour A, Varthis S, et al. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol.* 2017 Jan;64:44–51.
  86. Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol.* 2019 Oct;58(10):1373–7.
  87. Kubota H, Miyawaki D, Mukumoto N, Ishihara T, Matsumura M, Hasegawa T, et al. Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 2021 Jan;16(1):1.
  88. van Dijk L V, Abusaif AA, Rigert J, Naser MA, Hutcheson KA, Lai SY, et al. Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Prediction Model for Osteoradionecrosis of the Mandible in Patients With Head and Neck Cancer After Radiation Therapy: Large-Scale Observational Cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Oct;111(2):549-558.
  89. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 trial. *J Clin Oncol.* 2019 May;37(15):1316–25.
  90. Videtic GMM, Hu C, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, et al. A randomized phase 2 study comparing 2 stereotactic body radiation therapy schedules for medically inoperable patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Nov;93(4):757–64.
  91. Vorwerk H, Hess CF. Guidelines for delineation of lymphatic clinical target volumes for high conformal radiotherapy: Head and neck region. *Radiat Oncol*

2011 Aug;6(1):97.

92. Setton J, Caria N, Romanyshyn J, Koutcher L, Wolden SL, Zelefsky MJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: An update of the memorial sloan-kettering cancer center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan;82(1):291–8.
93. Bedi M, Firat S, Semenenko VA, Schultz C, Tripp P, Byhardt R, et al. Elective lymph node irradiation with intensity-modulated radiotherapy: Is conventional dose fractionation necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 May;83(1).
94. Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2014 Jan;110(1):172–81.
95. Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2015 Oct;117(1):83–90.
96. Jurado-Bruggeman D, Muñoz-Montplet C, Vilanova JC. A new dose quantity for evaluation and optimisation of MV photon dose distributions when using advanced algorithms: Proof of concept and potential applications. *Phys Med Biol.* 2020 Nov;65(23).
97. Katsuta Y, Kadoya N, Fujita Y, Shimizu E, Matsunaga K, Matsushita H, et al. Clinical impact of dosimetric changes for volumetric modulated arc therapy in log file-based patient dose calculations. *Phys Medica.* 2017 Oct;42:1–6.
98. Cilla S, Meluccio D, Fidanzio A, Azario L, Ianiro A, Macchia G, et al. Initial clinical experience with Epid-based in-vivo dosimetry for VMAT treatments of head-and-neck tumors. *Phys Medica.* 2016 Jan;32(1):52–8.
99. Branchini M, Fiorino C, Dell’Oca I, Belli ML, Perna L, Di Muzio N, et al. Validation of a method for “dose of the day” calculation in head-neck tomotherapy by using planning ct-to-MVCT deformable image registration. *Phys Medica.* 2017 Jul;39:73–9.
100. McDowell LJ, Rock K, Xu W, Chan B, Waldron J, Lu L, et al. Long-Term Late Toxicity, Quality of Life, and Emotional Distress in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Oct;102(2):340–52.
101. Juan-Cruz C, Stam B, Belderbos J, Sonke J-J. Delivered dose-effect analysis of radiation induced rib fractures after thoracic SBRT. *Radiother Oncol.* 2021 Sep;162:18–25.
102. van Loon J, Grutters J, Macbeth F. Evaluation of novel radiotherapy technologies: what evidence is needed to assess their clinical and cost effectiveness, and how should we get it? *Lancet Oncol.* 2012 Apr;13(4):e169-77.



103. Vinod SK, Jameson MG, Min M, Holloway LC. Uncertainties in volume delineation in radiation oncology: A systematic review and recommendations for future studies. *Radiother Oncol.* 2016 Nov;121(2):169–79.



## Annexos

Annex I: Autorització del Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC) Hospital Dr. Josep Trueta

**Marta Riera Juncà, Secretària del Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, amb domicili a Av. de França s/n 17007 Girona**

**CERTIFICA:**

Que el Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, segons consta en l'acta de la reunió celebrada el dia 22/06/2015 ha avaluat el projecte: **Impacte clínic del càlcul de la dosi absorbida en radioteràpia externa mitjançant un nou algorisme basat en la solució de l'equació de Boltzmann**. Cod. Tesi Radioteràpia, amb el Sr. CARLES MUÑOZ MONTPLET com a investigador principal.

Que els documents s'ajusten a les normes ètiques essencials i per tant, ha decidit la seva aprovació.

I, perquè consti, expedixo aquest certificat.



Girona, 23/06/2015

## Annex II: Dosimetric impact of Acuros XB Dose Calculation Algorithm on lung SBRT treatments

Muñoz-Montplet C, Agramunt-Chaler S, Jurado-Bruggeman D, Romera-Martínez I, Oliva E, Fuentes R, et al. EP-1429: Dosimetric impact of Acuros XB Dose Calculation Algorithm on lung SBRT treatments. *Radiother Oncol.* 2015 Apr 1;115:S772–3.

Congrés: "3rd ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) Forum", celebrat a Barcelona del 24 al 28 d'abril de 2015.

Parameters	DCA	VMAT
C <sub>RTOG</sub>	2.59 ± 0.83	1.63 ± 0.28
H <sub>RTOG</sub>	1.14 ± 0.04	1.10 ± 0.03
N° de Arcs	5.1 (range 4-6)	3.1 (range 2-4)
UM/Gy	143.4 ± 13.7	194.3 ± 33.5
DTT (min)	13.7	11.5
D <sub>MAX</sub> Brain Stem (Gy)	5.1 ± 4.9	4.3 ± 4.6
D <sub>MAX</sub> Optic Chiasm (Gy)	2.4 ± 3.0	2.0 ± 2.9
D <sub>MAX</sub> Right Optic Nerve (Gy)	1.2 ± 1.2	1.2 ± 1
D <sub>MAX</sub> Left Optic Nerve (Gy)	1.0 ± 0.6	0.9 ± 0.5
V <sub>ISBED</sub> HBT (%)	21.5 ± 13.1	17.1 ± 11.2
V <sub>ISBED</sub> HBT (%)	11.0 ± 7.7	8.8 ± 6.5

Table 1: Summary of study parameters between the two treatment techniques (mean ± SD).

**Conclusions:** The results support that VMAT technique achieved better dose distributions in the treatment of brain metastases compared to DCA technique, accomplishing a lower received dose in healthy brain tissue compared with DCA technique.

In addition to the dosimetric gains in the healthy brain tissue, VMAT technique achieved a shorter treatment time and a lower number of arcs compared to DCA technique

#### EP-1428

##### Adaptive treatment planning in prostate radiotherapy

T. Almatani<sup>1</sup>, R.P. Hugtenburg<sup>1</sup>, R. Lewis<sup>1</sup>, S. Barley<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Swansea ABM University Trust, Medical Physics, Swansea, United Kingdom

<sup>2</sup>Oncology Systems Limited, Medical Physics, Shrewsbury, United Kingdom

#### Purpose/Objective:

**Introduction:** Interfractional organ motion, patient positioning errors and changes in the size of the rectum and bladder can have deleterious clinical consequences during prostate radiotherapy, and repositioning of the patient does not take into account all of these errors. The fast development of Image Guided Radiotherapy (IGRT) technology, such as cone-beam CT (CBCT), and more advanced treatment delivery such as Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), where a highly conformal dose distribution is used, has enhanced the need for Adaptive Radiotherapy (ART) where the initial plan is adapted based on the current patient geometry. At present, it is still a challenging task to accurately delineate the tumour and organs and calculate the dose using CBCT images directly, due to the sub-optimal cone-beam geometry, which results in more noise and image artefacts, thus limiting the use of such a technology for ART.

**Objective:** The aim of this study is to utilise CBCT images taken during prostate radiotherapy treatment to assess the dose being delivered and to determine ways to quickly and safely adapt the treatment to take account for any changes.

**Materials and Methods:** Hounsfield units (HU) of CBCT images were converted into electron density and then into HUs used by the clinical CT system, and then imported into the treatment planning system (Oncentra Masterplan, OMP). This step involved segmenting CBCT CT numbers into different discrete bins (i.e. air, bone, water, etc.) in a Solid Water, Multiblock phantom and a prostate cancer patient with a metallic prosthetic hip replacement. The CBCT images of the Multiblock phantom were segmented into two bins (water and bone) generating new images while the CBCT images of the

patient, which were taken four days after the initial treatment delivery, were segmented into a four, five, six, seven and eight bins image series. These bins represent air, lung, adipose tissue, water, soft tissue, cartilage tissue, bone and metal implants. For the phantom case, a conventional prostate plan (field-in-field) was performed on conventional CT, CBCT and processed images. For the patient case, an IMRT plan was performed on CT, CBCT and processed images. The impact of the calculation of dose distribution on processed images was then investigated using both a Monte Carlo model (EGSnrc) and OMP algorithms (Pencil-beam and Collapsed Cone). Monte Carlo modelling provides high-quality plans and examines ways to overcome the limitations of CBCT data to improve the utilization of this technology for ART. High Performance Computing (HPC) was used to speed up MC dose calculations. Finally, the Computational Environment for Radiotherapy Research (CERR) was used to compare the MC and OMP dose calculations, using DVHs and dose profiles.

**Results:** The difference between CBCT and CT plans was significant as expected when CBCT images are used directly for dose calculation. This is due to scatter and beam hardening resulting in an increased amount of image artifacts with lower signal-to-noise ratio. The processed plans agreed with the planning CT plan better than the CBCT plan even though there was a difference, due to the specified values of HU, where the image is segmented based on large changes in gradient. This difference between CT and processed plans decreased as the number of bins increased i.e. decreased by 0.5% going from 7 to 8 bins CT ramp compared with CT but it required almost double calculation time.

**Conclusions:** The density override technique provides an attractive method for dose calculation on CBCT images for a homogenous medium such as pelvis region. For heterogenous medium, much care must be taken as there is a larger variation in electron density. Such a technique should be robust against CBCT artifacts and can be easily implemented in clinical practice for ART purposes.

#### EP-1429

##### Dosimetric impact of Acuros XB Dose Calculation Algorithm on lung SBRT treatments

C. Munoz Montplet<sup>1</sup>, S. Agramunt Chaler<sup>1</sup>, D. Jurado Bruggeman<sup>1</sup>, I. Romera Martínez<sup>1</sup>, E. Oliva<sup>2</sup>, R. Fuentes<sup>2</sup>, A. Roselló<sup>2</sup>, C. Auñón<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut Català d'Oncologia, Medical Physics, Girona, Spain

<sup>2</sup>Institut Català d'Oncologia, Radiation Oncology, Girona, Spain

**Purpose/Objective:** The purpose of this study is to assess the dosimetric impact of Acuros XB dose calculation algorithm (AXB), in comparisons with Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) calculations, in dose prescription and dose-volume reporting to the PTV and OAR of lung SBRT treatments. Reporting of dose-to-medium (D<sub>m</sub>) versus dose-to-water (D<sub>w</sub>) is also discussed.

**Materials and Methods:** Eighteen T1 or T2, N0 non small cell lung cancer patients treated with SBRT in our institution were randomly selected. ITV was defined as the 4DCT maximum intensity projection of the tumour. ITV-to-PTV margins were 0.5 cm. Prescribed dose was 60 Gy in 5 or 8 fractions. Plans were created for 6 MV photon beam using seven or more non-coplanar fields in Eclipse TPS. Dose calculations were performed with AAA (D<sub>w</sub>) and AXB (D<sub>w</sub> and



$D_m$ ) for same number of monitor units and identical beam setup. Several parameters were analyzed for the PTV:  $D_{95\%}$ ,  $D_{5\%}$ ,  $D_{max}$ ,  $V_{100\%}$ ,  $V_{50\%}$ , Homogeneity Index  $HI=D_{5\%}/D_{95\%}$  and Conformity Indices 100% and 50%  $CI_{X\%}=V_{X\%}/V_{PTV}$ . Following the dose constraints from the AAPM TG101, values were reported for various critical organs: spinal cord, oesophagus, heart, great vessels, trachea and large bronchus, ribs and healthy lungs. Two-tailed paired t-tests were used to analyze the differences between AXB ( $D_w$ ) and AAA ( $D_w$ ) and between AXB ( $D_m$ ) and AXB ( $D_w$ ). F-tests were used to compare the variances of the populations. A significance level  $\alpha=0.05$  was chosen.

Results: For PTV, statistically significant differences were observed between AAA ( $D_w$ ) and AXB ( $D_w$ ) for  $V_{100\%}$ ,  $V_{50\%}$  and  $CI_{100\%}$ . While  $V_{100\%}$  was higher for AXB ( $D_w$ ),  $V_{50\%}$  was lower.  $D_{95\%}$ ,  $V_{100\%}$ ,  $CI_{100\%}$  and HI values were lower for AXB ( $D_m$ ) compared to AXB ( $D_w$ ). Variance analyses showed significant differences in HI in all cases. For OAR, AXB ( $D_w$ ) doses were lower than AAA ( $D_w$ ), except for ribs, where photoelectric effect is correctly predicted by AXB. On the other hand AXB ( $D_m$ ) doses were lower than AXB ( $D_w$ ). Not all these differences were significant. F-tests showed no differences in population variances. Observed differences arise from AXB superior radiation transport modelling and the effects of mapping CT images to materials in AXB. All these differences are not clinically relevant as they are comparable to dose calculation uncertainties, but plan normalization based on isodose coverage may be altered.

Conclusions: Several statistically significant differences can be observed in dose prescription and dose-volume reporting to the PTV and OAR of lung SBRT treatments between AXB ( $D_w$ ), AAA ( $D_w$ ) and AXB ( $D_m$ ). These differences are not clinically relevant although plan normalization may be altered.

#### EP-1430

Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for peripheral lung tumors. A comparison of two VMAT delivery techniques J. Penedo Cobos<sup>1</sup>, M.A. Garcia Castejon<sup>1</sup>, A.M. Perez Casas<sup>1</sup>, S. Gomez Tejedor<sup>1</sup>, M. Rincon Perez<sup>1</sup>, I. Prieto Munoz<sup>1</sup>, J. Luna Tirado<sup>1</sup>, J. Olivera Vegas<sup>1</sup>, J. Vara Cantos<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Capio-Fundación Jimenez Díaz, Radiotherapy Oncology, Madrid, Spain

Purpose/Objective: The aim of this study was to evaluate and compare the efficiency between two different VMAT techniques for stereotactic body radiotherapy (SBRT) in peripheral lung tumors.

Materials and Methods: Five patients with a single peripheral lung tumor smaller than 50 cc (range 12.4, 48.6 cc) were included in this study. Two different VMAT plans were created for each patient. The first plan was performed using one-arc rotating 360° (1ARC). The second plan was performed using one-arc rotating 180°, from 180° to 0°, at the ipsilateral side of the affected lung (1SEMIARC). Both plans were calculated by the Monaco treatment planning system (version 3.30.01), using 6 MV photons generated from Elekta Synergy Beam Modulator linac. Three risk-adapted fractionation schemes were used (3 fractions of 18 Gy, 3 fractions of 16 Gy, and 5 fractions of 10 Gy). The objectives for PTV and organs at risk (OAR) matched to those used in ROSEL protocol. Both plans were normalized to deliver 100% of

prescribed dose to 98% of PTV. Dosimetry comparison was made in terms of the percentage of healthy lung receiving a minimum biological equivalent dose of 20 Gy (HLV<sub>20</sub>) and the percentage of contralateral lung receiving a minimum biological equivalent dose of 5 Gy (CLV<sub>5</sub>). Paddick conformity index (PCI), RTOG homogeneity index (HI) and the maximum absorbed dose to spinal cord, esophagus and heart were also compared. Monitor units per gray (MU/Gy) and treatment delivery time (TDT), excluding any time needed for additional imaging and set-up, were also measured for treatment delivery efficiency comparison. A descriptive analysis (mean ± SD) of every variable was obtained for both plans in each patient. Dosimetry comparison between both plans was performed using a two-sided Student's t test. Differences were considered statistically significant if  $p < 0.05$ .

Results: DVH analysis revealed that all plans created for each patient fulfilled the specified dose constraints. TDT was reduced by 27.3 % ( $p < 0.001$ ) for 1SEMIARC compared with 1ARC, for the 18 Gy fraction scheme. 1SEMIARC plans achieved lower CLV<sub>5</sub> compared with 1ARC plans (difference of 49.9%,  $p < 0.02$ ) 1SEMIARC plans showed similar PCI, HI, HLV<sub>20</sub> and maximum doses to the OARs compared with 1ARC plans ( $p > 0.05$ ). See Table I.

Organ	Parameter	1SEMIARC	1ARC
PCI (Paddick)		0.85 ± 0.03	0.82 ± 0.02
HI (RTOG)		1.10 ± 0.02	1.09 ± 0.01
Healthy lung	$V_{20Gy}(\%)$	13.26 ± 5.30	13.31 ± 4.94
Contralateral lung	$V_{5Gy}(\%)$	9.77 ± 9.26	17.73 ± 14.97
Spinal cord	$D_{max}(\text{Gy})$	10.03 ± 7.66	11.61 ± 6.22
Esophagus	$D_{max}(\text{Gy})$	8.68 ± 1.67	10.13 ± 2.63
Heart	$D_{max}(\text{Gy})$	12.72 ± 11.99	12.81 ± 11.40
MU efficiency	MU/Gy	186.2 ± 9.5	216.8 ± 30.4
TDT (18 Gy fraction scheme)	minutes	5.6 ± 0.5	7.7 ± 0.5

Table I: Summary of study parameters between the two treatment techniques (mean ± SD)

Conclusions: The result of this study comparing two different VMAT techniques for the treatment of peripheral lung tumors, confirms the ability of one-arc VMAT field, rotating 180° at the ipsilateral side of the lung, to deliver highly conformed dose distributions. In addition to the dosimetric gains in the contralateral lung, one-arc VMAT field rotating 180° technique achieve a shorter treatment time, accomplishing a reduction of the risk of intrafraction baseline shifts in tumor position, compared with one-arc VMAT field rotating 360° technique.

#### EP-1431

Initial clinical experience with Pinnacle's Auto-Planning M. Paster<sup>1</sup>, M. Froehlich<sup>1</sup>, M. Obenland<sup>2</sup>, J. Christ<sup>2</sup>, H. Wirtz<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Lake Constance Radiation Oncology Center Singen-Friedrichshafen, Medical Physics, Friedrichshafen, Germany  
<sup>2</sup>Lake Constance Radiation Oncology Center Singen-Friedrichshafen, Medical Physics, Singen, Germany

Purpose/Objective: To assess both plan quality criteria and optimization efficiency of automatically generated VMAT treatment plans for prostate cancer including seminal vesicles and lymph nodes.

Materials and Methods: Manually (MP) and automatically (AP) generated VMAT treatment plans (Pinnacle© TPS V9.10, X4170 Smart-Enterprise) were compared for 10 prostate cancer cases. Each treatment plan (TP) contained a primary target volume (PTV) including prostate, seminal vesicles and



Annex III: Switching from AAA to AXB in head and neck treatments using VMAT: is the spinal cord safe?

Muñoz-Montplet C, Marruecos J, Buxó M, Bueno M, Onsès A, Romera-Martínez I, et al. EP-1830: Switching from AAA to AXB in head and neck treatments using VMAT: is the spinal cord safe? *Radiother Oncol.* 2018 Apr 1;127:S986–7.

Congrés: ESTRO 37, celebrat a Barcelona del 20 al 24 d'abril de 2018.

Figure 2. Lateral penumbra (measured in the x-direction) for a pencil beam of 230 MeV as function of the adaptive aperture (AA) opening.

#### Conclusion

This work presents a complete model of the Adaptive Aperture dynamic collimator, where a reduction in the lateral penumbra is achieved without the use of any patient specific hardware. Furthermore, a comparison between MC based simulations of its dynamic function and experimental data is presented

#### EP-1829 Monte Carlo calculation of Photo-Neutron dose produced by circular cones at 18 MV photon beams

N. Banaee<sup>1</sup>, H.A. Nedaie<sup>2</sup>, E. Hosseinzade<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Tehran Branch- Islamic Azad University, Department of Medical Radiation Engineering-, Tehran, Iran Islamic Republic of

<sup>2</sup>Cancer Institute, Cancer Research Center, Tehran, Iran Islamic Republic of

#### Purpose or Objective

Small photon fields are one of the most useful methods in radiotherapy. One of the techniques for shaping small photon beams is applying circular cones, made of lead. Using this method in high energy photon due to neutron contamination is a crucial issue. The aim of this study is to calculate neutron contamination at presence of circular cones irradiating by 18MV photons using Monte Carlo code.

#### Material and Methods

Initially, Varian linac producing 18MV photons was simulated and after validating the code, various circular cones were also simulated. Then, number of neutrons, neutron equivalent dose and absorbed dose per Gy of photon dose were calculated along the central axis.

#### Results

Table 1 shows the maximum values for number of neutrons per Gy of photon dose in specific depth of phantom for different collimators.

Table 1. Maximum number of neutrons and depth of maximum values producing by presence of various circular cones.

Diameter of field (mm)	Max number of neutron per photon dose [ $n \cdot cm^{-2} \cdot Gy^{-1}$ ]	$D_{max}$ (cm)
30	$5.08 \times 10^6$	2
20	$6.02 \times 10^6$	2
15	$7.61 \times 10^6$	2
10	$7.76 \times 10^6$	2
5	$9.20 \times 10^6$	2

Table 2 shows Maximum values of neutron equivalent doses at the surface of phantom producing by presence of various circular cones.

