

Samenvatting

Radiotherapie is met chirurgie en chemotherapie een van de drie belangrijkste modaliteiten voor het behandelen van patiënten met kanker. Het doel van curatieve radiotherapie is het afgeven van een zo hoog mogelijke dosis als nodig of mogelijk aan aangetast weefsel zonder onacceptabele neveneffecten te veroorzaken bij de patiënt. De behandeling bestaat gewoonlijk uit bestraling van de patiënt uit verschillende richtingen met een hoog energetische fotonen of elektronen bundel. De bundelrichtingen worden zo gekozen dat de stralingsschade aan gezond weefsel wordt geminimaliseerd. In conformatie radiotherapie worden de bundel vorm en, in toenemende mate ook het bundel intensiteitsprofiel, geoptimaliseerd om het hoge dosis volume verder te conformeren rond het tumor volume.

Alle (complexe) procedures die gebruikt worden tijdens de planning en uitvoering van een (conformatie) radiotherapie behandeling dragen bij aan de totale onzekerheid in de afgegeven dosisverdeling. Omdat dosis respons curven voor zowel tumor als gezond weefsel steil kunnen zijn is verificatie van de dosisverdeling noodzakelijk. Verificatie van behandelingen terwijl de patiënt wordt bestraald kan worden gesplitst in geometrische en dosimetrische verificatie. Megavolt afbeeldingen van de patiënt in de bundel kunnen worden gemaakt met film of een elektronisch Megavolt Afbeelding (MVA) systeem en worden gebruikt om de positionering van de patiënt in de bundel te verifiëren. Thermoluminescentie dosimetrie chips (TLDs) of diodes kunnen worden gebruikt om de dosis aan het in- of uittree vlak van de patiënt te meten. Een nadeel van deze benadering is dat dosimetrische informatie alleen wordt verkregen in een enkel of een paar punten. Ook leidt het gebruik van verschillende apparatuur voor positie en dosimetrische verificatie tot hogere kosten, extra onderhoudswerk en extra behandel tijd. Het doel van de in dit proefschrift beschreven studie was het ontwikkelen van technieken voor geïntegreerde geometrische en dosimetrische verificatie met behulp van een MVA systeem.

In hoofdstuk 2 worden de dosimetrische eigenschappen van het in deze studie gebruikte fluorescopisch MVA systeem (Philips SRI-100, Philips Medical Systems, Crawley, UK) beschreven. Dit systeem bestaat uit een fluorescerend scherm, twee 45° spiegels en een CCD camera. Het opnemen van beelden voor transmissiedosis metingen werd gedaan met een speciale procedure, geschreven in de macro taal die bij het systeem geleverd wordt. Opgenomen beelden kunnen zowel voor geometrische als voor dosimetrische verificatie worden gebruikt. Voor een 6 MV fotonen bundel is de dag-tot-dag variatie in lokale MVA respons, m.a.w. de gemeten pixel waarde (MVA signaal) per eenheid van afgeleverde dosis, 0.4% (1 SD); de dag-tot-dag variatie in *relatieve* MVA respons (genormeerd op de respons op de bundelas) is kleiner dan 0.2%. Gemeten pixel waardes hangen lineair af van de transmissiedosis met een constante die onafhankelijk is van de dikte van een vlak waterequivalent fantoom in de bundel, maar die significant afhangt van de grootte van de gehanteerde fotonenbundel. Het is aangetoond dat de geobserveerde toename in MVA respons met toenemende veldgrootte voornamelijk komt door

bijdragen aan het MVA signaal van gereflecteerd licht: licht fotonen geproduceerd door de megavolt fotonen in een punt van het fluorescentie scherm genereren niet alleen een signaal in het overeenkomstige punt van het MVA beeld, maar ook (door licht reflecties van componenten van de MVA systeem op de CCD chip) tot een toename van de pixel waarde in alle andere punten van het MVA beeld. Een punt spreid functie, afgeleid uit gemeten data die de MVA respons toename op de bundelas beschrijft door een bestraling van het fluorescentie scherm elders, is met succes gebruikt om de relatie te beschrijven tussen transmissiedosis en pixel waardes gemeten met het MVA systeem.

In hoofdstuk 3 wordt een methode gepresenteerd om nauwkeurig transmissiedosisverdelingen met het SRI-100 MVA systeem te meten. De methode verrekent de (i) optische ‘overspraak’ binnen de EPID structuur (zie hoofdstuk 2), (ii) de ruimtelijke niet uniforme MVA gevoeligheid en (iii) de gevonden niet lineaire MVA respons (voornamelijk door niet lineaire electronica). De methode is gebaseerd op een deconvolutie algoritme. Er is een beperkte gemeten dataset nodig. De nauwkeurigheid van de methode is bepaald door het vergelijken van transmissiedosisverdelingen gemeten met het MVA systeem met dosisverdelingen gemeten met een scannende ionisatie kamer in een mini meetfantom in hetzelfde vlak als het fluorescerend scherm. Voor bestralingen in open, wig en intensiteits gemoduleerde 25 MV bundels (geproduceerd met dynamische multileaf collimatie) komen MVA en ionisatie kamer metingen overeen binnen 1% (1 SD).