Table 2. Maximum values of neutron equivalent doses at the surface of phantom producing by presence of various circular cones.

Diameter of field (mm)	Neutron equivalent dose per photon dose (mSv/Gy)
30	1.08
20	1.12
15	1.33
10	1.31
5	1.48

Table 3 shows the Maximum neutron absorbed dose at the surface of phantom producing by presence of various circular cones.

Table 3. Maximum neutron absorbed dose at the surface of phantom producing by presence of various circular cones.

Diameter of field (mm)	Neutron absorbed dose per photon dose ( $\mu Gy/Gy$ )
30	78.20
15	95.77
10	99.71
5	103.78

#### Conclusion

As the field size gets smaller, number of neutrons, equivalent and absorbed dose per Gy of photon increases. Also, neutron equivalent dose and absorbed dose are maximum at the surface of phantom and then these values will be decreased.

#### EP-1830 Switching from AAA to AXB in head and neck treatments using VMAT: is the spinal cord safe?

C. Muñoz-Montplet<sup>1</sup>, J. Marruecos<sup>2</sup>, M. Buxó<sup>3</sup>, M. Bueno<sup>4</sup>, A. Onsès<sup>1</sup>, I. Romera-Martínez<sup>1</sup>, D. Jurado-Bruggeman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut Català d'Oncologia, Medical Physics and Radiation Protection, Girona, Spain

<sup>2</sup>Institut Català d'Oncologia, Radiation Oncology, Girona, Spain

<sup>3</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta, Unit of Statistical and Methodological Advice, Girona, Spain

<sup>4</sup>Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Laboratoire de Dosimétrie des Rayonnements Ionisants, Fontenay-aux-Roses, France

#### Purpose or Objective

Spinal cord (SC) is a "serial-like" organ. In head and neck (H&N) VMAT treatments it receives maximum doses (Dmax) close to 50 Gy, from which grade 2 myelopathy may appear in more than 1% of the patients. This tolerance was established for existing convolution/superposition algorithms, such as AAA. Switching to more advanced algorithms, such as Acuros XB (AXB), may lead to significant differences in the calculation of the dose distribution. This study aims to determine whether this happens for both water (Dw) and medium (Dm) AXB reporting modes in the SC and therefore to know if there is a potential risk of unexpected toxicities if current constraints are maintained.

#### Material and Methods

114 patients treated with VMAT were enrolled. Simultaneously-integrated boost was used in all cases. 70 Gy were prescribed to the PTV receiving the highest dose.

Plans were created for 6 MV photon beam using RapidArc technique in Eclipse v13. Dose calculations were performed with AAA, AXB Dw and Dm for same number of MU and identical beam setup.

Mean values, standard deviation (SD) and range of SC Dmax were calculated for each sample. Paired t-tests were used to analyse the differences in mean values between AAA and AXB Dw as well as between AAA and AXB Dm. Mean differences and 95% confidence intervals (CI) were also calculated using SPSS. It was necessary to know if these differences remained constant for all patients. For this purpose, Pitman-Morgan test was computed using R software to determine if the ratio of the variances was equal to 1. Both central tendency and dispersion tests were two-sided and a p-value < 0.05 was considered significant.

#### Results

Table I summarizes the mean, SD, and range of the SC Dmax over the 114 patients for AAA, AXB Dw and Dm. Table II shows the values of the mean differences, the 95% CI and the significance of the differences between the mean values and between the variances of the samples.

The differences between the mean Dmax values for AAA and AXB were significant for both AXB reporting modes. Although inter-patient variability exists between AAA and AXB Dw, CI show that these differences are not clinically relevant in any case.

For AXB Dm, we must take into account that the Dmax we would have obtained with AAA would be approximately 1 Gy higher. No significant differences were observed between the variances of AAA and AXB Dm, indicating that for this particular case, changing from AAA to AXB can be interpreted as a renormalization. This difference of 2% is of the order of the inaccuracy of the calculation algorithms, so its clinical impact is probably very limited. No complications were observed in this study, with a minimum follow-up of 1 year.

Descriptive statistics	AAA	AXB Dw	AXB Dm
Mean (Gy)	47.6	47.9	46.6
SD (Gy)	2.4	2.2	2.3
Min (Gy)	38.8	39.5	38.4
Max (Gy)	53.2	53.0	51.9

Differences analysis	AAA-AXB Dw	AAA-AXB Dm
Mean diff. (Gy)	-0.3	1.0
95% CI (Gy)	-0.4,-0.2	1.0,1.2
p-value central	<0.001	<0.001
p-value dispersion	0.031	0.513

**Conclusion**

When switching from AAA to AXB Dw or AXB Dm in H&N VMAT treatments, combination of mean differences and their inter-patient variability in the SC Dmax suggest a very limited clinical impact, so we can conclude that if the current restrictions are maintained an increased probability of complications is not likely to occur.

**EP-1831 IORT: Monte Carlo simulation of Mobetron accelerator and experimental comparison of shielding disk**

L. Toscano<sup>1</sup>, M. Severgnini<sup>2</sup>, F. Longo<sup>1,3</sup>, D.D. Mario<sup>2</sup>, A. Beorchia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Trieste, Physics, Trieste, Italy

<sup>2</sup>Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, medical Physics, Trieste, Italy

<sup>3</sup>INFN, Physics, Trieste, Italy

**Purpose or Objective**

In Intra Operative Radiation Therapy (IORT) high doses are involved without a pre-treatment planning. This leads to the necessity of a deep knowledge of beam characteristic to carry out dosimetric evaluations. Such experimental measurements can be difficult so huge uncertainties are associated to them.

The aim of this work is to use Monte Carlo (MC) code in order to simulate the Mobetron accelerator and so obtain dosimetric evaluations to be compared with experimental data.

**Material and Methods**

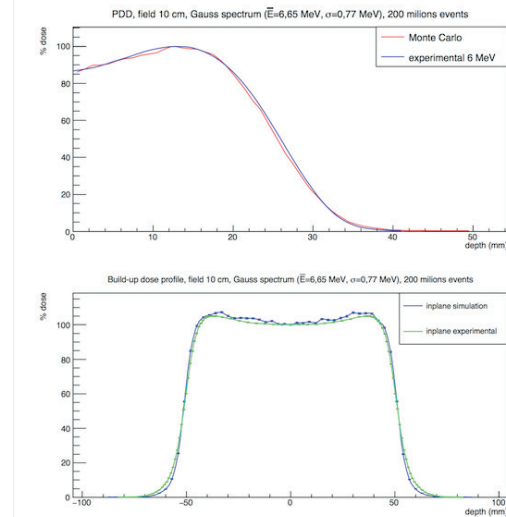
MC simulations are computed using Geant4. Measures and materials of simulated accelerator are in according to the real one thanks to a collaboration with the manufacturer. In order to validate MC code, simulated Percentage Depth Dose (PDD) and Beam Profile at the build up (BF) have to be in agreement with experimental ones with a gamma analysis 2%/2mm. In order to achieve this, primary electrons source and secondary scattering foil are tuned. Once validated, the MC code is used to study shielding disk solutions for breast treatment. Four solutions were considered involving different setup and materials (A: 5mm PMMA+3mm Cu+2mm PMMA, B: 2mm PMMA+3mm Cu+5mm PMMA, C: 4mm Tecapeek+ 2mm Cu+4mm Tecapeek, D: 4mm Tecapeek+1mm Pb+4mm Tecapeek).

Data obtained from such simulations are compared to experimental ones. For the latter, shielding disks between two radiochromic films are inserted at build-up depth in a water-equivalent solid phantom irradiated with a Mobetron accelerator.

6 MeV nominal beam energy and the reference field are used for both MC and experimental disks study.

**Results**

The MC code is validated for the nominal energy of 6 MeV and 9 MeV. In Figure 1 simulated PDD and BF are shown for 6 MeV nominal energy.



In Table 1 are resumed results regarding the four different shielding disks, named A, B, C, D as above. Percentages are referred to the dose at build-up without the shielding disk.

Disk type	% dose before MC	% dose before experimental	% dose after MC	% dose after experimental
A	101,34±0,05	101,79±4,16	0,454±0,002	4,00±2,23
B	111,19±0,05	116,18±4,57	0,519±0,002	5,36±3,04
C	103,14±0,06	102,29±4,78	0,723±0,003	2,48±1,78
D	109,68±0,06	116,01±4,53	1,710±0,004	3,24±1,80

Considering the dose before the disk, both MC and experimental data show a dose increment due to the backscattering electrons. A and B solutions consider a correct (A) and a wrong (B) positioning of an asymmetric disc: in the B solution less PMMA thickness before the metal leads to a minor backscattering electrons absorption and so to a greater percentage dose (see Figure 2).

Annex IV: ORN of the mandible in head and neck cancer patients treated with VMAT

Muñoz-Montplet C, Marruecos J, De Pablo A, Jurado-Bruggeman D, Romera-Martínez I, Onsès A, et al. PO-0829: Osteoradionecrosis of the mandible in head and neck cancer patients treated with VMAT. *Radiother Oncol.* 2020 Nov 1;152:S449.

Congrés: ESTRO 39, on-line del 28 de novembre a l'1 de desembre de 2020.

**PO-0829 Osteoradionecrosis of the mandible in head and neck cancer patients treated with VMAT**

C. Munoz Montplet<sup>1</sup>, J. Marruecos<sup>2</sup>, A. De Pablo<sup>3</sup>, D. Jurado Bruggeman<sup>4</sup>, I. Romera Martínez<sup>4</sup>, A. Onsès<sup>4</sup>, R. Fuentes<sup>2</sup>, J.C. Vilanova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Institut Català d'Oncologia-Universitat de Girona, Medical Physics and Radiation Protection-Medical Sciences, Girona, Spain ; <sup>2</sup>Institut Català d'Oncologia-Universitat de Girona, Radiation Oncology-Medical Sciences, Girona, Spain ; <sup>3</sup>Institut Català d'Oncologia, Radiation Oncology, Girona, Spain ; <sup>4</sup>Institut Català d'Oncologia, Medical Physics and Radiation Protection, Girona, Spain ; <sup>5</sup>Clínica Girona- Institut de Diagnòstic per la Imatge-Universitat de Girona, Radiology-Medical Sciences, Girona, Spain

**Purpose or Objective**

The risk for osteoradionecrosis (ORN) of the mandible is positively related to maximum bone doses above 60 Gy. The aim of this study was to determine the relationship between maximum doses to the mandible and osteoradionecrosis incidence in patients with head and neck (H&N) cancer treated with volumetric modulated arc therapy (VMAT). The study was performed for different algorithms and dose reporting modes.

**Material and Methods**

Medical records were reviewed to identify ORN of the mandible and its localization in 106 patients diagnosed with H&N cancer, treated with a prescription dose of 70 Gy using dual-arc VMAT at our institution between October 2013 and May 2015. D2% to the mandible was reported as an alternative to the maximum dose in the spirit of ICRU 83. Calculations were performed with two algorithms implemented in the Eclipse treatment planning system (Varian Medical Systems; Palo Alto, CA, USA), namely the Analytical Anisotropic Algorithm (AAA) and Acuros XB (AXB) for both dose-to-medium (Dm) and dose-to-water (Dw) reporting modes. Other potential predictive factors, such as nicotine and alcohol abuse, age, gender, T stage and chemotherapy type were also studied.

**Results**

Grade 1 (asymptomatic) ORN was observed in 3 patients. Fig. 1 shows that mean D2% was between 16.3 % and 18.8 % higher for this group of patients, although the differences were not statistically significant, and that ORN occurred above 77, 69, and 72 Gy for AXB Dw, AXB Dm, and AAA respectively. AXB Dw seemed to have a slightly higher predictive power compared to AXB Dm and AAA, as the percentual difference with the non ORN group of patients was higher and because mandible D2% could be clearly distinguished from the prescription dose. ORN localization correlated with higher dose levels. There was no apparent relationship between ORN incidence and other predictive factors.

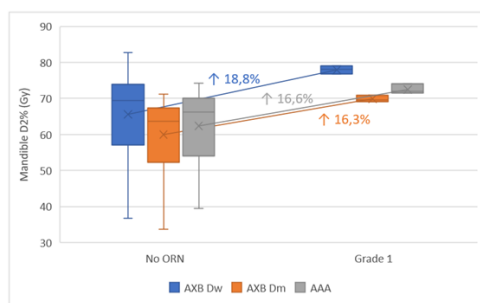


Figure 1: Box plot analysis of the relationship between mandible D2% and ORN incidence for AXB Dw, AXB Dm and AAA.

**Conclusion**

ORN is relatively uncommon in H&N patients treated with VMAT, although grade 1 disorders are still observed in 3% of the patients for D2% values above 77, 69, and 72 Gy for

AXB Dw, AXB Dm, and AAA respectively. Minimizing D2% to the mandible may influence ORN rate. Further study is required to determine the relationship between maximum doses, and other potential predictive factors, and ORN.

**PO-0830 Observation versus Adjuvant Radiotherapy in Early Stage Head and Neck Cancer of Oral Cavity.**

S.K. Barik<sup>1</sup>, N. Panda<sup>1</sup>, P. C<sup>2</sup>, G. N<sup>2</sup>, P. Moharana<sup>1</sup>, K. Sahni<sup>2</sup>, I. Priyadarsini<sup>1</sup>, S. Mohanty<sup>1</sup>, S. A<sup>2</sup>, R. Meher<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>AHRCC, Radiation Oncology, Cuttack, India ; <sup>2</sup>Hcg Regency Oncology Pvt Ltd., Radiation Oncology, Kanpur, India

**Purpose or Objective**

The Role of Adjuvant Radiotherapy in Early Stage HNSCC of Oral Cavity is ill-defined especially in depth of invasion  $\geq 0.5$ mm and  $\leq 10$  mm The Objective of the study is to do a retrospective analysis in Postoperative Early-stage HNSCC of the oral cavity where observation versus Adjuvant Radiotherapy is to be studied in tumors with a depth of invasion  $\geq 0.5$  mm and  $\leq 10$  mm. The study accessed the Loco Regional Control as Primary Objective and Disease-free Survival, Overall Survival, Toxicity and Quality of Life as Secondary Objectives.

**Material and Methods**

The study is a Retrospective analysis of Postoperative Early-stage HNSCC of Oral Cavity treated from November 2016 to September 2019. All patients were restaged according to AJCC staging 8th Edition. Inclusion criteria: T1, T2 tumors, No Neck nodes Involved, DOI  $\geq 0.5$ mm and  $\leq 10$  mm, Squamous cell carcinoma histology Exclusion Criteria: N+ disease, close or positive margins, Incomplete dissection, Metastatic disease, Non-Squamous histology. The study compared Observation versus Postoperative Adjuvant Radiotherapy (PORT) in Early Stage HNSCC. The Primary Objective was Loco Regional Control. Secondary Objectives are Disease-free Survival, Overall Survival, Acute, and Chronic Radiation Toxicity and Quality of Life. Patients treated with both conventional and conformal methods were taken up for the study. The data was collected from both electronic and manual sources. Data were analyzed with the help of SPSS v.21.

**Results**

56 patients of Early Stage HNSCC were analyzed for having received Adjuvant PORT (Arm 1) and 48 patients were analyzed for observation (Arm 2). The Median Follow up was 18 months. There was a significant increase in 3 year LRC in Arm receiving Adjuvant RT treatment (85% vs 78%) (p=0.01). Observation arm had a lower 3-year DFS than treatment arm (78% vs 73%) (p=0.34) though the results were not significant. 3-year Overall Survival was equal in both the arms. In patients in the Treatment, arm had 34% Acute Grade II Mucositis, 26% Grade III Mucositis. Ryles tube feeding rate was 40%. No hematological toxicity was observed in either of the arms. Quality of Life variables were also compared among the two groups. Immediately after Radiation patients had a lower quality of life scored as compared to Observation arm but the score improved after 3 months post-therapy. A subset analysis was done in patients with the group I DOI  $\leq 0.5$ mm and  $\geq 0.7$  mm, Group II DOI 0.8 mm to  $\geq 10$ mm. However, no significant difference was found in terms of LRC, DFS, and OS.

**Conclusion**

To Conclude Adjuvant Radiotherapy may be advocated in patients with DOI  $\geq 0.5$  mm in Early Stage HNSCC. The study had heterogenous subsites of oral cavity HNSCC like Buccal mucosa, Alveolus, Tongue which might have an impact on the results. Also, the treatment arm had few patients treated with conventional cobalt machine which might have impacted the quality of life score. It is desirable to undertake a randomized phase III trial with a particular subsite in a large number of patients to make any further decision.

Annex V: Validation of a direct method to convert Acuros XB dose-to-medium to dose-to-water in lung SBRT

Muñoz-Montplet C, Fuentes-Raspall R, Jurado-Bruggeman D, Agramunt-Chaler S, Onsès A, Vilanova JC. PO-1827: Validation of a direct method to convert Acuros XB dose-to-medium to dose-to-water in lung SBRT. *Radiother Oncol.* 2021 2021 Aug 1;161:S1558-S1559.

Congrés: ESTRO 40, celebrat a Madrid del 27 al 31 d'agost de 2021.

schemes.

### PO-1827 Validation of a direct method to convert Acuros XB dose-to-medium to dose-to-water in lung SBRT

C. Muñoz-Montplet<sup>1</sup>, R. Fuentes-Raspall<sup>2</sup>, D. Jurado-Bruggeman<sup>3</sup>, S. Agramunt-Chaler<sup>3</sup>, A. Onses<sup>3</sup>, J.C. Vilanova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institut Català d'Oncologia, Medical Physics and Radiation Protection, Girona, Spain; <sup>2</sup>Institut Català d'Oncologia, Radiation Oncology, Girona, Spain; <sup>3</sup>Institut Català d'Oncologia, Medical Physics and Radiation Protection, Girona, Spain;

<sup>4</sup>Clinica Girona, Radiology, Girona, Spain

#### Purpose or Objective

Acuros XB (AXB) enables computation of dose-to-medium (D<sub>m</sub>) and dose-to-water (D<sub>w</sub>). It is unclear which reporting mode is optimal for clinical practice. The aim of this study is to validate a direct method to convert D<sub>m</sub> DVH parameters to D<sub>w</sub> in lung SBRT.

#### Materials and Methods

54 patients treated with SBRT in our hospital were enrolled. A total dose of 60 Gy was delivered in 5 or 8 fractions, depending on tumor location.

Plans were created for a 6 MV photon beam using 7 to 13 non-coplanar fields in the Eclipse TPS v13. Dose calculations were performed with AXB D<sub>m</sub> and D<sub>w</sub> for same number of monitor units and identical beam and MLC setup.

We obtained the following DVH parameters: D<sub>mean</sub>, D<sub>98</sub>, D<sub>95</sub>, D<sub>50</sub>, and D<sub>2</sub> to the PTV; D<sub>mean</sub> to the lungs; D<sub>2</sub> and D<sub>mean</sub> to the heart; D<sub>2</sub> to the spinal cord, esophagus, trachea and proximal bronchi, ribs, and great vessels.

We adopted the proposal of *Jurado-Bruggeman et al*<sup>1</sup>, which uses solely dose distributions calculated within the algorithm for the considered beam to derive a set of correction factors (CF) to switch from D<sub>m</sub> to D<sub>w</sub> using the composition of the involved structures:

$$D_{w,vol} = D_{m,vol} \cdot \sum_{m \in AXB} f_i \cdot \frac{CF_{m,AXB,Dm}^{6MV}}{CF_{m,AXB,Dw}^{6MV}}$$

Where  $f_i$  is the fraction corresponding to material  $i$  in the composition of volume  $vol$ , and  $m \in AXB$  are the materials included in the AXB CT-to-material conversion table.

We used Python to determine the PTV and OAR compositions, taking patients' CT images and RT structure DICOM files exported from the TPS as inputs and mimicking AXB media characterization for each CT voxel.

D<sub>w</sub> DVH parameters were predicted from D<sub>m</sub> using this method and compared to Eclipse calculations. The method assumes a uniform dose in the volumes involved in DVH parameters and that these volumes are representative of the whole organ in composition.

#### Results

DVH parameter (Gy)	Eclipse D <sub>m</sub> value	Eclipse D <sub>w</sub> value	Predicted D <sub>w</sub> value	Difference (%)
<b>PTV</b>				
D <sub>mean</sub>	66.4	66.4	66.5	0.1
D <sub>98</sub>	58.3	58.4	58.4	0.0
D <sub>95</sub>	60.2	60.2	60.2	0.1
D <sub>50</sub>	66.9	66.9	66.9	0.1
D <sub>2</sub>	71.8	71.9	71.8	-0.1
<b>Ipsilateral lung</b>				
D <sub>mean</sub>	9.4	9.4	9.4	0.0
<b>Contralateral lung</b>				
D <sub>mean</sub>	1.7	1.7	1.7	0.0
<b>Heart</b>				
D <sub>2</sub>	7.4	7.4	7.4	0.3
D <sub>mean</sub>	1.9	1.9	1.9	0.2
<b>Spinal cord</b>				
D <sub>2</sub>	11.2	11.3	11.3	-0.1
<b>Esophagus</b>				
D <sub>2</sub>	13.1	13.2	13.2	-0.1
<b>Trachea and proximal bronchi</b>				
D <sub>2</sub>	13.7	13.6	13.5	-1.2
<b>Ribs</b>				
D <sub>2</sub>	52.3	54.0	54.0	-0.1
<b>Great vessels</b>				
D <sub>2</sub>	19.2	19.5	19.5	0.1



The clinically obtained  $D_x$  differences are all within  $\pm 0.3\%$  of the predicted values, except for  $D_2$  to the trachea and proximal bronchi ( $-1.2\%$ ), probably because of the presence of air, which is not included in the CF set<sup>1</sup>.

#### Conclusion

We validated a direct method for predicting dosimetric differences between AXB Dm and AXB Dw in clinical practice. This would allow approximate mass conversion of Dm distributions to Dw using the DICOM-RT objects without recalculation, which can be helpful to better assess the predictive accuracy of Dw vs Dm for clinical outcomes.

1. Jurado-Bruggeman D, Muñoz-Montplet C, Vilanova JC. A new dose quantity for evaluation and optimisation of MV photon dose distributions when using advanced algorithms: Proof of concept and potential applications. *Phys Med Biol.* 2020;65(23). doi:10.1088/1361-6560/abb6bc

#### PO-1828 Comparison of two automated treatment planning solutions for prostate cancer

D. Kopeć<sup>1</sup>, A. Zawadzka<sup>2</sup>, D. Bodzak<sup>2</sup>, P. Kukolowicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Medical Physics Department, Warsaw, Poland;

<sup>2</sup>Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Medical Physics Department, Warszawa, Poland

#### Purpose or Objective

Automatic tools for treatment planning are currently being developed and implemented in many clinics. They allow to standardize and improve planning quality and are time efficient tools allowing to shift the workload from standard plans to new, more demanding areas of radiotherapy. Two different systems were evaluated: RapidPlan (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) and multicriteria optimization MCO (RaySearch Laboratories AB, Stockholm, Sweden) for prostate cancer.

#### Materials and Methods

The RapidPlan (RP) and MCO were used for automatic planning for randomly chosen patients with prostate cancer. 75 manually prepared clinical VMAT plans with prescribed dose of 70,2 Gy delivered in 27 fraction were used to create a model in RP. Subsequently for 25 new patients plans were created using both RP and MCO. Plans created with MCO were then used to create another RP model (MCO-RP). The last step was to use MCO-RP model to create plans for the same group of 25 patients. The dose distributions of these three automated planning methods were assessed against clinical plans. Doses delivered to CTVs, PTVs, rectum, bladder and femoral heads were compared. In comparison of plans the statistics used in our clinic were used. The statistics were based on QUANTEC. The Wilcoxon signed pairs rank test was used to test the statistical difference between the analyzed parameters.

#### Results

For all plans constraints for CTVs, PTVs and organs at risk (OAR) were met. First RP model allowed to achieve lower doses for all organs at risk than in clinical plans (mean doses for rectum, bladder and for left and right femoral heads were:  $32,8 \pm 6,4$  vs  $28,8 \pm 4,6$ ;  $25,6 \pm 11,9$  vs.  $23,5 \pm 11,0$ ;  $13,2 \pm 2,4$  vs.  $11,4 \pm 1,8$  and  $13,3 \pm 2,6$  vs.  $11,8 \pm 1,6$  respectively). MCO planning allowed for even lower doses for rectum and bladder but at the cost of higher doses in femoral heads (mean doses for left and right femoral heads were  $15,5 \pm 2,6$  and  $14,9 \pm 2,5$  respectively). In MCO-RP model doses for organs at risk were similar to MCO plans with exception of lower doses to femoral heads (mean doses for rectum, bladder and for left and right femoral heads were:  $24,6 \pm 5,5$ ;  $22,3 \pm 10,2$ ;  $13,7 \pm 2,0$  and  $13,3 \pm 2,0$  respectively). MCO planning was more time consuming and dose distributions were less coherent than in both RP models. It also required significantly more experience in treatment planning than using RP models prepared beforehand.

#### Conclusion

The minimizing of some of the statistics used to evaluate the dose distributions increased the value of others, eg. doses to femoral heads but in general dose distributions of automated plans prepared with Eclipse (Rapid Plan method) and with RaySearch (Multicriteria Optimisation) for prostate patients were at least as good or better than clinical plans.

#### PO-1829 Development and optimization of a modulated arc technique for total body irradiation radiotherapy

J. Kravenbuehl<sup>1</sup>, V. Gajdos<sup>2</sup>, C. Linsenmeier<sup>1</sup>, M. Guckenberger<sup>1</sup>, S. Tanadini-Lang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Zurich, Radiation Oncology, Zurich, Switzerland; <sup>2</sup>Kantonsspital Aarau, Radiation Oncology, Aarau, Switzerland

#### Purpose or Objective

It was the aim of this project to develop a robust treatment technique using dynamic arc therapy for total body irradiation (TBI), which can be used in any standard treatment room without the need for dedicated patient translation devices.

#### Materials and Methods

The treatment consist of two arcs ranging between  $285^\circ$  and  $75^\circ$  consisting of 31 sub-arcs ( $5^\circ$  per sub-arc). A field size of  $40 \times 40$  cm<sup>2</sup> was used with a 6MV photon beam on a conventional linac (TrueBeam, Varian). The distance from the linac isocenter to the couch was 100cm. During the first dynamic arc, patients are lying in supine position with head towards the right. For the second dynamic arc, patients are lying in prone position with head towards the right. The dose fractionation was  $6 \times 2$ Gy normalized to patient midline at the umbilicus plane. A homogenous dose distribution of 12Gy should be obtained. The weights of each sub-arcs were optimized in order to obtain a dose comprised between 95% and 105% in patient mid-line and a maximal dose  $< 110\%$  at 1.5cm from the skin surface.

The sub-arc weight optimization was performed with an algorithm minimizing objective function of weighted midline and surface dose differences along z-axis from the prescribed dose using Python 3 library SciPy and can be optimized for the patient dimensions. The weights of the arc segments were then entered into the planning system (Eclipse V16.0, Varian Medical System) and the dose distribution was calculated in Eclipse (Acurus V16.0). A sum plan was then created in order to add the dose delivered in the supine position to the dose delivered in the prone position.

The dose homogeneity was calculated and verified in a solid water phantom (RW3, PTW-Freiburg) with thickness of 15cm, 20cm, 25cm and 30cm. The measurements were performed with diodes placed in the middle of the phantom and at the surface, defined at 1.5cm depth.

The plan robustness in respect of the patient positioning was evaluated by moving the isocenter 3cm in-plane and 3cm cross-plane. The dose distribution was then compared to the original plan.

#### Results

The dose distribution calculated and measured for a solid water phantom of 20cm thickness in the cross-plane are displayed



Annex VI: Dosimetric impact of Acuros XB dose calculation algorithm in head and neck treatments using VMAT

Muñoz-Montplet C, Romera-Martínez I, Jurado-Bruggeman D, Agramunt-Chaler S, Marruecos-Querol J. Dosimetric impact of Acuros XB dose calculation algorithm in head and neck treatments using VMAT. I Jornada del programa de doctorat en Biologia Molecular, Biomedicina i Salut / coord. per Elisabeth Pinart, 2016, ISBN 978 84 8458 463 6, pág. 21.

Jornada: "I Jornada del programa de doctorat en Biologia Molecular, Biomedicina i Salut" celebrada a la Girona el 29 de gener de 2016.

# Dosimetric impact of Acuros XB dose calculation algorithm in head and neck treatments using VMAT

**C. Muñoz-Montplet, I. Romera-Martínez, D. Jurado-Bruggeman, S. Agramunt-Chaler, J. Marruecos-Querol**

Keywords: acuros XB; deterministic dose calculation; VMAT; head and neck cancer

## *Introduction*

The ICRU report 83 provides the information required to harmonize the prescribing, recording, and reporting of intensity modulated radiation therapy. The QUANTEC reviews provide summaries of the dose/volume/outcome information for many organs. The purpose of this study is to assess the dosimetric impact of the Acuros XB dose calculation algorithm (AXB), in comparisons with anisotropic analytical algorithm (AAA) calculations, in dose prescription and dose-volume reporting to the planning target volumes (PTVs) and in constraints at organs at risk (OARs) of head and neck (H&N) volumetric modulated arc therapy (VMAT) treatments. The reporting of dose-to-medium ( $D_m$ ) versus dose-to-water ( $D_w$ ) is also discussed.

## *Material and Methods*

Nineteen H&N patients treated with VMAT in our institution were randomly selected. Conventional or accelerated simultaneous integrated boost was used. PTV53.9-54, PTV59.4-59.9 and PTV70 were delineated to encompass tumor and lymphatic areas at risk, tumor and high risk lymphatic regions, and tumors, respectively. OARs were outlined using international guidelines.

Plans were created for 6 MV photon beams using the RapidArc technique. Dose calculations were performed with the AAA ( $D_w$ ) and the AXB ( $D_w$  and  $D_m$ ) for the same number of monitor units and identical beam setup.

ICRU 83 and QUANTEC parameters were analyzed. Two-tailed paired

t-tests were used to analyze the differences between AXB ( $D_w$ ) and AAA ( $D_w$ ) and between AXB ( $D_m$ ) and AXB ( $D_w$ ). F-tests were used to compare the variances of the populations. A significance level of  $\alpha=0.05$  was chosen.

### Results and Conclusions

Results for PTVs and OARs are shown in Tables 1 and 2, respectively.

When adopting AXB for H&N VMAT treatment plans, some considerations have to be taken into account. First, absorbed doses are systematically lower when dose is reported to medium. Second, for patients with PTVs that include bone, values of  $D_{2\%}$  might be higher than those calculated by AAA if dose is reported to water. This effect is counteracted by dose-to-medium reporting. Finally, for patients with OARs that include or are surrounded by heterogeneities, constraints should be reconsidered when AXB ( $D_w$ ) is used.  $D_{2\%}$ , contrary to  $D_{max}$ , can be sensitive to the algorithm in some cases. Although dose-to-medium reporting is more consistent, further study is required.

	PTV53.9-54				PTV59.4-59.9				PTV70				
	$D_{95\%}$	$D_{95\%}$	$D_{50\%}$	$D_{2\%}$	$D_{95\%}$	$D_{95\%}$	$D_{50\%}$	$D_{2\%}$	$D_{95\%}$	$D_{95\%}$	$D_{50\%}$	$D_{2\%}$	HI
AAA ( $D_w$ )													
Mean	50.5	51.8	56.4	72.4	58.4	59.9	68.4	73.3	65.7	67.0	70.6	73.5	0.11
$\sigma$	1.3	1.5	3.1	0.7	1.6	1.5	1.9	0.9	2.7	1.4	0.6	0.9	0.04
AXB ( $D_w$ )													
Mean	50.5	51.7	56.6	72.3	58.4	59.8	68.3	73.5	65.9	67.0	70.4	73.8	0.11
$\sigma$	1.3	1.6	3.1	0.9	1.4	1.6	1.8	1.3	2.0	1.1	0.5	1.5	0.04
AXB ( $D_m$ )													
Mean	49.8	51.0	55.6	71.2	57.6	58.8	67.3	72.1	64.1	65.9	69.4	72.4	0.12
$\sigma$	1.1	1.4	3.1	0.8	2.2	1.4	1.9	0.7	2.9	1.0	0.6	0.7	0.04
AXB ( $D_w$ )-AAA ( $D_w$ )													
Mean difference	0.0	-0.1	0.2	0.0	-0.1	-0.2	-0.1	0.2	0.2	0.0	-0.2	0.3	0.00
Paired t-test p	1.00	0.66	0.78	0.81	0.58	0.15	0.27	0.50	0.40	0.88	0.13	0.40	0.70
F-test p	0.94	0.77	0.95	0.45	0.72	0.67	0.97	0.09	0.21	0.36	0.60	0.06	0.99
AXB ( $D_m$ )-AXB ( $D_w$ )													
Mean difference	-0.8	-0.7	-1.0	-1.1	-0.7	-0.9	-1.0	-1.4	-1.8	-1.1	-1.0	-1.4	0.01
Paired t-test p	0.00	0.00	0.03	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.48
F-test p	0.44	0.57	0.99	0.54	0.08	0.62	0.99	0.01	0.11	0.59	0.78	0.00	0.56

All mean and  $\sigma$  values in Gy except for the HI (dimensionless)

Table 1: PTVs

		AAA (D <sub>50</sub> )		AXB (D <sub>50</sub> )		AXB (D <sub>m</sub> )		AXB (D <sub>50</sub> )-AAA (D <sub>50</sub> )			AXB (D <sub>m</sub> )-AXB (D <sub>50</sub> )		
		Mean	$\sigma$	Mean	$\sigma$	Mean	$\sigma$	Mean dif.	t-test p	F-test p	Mean dif.	t-test p	F-test p
Spinal Cord	D <sub>max</sub>	48,06	2,10	47,94	1,95	46,98	1,88	-0,12	0,27	0,77	-0,96	0,00	0,87
	D <sub>2%</sub>	44,53	2,19	44,25	2,19	43,45	2,16	-0,28	0,00	1,00	-0,80	0,00	0,95
Brainstem	D <sub>max</sub>	46,23	4,70	46,05	4,69	45,40	4,63	-0,18	0,33	0,99	-0,65	0,00	0,96
	D <sub>2%</sub>	42,70	5,08	42,42	5,02	41,66	4,94	-0,27	0,15	0,96	-0,77	0,00	0,95
Right Cochlea	D <sub>max</sub>	28,40	13,79	30,37	14,76	26,86	12,99	1,96	0,00	0,77	-3,51	0,00	0,59
	D <sub>2%</sub>	26,89	13,32	28,69	14,30	25,43	12,56	1,80	0,00	0,77	-3,26	0,00	0,59
Left Cochlea	D <sub>max</sub>	24,66	15,43	26,19	16,55	23,46	14,68	1,53	0,00	0,77	-2,73	0,00	0,62
	D <sub>2%</sub>	23,40	14,67	24,80	15,80	22,19	13,92	1,40	0,00	0,76	-2,62	0,00	0,60
Jaw	D <sub>max</sub>	66,30	8,73	71,44	11,13	65,23	8,32	5,14	0,00	0,31	-6,21	0,00	0,23
	D <sub>2%</sub>	61,03	9,90	64,02	10,63	59,21	9,31	2,99	0,00	0,77	-4,81	0,00	0,58
Right Parotid	D <sub>mean</sub>	29,73	9,10	29,36	9,08	29,04	8,89	-0,38	0,01	0,99	-0,32	0,00	0,93
Left Parotid	D <sub>mean</sub>	27,27	7,24	26,92	7,50	26,48	7,44	-0,35	0,08	0,88	-0,45	0,00	0,97
Oral Cavity	D <sub>mean</sub>	38,82	11,69	39,30	11,95	38,49	11,72	0,46	0,05	0,93	-0,77	0,00	0,94
Larynx	D <sub>mean</sub>	52,57	17,55	52,14	17,65	51,65	17,49	-0,43	0,00	0,98	-0,48	0,00	0,97

All mean and  $\sigma$  values in Gy.

Table 2: OARs

Annex VII: Dosimetric impact of Acuros XB dose-to-water and dose-to-medium reporting modes on VMAT planning for head and neck cancer

Muñoz-Montplet C, Marruecos J, Buxó M, Jurado-Bruggeman D, Romera-Martínez I, Bueno M, Vilanova JC. Dosimetric impact of Acuros XB dose-to-water and dose-to-medium reporting modes on VMAT planning for head and neck cancer. *Phys Med*. 2018 Nov;55:107-115.



Original paper

## Dosimetric impact of Acuros XB dose-to-water and dose-to-medium reporting modes on VMAT planning for head and neck cancer

Carles Muñoz-Montplet<sup>a,b,\*</sup>, Jordi Marruecos<sup>b,c</sup>, Maria Buxó<sup>d</sup>, Diego Jurado-Bruggeman<sup>a</sup>, Ingrid Romera-Martínez<sup>a</sup>, Marta Bueno<sup>e</sup>, Joan C. Vilanova<sup>b,f</sup>

<sup>a</sup> Medical Physics and Radiation Protection Department, Institut Català d'Oncologia, Avda. França s/n, 17007 Girona, Spain

<sup>b</sup> Department of Medical Sciences, University of Girona, C/Emili Grahit 77, 17003 Girona, Spain

<sup>c</sup> Radiation Oncology Department, Institut Català d'Oncologia, Avda. França s/n, 17007 Girona, Spain

<sup>d</sup> Girona Biomedical Research Institute (IDIBGI), Parc Hospitalari Martí i Julià, Edifici M2, Salt, 17190 Girona, Spain

<sup>e</sup> Laboratoire de dosimétrie des rayonnements ionisants, Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, 31 Avenue de la Division Leclerc, 92260 Fontenay-aux-Roses, France

<sup>f</sup> Department of Radiology, Clínica Girona, Institut de Diagnòstic per la Imatge, C/Lorenzana 36, 17002 Girona, Spain



## ARTICLE INFO

## Keywords:

Acuros XB

Head and neck

VMAT

Dose-volume parameters

## ABSTRACT

**Purpose:** To assess the dosimetric impact of switching from the Analytical Anisotropic Algorithm (AAA) to Acuros XB (AXB) for both dose-to-medium (Dm) and dose-to-water (Dw) in VMAT for H&N patients. To study whether it should be linked to a change in the dose prescriptions to the PTVs and in the constraints to the OARs.

**Methods:** 110 H&N patients treated with VMAT were included. Calculations were performed with AAA and AXB. PTV54, PTV60, PTV70, spinal cord, brainstem, brain, larynx, oral cavity, cochleas, parotid glands and mandible were delineated. Clinically-relevant dose-volume parameters were compared. Paired t-tests were used to analyze the differences in mean values. The Pitman-Morgan dispersion test was computed to evaluate inter-patient variability of these differences.

**Results:** AAA overestimated all dose-volume parameters compared to AXB Dm (0.2 Gy to 2.4 Gy). No systematic trend was observed in the differences between AAA and AXB Dw (-5.3 Gy to 0.6 Gy). Dose-volume parameters were significantly higher for AXB Dw compared to AXB Dm (0.1 Gy to 6.6 Gy). In all cases, the largest absolute differences (4%–14%) were found for maximum absorbed doses to the cochleas and the mandible. The number of parameters with significant inter-patient variability was greater when switching from AAA to AXB Dw than from AAA to AXB Dm.

**Conclusions:** There are important differences between AXB and AAA in VMAT planning for H&N cancer. The systematic differences and their inter-patient variability identified may help to facilitate decision-making about the dose prescriptions to the PTVs and the constraints to the OAR.

## 1. Introduction

Volumetric modulated arc therapy (VMAT) has become increasingly common in recent years and appears to be slowly displacing static gantry intensity modulated radiation therapy (IMRT). The most common VMAT technique in head and neck (H&N) radiotherapy is dual arc simultaneous integrated boost (SIB) [1]. The H&N VMAT technique involves field segments that pass through areas of differing densities—air cavities, soft tissue, cartilage, and bone. Under these challenging dose calculation conditions, the Acuros XB (AXB) algorithm [2]—a

grid-based linear Boltzmann transport equation solver implemented in the Eclipse treatment planning system (TPS)—has been shown to achieve accuracy rates comparable to Monte Carlo (MC) simulations, which is considered the most accurate dose calculation method in radiotherapy [3], and superior to the convolution/superposition algorithms used in routine clinical practice today. Numerous studies have compared AXB to measurements, MC, and convolution/superposition algorithms in water, in slab phantoms containing heterogeneities, and in anthropomorphic phantoms, for both simple fields and representative treatment planning setups [2,4–11].

\* Corresponding author at: Medical Physics and Radiation Protection Department, Institut Català d'Oncologia, Avda. França s/n, 17007 Girona, Spain.

E-mail addresses: [cmunoz@iconcologia.net](mailto:cmunoz@iconcologia.net) (C. Muñoz-Montplet), [jmarruecos@iconcologia.net](mailto:jmarruecos@iconcologia.net) (J. Marruecos), [mbuxo@idibgi.org](mailto:mbuxo@idibgi.org) (M. Buxó), [djurado@iconcologia.net](mailto:djurado@iconcologia.net) (D. Jurado-Bruggeman), [romera@iconcologia.net](mailto:romera@iconcologia.net) (I. Romera-Martínez), [marteta.3@gmail.com](mailto:marteta.3@gmail.com) (M. Bueno), [kvilanova@comg.cat](mailto:kvilanova@comg.cat) (J.C. Vilanova).

<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.10.024>

Received 10 June 2018; Received in revised form 19 October 2018; Accepted 30 October 2018

1120-1797/© 2018 Associazione Italiana di Fisica Medica. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

The main advantage of the AXB algorithm is its accuracy. In addition, because the calculation times are only weakly dependent on the number of beams, AXB is a very efficient algorithm for VMAT even compared to the Analytical Anisotropic Algorithm (AAA) [8,12–14], a fast and widely-used convolution/superposition algorithm [15] that uses the same multiple-source model [16] as AXB. AXB calculates the energy-dependent electron fluence everywhere in the calculation volume. This enables both dose-to-medium (Dm) and dose-to-water (Dw) to be computed by using the corresponding energy deposition cross sections [2]. However, the optimal reporting mode (i.e. Dm vs. Dw) for clinical practice is not yet clear [3,17,18] and this debate is beyond the scope of this paper. Nonetheless, it is necessary to choose one of these reporting modes if the AXB algorithm is used.