Een methode voor voorspelling van deze transmissiedosisverdelingen in open (zonder wig) velden wordt beschreven in hoofdstuk 4. De formule die wordt gebruikt voor het berekenen van de transmissiedosisverdeling is $D_p(x, y) = T(x, y)D_{p,0}(x, y)$, met $D_p(x, y)$ de transmissiedosis in punt (x, y) van het detectorvlak, $T(x, y)$ de transmissie van de bundel door de patiënt en $D_{p,0}(x, y)$ de transmissiedosis die zou zijn opgetreden in (x, y) zonder patiënt in de bundel. Voor de berekening van $D_{p,0}(x, y)$ in het detectorvlak van het MVA systeem, hebben we een algoritme aangepast dat in ons instituut is ontwikkeld voor berekeningen in waterfantomen. De berekening van de transmissie is gebaseerd op de planning CT scan van de patiënt en de bestralingsgeometrie zoals bepaald tijdens de planning. Voor iedere bundelenergie wordt de vereiste invoerdata voor dit algoritme afgeleid uit een beperkte set meetdata. De methode is getest voor een transmissiedosis vlak op 160 cm van het focus, in overeenstemming met de vaste focus detector afstand van onze fluorescopische MVA systemen. Voor 6, 23 en 25 MV fotonen bundels is er goede overeenstemming (binnen 1%) gevonden tussen gemeten en berekende transmissies.

Resultaten van een eerste klinische evaluatie van de ontwikkelde methodes voor dosimetrische behandel verificatie worden gepresenteerd in hoofdstuk 5. Voor tien prostaatkanker patiënten is de variatie in gemeten transmissiedosisverdelingen tussen behandel fracties vastgesteld en zijn gemeten transmissiedosisverdelingen vergeleken met transmissiedosisverdelingen berekend met behulp van de planning CT van de patiënt. Voor de laterale velden was de gemiddelde standaard deviatie (SD) 0.9%, voor de anterior-posterior (AP) bundel was deze standaard deviatie 2.2%. De verschillen tussen de gemiddelde op de bundelas gemeten transmissie dosis en de voorspelde transmissiedosis was $0.3 \pm 2.1\%$ (1 SD) voor de laterale velden en $0.7 \pm 3.4\%$ (1 SD) voor de anterior posterior velden. Naast de bundelas zijn verschillen tussen gemeten en voorspelde transmissiedosis voor de laterale velden veel groter (tot 15%). Deze verschillen werden veroorzaakt door regelmatig optredende gasbellen in de endeldarm van de patiënt. De gedetecteerde gasbellen liepen soms door tot in het in de planning CT scan ingetekende tumorvolume (gross target volume;

GTV), hetgeen een verschuiving van de anterior wand van de endeldarm en de prostaat in anterior richting impliceert (interne orgaan beweging). Deze studie heeft aangetoond dat de ontwikkelde procedure voor het meten en voorspellen van transmissiedosisverdelingen geschikt is voor nauwkeurige dosimetrische kwaliteitsbewaking van de behandeling van prostaatkanker patiënten en dat met het vergelijken van gemeten en voorspelde transmissiedosisverdelingen interne orgaanbeweging kan worden aangetoond.

Het vergelijken van transmissiedosisverdelingen kan echter geen fouten in de Monitor Eenheden (ME) berekening van een bundel aantonen, omdat het berekende aantal ME zowel voor de behandeling (en dus de meting) als voor de voorspelling wordt gebruikt. In hoofdstuk 6 wordt een methode gepresenteerd die *in vivo* verificatie van de ME berekening van de verschillende bundels mogelijk maakt. De methode is gebaseerd op het vergelijken van de geplande dosis in de patiënt op de bundelas op 5 cm diepte, D_5 , met D_5 afgeleid van de transmissiedosis D_p gemeten met een MVA systeem. De ontwikkelde methode is klinisch getest voor 115 prostaatkanker patiënten. De patiëntdosis op de bundelas D_5 wordt afgeleid van de gemeten transmissiedosis gebruik makend van (i) de bundel transmissie berekend aan de hand van de planning CT data van de patiënt (zie hoofdstuk 4) en (ii) een empirische relatie tussen transmissiedosis D_p en patiëntdosis D_5 . De afgeleide patiëntdosis D_5 is vergeleken met de geplande dosis D_5 welke bepaald werd aan de hand van de relatieve dosisverdeling berekend door het planning systeem en de voorgeschreven isocentrum dosis van 2 Gray (Gy). Voor interpretatie van de geobserveerde verschillen is de gemeten transmissiedosis op de bundelas ook vergeleken met de voorspelde transmissiedosis. Voor de drie open bundels zijn in totaal 7828 beelden geanalyseerd. Het gemiddelde verschil tussen de voorspelde patiënt dosis en de patiëntdosis afgeleid uit de gemiddelde gemeten transmissiedosis was $0.4 \pm 3.4\%$ (1 SD) voor de AP bundel en $-1.5 \pm 2.4\%$ (1 SD) voor de laterale bundels. Voor 7 patiënten was het verschil tussen de voorspelde en de gemiddelde gemeten transmissiedosis voor de AP bundel en het corresponderende verschil in patiëntdosis D_5 groter dan 5%. Al deze patiënten hadden relatief grote gasbellen in de endeldarm tijdens het maken van de planning CT, hetgeen tijdens de meeste behandelingen niet het geval was. De ontwikkelde methode maakt onderscheid mogelijk tussen fouten door veranderingen in de patiënt anatomie en verschillen door een afwijkende cGy/ME waarde.