Because both AXB and AAA algorithms are implemented in Eclipse, comparing them is relatively straightforward. Numerous studies have assessed the implications of using AXB for clinical dosimetry and their potential impact on clinical outcomes. Several of these studies have specifically examined how AXB impacts H&N treatment planning [8–10,19,20] while others have included only a subgroup of H&N patients as part of a more general evaluation of this algorithm [21,22]. Despite the availability of the aforementioned studies in H&N cancers, all of these studies present the same drawbacks: small sample sizes and a limited number of dose-volume parameters. Consequently, the statistical significance of the findings of those studies with regard to systematic differences between the compared algorithms is limited. Moreover, none of these studies has provided a statistical test to evaluate the inter-patient variability in the distribution of such differences, a key aspect that must be considered before switching to AXB for clinical use. Finally, several of those studies evaluated an older version of AXB (version 10) [9,10,19,21], which differs in many respects from more recent versions, most importantly with regard to CT-to-material conversions [23,24].

In this context, the aim of the present study was to assess the dosimetric impact of using AXB instead of AAA for AXB Dm and Dw reporting modes. Specifically, we examined whether moving from AAA to AXB should be linked to a change in the dose prescription and dose-volume reporting to the planning target volumes (PTV) and in constraints for organs at risk (OAR) in a large cohort of H&N patients. Here we report our findings on the systematic differences between these algorithms and their inter-patient variability for a wide range of dose-volume parameters in this cohort and we warn about the limitations on establishing universal recommendations for dose prescription as differences obtained between Dm and Dw will depend on the structures contained in the PTVs of the patient in particular.

## 2. Material and methods

### 2.1. Patient selection, contouring and prescription

The study population included 110 patients diagnosed with H&N cancer (oral cavity, larynx, oropharynx, nasopharynx, or hypopharynx) and treated with dual-arc VMAT at our institution between October 2013 and May 2015. The CT scans were performed with a GE Optima CT580 W CT Scanner (GE Healthcare, Chicago, IL, USA). Slice thickness was 2.5 mm. A QFIX Curve board (Qfix; Avondale, PA, USA) and a thermoplastic head and shoulder mask were used for immobilization.

Conventional or accelerated SIB was delivered in 33 or 35 fractions using a Clinac iX accelerator (Varian Medical Systems; Palo Alto, CA, USA). The PTV54, PTV60 and PTV70 (receiving 54, 60 and 70 Gy, respectively) were delineated by the radiation oncologist to encompass the tumour plus the at-risk nodal regions, the tumour and high risk nodal regions, and the tumour alone [25–28]. GTV-to-CTV and CTV-to-PTV isotropic margins were 0.5 cm. The following OARs were contoured in accordance with international guidelines: spinal cord, brainstem, brain, larynx, the oral cavity as a surrogate for the oral mucosa, cochleas, parotid glands, and mandible [26,29].

### 2.2. Treatment planning and dose calculation

Plans were created for a 6 MV photon beam with a Millennium 120 multileaf collimator (MLC) using RapidArc VMAT technique in the Eclipse TPS, version 13.0.33 (Varian Medical Systems; Palo Alto, CA, USA). All plans had two complete arcs.

The VMAT was optimized using the Progressive Resolution Optimizer of RapidArc until the plan was clinically acceptable according to the following criteria: 1) minimum dose (Dmin) to the PTVs  $\geq 95\%$  of the prescription dose; 2) maximum dose (Dmax)  $\leq 107\%$ ; 3) maximum dose to the spinal cord and brainstem  $< 45$  Gy and 50 Gy, respectively; volume of brain receiving 60 Gy  $< 1$  cc; and mean doses to the oral cavity and parotid glands  $\leq 35$  Gy and 25 Gy, respectively.

Dose calculations were performed with the AAA and AXB (Dw and Dm) algorithms for the same number of monitor units, with identical beam and MLC setup. Calculation grid resolution was set to 2 mm in all cases. The same version (13.0.26) of AAA and AXB was used. Note that version 11 of AXB introduced an important change from version 10 with regard to the determination of tissue types from CT images [23,24]. AXB needs the macroscopic cross-section in each element of the computational grid. Eclipse provides AXB with a mass density and material type in each voxel of the image grid. In version 11 and above, if the mass density derived from the Hounsfield Units (HU) is within the range of two materials that are used in automatic CT to material conversion, then a linear mixture of these two materials is assigned to the voxel as shown in Fig. 1. It is important to note this difference because the version of AXB used in this study could assign different material compositions and thus produce different results than those previously obtained in studies that used version 10 [9,10,19].

### 2.3. Dose-volume parameters

Dose-volume histograms (DVH) were obtained using the Eclipse scripting API and exported to MATLAB (The Mathworks, Natick, MA, USA) to obtain the desired parameters for the PTVs and OARs for all patients.

ICRU report No. 83 [30] provides the data needed to harmonize prescribing, recording, and reporting of IMRT. The QUANTEC reviews [31] provide focused summaries of the dose/volume/outcome information for many organs.

The ICRU 83 recommended parameters were compared: near minimum absorbed dose D98, D95, median absorbed dose D50, and near maximum absorbed dose D2 to all PTVs, and homogeneity index [HI] = (D2-D98)/D50 for PTV70, where DX is the dose covering X% volumes.

Parameters collected in the QUANTEC reviews and other clinically-relevant dose-volume data for the OARs were compared: 1) Dmax to the spinal cord, brainstem, brain, cochleas and mandible; 2) Dmean for brain and larynx; and 3) Dmean to the oral cavity and parotid glands. D2 was also reported as an alternative to Dmax in the spirit of ICRU 83. Vx type parameters were discarded because they would have introduced biases in those cases in which the volume covered was 100% for all the algorithms and reporting modes.

### 2.4. Data analysis

Mean values, standard deviation (SD) and range (min–max) of the dose-volume parameters were calculated for each sample. Paired t-tests were used to analyze the differences in mean values between AAA and AXB Dm, AAA and AXB Dw, and AXB Dw and AXB Dm. Mean differences and 95% confidence intervals (CI) were also reported using the Statistical Package for Social Sciences, version 24 (IBM-SPSS, Chicago, IL).

To determine whether universal recommendations can be given for the treatment prescription when switching from AAA to AXB, it is



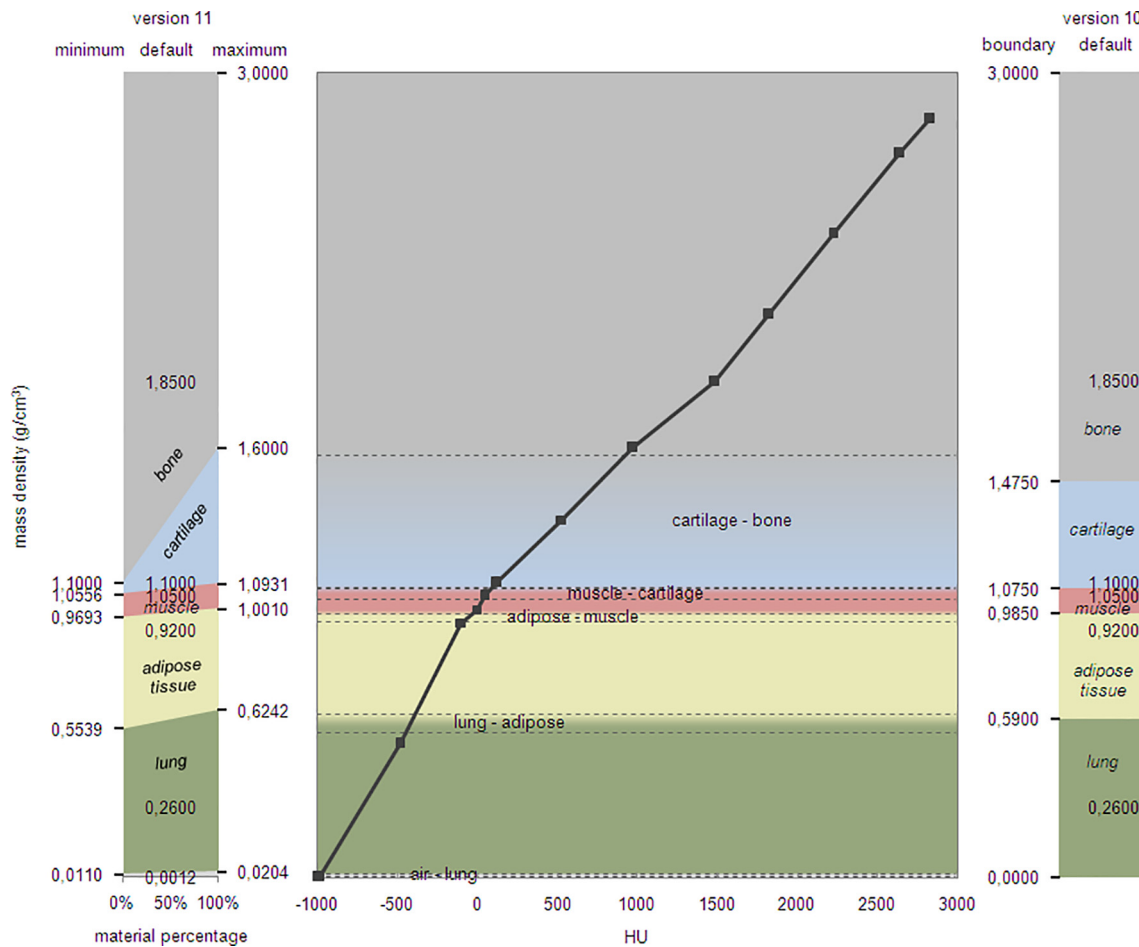


Fig. 1. Default HU-to-density calibration curve and graphic representation of density-to-material conversion tables versions 10 and 11. Each material is depicted by a color. In version 11, the overlapping region is represented by the ascending line separating the two materials, and for a given density the resulting composition is obtained by the relative amount of each material on both sides of the line.

necessary to know if these differences remain constant across all patients. For this purpose, the Pitman-Morgan dispersion test was computed using the R software, version 3.4.2 (R Core Team, 2017. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.). The test determined if the ratios of the variances of each dose-volume parameter distributions were equal to one, comparing AAA and AXB Dm, AAA and AXB Dw, and AXB Dw and AXB Dm.

Both central tendency and dispersion tests were two-sided. P values < 0.05 were considered statistically significant.

According to the proposed methodology, two scenarios can be identified when switching from AAA to AXB (Dw or Dm) to help decision-making:

- a) Inter-patient variability in a dose-volume parameter is non-significant: the related dose prescription parameter or constraint can be maintained or adjusted using a simple conversion factor depending on the significance of the systematic difference between the two algorithms.
- b) Inter-patient variability in a dose-volume parameter is significant: AXB is not a simply scaled version of AAA in this case. No simple recommendations can be made.

Kernel densities for each algorithm and individual patient differences between AAA and AXB Dm, AAA and AXB Dw, and AXB Dw and AXB Dm were plotted for D50 to PTV70 and Dmax to the mandible as representative examples. Density plot is a variation of a histogram that

uses kernel smoothing to plot values, allowing for smoother distributions by smoothing out the noise. An advantage density plots have over histograms is that they are better at determining the distribution shape because they are not affected by the number of bins used.

### 3. Results

Table 1 summarizes the mean, SD, and range of the PTVs and OAR dose-volume parameters across the 110 patients for the AAA, AXB Dm and AXB Dw algorithms. It also shows the statistical significance of the differences between the mean values and between the variances in the samples. Fig. 2 completes this information by graphically depicting the mean differences with 95% CIs.

Fig. 3a shows that differences in the mean values of D50 to PTV70 are statistically different (*t* test) from 0 except for AAA-AXB Dw ( $p = 0.525$ ), which is reflected in the graph as fluctuations in the individual differences around the horizontal axis. Fig. 3b complements this information, showing the similarity of the variances identified by the Pitman-Morgan test. Fig. 3c shows that the ratio of the variances of Dmax to the mandible is statistically different (Pitman-Morgan test) from 1 except for AAA-AXB Dm ( $p = 0.348$ ), which is reflected as a small inter-patient variability. The difference in the variances is due to the widening of the distribution for AXB Dw (Fig. 3d).

#### 3.1. AAA versus AXB Dm

Fig. 2a shows that AAA statistically overestimated all dose-volume



**Table 1**  
Descriptive statistics of PTVs and OARs dose-volume parameters and statistical significance of central tendency and dispersion differences over the whole sample.

	AAA			AXB Dm			AXB Dw			AAA-AXB Dm			AAA-AXB Dw			AXB Dw-AXB Dm			
	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max	p-value *	p-value †	Max	Mean ± SD	Min	Max	p-value *	p-value †	p-value *	p-value †
<b>PTV54</b>																			
D98 (Gy)	50.60 ± 1.12	44.66	52.51	49.79 ± 1.15	43.42	51.70	50.48 ± 1.20	44.19	52.71	< 0.001	0.383	52.71	50.48 ± 1.20	44.19	52.71	< 0.001	0.006	< 0.001	0.229
D95 (Gy)	51.82 ± 0.95	48.38	55.82	50.95 ± 0.95	47.32	55.15	51.61 ± 1.04	47.93	56.55	< 0.001	0.925	56.55	51.61 ± 1.04	47.93	56.55	< 0.001	0.001	< 0.001	0.004
D50 (Gy)	57.25 ± 3.18	53.72	69.90	56.30 ± 3.08	52.69	68.78	57.11 ± 3.34	52.99	70.14	< 0.001	< 0.001	70.14	57.11 ± 3.34	52.99	70.14	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
D2 (Gy)	72.02 ± 0.74	69.84	74.43	70.90 ± 0.77	68.61	73.30	72.29 ± 0.94	69.67	75.19	< 0.001	0.229	75.19	72.29 ± 0.94	69.67	75.19	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<b>PTV60</b>																			
D98 (Gy)	57.97 ± 1.46	52.36	60.90	56.94 ± 1.30	52.80	60.05	58.00 ± 1.36	53.94	61.25	< 0.001	0.013	61.25	58.00 ± 1.36	53.94	61.25	0.727	0.127	< 0.001	0.293
D95 (Gy)	59.48 ± 1.37	55.86	64.04	58.35 ± 1.40	55.40	63.95	59.40 ± 1.52	56.22	65.12	< 0.001	0.245	65.12	59.40 ± 1.52	56.22	65.12	0.043	< 0.001	< 0.001	0.007
D50 (Gy)	68.01 ± 2.00	61.49	70.70	66.84 ± 1.97	60.31	69.58	68.05 ± 2.03	61.46	70.64	< 0.001	0.068	70.64	68.05 ± 2.03	61.46	70.64	0.205	0.259	< 0.001	0.024
D2 (Gy)	72.58 ± 0.69	71.01	75.18	71.53 ± 0.69	70.06	73.99	73.26 ± 1.28	71.58	79.45	< 0.001	0.757	79.45	73.26 ± 1.28	71.58	79.45	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<b>PTV70</b>																			
D98 (Gy)	65.42 ± 2.56	50.00	68.13	64.30 ± 2.06	51.40	66.90	65.63 ± 2.11	52.41	68.47	< 0.001	< 0.001	68.47	65.63 ± 2.11	52.41	68.47	0.020	< 0.001	< 0.001	0.514
D95 (Gy)	66.67 ± 1.24	59.90	68.71	65.49 ± 1.13	59.15	67.50	66.78 ± 1.05	60.83	68.86	< 0.001	0.016	68.86	66.78 ± 1.05	60.83	68.86	0.036	< 0.001	< 0.001	0.210
D50 (Gy)	70.17 ± 0.49	68.88	71.48	68.97 ± 0.48	67.76	70.22	70.15 ± 0.52	69.27	71.84	< 0.001	0.770	71.84	70.15 ± 0.52	69.27	71.84	0.525	0.320	< 0.001	0.208
D2 (Gy)	72.77 ± 0.70	71.48	75.85	71.78 ± 0.68	70.55	74.61	73.65 ± 1.45	71.79	81.60	< 0.001	0.406	81.60	73.65 ± 1.45	71.79	81.60	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
HI	0.10 ± 0.04	0.05	0.33	0.11 ± 0.03	0.06	0.29	0.11 ± 0.04	0.07	0.34	0.006	< 0.001	0.34	0.11 ± 0.04	0.07	0.34	< 0.001	0.849	0.005	0.004
<b>Spinal cord</b>																			
Dmax (Gy)	47.69 ± 2.34	38.75	53.20	46.54 ± 2.21	38.40	51.93	47.96 ± 2.22	39.45	53.20	< 0.001	0.021	53.20	47.96 ± 2.22	39.45	53.20	< 0.001	0.028	< 0.001	0.875
D2 (Gy)	43.65 ± 2.24	36.12	49.12	42.58 ± 2.11	35.69	47.70	43.47 ± 2.17	36.37	48.68	< 0.001	< 0.001	48.68	43.47 ± 2.17	36.37	48.68	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<b>Brainstem</b>																			
Dmax (Gy)	44.95 ± 6.75	5.40	53.05	43.94 ± 6.53	4.90	51.75	44.84 ± 6.72	5.00	53.49	< 0.001	< 0.001	53.49	44.84 ± 6.72	5.00	53.49	0.138	0.684	< 0.001	< 0.001
D2 (Gy)	41.31 ± 7.10	5.17	49.75	40.32 ± 6.91	4.60	48.33	40.98 ± 7.03	4.68	49.02	< 0.001	< 0.001	49.02	40.98 ± 7.03	4.68	49.02	< 0.001	0.011	< 0.001	< 0.001
<b>Brain</b>																			
Dmax (Gy)	52.87 ± 10.36	21.85	74.05	52.24 ± 10.32	21.40	73.80	54.10 ± 10.83	22.25	76.40	< 0.001	0.388	76.40	54.10 ± 10.83	22.25	76.40	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
D2 (Gy)	33.26 ± 10.59	6.39	64.63	32.57 ± 10.43	6.05	64.00	33.19 ± 10.62	6.15	65.08	< 0.001	< 0.001	65.08	33.19 ± 10.62	6.15	65.08	< 0.001	0.063	< 0.001	< 0.001
Dmean (Gy)	5.15 ± 2.76	1.07	17.10	4.96 ± 2.68	1.01	16.65	5.05 ± 2.73	1.03	16.94	< 0.001	< 0.001	16.94	5.05 ± 2.73	1.03	16.94	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<b>Larynx</b>																			
Dmean (Gy)	50.45 ± 15.23	0.98	72.01	49.27 ± 15.16	0.74	70.43	49.93 ± 15.41	0.74	71.99	< 0.001	0.003	71.99	49.93 ± 15.41	0.74	71.99	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<b>Oral cavity</b>																			
Dmean (Gy)	37.17 ± 12.13	4.12	70.31	36.51 ± 12.13	4.04	69.08	37.51 ± 12.33	4.15	70.35	< 0.001	0.910	70.35	37.51 ± 12.33	4.15	70.35	< 0.001	0.006	< 0.001	0.017
<b>Left cochlea</b>																			
Dmax (Gy)	24.44 ± 16.95	1.95	71.00	22.88 ± 16.04	1.75	67.35	25.87 ± 18.22	1.90	77.30	< 0.001	< 0.001	77.30	25.87 ± 18.22	1.90	77.30	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
D2 (Gy)	23.14 ± 16.25	1.02	70.57	21.61 ± 15.32	0.53	66.87	24.47 ± 17.49	0.74	76.56	< 0.001	< 0.001	76.56	24.47 ± 17.49	0.74	76.56	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<b>Right cochlea</b>																			
Dmax (Gy)	25.15 ± 16.31	1.80	66.45	23.47 ± 15.41	1.65	63.00	26.69 ± 17.56	1.75	72.45	< 0.001	< 0.001	72.45	26.69 ± 17.56	1.75	72.45	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
D2 (Gy)	23.82 ± 15.64	0.49	66.15	22.16 ± 14.83	0.25	62.67	25.22 ± 16.83	0.23	71.87	< 0.001	< 0.001	71.87	25.22 ± 16.83	0.23	71.87	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<b>Left parotid</b>																			
Dmean (Gy)	26.44 ± 8.71	16.16	70.03	25.49 ± 8.61	16.03	68.29	25.83 ± 8.78	16.19	69.56	< 0.001	< 0.001	69.56	25.83 ± 8.78	16.19	69.56	< 0.001	0.005	< 0.001	< 0.001
<b>Right parotid</b>																			
Dmean (Gy)	28.16 ± 10.03	9.44	64.75	27.22 ± 10.01	9.24	63.25	27.58 ± 10.13	9.36	64.39	< 0.001	0.367	64.39	27.58 ± 10.13	9.36	64.39	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<b>Mandible</b>																			
Dmax (Gy)	67.30 ± 7.65	47.10	76.00	65.98 ± 7.60	46.00	75.60	72.61 ± 10.53	49.05	100.08	< 0.001	0.529	100.08	72.61 ± 10.53	49.05	100.08	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
D2 (Gy)	62.61 ± 9.20	39.40	74.18	60.23 ± 9.00	33.70	71.25	65.95 ± 10.24	36.80	82.70	< 0.001	< 0.001	82.70	65.95 ± 10.24	36.80	82.70	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

\* : central tendency; † : dispersion

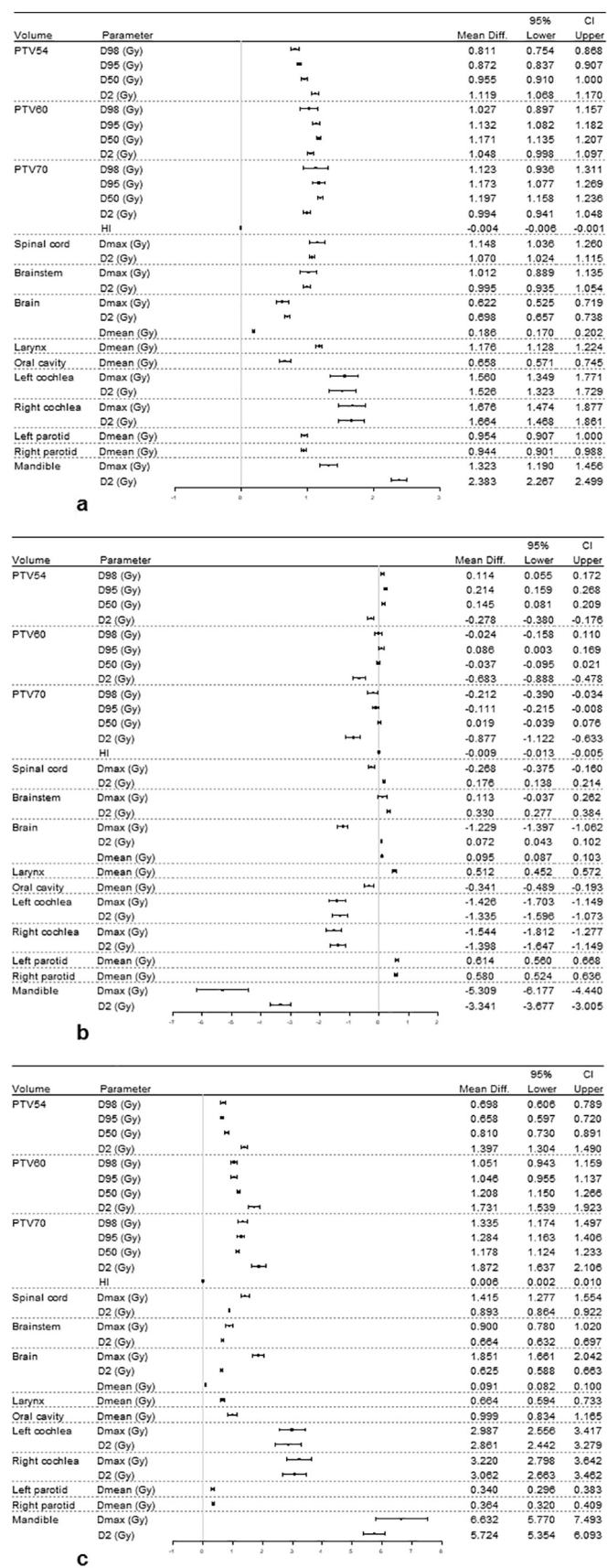


Fig. 2. Mean differences and 95% CI of the dose-volume parameters to the PTV and OARs for the whole sample for (a) AAA-AXB Dm, (b) AAA-AXB Dw, and (c) AXB Dw-AXB Dm.

parameters compared to AXB Dm.

Regarding the PTVs, the dose increase calculated by AAA was similar for all dose-volume parameters, with a mean of 1.05 Gy (1.7%). The HI of PTV70 predicted by AAA was 4% lower than the HI obtained with AXB Dm. Dispersion among patients was not significant (Table 1) except for the coverage represented by D98 to PTV60 and PTV70, for D95 to PTV70, for median dose D50 to PTV54, and for the HI.

The largest absolute difference between the two algorithms for OARs was observed in the D2 to the mandible (2.38 Gy, 4.0%). The largest percentage differences were found for the parameters of the cochleas, ranging from 6.8% (1.56 Gy) for Dmax to the left cochlea to 7.5% (1.66 Gy) for D2 to the right cochlea. There was a significant inter-patient variability in most cases, except for Dmax to the brain and mandible and Dmean to the oral cavity and the right parotid.

### 3.2. AAA versus AXB Dw

As Fig. 2b shows, no systematic trend in the differences between the two algorithms was observed.

The PTV values obtained by both algorithms were similar, with the largest difference being the D2 to PTV70 (-0.88 Gy, -1.2%). The HI calculated by AAA was 8% lower than the AXB Dw HI. Differences in D98 and D50 to PTV60 and D50 to PTV70 were not significant. Inter-patient variability was significant except for D98 and D50 to PTV60, and D50 to PTV70 and the HI.

The largest differences between the AAA and AXB Dw algorithms for OARs were observed in the mandible and the cochleas, similar to the comparison described above for AXB Dm. Specifically, Dmax to the mandible and Dmax to the right cochlea predicted by AAA were 5.31 Gy (7.3%) and 1.54 Gy (5.8%) lower than those predicted by AXB Dw. For the other organs and parameters, the differences were < 1.23 Gy or 2.4%. All differences were statistically significant except for Dmax to the brainstem. Variability among patients was also significant except for Dmax to the brainstem and D2 to the brain.

### 3.3. AXB Dw vs AXB Dm

All dose-volume parameters were significantly higher (Fig. 2c) for AXB Dw compared to AXB Dm.

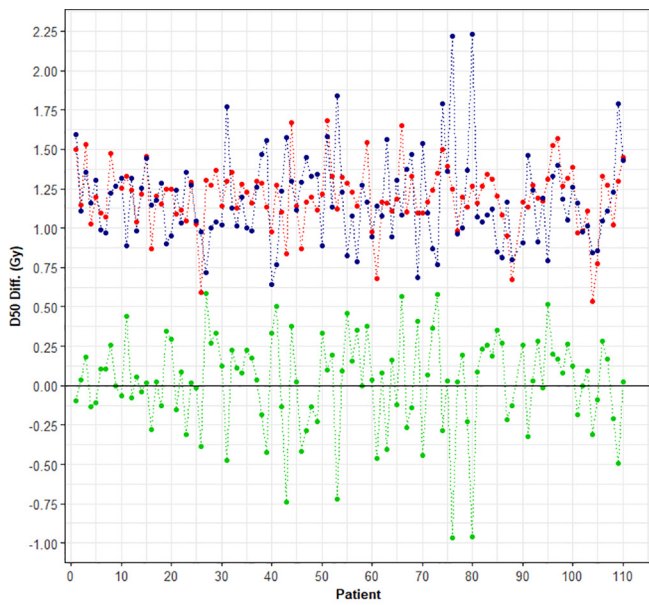
For the PTVs, the dose increase when using AXB Dw was similar for all dose-volume parameters, with an average of 1.19 Gy (1.9%). The HI of PTV70 reported in the medium was 5.5% lower than in water. Inter-patient variability was significant, except for D95 and D50 to PTV70 and for D98 to all the PTVs.

As in the previous comparisons, the largest differences for the OARs were found for the cochleas and the mandible. Both D2 and Dmax to the cochleas and mandible calculated with AXB Dw were, respectively, approximately 3 Gy (13%–14%) and 6 Gy (9%–10%) higher than those obtained with AXB Dm. Differences for the other OARs were smaller, with the most notable being the brain Dmax (1.86 Gy, 3.6%). Dispersion was significantly different between the two reporting modes, except for Dmax to the spinal cord.

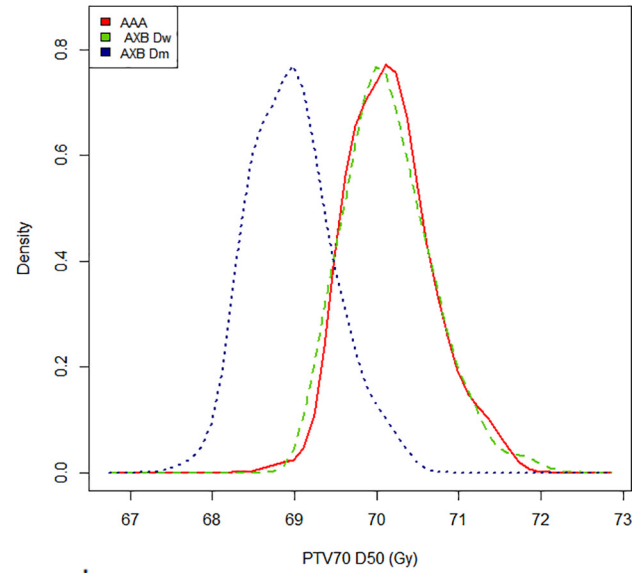
Table 2 summarizes the classification of the dose-volume parameters according to the significance of the two statistical tests when switching from AAA to AXB. Upper rows correspond to scenario a) while lower rows correspond to scenario b).

## 4. Discussion

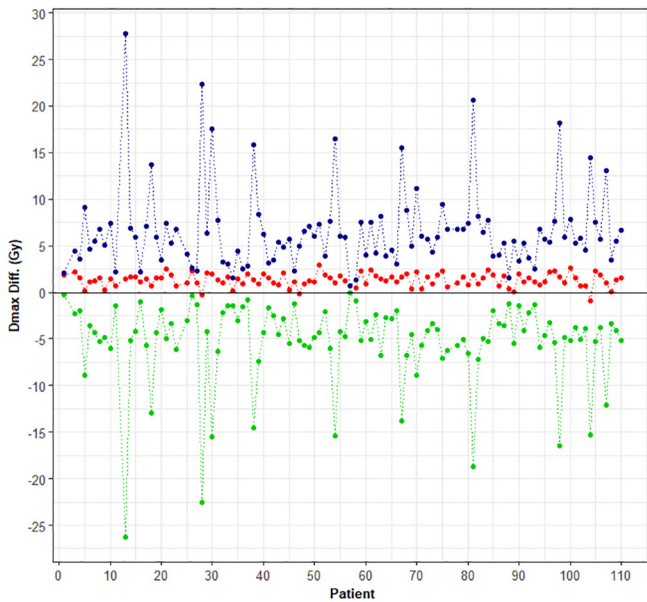
The aim of this study was to evaluate the dosimetric impact of using the AXB versus the AAA algorithm in a large series of patients diagnosed with H&N cancer and treated with VMAT. Our main findings were as follows: 1) the AAA algorithm statistically overestimated all dose-volume parameters compared to AXB Dm, 2) no systematic trend was observed in the differences between AAA and AXB Dw, and 3) all dose-volume parameters were significantly higher for AXB Dw versus



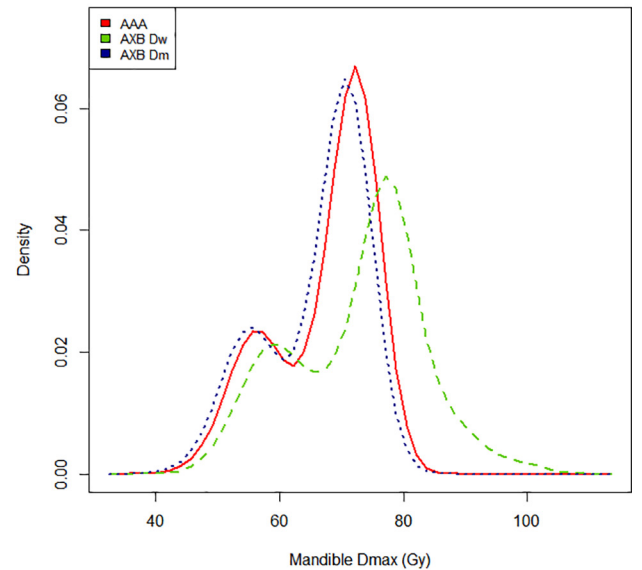
**a** • AAA - AXB Dm • AAA - AXB Dw • AXB Dw - AXB Dm



**b**



**c** • AAA - AXB Dm • AAA - AXB Dw • AXB Dw - AXB Dm



**d**

**Fig. 3.** (a) PTV70 D50 individual patient differences, (b) PTV70 D50 kernel density plots, (c) mandible Dmax individual patient differences, and (d) mandible Dmax kernel density plots.

AXB Dm. In all cases, the largest differences were found for the dose-volume parameters for the cochleas and the mandible. The number of parameters with significant inter-patient variability of the differences was greater when switching from AAA to AXB Dw than from AAA to AXB Dm.

To our knowledge, our study—which included 110 patients—is the largest to date to compare the AXB (Dm and Dw) and AAA algorithms in H&N patients treated with VMAT. Previous studies evaluated samples of up to 15 patients [9,10,19–22]. Moreover, they were all based on static gantry IMRT techniques [9,20,22], an older version (v. 10) of AXB [9,10,19,21], or presented results only for the Dm mode [9,19–21].

In terms of systematic differences, the AAA algorithm overestimated PTV dose-volume parameters compared to AXB Dm, a finding that is

largely consistent with the results of the aforementioned studies. Published data on differences between the AAA and AXB algorithms with regards to dose-volume parameters to OARs in H&N are scant [9,19–22]. Only the study by Kathirvel et al. [21] evaluated the oral cavity, and only Kan et al. [19] included the mandible and the inner ear in their evaluation. Overall, our findings agree with published results and provide relevant additional information on dose-volume parameters for several OARs. It is interesting to point out that the magnitude of the systematic differences found between AAA and AXB Dm for both PTVs and OARs are close to the dosimetric changes in H&N plans due to linac composite miscalibration at general tolerance level [32].

Two previous studies have compared AXB Dw to AAA in H&N patients [10,22], with both studies finding that the mean doses to the PTVs were similar for the two algorithms, a finding that is consistent

**Table 2**  
Classification of the dose-volume parameters according to the significance of the statistical tests when switching from AAA to (a) AXB Dm and to (b) AXB Dw.

AAA-AXB Dm		Dose-volume parameters systematic differences	
		Non-significant	Significant
Dose-volume parameters inter-patient variability	Non-significant	-	PTV54: D98, D95, D2 PTV60: D95, D50, D2 PTV70: D50, D2 Brain: Dmax Oral Cavity: Dmean Right parotid: Dmean Mandible: Dmax
	Significant	-	PTV54: D50 PTV60: D98 PTV70: D98, D95, HI Spinal cord: Dmax, D2 Brainstem: Dmax, D2 Brain: D2, Dmean Larynx: Dmean Left cochlea: Dmax, Dmean Right Cochlea: Dmax, Dmean Left parotid: Dmean Mandible: D2

(a)

AAA-AXB Dw		Dose-volume parameters systematic differences	
		Non-significant	Significant
Dose-volume parameters inter-patient variability	Non-significant	PTV60: D98, D50 PTV70: D50 Brainstem: Dmax	Brain: D2 PTV70: HI
	Significant	-	PTV54: D98, D95, D50, D2 PTV60: D95, D2 PTV70: D98, D95, D2 Spinal cord: Dmax, D2 Brainstem: D2 Brain: Dmax, Dmean Larynx: Dmean Oral Cavity: Dmean Left cochlea: Dmax, Dmean Right Cochlea: Dmax, Dmean Left parotid: Dmean Right parotid: Dmean Mandible: Dmax, D2

(b)

with our observations for D50. However, only the most recent of those studies (Zifodya et al.) [22] included OARs (spinal cord and parotid glands). The results of that study, in terms of systematic differences, were similar to ours. They also reported parameters for PTVs such as D98, D95 and D2, with the most notable result being that D2 was significantly higher when calculated with AXB Dw. Our results pointed on the same direction. We could correlate this effect to the random presence of portions of cartilage or bone in the PTVs.

For bone, when the AAA conventional photon dose calculation is performed using water with relative electron densities, this results in dose distributions that are much closer to Dm distributions than to Dw distributions converted using mass stopping-power ratios of water to bone [17]. This explains the observed systematic higher doses in volumes composed of high Z materials such as the cochleas or the mandible, and the “hot spots” in the PTVs containing bone or cartilage, that increase the average Dmax and D2, when the AXB Dw reporting

mode was used compared to AXB Dm or AAA. Fig. 4 shows an example of a “hot spot” in a PTV containing bone. The opposite happens with the presence of air, but to a lesser extent. Several of the studies described above segmented the PTVs into subvolumes composed solely of soft tissue, air, bone or cartilage to quantify the systematic differences introduced when reporting the dose in water [10,19,20], but none did so for OARs.

The “hot spots” calculated by AXB Dw in some patients, i.e. with PTVs containing cartilage or bone and also, for example, with mandibles containing metallic implants, are random unidirectional effects across the entire group of patients that can lead to differences in the width of the distributions of the dose-volume parameters, preventing the formulation of universal recommendations for the PTV dose prescription and OAR constraints when switching from AAA to AXB. In order to objectively determine if the distribution variances of the algorithms were significantly different, we applied the Pitman-Morgan test, a tool that is used as a complement to the more widely-used statistical tests for central values. As expected, the Pitman-Morgan test predicted less inter-patient variability when switching from AAA to AXB Dm than when switching from AAA to AXB Dw (Table 2). To ensure a comprehensive comparison, the test was also used to compare the Dm and Dw reporting modes for AXB.

The results obtained in this study could facilitate decision-making when adopting AXB for head and neck VMAT treatments. For example, with respect to AAA, Dmax to the mandible would be approximately 1 Gy (2%) lower when using AXB Dm, and in addition this statement is reasonably applicable to all patients, so increased probability of complications is not expected if Dmax restrictions for the mandible are maintained or even decreased by a 2% when switching to AXB Dm. Another example regarding prescription is that D50 to PTV70 would be approximately the same for AAA and AXB Dw, and inter-patient variability is again non-significant, so it seems reasonable to keep the actual prescription dose if one opts for AXB Dw. These two examples correspond to scenario a).

Notwithstanding these results, it is important to emphasize that inter-patient variability is too high to establish simple recommendations for most parameters (scenario b)), even for AXB Dm. In these cases, further study is still required regarding the prediction of clinical outcomes from the dose-volumetric parameters calculated by AXB when they differ from the parameters calculated with AAA, on which current clinical knowledge is based. In our center, which AXB reporting mode to adopt is still a matter of debate. On one hand, our findings support the use of AXB Dm in terms of traceability to the convolution/superposition algorithms in the sense that the differences between the two are more systematic than for AXB Dw. On the other hand, AXB Dw might better predict clinical outcomes. Specifically, individual clinically relevant differences for the maximum doses to the mandible were obtained in a subgroup of patients. Our current research focuses on the predictive power of AAA, AXB Dm and AXB Dw for mandible osteonecrosis. This information, together with the advantages and disadvantages of using the Dw or Dm for reporting discussed in detail elsewhere [3,17,18], will help us make a decision. For this to be possible in H&N VMAT treatments, it is essential to implement a global strategy to better assess the dose delivered to the patients, including in-vivo dosimetry [33] and deformable image registration for daily dose calculation [34].

A limitation of the present work is the use of a single 2 mm calculation grid size. Smaller grid resolution reduces the averaging effect and leads to better sampling of the structure voxels to the calculation grid [9]. Moreover, the grid size also influences the relative dose difference between the AAA and AXB algorithms, which is the focus of our study. To our knowledge, the potential impact of the grid size on the dose difference between AAA and AXB has only been assessed for stereotactic and conventional lung VMAT plans [13,35]. Relative dose differences calculated with 2.5 mm and 1 mm grid sizes differed < 1% for all dose-volume parameters analyzed. Although we decided to choose



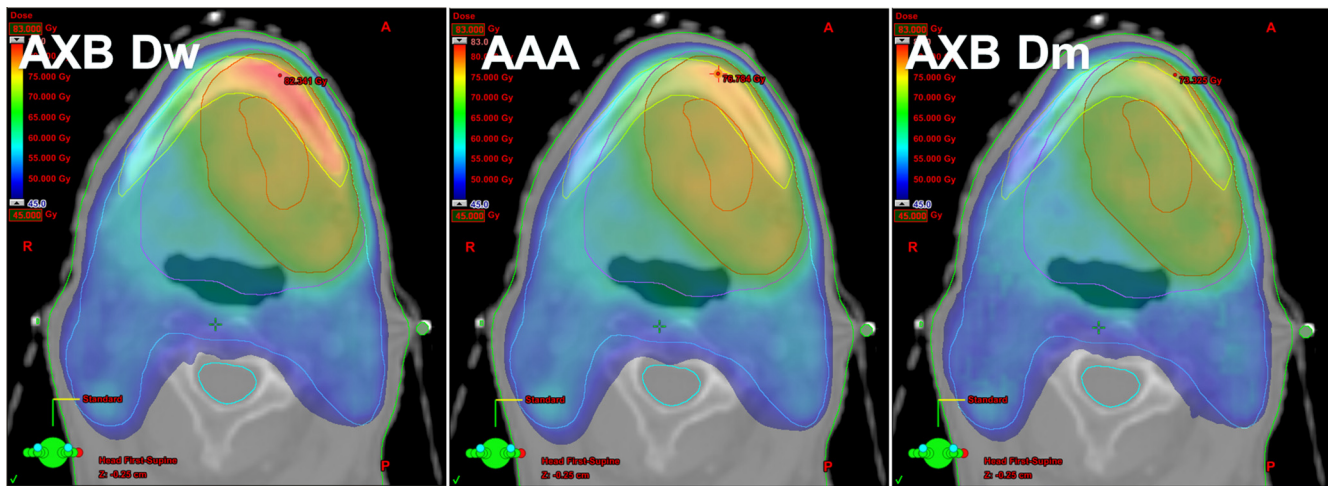


Fig. 4. A “hot spot” calculated by AXB in a PTV containing bone when dose is reported to water compared to AAA and AXB Dm. Dmax is 82.3 Gy, 76.8 Gy and 73.3 Gy for AXB Dw, AAA and AXB Dm respectively.

the resolution used in our clinical routine, the influence of smaller grid sizes will be another area of interest for us.