Dosisverdelingen kunnen vaak aanzienlijk verbeterd worden door het moduleren van het twee-dimensionale intensiteitsprofiel van de individuele fotonenbundels. In de Daniel den Hoed Kliniek worden twee technieken gebruikt voor het genereren van deze intensiteits gemoduleerde bundels; compensatoren en dynamische multileaf collimatie (DMLC). Het MVA systeem is geschikt voor snelle en nauwkeurige verificatie van bundels gegenereerd met deze technieken zoals aangetoond wordt in de volgende twee hoofdstukken.

In hoofdstuk 7 wordt een methode gepresenteerd voor verificatie van compensator diktes. De methode is gebaseerd op de gemeten transmissie $T(x, y)$ door de compensator, gedefinieerd als de ratio van de transmissie dosisverdeling met de compensator in de bundel en de dosisverdeling zonder compensator in de bundel. De compensator transmissie wordt bepaald met het MVA systeem door het delen van twee beelden, opgenomen met en zonder compensator in de bundel, die uitsluitend gecorrigeerd worden voor de niet lineaire respons van de SRI-100 (zie hoofdstuk 3). De transmissie heeft een primaire en een scatter component. De primaire component wordt afgeleid van de gemeten transmissie door het aftrekken van een voorspelde scatter component. De primaire component voor elk punt is alleen afhankelijk van de dikte van de compensator langs de rayline van het focus naar dat punt. Compensator dikte

wordt afgeleid van de primaire component waarbij rekening wordt gehouden met het verloop in bundel hardheid als functie van de afstand tot de bundelas. De ontwikkelde methode is getest voor verschillende compensatoren gemaakt van roestvrijstalen korrels. De compensator diktes konden worden afgeleid met een nauwkeurigheid van 0.5 mm (1 SD), hetgeen voor een 10 MV bundel overeenkomt met verandering in transmissie dosis van 1%. De methode is snel, nauwkeurig en ongevoelig voor lange termijn output en bundel fluctuaties van de versneller.

In hoofdstuk 8 wordt een methode gepresenteerd voor dosimetrische verificatie van intensiteits gemoduleerde bundels gegenereerd met DMLC. Zonder de patiënt in de bundel worden MVA beelden opgenomen voor alle bundels gegenereerd met DMLC. Deze beelden worden dan geconverteerd naar twee-dimensionale dosisverdelingen en vergeleken met voorspelde dosisverdelingen. De voorspellingen worden gedaan met hetzelfde algoritme als geïmplementeerd in een commercieel verkrijgbaar planningssysteem, gebruik makend van de absolute bundelprofielen die ook gebruikt worden voor berekening van de patiëntdosisverdeling. De methode verifieert: (i) de berekening van de leaf beweging (inclusief de modellen voor het verrekenen van collimator scatter en leaf transmissie), (ii) de correcte overdracht van de leaf beweging file naar de behandel machine en (iii) de correcte mechanische en dosimetrische werking van het toestel. De methode is getest voor intensiteits gemoduleerde 10 en 25 MV fotonen bundel; zowel test gevallen als klinische bundels zijn gebruikt. Dosisprofielen gemeten met het MVA systeem zijn vergeleken met ionisatiekamer metingen. In alle gevallen klopten zowel voorspellingen en MVA metingen als MVA metingen en vat metingen binnen 2% (1 SD). Deze studie heeft aangetoond dat de voorgestelde methodes snelle en nauwkeurige verificatie van DMLC voor de patiënt behandeling mogelijk maken.

In het laatste hoofdstuk worden de ontwikkelde methodes voor dosimetrische behandel verificatie met een MVA systeem geëvalueerd en vergeleken met andere methodes. Verder worden de dosimetrische karakteristieken van het fluorescopische MVA systeem vergeleken met die van een MVA systeem bestaand uit een matrix van vloeistof gevulde ionisatiekamers. Het uiteindelijke resultaat van deze studie is dat met de ontwikkelde technieken nauwkeurige dosimetrische verificatie van bestralingen van prostaatkankerpatiënten mogelijk is en dat met het vergelijken van gemeten en berekende transmissiedosisverdelingen interne orgaanbeweging kan worden aangetoond.