## 5. Conclusions

The present study shows that there are important differences between the AXB (for both the Dw and Dm reporting modes) and the AAA dose calculation algorithms in VMAT planning for H&N cancer patients. The systematic differences and their inter-patient variability in the dose-volume parameters between the AXB and AAA algorithms provide valuable information relative to the impact on the dose prescriptions to the PTVs and on the constraints to the OAR. These findings could facilitate decision-making at radiotherapy centers considering switching to the AXB algorithm for H&N VMAT treatments. However, further research is needed to better assess the predictive accuracy of the dose-volume parameters calculated by this algorithm for clinical outcomes.

## Acknowledgements

The authors acknowledge fruitful discussions with Rafael Fuentes-Raspall and Núria Jornet and the help of Albert Onses with Matlab scripting. We thank Bradley Londres for professional English language editing.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

- Macchia G, Deodato F, Cilla S, Cammelli S, Guido A, Ferioli M, et al. Volumetric modulated arc therapy for treatment of solid tumors: Current insights. *Onco Targets Ther* 2017;10:3755–72. <https://doi.org/10.2147/OTT.S113119>.
- Vassiliev ON, Wareing TA, McGhee J, Failla G, Salehpour MR, Mourtada F. Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams. *Phys Med Biol* 2010;55:581–98. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/3/002>.
- Chetty LJ, Curran B, Cygler JE, DeMarco JJ, Ezzell G, Faddegon BA, et al. Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Med Phys* 2007;34:4818–53. <https://doi.org/10.1118/1.2795842>.
- Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Mancosu P, Cozzi L. Dosimetric validation of the Acuros XB advanced dose calculation algorithm: fundamental characterization in water. *Phys Med Biol* 2011;56:1879–904. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/6/022>.
- Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Cozzi L. Dosimetric evaluation of Acuros XB Advanced Dose Calculation algorithm in heterogeneous media. *Radiat Oncol* 2011;6:82. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-82>.
- Bush K, Gagne IM, Zavgorodni S, Ansbacher W, Beckham W. Dosimetric validation of Acuros<sup>®</sup> XB with Monte Carlo methods for photon dose calculations. *Med Phys* 2011;38:2208–21. <https://doi.org/10.1118/1.3567146>.
- Han T, Mikell J, Salehpour M, Mourtada F. MO-F-BRB-02: dosimetric comparison of Acuros XB deterministic radiation transport method with monte carlo and model-based convolution methods in heterogeneous media. *Med Phys* 2011;38:3722. <https://doi.org/10.1118/1.3613003>.
- Han T, Mourtada F, Kisting K, Mikell J, Followill D, Howell R. Experimental validation of deterministic Acuros XB algorithm for IMRT and VMAT dose calculations with the Radiological Physics Center's head and neck phantom. *Med Phys* 2012;39:2193–202. <https://doi.org/10.1118/1.3692180>.
- Kan MWK, Leung LHT, Yu PKN. Verification and dosimetric impact of Acuros XB algorithm on intensity modulated stereotactic radiotherapy for locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Med Phys* 2012;39:4705–14. <https://doi.org/10.1118/1.4736819>.
- Kan MWK, Leung LHT, So RWK, Yu PKN. Experimental verification of the Acuros XB and AAA dose calculation adjacent to heterogeneous media for IMRT and RapidArc of nasopharyngeal carcinoma. *Med Phys* 2013;40:1–19. <https://doi.org/10.1118/1.4792308>.
- Lloyd SAM, Ansbacher W. Evaluation of an analytic linear Boltzmann transport equation solver for high-density inhomogeneities Evaluation of an analytic linear Boltzmann transport equation solver for high-density inhomogeneities 2013; 011707: 3–7. doi: 10.1118/1.4769419.
- Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Cozzi L. Critical appraisal of acuros XB and anisotropic analytic algorithm dose calculation in advanced non-small-cell lung cancer treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1587–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.078>.
- Kroon PS, Hol S, Essers M. Dosimetric accuracy and clinical quality of Acuros XB and AAA dose calculation algorithm for stereotactic and conventional lung volumetric modulated arc therapy plans. *Radiat Oncol* 2013;8:1. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-149>.
- Yan C, Combine AG, Bednarz G, Lalonde RJ, Hu B, Dickens K, et al. Clinical implementation and evaluation of the Acuros dose calculation algorithm. *J Appl Clin Med Phys* 2017;18:195–209. <https://doi.org/10.1002/acm2.12149>.
- Tillikainen L, Helminen H, Torsti T, Siljamäki S, Alakujala J, Pyyry J, et al. A 3D pencil-beam-based superposition algorithm for photon dose calculation in heterogeneous media. *Phys Med Biol* 2008;53:3821–39. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/14/008>.
- Tillikainen L, Siljamäki S, Helminen H, Alakujala J, Pyyry J. Determination of parameters for a multiple-source model of megavoltage photon beams using optimization methods. *Phys Med Biol* 2007;52:1441–67. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/5/015>.
- Ma CM, Li J. Dose specification for radiation therapy: dose to water or dose to medium? *Phys Med Biol* 2011;56:3073–89. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/10/012>.
- Andreo P. Dose to “water-like” media or dose to tissue in MV photons radiotherapy treatment planning: Still a matter of debate. *Phys Med Biol* 2015;60:309–37. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/1/309>.
- Kan MWK, Leung LHT, Yu PKN. Dosimetric impact of using the acuros XB algorithm for intensity modulated radiation therapy and rapidarc planning in nasopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:e73–80. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.08.031>.
- Hirata K, Nakamura M, Yoshimura M, Mukumoto N, Nakata M, Ito H, et al. Dosimetric evaluation of the Acuros XB algorithm for a 4 MV photon beam in head and neck intensity-modulated radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys* 2015;16:5222. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i4.5222>.
- Kathirvel M, Subramanian S, Clivio A, Arun G, Fogliata A, Nicolini G, et al. Critical appraisal of the accuracy of Acuros-XB and Anisotropic Analytical Algorithm

- compared to measurement and calculations with the compass system in the delivery of RapidArc clinical plans. *Radiat Oncol* 2013;8:1–9. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-140>.
- [22] Zifodya JM, Challeng CHC, Hsieh WL. From AAA to Acuros XB-clinical implications of selecting either Acuros XB dose-to-water or dose-to-medium. *Australas Phys Eng Sci Med* 2016;39:431–9. <https://doi.org/10.1007/s13246-016-0436-z>.
- [23] Varian Medical Systems. Eclipse algorithms reference guide for Eclipse version 10.0. B502679R01B. Palo Alto, CA: Varian Medical Systems; 2010. n.d.
- [24] Varian Medical Systems. Eclipse algorithms reference guide for Eclipse version 11.0. B503486R01B. Palo Alto, CA: Varian Medical Systems; 2011. n.d.
- [25] Vorwerk H, Hess CF. Guidelines for delineation of lymphatic clinical target volumes for high conformal radiotherapy: head and neck region. *Radiat Oncol* 2011;6:97. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-97>.
- [26] Setton J, Caria N, Romanyshyn J, Koutcher L, Wolden SL, Zelefsky MJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the memorial sloan-kettering cancer center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:291–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.041>.
- [27] Bedi M, Firat S, Semenenko VA, Schultz C, Tripp P, Byhardt R, et al. Elective lymph node irradiation with intensity-modulated radiotherapy: Is conventional dose fractionation necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.016>.
- [28] Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiation Oncol* 2014;110:172–81. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.10.010>.
- [29] Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiation Oncol* 2015;117:83–90. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.041>.
- [30] ICRU. ICRU 83 Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). vol. 10. 2010. doi: 10.1093/jicru/ndq025.
- [31] Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>.
- [32] Katsuta Y, Kadoya N, Fujita Y, Shimizu E, Matsunaga K, Matsushita H, et al. Clinical impact of dosimetric changes for volumetric modulated arc therapy in log file-based patient dose calculations. *Phys Medica* 2017;42:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.08.004>.
- [33] Cilla S, Meluccio D, Fidanzio A, Azario L, Ianiro A, Macchia G, et al. Initial clinical experience with Epid-based in-vivo dosimetry for VMAT treatments of head-and-neck tumors. *Phys Medica* 2016;32:52–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.09.007>.
- [34] Branchini M, Fiorino C, Dell’Oca I, Belli ML, Perna L, Di Muzio N, et al. Validation of a method for “dose of the day” calculation in head-neck tomotherapy by using planning ct-to-MVCT deformable image registration. *Phys Medica* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.05.070>.
- [35] Huang B, Wu L, Lin P, Chen C. Dose calculation of Acuros XB and Anisotropic Analytical Algorithm in lung stereotactic body radiotherapy treatment with flattening filter free beams and the potential role of calculation grid size. *Radiat Oncol* 2015;10:4–11. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0357-0>.

Annex VIII: Dosimetric Impact of Acuros XB Dose-to-Water and Dose-to-Medium Reporting Modes on Lung SBRT and Its Dependency on Structure Composition

Muñoz-Montplet C, Fuentes-Raspall R, Jurado-Bruggeman D, Agramunt-Chaler S, Onsès-Segarra A, Buxó M. Dosimetric Impact of Acuros XB Dose-to-Water and Dose-to-Medium Reporting Modes on Lung Stereotactic Body Radiation Therapy and Its Dependency on Structure Composition. *Adv Radiat Oncol.* 2021 May 19;6(4):100722.

## Scientific Article

# Dosimetric Impact of Acuros XB Dose-to-Water and Dose-to-Medium Reporting Modes on Lung Stereotactic Body Radiation Therapy and Its Dependency on Structure Composition



Carles Muñoz-Montplet, MSc,<sup>a,b,\*</sup> Rafael Fuentes-Raspall, PhD,<sup>b,c</sup>  
Diego Jurado-Bruggeman, MSc,<sup>a</sup> Sebastià Agramunt-Chaler, MSc,<sup>a</sup>  
Albert Onsès-Segarra, MSc,<sup>a</sup> and Maria Buxó, PhD<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Medical Physics and Radiation Protection Department, Institut Català d'Oncologia, Avda. França s/n, 17007 Girona, Spain; <sup>b</sup>Department of Medical Sciences, University of Girona, C/Emili Grahit 77, 17003 Girona, Spain; <sup>c</sup>Radiation Oncology Department, Institut Català d'Oncologia, Avda. França s/n, 17007 Girona, Spain; <sup>d</sup>Girona Biomedical Research Institute (IDIBGI), Parc Hospitalari Martí i Julià, Edifici M2, 17190, Salt, Spain

Received March 8, 2021; revised April 22, 2021; accepted May 7, 2021

## Abstract

**Purpose:** Our purpose was to assess the dosimetric effect of switching from the analytical anisotropic algorithm (AAA) to Acuros XB (AXB), with dose-to-medium (Dm) and dose-to-water (Dw) reporting modes, in lung stereotactic body radiation therapy patients and determine whether planning-target-volume (PTV) dose prescriptions and organ-at-risk constraints should be modified under these circumstances.

**Methods and Materials:** We included 54 lung stereotactic body radiation therapy patients. We delineated the PTV, the ipsilateral lung, the contralateral lung, the heart, the spinal cord, the esophagus, the trachea, proximal bronchi, the ribs, and the great vessels. We performed dose calculations with AAA and AXB, then compared clinically relevant dose-volume parameters. Paired *t* tests were used to analyze differences of means. We propose a method, based on the composition of the involved structures, for predicting differences between AXB Dw and Dm calculations.

**Results:** The largest difference between the algorithms was 4%. Mean dose differences between AXB Dm and AXB Dw depended on the average composition of the volumes. Compared with AXB, AAA underestimated all PTV dose-volume parameters (-0.7 Gy to -0.1 Gy) except for gradient index, which was significantly higher (4%). It also underestimated V<sub>5</sub> of the contralateral lung (-0.3%). Significant differences in near-maximum doses (D<sub>2</sub>) to the ribs were observed between AXB Dm and AAA (1.7%) and between AXB Dw and AAA (-1.6%). AAA-calculated D<sub>2</sub> was slightly higher in the remaining organs at risk.

**Conclusions:** Differences between AXB and AAA are below the threshold of clinical detectability (5%) for most patients. For a small subgroup, the difference in maximum doses to the ribs between AXB Dw and AXB Dm may be clinically significant. The differences in dose volume parameters between AXB Dw and AXB Dm can be predicted with reference to structure composition.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of American Society for Radiation Oncology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Sources of support: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosures: none.

Data sharing statement: The data sets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

\*Corresponding author: Carles Muñoz-Montplet, MSc;  
E-mail: [cmunoz@iconcologia.net](mailto:cmunoz@iconcologia.net)

<https://doi.org/10.1016/j.adro.2021.100722>

2452-1094/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of American Society for Radiation Oncology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## Introduction

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is the current standard of care for early-stage, nonoperable non-small cell lung cancer<sup>1</sup> and is considered a compelling alternative to surgery in lung oligometastasis.<sup>2</sup> Lung SBRT involves stereotactic localization techniques combined with the delivery of multiple small photon fields in a few high-dose fractions.<sup>3</sup> The planning target volume (PTV) normally includes lung tissue and a small amount of soft tissue, although peripheral tumors may also contain high-density tissues. Under these challenging dose calculation conditions, the Acuros XB (AXB) algorithm<sup>4</sup>—a grid-based linear Boltzmann transport equation solver implemented in the Eclipse treatment planning system (TPS)—achieves accuracy rates comparable to Monte Carlo (MC) simulation, which is considered the most accurate dose calculation method in radiotherapy<sup>5</sup> and superior to the convolution/superposition algorithms still used in routine clinical practice. Numerous studies have compared AXB with measurements, MC, and convolution/superposition algorithms in slab and anthropomorphic phantoms, for representative lung SBRT planning setups.<sup>6–14</sup> International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) report 91 recommends MC or AXB for accurate dose calculation in heterogeneous tissue.<sup>3</sup>

AXB calculates the energy-dependent electron fluence everywhere in the calculation volume, enabling computation of both dose-to-medium (Dm) and dose-to-water (Dw) with the corresponding energy deposition cross sections.<sup>4</sup> It is unclear which reporting mode is optimal for clinical practice,<sup>5,15–17</sup> and answering this question is beyond the scope of our study. Nonetheless, as with MC, when using AXB we must choose 1 of the 2 (Dm or Dw).

Several studies have assessed the implications of using AXB for lung SBRT treatment planning.<sup>7–9,18–30</sup> In most cases, the effect in dose-volume parameters is below 2% except for the target coverage, which is considerably lower, and the Dw maximum dose in bony structures, which is significantly higher, in AXB-recalculated plans, as happens when MC is adopted.<sup>31</sup> Certain studies used an older version of AXB (v10),<sup>7–9,21,25,26,30</sup> which differs from more recent versions in many respects, most importantly with regard to computed tomography (CT)-to-material conversions.<sup>32</sup> The number of dose-volume parameters for organs at risk (OARs) is limited in all studies, particularly those examining Dw, which is a better estimate of dose to sensitive tissue in bone than Dm.<sup>33</sup> Moreover, none have analyzed the distribution of differences, a critical aspect that must be considered before switching to AXB in clinical practice in terms of the composition of the volumes.

The analytical anisotropic algorithm (AAA) is a fast and widely used convolution/superposition algorithm<sup>34</sup> that uses the same multiple-source model as AXB.<sup>35</sup>

Because both AXB and AAA algorithms are implemented in Eclipse, comparing them is relatively straightforward. In this context, we aimed to assess the dosimetric and clinical effect of using AXB Dm and AXB Dw instead of AAA. Specifically, we examined whether switching to AXB would require modification of PTV dose prescription, OAR constraints, or dose-volume reporting in a large cohort of lung SBRT patients. Here, we report our findings on the differences between these algorithms for a wide range of dose-volume parameters and their interpatient variability.

## Methods and Materials

### Patient selection, contouring and prescription

Our study included 54 patients who underwent lung SBRT in our hospital between 2012 and 2017. To ensure homogeneous treatment planning, we only included patients who had a single lesion and who had not previously undergone the procedure. Location was central in 8 cases and peripheral in the rest, according to Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0813<sup>36</sup> and RTOG0915<sup>37</sup> classifications. We performed a short 4-dimensional CT scan in 10 respiratory phase bins and a conventional extended slow 3-dimensional scan with intravenous contrast using a GE Optima CT580W CT Scanner (GE Health Care, Chicago, IL). Slice thickness was 1.25 mm in all cases. The internal target volume was delineated using the maximum intensity projection by the radiation oncologist. The PTV was created by adding a 5-mm isotropic margin around the internal target volume, obtaining volumes of 9.3 cm<sup>3</sup> to 238.0 cm<sup>3</sup>, with a median of 53.3 cm<sup>3</sup>. The following OARs were contoured in accordance with RTOG protocols: ipsilateral lung, contralateral lung, heart, spinal cord, esophagus, trachea, proximal bronchi, ribs, and great vessels.<sup>36,37</sup>

A total dose of 60 Gy was delivered in 5 or 8 fractions, depending on tumor location and the surrounding OARs, using a Clinac iX accelerator (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA).

### Treatment planning and dose calculation

Plans were created for a 6-MV photon beam with a Millennium 120 multileaf collimator using 7 to 13 noncoplanar treatment fields in the Eclipse TPS (Varian Medical Systems). We used extended CT in all cases. The plans were then optimized for clinical acceptability, calculated using AXB Dw, and normalized so that 95% of the PTV received the prescribed dose, allowing for doses of up to 125%.

Several versions of the algorithm were used between 2012 and 2017. For our study, we recalculated the doses with version 13.0.26 of AAA and AXB (Dw and Dm) for the same number of monitor units as the original plan and with identical beam and multileaf collimator setup. Calculation grid resolution was set to 2 mm in all cases, as recommended in the literature.<sup>3,5,7</sup> An important aspect of our study concerns the change introduced with AXB v11 regarding the determination of tissue types from CT images.<sup>32</sup> The version of AXB used in our study could produce different results than those previously obtained in studies that used v10.<sup>7-9,21,25,26,30</sup>

## Dose-volume parameters

We obtained dose-volume histogram (DVH) parameters recommended in ICRU report 91<sup>3</sup> and in the RTOG studies,<sup>36,37</sup> as well as other clinically relevant PTV and OAR dose-volume data. Mean dose ( $D_{\text{mean}}$ ), near-minimum dose ( $D_{98}$ ),  $D_{95}$ , median dose ( $D_{50}$ ), and near-maximum dose ( $D_2$ ) to the PTV were collected, where  $D_x$  is the dose covering  $x\%$  of the volume. Homogeneity index (HI), conformity index (CI), and gradient index (GI), as defined in ICRU 91, were calculated as follows:

$$HI = \frac{D_2 - D_{98}}{D_{50}} \quad (1)$$

$$CI = \frac{TV \times PIV}{TV_{PIV}^2} \quad (2)$$

$$GI = \frac{PIV_{\text{half}}}{PIV} \quad (3)$$

where  $TV$  is the target volume,  $PIV$  the prescription isodose volume,  $TV_{PIV}$  the target volume within the prescription isodose volume, and  $PIV_{\text{half}}$  the prescription isodose volume at half the prescription isodose.

These OAR dose-volume data were obtained:  $V_5$ ,  $V_{10}$ ,  $V_{20}$ , and  $D_{\text{mean}}$  to the ipsilateral lung, where  $V_x$  is the volume receiving at least  $x$  Gy;  $V_5$  and  $D_{\text{mean}}$  to the contralateral lung;  $D_2$  and  $D_{\text{mean}}$  to the heart;  $D_2$  to the spinal cord, esophagus, trachea, proximal bronchi, ribs, and great vessels.

## Structure composition

We used Python to determine the PTV and OAR compositions, taking patients' CT images and radiation therapy (RT) structure digital imaging and communications standard (DICOM) files exported from the TPS as inputs and mimicking AXB media characterization for each CT voxel. The program converts the CT images into a mass density matrix by applying the same CT number-to-

density calibration curve used by the TPS. It then checks the RT structures and, if manual assignment was performed for a certain volume, it assigns the corresponding material characteristics to the image voxels within the structure. The resulting density matrix is stored as an RT dose DICOM file that can be imported into the TPS, where differential DVHs were obtained with the Eclipse built-in tools for the structures considered. The final step was to export the mass density DVH for each structure and use it with the density-to-material relationship of AXB v11 to obtain its detailed composition.

## Data analysis

We calculated the sample means, standard deviations (SDs), and ranges of each dose-volume parameter. Two-tailed paired  $t$  tests were used to analyze the difference in means between AAA and AXB Dm, AAA and AXB Dw, and AXB Dw and AXB Dm.  $P$  values below .05 were considered statistically significant. Mean differences and 95% confidence intervals were also obtained using SPSS version 24 (IBM-SPSS, Chicago, IL). Interpatient variability, reflected in the confidence intervals, tells us whether differences could be clinically relevant in individual patients. According to AAPM Task Group Report 105, 5% change in dose can result in 10% to 20% change in tumor control probability or up to 20% to 30% change in normal tissue complication probability if the prescribed dose falls along the steepest region of the dose-effect curves.<sup>5</sup> We established the threshold for clinical detectability at 5% change in dose. Mean, SD, and range of proportions of different materials in the PTV and OAR were also obtained.

## Composition-related dose differences between Dm and Dw

To understand the differences between AXB Dw and AXB Dm and their interpatient variability, we propose a method based on the composition of the structures. Dose differences between AXB Dw and AXB Dm are due to the reporting mode of the voxel doses only. A straightforward method of converting Dm to Dw for a clinical 6 MV photon beam when using AXB v13 is to adopt the proposal of Jurado-Bruggeman et al.<sup>38</sup> The authors introduced a new dose quantity called "dose-to-water-like medium." The dose-to-water-like medium,  $Dw, m^*$ , is defined as the dose to a voxel of water surrounded by a water-like medium ( $m^*$ ) with the same radiation transport characteristics as those of the original medium. Using this dose definition, the advantages of transporting in medium are kept (the same attenuation and dispersion) while the differences in particle fluence and spectrum introduced

by nonwater-like media are removed. This approach is similar to the proposal of Reynaert et al<sup>39</sup> to convert D<sub>m</sub> to D<sub>w,w</sub> in bone. D<sub>w,m</sub>\* distributions are derived by postprocessing D<sub>w,m</sub> or D<sub>m,m</sub> distributions applying a correction factor (CF) to each voxel. This CF depends on voxel's atomic composition, beam spectrum, and the original dose reporting mode. Jurado-Bruggeman et al<sup>38</sup> use solely dose distributions calculated within the algorithm for the considered beam to derive a set of CF. The in-depth details of the procedure and the values of the CF were previously published.<sup>38</sup>

Table 1 shows the CF values for AXB human tissues. In our case, the ratio of these CF can be used to switch from D<sub>m</sub> to D<sub>w</sub>. For a single voxel comprising 1 of the materials included in the AXB CT-to-material conversion table (mAXB), the relationship is as follows:

$$D_w = D_m \cdot \frac{CF_{mAXB, Dm}^{6MV}}{CF_{mAXB, Dw}^{6MV}} \quad (4)$$

For a volume with a uniform absorbed dose and a known composition, the contribution of each material must be considered:

$$D_{w,vol} = D_{m,vol} \cdot \sum_{mAXB} f_i \cdot \frac{CF_{mAXB, Dm}^{6MV}}{CF_{mAXB, Dw}^{6MV}} \quad (5)$$

where  $f_i$  is the fraction corresponding to material  $i$  in the composition of volume  $vol$ .

We predicted theoretical Dw DVH parameters ( $D_{w,vol}^T$ ) from the clinically obtained AXB D<sub>m</sub> corresponding values using equation 5 for the PTV and each OAR. We calculated theoretical dose differences between AXB D<sub>m</sub> and AXB D<sub>w</sub> as follows:

$$\Delta D_{AXB D_w - AXB D_m}^T = \frac{D_{w,vol}^T - D_{m,vol}}{D_{m,vol}} \cdot 100 \quad (6)$$

## Results

Table 2 presents the sample means, SDs, and ranges of the PTV and OAR dose-volume parameters for AAA, AXB D<sub>m</sub>, and AXB D<sub>w</sub>, with corresponding  $P$  values.

Figure 1 provides a graphic depiction of the mean differences between the algorithms with 95% confidence intervals. Table 3 shows the means, SDs, and ranges of proportions of different materials in the PTVs and OARs.

### AAA versus AXB D<sub>m</sub>

Figure 1a shows that AAA significantly underestimated  $D_{mean}$ ,  $D_{95}$ ,  $D_{50}$ , and  $D_2$  to the PTV compared with AXB D<sub>m</sub>, with differences ranging from -0.31 Gy (-0.5%) for  $D_{95}$  to -0.74 Gy (-1.1%) for  $D_{50}$ . Interpatient variability is reflected in 95% confidence interval amplitude ranging from approximately  $\pm 0.2$  Gy to  $\pm 0.3$  Gy. AAA predicted a slightly lower CI ( $-0.02 \pm 0.01$ ; -1.5%) and a considerably higher GI ( $0.15 \pm 0.08$ ; 4%).

The only significant difference in lungs was observed for  $V_5$  of the contralateral lung, which was  $0.30 \pm 0.16\%$  lower with AAA. For the ribs, the AAA-calculated  $D_2$  was  $0.91 \pm 0.21$  Gy (1.7%) higher. AAA produced small significant dose increases in  $D_2$  to the remaining OARs. No other differences in this comparison reached statistical significance.

### AAA versus AXB D<sub>w</sub>

The results displayed in Figure 1b are very similar to those in Figure 1a, except in the ribs, where AAA predicted 1.6% lower  $D_2$  ( $-0.87 \pm 0.22$  Gy).

### AXB D<sub>w</sub> versus AXB D<sub>m</sub>

As shown in Figure 1c, no significant differences were observed in any PTV dose-volume parameters, and interpatient variability was minimal in all except  $D_2$  ( $\pm 0.31$  Gy). All significant and insignificant differences in the lungs were negligible, as were their 95% confidence intervals.

A significant increase of  $1.78 \pm 0.30$  Gy (3.4%) in  $D_2$  to the ribs was observed. AXB D<sub>w</sub> calculated small significant dose increases to the remaining OARs, with low interpatient variability.

In all 3 comparisons, the largest differences represented by the 95% confidence intervals shown in Figure 1 are below 4% of the mean doses reported in

**Table 1** D<sub>m</sub> and D<sub>w</sub> CFs for AXB human tissues and a clinical 6 MV photon beam

Material	$CF_{mAXB, Dm}^{6MV}$	$CF_{mAXB, Dw}^{6MV}$	$\frac{CF_{mAXB, Dm}^{6MV}}{CF_{mAXB, Dw}^{6MV}}$
Lung	1.007	1.005	1.002
Adipose	1.004	1.024	0.980
Muscle	1.009	0.995	1.014
Cartilage	1.015	0.990	1.025
Bone	1.043	0.907	1.150

Abbreviations: AXB = Acuros XB; CF = correction factor; D<sub>m</sub> = dose-to-medium; D<sub>w</sub> = dose-to-water.

**Table 2** Descriptive statistics of PTV and OAR dose-volume parameters and statistical significance of central tendency over the whole sample

	AAA			AXB Dm			AXB Dw			AAA-AXB	AAA-AXB	AXB
	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max	Dm P value	Dw P value	Dw-AXB Dm P value
<b>PTV</b>												
D <sub>mean</sub> (Gy)	65.8 ± 1.9	61.8	70.4	66.4 ± 1.9	62.3	70.3	66.4 ± 1.9	62.2	70.3	< .001	< .001	.954
D <sub>98</sub> (Gy)	58.3 ± 1.3	56.2	61.9	58.3 ± 1.0	56.4	62.1	58.4 ± 1.0	56.7	62.1	.710	.636	.312
D <sub>95</sub> (Gy)	59.8 ± 1.1	57.8	63.1	60.2 ± 0.8	58.5	63.5	60.2 ± 0.8	58.5	63.5	.030	.025	.814
D <sub>50</sub> (Gy)	66.1 ± 2.0	61.9	70.8	66.9 ± 2.1	62.4	71.8	66.9 ± 2.0	62.5	71.0	< .001	< .001	.900
D <sub>2</sub> (Gy)	71.4 ± 3.3	64.2	78.7	71.8 ± 3.4	65.0	79.6	71.9 ± 3.7	64.3	83.4	.026	.002	.481
HI	0.20 ± 0.05	0.08	0.30	0.20 ± 0.05	0.10	0.31	0.20 ± 0.05	0.09	0.36	.600	.349	.558
CI	1.35 ± 0.11	1.20	1.74	1.36 ± 0.13	1.20	1.80	1.37 ± 0.13	1.20	1.77	.006	< .001	.129
GI	3.93 ± 0.88	2.80	7.74	3.78 ± 0.76	2.80	7.07	3.79 ± 0.78	2.78	7.15	< .001	.001	.111
<b>Ipsilateral lung</b>												
V <sub>5</sub> (%)	39.7 ± 11.5	17.1	65.6	39.6 ± 11.4	17.4	63.7	39.7 ± 11.4	17.4	63.8	.381	.579	< .001
V <sub>10</sub> (%)	28.6 ± 10.3	8.9	48.3	28.6 ± 10.2	8.9	48.1	28.6 ± 10.2	8.9	48.1	.552	.585	.783
V <sub>20</sub> (%)	15.5 ± 8.0	3.1	33.4	15.5 ± 7.9	3.1	33.7	15.5 ± 8.0	3.1	33.7	.897	.920	.725
D <sub>mean</sub> (Gy)	9.4 ± 3.6	3.3	17.3	9.4 ± 3.6	3.3	17.3	9.4 ± 3.6	3.3	17.3	.077	.081	.946
<b>Contralateral lung</b>												
V <sub>5</sub> (%)	10.1 ± 7.1	0.0	30.8	10.4 ± 7.2	0.0	30.7	10.4 ± 7.2	0.0	30.7	.001	.001	< .001
D <sub>mean</sub> (Gy)	1.7 ± 1.0	0.2	5.2	1.7 ± 1.0	0.2	5.2	1.7 ± 1.0	0.2	5.2	.307	.412	.001
<b>Heart</b>												
D <sub>2</sub> (Gy)	7.4 ± 6.7	0.1	25.4	7.4 ± 6.7	0.1	25.3	7.4 ± 6.8	0.1	25.6	< .001	.979	< .001
D <sub>mean</sub> (Gy)	1.9 ± 2.4	0.0	11.5	1.9 ± 2.4	0.1	11.3	1.9 ± 2.4	0.1	11.5	.129	.327	< .001
<b>Spinal cord</b>												
D <sub>2</sub> (Gy)	11.5 ± 6.9	0.5	25.4	11.2 ± 6.7	0.5	24.6	11.3 ± 6.8	0.5	25.0	< .001	< .001	< .001
<b>Esophagus</b>												
D <sub>2</sub> (Gy)	13.3 ± 7.6	0.2	29.4	13.1 ± 7.5	0.2	29.2	13.2 ± 7.6	0.2	29.5	< .001	.033	< .001
<b>Trachea and proximal bronchi</b>												
D <sub>2</sub> (Gy)	13.8 ± 10.8	0.2	50.4	13.7 ± 10.6	0.3	50.3	13.6 ± 10.6	0.3	50.1	.001	< .001	.135
<b>Ribs</b>												
D <sub>2</sub> (Gy)	53.2 ± 17.3	19.8	75.3	52.3 ± 16.9	19.3	73.3	54.0 ± 17.6	20.1	78.2	< .001	< .001	< .001
<b>Great vessels</b>												
D <sub>2</sub> (Gy)	19.5 ± 13.1	0.2	59.7	19.2 ± 12.9	0.3	58.8	19.5 ± 13.1	0.3	59.9	< .001	.022	< .001

Abbreviations: AAA = analytical anisotropic algorithm; AXB = Acuros XB; CI = conformity index; Dm = dose-to-medium; Dw = dose-to-water; GI = gradient index; HI = homogeneity index; OAR = organs at risk; PTV = planning target volume; SD = standard deviation.

Table 2, that is, below the 5% threshold of clinical detectability.

### Composition-related dose differences between Dm and Dw

Table 4 shows the theoretical dose differences when switching from AXB Dm to AXB Dw for a clinical 6-MV photon beam, using the compositions reported in Table 3 and the CFs in Table 1, and assuming a uniform absorbed dose in the volumes. The clinically obtained  $D_x$  differences in Figure 1c are all within 0.3% of the theoretical dose differences in Table 4, except for  $D_2$  to the trachea and proximal bronchi (1.2%).

### Discussion

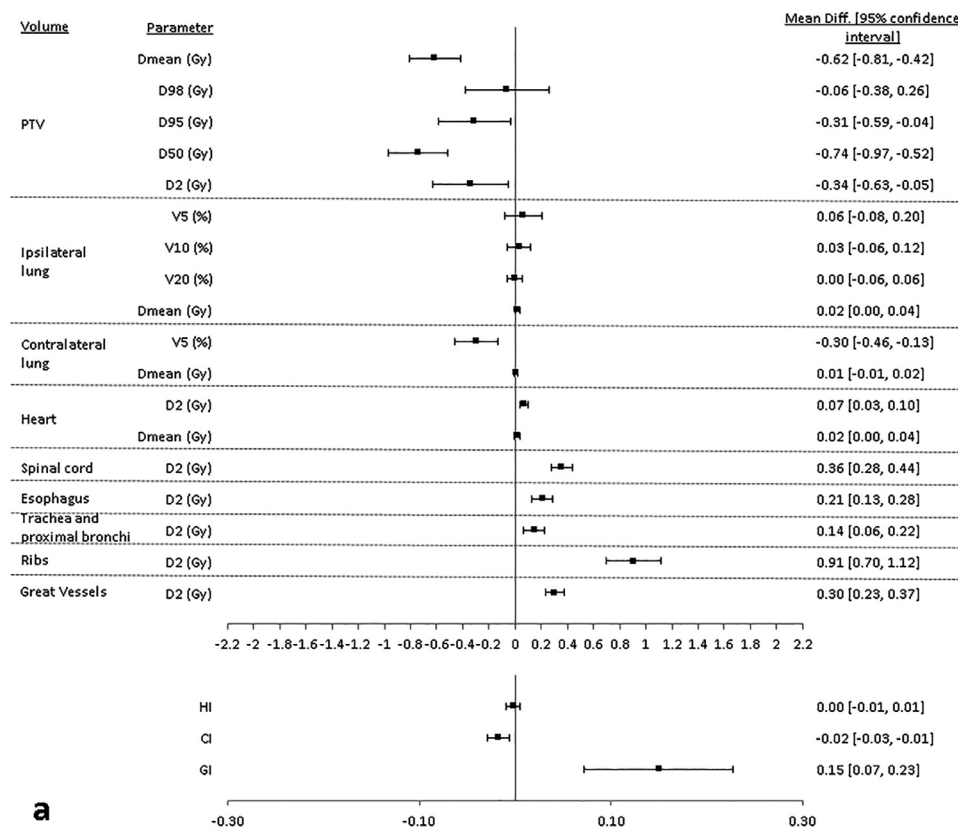
The main findings of our study are as follows:

1. Observed dose differences between AAA, AXB Dm, and AXB Dw were unlikely to be clinically detectable in most of our patients.

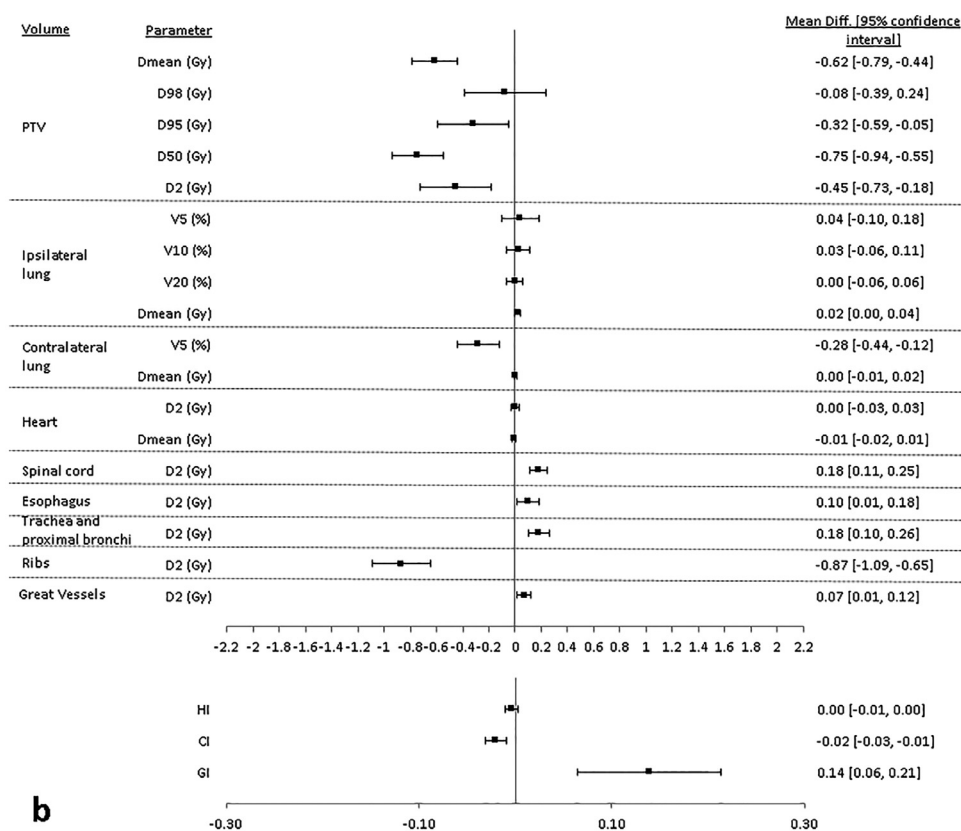
2. Mean dose differences between AXB Dm and AXB Dw depended on the average composition of the structures.
3. Compared with AXB, AAA underestimated PTV dose-volume parameters — except GI, which was significantly higher — and  $V_5$  of the contralateral lung.
4. There were significant differences in maximum doses to the ribs between AAA and AXB, and the sign of these differences depended on whether the dose was reported in medium or water.
5. AAA calculated small significant dose increases in  $D_2$  to the rest of the OARs compared with AXB Dm, and even smaller increases compared with AXB Dw.

To our knowledge, ours is the largest study to date comparing AXB (Dm and Dw) and AAA in lung patients undergoing SBRT. Previous studies have included up to 37 patients<sup>9,19,23,28</sup> or present results for Dm mode only,<sup>7,8,18,24,26,27</sup> and most report only PTV or lung-related dose-volume parameters.<sup>7,8,18,20-25,27-29</sup>

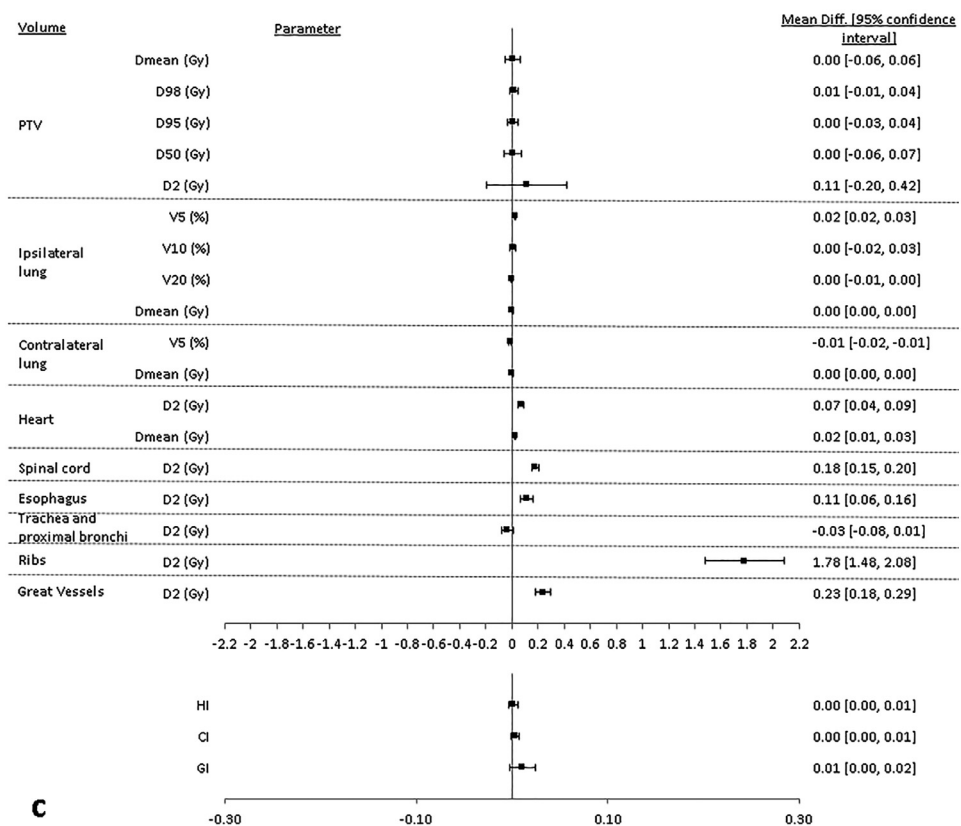
As most results are very similar for AXB Dm and AXB Dw, we will refer simply to AXB in the remainder of the discussion, specifying the reporting mode only where necessary.



**Fig. 1** Mean differences and 95% confidence intervals of planning-target-volume (PTV) and organ-at-risk dose-volume parameters for (a) analytical anisotropic algorithm (AAA) versus Acuros XB (AXB) dose-to-medium (Dm), (b) AAA versus AXB dose-to-water (Dw), and (c) AXB Dw versus AXB Dm.



**b**



**c**

Fig. 1 Continued.



**Table 3** Descriptive statistics of proportions of different materials in PTV and OARs

	Air (%)			Lung (%)			Adipose (%)			Muscle (%)			Cartilage (%)			Bone (%)		
	Mean±SD	Min	Max	Mean±SD	Min	Max	Mean±SD	Min	Max	Mean±SD	Min	Max	Mean±SD	Min	Max	Mean±SD	Min	Max
PTV	0.0±0.0	0.0	0.2	66.7±22.4	10.9	99.2	18.3±10.1	0.8	40.9	12.0±11.9	0.0	45.1	2.6±3.6	0.0	16.4	0.5±1.1	0.0	7.0
Ipsilateral lung	0.1±0.2	0.0	0.7	94.4±2.9	83.3	97.3	5.5±2.9	2.7	16.7	0.0±0.0	0.0	0.0	0.0±0.0	0.0	0.0	0.0±0.0	0.0	0.0
Contralateral lung	0.1±0.2	0.0	1.3	94.7±2.6	85.4	98.5	5.2±2.6	1.3	14.6	0.0±0.0	0.0	0.1	0.0±0.0	0.0	0.0	0.0±0.0	0.0	0.0
Heart	0.0±0.0	0.0	0.0	0.1±0.2	0.0	1.3	8.2±5.9	0.9	20.7	84.0±6.0	70.3	94.8	7.7±3.3	3.1	20.9	0.0±0.2	0.0	0.9
Spinal cord	0.0±0.0	0.0	0.0	0.0±0.0	0.0	0.0	0.7±0.7	0.0	3.7	86.1±7.3	64.7	98.8	13.1±7.1	1.1	34.2	0.1±0.1	0.0	0.4
Esophagus	0.0±0.0	0.0	0.0	2.9±4.3	0.0	24.9	22.1±9.9	5.8	51.1	71.6±13.4	32.5	92.2	3.1±3.4	0.5	23.5	0.3±2.3	0.0	16.7
Trachea and proximal bronchi	1.2±7.1	0.0	51.1	70.8±11.6	42.0	89.3	25.0±8.9	0.0	48.8	2.7±4.0	0.0	15.3	0.3±0.6	0.0	2.8	0.0±0.1	0.0	0.4
Ribs	0.0±0.0	0.0	0.0	0.3±0.6	0.0	2.6	5.5±3.5	0.0	12.6	19.7±10.3	0.2	49.4	64.7±8.8	42.1	83.5	9.8±6.4	0.8	25.5
Great vessels	0.0±0.0	0.0	0.0	0.1±0.2	0.0	0.8	8.2±4.3	1.3	22.5	84.6±4.9	67.1	93.4	6.9±2.5	2.8	12.4	0.2±0.3	0.0	1.7

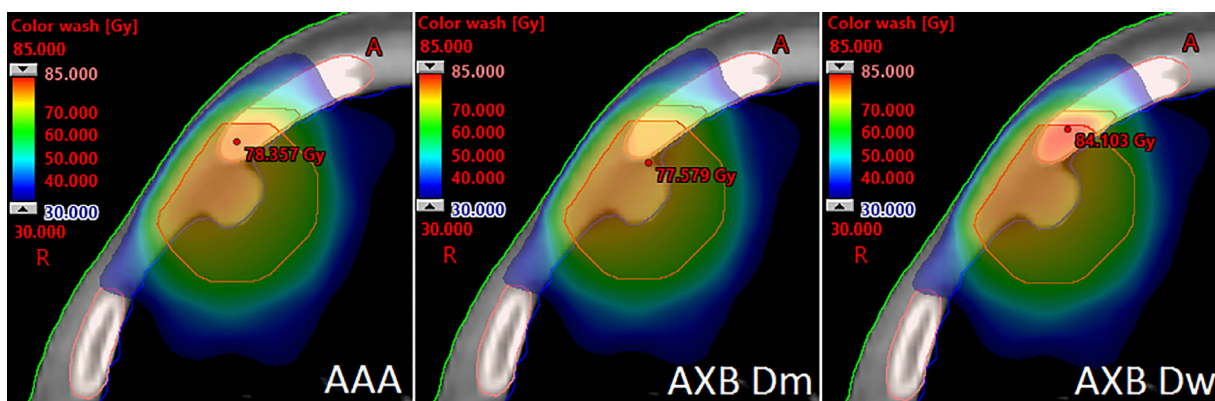
Abbreviations: OAR = organs at risk; PTV = planning target volume; SD = standard deviation.

Regarding PTV coverage parameters, our results differed from those published in the literature. Although we found a lower  $D_{95}$  and no significant difference in  $D_{98}$  when comparing AAA with AXB, it is widely reported that AAA overestimates these parameters and the minimum dose.<sup>7,9,18-22,25-27,30</sup> The reason for this discrepancy is that while our plans were initially optimized for AXB and then recalculated, keeping identical beam parameters for AAA, most prior studies adopted the opposite method. Because we normalized by guaranteeing PTV coverage with AXB, we could not observe the known underestimation of the lack of lateral electron scatter from the lung tissue when calculating  $D_{95}$  or  $D_{98}$  with AAA.<sup>3</sup> For the same reason, we found no significant differences in HI, though a worsening of homogeneity is usually observed when switching from AAA to AXB,<sup>21,22,24</sup> and our CI differences were smaller than in comparable studies using the reciprocal Paddick CI.<sup>9,22,24</sup>

PTV dose differences between AAA and AXB are the result of a complex 2-effect interaction involving the previously mentioned difference in the predicted lateral electronic disequilibrium and the difference in central axis depth dose curves. The diameter of a sphere equivalent to our median PTV is 4.7 cm, meaning the average field size involved in treatment planning was around  $5 \times 5$  cm<sup>2</sup>. For these field sizes and a 6-MV photon beam, differences in lateral electron scattering between AAA and AXB is a minor effect that might only affect the periphery of the PTV.<sup>6,10,14,18,38</sup> Concerning the depth dose curves, AAA underestimates the dose in the lung surrounding the GTV, but overestimates secondary build-up in the lung-GTV interface, leading to a higher dose in the GTV region.<sup>6,10,13,18,38</sup> As our PTVs contained 66.7% lung tissue on average, the first phenomenon outweighed the second, and the AXB-calculated  $D_{\text{mean}}$  and  $D_{50}$  were higher than the AAA values. Of the other studies using AXB v11 or later, some reported findings similar to ours with regard to these parameters,<sup>18-20</sup> others found no differences,<sup>22,24</sup> and 1 found an underestimation of AXB-predicted  $D_{\text{mean}}$  of approximately 1%.<sup>27</sup> Differences in all cases were below 1.5%. In contrast, studies based on AXB v10 found that AAA overestimated  $D_{\text{mean}}$  or  $D_{50}$  by up to 4%.<sup>7,9,21,25,26,30</sup> This finding, probably attributable to the different material assignment between version 10 and 11, may affect PTV dose prescription. Although results obtained with v10 appear to require re-escalating PTV dose prescription when moving from AAA to AXB, the small differences observed in v11 do not.

Another discrepancy probably attributable to differences in material assignment is the dose fall-off. While studies based on v10 observed higher or equal GI for AXB compared with AAA,<sup>8,21,30</sup> AXB-calculated GI was significantly lower in our study.

Regarding  $D_2$  to the PTV, our results are compatible with those of previous studies, which report increases of



**Fig. 2** Difference in dose distributions between analytical anisotropic algorithm (AAA), Acuros XB (AXB) dose-to-medium (Dm), and AXB dose-to-water (Dw) in a case where a high density rib is inside the planning target volume (PTV). Dmax is 78.4, 77.6, and 84.1 Gy for AAA, AXB Dm, and AXB Dw, respectively.

**Table 4** Theoretical dose differences between AXB Dw and AXB Dm ( $\Delta D^T_{\text{AXB Dw-AXB Dm}}$ ) for a clinical 6 MV photon beam, assuming average composition of the volumes and uniform absorbed dose

Volume	$\Delta D^T_{\text{AXB Dw-AXB Dm}}$ (%)
PTV	0.1
Ipsilateral lung	0.0
Contralateral lung	0.0
Heart	1.2
Spinal cord	1.5
Esophagus	0.7
Trachea and proximal bronchi	-1.5
Ribs	3.3
Great vessels	1.2

Abbreviations: AXB = Acuros XB; Dm = dose-to-medium; Dw = dose-to-water; PTV = planning target volume.

up to 1.7% for  $D_2$  or maximum dose when moving from AAA to AXB.<sup>7,18,20-22,26,27,30</sup>

The significant 0.3% increase in AXB-calculated  $V_5$  of the contralateral lung found in our study was not observed by Huang et al,<sup>26</sup> who are the only other authors to report this parameter to date. Other studies observed small and insignificant increases in  $V_5$  of total lung for AXB.<sup>7,20,30</sup> Most studies, like ours, show clinically negligible differences between AAA and AXB for lung-related parameters.<sup>8,9,19,20,26,30</sup>

There are scarce data on differences in dose-volume parameters for the remaining OARs. Only Huang et al<sup>26</sup> provide any data on the esophagus, trachea, proximal bronchi, great vessels, and ribs. They found slightly lower AXB-calculated maximum and mean doses to the esophagus, as we did for  $D_2$ . Although we also found small decreases in  $D_2$  to the trachea, proximal bronchi, and great vessels with AXB, Huang et al found no significant differences in maximum doses to the bronchial tree and the aorta, though they reported a significantly lower mean

dose to the aorta. In any case, all these differences are clinically negligible, and the greater significance in our calculations is probably due to our larger sample size. Regarding the heart, the studies of Huang et al<sup>26</sup> and Ong et al<sup>30</sup> are similar to ours in that they report no significant differences between AAA and AXB for maximum and mean doses.

Our findings regarding the ribs are striking, as AXB Dw and AXB Dm produced very different results. Huang et al<sup>26</sup> analyzed  $D_{\text{mean}}$ ,  $V_{45}$ ,  $V_{30}$ , and  $V_{20}$  of the chest wall, finding a significant 1.8% decrease in  $D_{\text{mean}}$  — in line with the 1.7% difference in  $D_2$  found in our study — and small decreases in the volumetric parameters with AXB Dm versus AAA. In contrast, when comparing AXB Dw with AAA, we found a 1.6% increase in  $D_2$ . This finding has not been previously reported in lung SBRT and may be relevant in terms of constraints to the ribs, which are usually in the high-dose region (Table 2). The observed interpatient variability in differences between AAA, AXB Dm, and AXB Dw for this parameter probably reflects the varying presence of cartilage and bone in the ribs (Table 3). AAA is insensitive to this type of heterogeneity, whereas Dm decreases and Dw increases for AXB<sup>15,16</sup> (Table 1). It should be noted that the 2% volume of ribs receiving the highest doses is typically around 2 cm<sup>3</sup>, meaning its composition is reasonably representative of that of the entire organ. Figure 2 shows an extreme case where a high-density rib is inside the PTV.

Finally, several authors have studied maximum or near-maximum doses to the spinal cord. Ojala et al<sup>9</sup> and Ong et al<sup>30</sup> found no significant difference when switching from AAA to AXB, Huang et al<sup>26</sup> found a 6.0% decrease in AXB-calculated maximum dose, and Valve et al<sup>19</sup> observed an increase of approximately 3% and 5% in  $D_2$  with AXB Dm and Dw, respectively. The inconsistency between these studies is probably related to their small sample sizes. We observed a statistically significant dose decrease of 3.2% and 1.6% for AXB Dm and Dw, respectively. As the spinal cord is in the low-dose region,



these differences should not have a clinical effect in the context of lung SBRT.

Regarding the comparison between AXB Dm and AXB Dw, previous studies reported similar PTV and OAR dose-volume parameters for the 2 modes.<sup>19,23,28</sup> In our study, the only large significant difference was in the ribs, as discussed previously.

The excellent correlation between the results presented in Table 4 and Figure 1c validates the theoretical dose differences as a suitable method for predicting dosimetric differences between AXB Dm and AXB Dw in clinical practice. This agreement implies that, as with the ribs, the volumes involved in dose parameters are representative of the whole organ in composition. The proposed method is a valuable tool for predicting interpatient variability and comparing results when different reporting modes are used, for example when studying the predictive power of AXB Dm versus AXB Dw for osteoradionecrosis or fracture in ribs. Although the differences found in our study are below the threshold of clinical detectability for most patients, in a small subgroup with a higher proportion of bone, D<sub>2</sub> to the ribs differs by more than 5% between AXB Dm and AXB Dw, which could have a clinical effect. Walters et al<sup>33</sup> stated that Dw was a better estimate of dose to sensitive tissue in bone, but Dm is increasingly used in clinical practice. Our proposed method would allow approximate mass conversion of dose distributions in medium to doses in water using the DICOM-RT objects without recalculation. Gathering this information, along with registered toxicities in the ribs in multi-institutional studies would help to determine which reporting mode is more suitable in lung SBRT.

## Conclusions

The differences between AXB Dw, AXB Dm, and AAA in lung SBRT are below the threshold of clinical detectability for most patients, though for a small subgroup, the difference in near maximum doses to the ribs between AXB Dw and AXB Dm may be clinically significant. The differences in dose volume parameters between AXB Dw and AXB Dm can be predicted with reference to structure composition. This method could help to better assess the predictive accuracy of Dw versus Dm for bone toxicity and the need to reconsider the corresponding rib dose constraints.

## Acknowledgments

The authors acknowledge fruitful discussions with Joan C. Vilanova.

## References

- Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive summary of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7:295–301.
- Ricco A, Davis J, Rate W, et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: The RSSearch® patient registry's experience. *Radiat Oncol.* 2017:12.
- Wilke L, Andratschke N, Blanck O, et al. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams: Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Strahlentherapie und Onkol.* 2019;195:193–198.
- Vassiliev ON, Wareing TA, McGhee J, Failla G, Salehpour MR, Mourtada F. Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams. *Phys Med Biol.* 2010;55:581–598.
- Chetty IJ, Curran B, Cygler JE, et al. Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Med Phys.* 2007;34:4818–4853.
- Bush K, Gagne IM, Zavgorodni S, Ansbacher W, Beckham W. Dosimetric validation of Acuros® XB with Monte Carlo methods for photon dose calculations. *Med Phys.* 2011;38:2208–2221.
- Kroon PS, Hol S, Essers M. Dosimetric accuracy and clinical quality of Acuros XB and AAA dose calculation algorithm for stereotactic and conventional lung volumetric modulated arc therapy plans. *Radiat Oncol.* 2013;8:1–8.
- Rana S, Rogers K, Pokharel S, Cheng CY. Evaluation of Acuros XB algorithm based on RTOG 0813 dosimetric criteria for SBRT lung treatment with RapidArc. *J Appl Clin Med Phys.* 2014;15:118–129.
- Ojala JJ, Kapanen MK, Hyödynmaa SJ, Wigren TK, Pitkänen MA. Performance of dose calculation algorithms from three generations in lung SBRT: Comparison with full Monte Carlo-based dose distributions. *J Appl Clin Med Phys.* 2014;15:4–18.
- Beilla S, Younes T, Vieilleveigne L, Bardies M, Franceries X, Simon L. Monte Carlo dose calculation in presence of low-density media: Application to lung SBRT treated during DIBH. *Phys Medica.* 2017;41:46–52.
- Distefano G, Lee J, Jafari S, et al. A national dosimetry audit for stereotactic ablative radiotherapy in lung. *Radiation Oncol.* 2017;122:406–410.
- Kawai D, Takahashi R, Kamima T, et al. Variation of the prescription dose using the analytical anisotropic algorithm in lung stereotactic body radiation therapy. *Phys Medica.* 2017;38:98–104.
- Bueno M, Duch MA, Jurado-Bruggeman D, Agramunt-Chaler S, Muñoz-Montplet C. Experimental verification of Acuros XB in the presence of lung-equivalent heterogeneities. *Radiat Meas.* 2017;106:357–360.
- Han T, Followill D, Mikell J, et al. Dosimetric impact of Acuros XB deterministic radiation transport algorithm for heterogeneous dose calculation in lung cancer. *Med Phys.* 2013:40.
- Ma CM, Li J. Dose specification for radiation therapy: Dose to water or dose to medium? *Phys Med Biol.* 2011;56:3073–3089.
- Andreo P. Dose to “water-like” media or dose to tissue in MV photons radiotherapy treatment planning: Still a matter of debate. *Phys Med Biol.* 2015;60:309–337.
- Kry SF, Feygelman V, Balter P, et al. AAPM Task Group 329: Reference dose specification for dose calculations: Dose-to-water or dose-to-muscle? *Med Phys.* 2020;47:e52–e64.
- Tsuruta Y, Nakamura M, Miyabe Y, et al. Use of a second-dose calculation algorithm to check dosimetric parameters for the dose distribution of a first-dose calculation algorithm for lung SBRT plans. *Phys Medica.* 2017;44:86–95.

19. Valve A, Keyriläinen J, Kulmala J. Compass model-based quality assurance for stereotactic VMAT treatment plans. *Phys Medica*. 2017;44:42–50.
20. Zvolanek K, Ma R, Zhou C, et al. Still equivalent for dose calculation in the Monte Carlo era? A comparison of free breathing and average intensity projection CT datasets for lung SBRT using three generations of dose calculation algorithms. *Med Phys*. 2017;44:1939–1947.
21. Matsuoka T, Araki F, Ohno T, Sakata J, Tominaga H. Dependence of volume dose indices on dose calculation algorithms for VMAT-SBRT plans for peripheral lung tumor. *Med Dosim*. 2019;44:284–290.
22. Zhang J, Jiang D, Su H, et al. Dosimetric comparison of different algorithms in stereotactic body radiation therapy (SBRT) plan for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Onco Targets Ther*. 2019;12:6385–6391.
23. Sarkar V, Paxton A, Rassiah P, Kokeny KE, Hitchcock YJ, Salter BJ. Evaluation of dose distribution differences from five algorithms implemented in three commercial treatment planning systems for lung SBRT. *J Radiosurgery SBRT*. 2020;7:57–66.
24. Liu HW, Nugent Z, Clayton R, Dunscombe P, Lau H, Khan R. Clinical impact of using the deterministic patient dose calculation algorithm Acuros XB for lung stereotactic body radiation therapy. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53:324–329.
25. Louie AV, Senan S, Dahele M, Slotman BJ, Verbakel WFAR. Stereotactic ablative radiation therapy for subcentimeter lung tumors: Clinical, dosimetric, and image guidance considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90:843–849.
26. Huang B, Wu L, Lin P, Chen C. Dose calculation of Acuros XB and anisotropic analytical algorithm in lung stereotactic body radiotherapy treatment with flattening filter free beams and the potential role of calculation grid size. *Radiat Oncol*. 2015;10:4–11.
27. Liang X, Penagaricano J, Zheng D, et al. Radiobiological impact of dose calculation algorithms on biologically optimized IMRT lung stereotactic body radiation therapy plans. *Radiat Oncol*. 2016;11.
28. Mampuya WA, Nakamura M, Hirose Y, et al. Difference in dose-volumetric data between the analytical anisotropic algorithm, the dose-to-medium, and the dose-to-water reporting modes of the Acuros XB for lung stereotactic body radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys*. 2016;17:341–347.
29. Mitsuyoshi T, Nakamura M, Matsuo Y, et al. Dosimetric comparison of lung stereotactic body radiotherapy treatment plans using averaged computed tomography and end-exhalation computed tomography images: Evaluation of the effect of different dose-calculation algorithms and prescription methods. *Med Dosim*. 2016;41:305–309.
30. Ong CCH, Ang KW, Soh RCX, et al. Dosimetric comparison of peripheral NSCLC SBRT using Acuros XB and AAA calculation algorithms. *Med Dosim*. 2017;42:216–222.
31. Chen L, Huang B, Huang X, Cao W, Sun W, Deng X. Clinical evaluation for the difference of absorbed doses calculated to medium and calculated to water by Monte Carlo method. *Radiat Oncol*. 2018;13.
32. Eclipse algorithms reference guide for Eclipse version 11.0. B503486R01B. Palo Alto, CA: Varian Medical Systems;2011.
33. Walters BRB, Kramer R, Kawrakow I. Dose to medium versus dose to water as an estimator of dose to sensitive skeletal tissue. *Phys Med Biol*. 2010;55:4535–4546.
34. Tillikainen L, Helminen H, Torsti T, et al. A 3D pencil-beam-based superposition algorithm for photon dose calculation in heterogeneous media. *Phys Med Biol*. 2008;53:3821–3839.
35. Tillikainen L, Siljamäki S, Helminen H, Alakuijala J, Pyyry J. Determination of parameters for a multiple-source model of megavoltage photon beams using optimization methods. *Phys Med Biol*. 2007;52:1441–1467.
36. Bezzak A, Bradley J, Gaspar L, Robert D, Papiez L, Gaspar L, Bradley J, Bezzak A, Gore E. Seamless phase I/II study of stereotactic lung radiotherapy (SBRT) for early stage, centrally located, non-small cell lung cancer (NSCLC) in medically inoperable patients. *RTOG*. 2012:1–7.
37. Videtic GMM, Hu C, Singh AK, et al. A randomized phase 2 study comparing 2 stereotactic body radiation therapy schedules for medically inoperable patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93:757–764.
38. Jurado-Bruggeman D, Muñoz-Montplet C, Vilanova JC. A new dose quantity for evaluation and optimisation of MV photon dose distributions when using advanced algorithms: Proof of concept and potential applications. *Phys Med Biol*. 2020:65.
39. Reynaert N, Crop F, Sterpin E, Kawrakow I, Palmans H. On the conversion of dose to bone to dose to water in radiotherapy treatment planning systems. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2018;5:26–30.