

Inleiding

Bij de toepassing van radiotherapie voor behandeling van patiënten met kanker gaat het erom dat er voldoende dosis wordt afgegeven in het tumorvolume om de tumorcellen te doden en dat de dosis in het gezonde weefsel zo laag mogelijk wordt gehouden om de kans op bijwerkingen van de behandeling te beperken. Onderzoek naar de toepassing van computeroptimalisatie bij het maken van behandelplannen voor radiotherapie (inverse planning) heeft aangetoond dat het gebruik van patiëntspecifieke intensiteitsgemoduleerde bundelprofielen over het algemeen de beste mogelijkheden biedt om de dosisafgifte te beperken tot het tumorvolume. Echter tot op heden wordt intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT) wereldwijd slechts in een beperkt aantal behandelcentra toegepast.

Na de ingebruikname van het MM50 Racetrack Microtron, een bestralingsapparaat dat uitermate geschikt is voor de toepassing van geavanceerde bestralingstechnieken, zijn binnen de Daniel den Hoed Kliniek studies van start gegaan naar de ontwikkeling en klinische implementatie van IMRT. Hierbij is zowel statische als dynamische intensiteitsmodulatie middels een multileaf collimator onderzocht. Dit proefschrift beschrijft de resultaten van dit onderzoek.

Statische Intensiteitsmodulatie

In axiale, coplanaire bestralingen met meerdere velden overlapt de dosisafval aan de craniale en caudale zijde van ieder bestralingsveld, hetgeen resulteert in minder scherpe totale dosisgradiënten. Bij de bepaling van de bestralingsvelden in craniale en caudale richting moeten hierdoor meestal brede veldmarges worden toegepast om te voorkomen dat de meest craniale en caudale gedeeltes van het beoogde doelvolume (PTV) ondergedoseerd worden. In de hoofdstukken 3 en 4 wordt een techniek beschreven, gebruikmakend van statische bundel intensiteitsmodulatie (BIM), waarmee scherpere dosisgradiënten kunnen worden gerealiseerd in cranio-caudale richting. In deze BIM techniek wordt in de meest craniale en caudale gedeeltes van het PTV extra dosis afgegeven door gebruik te maken van smalle velden, die worden gevormd middels de multileaf collimator, met een laag gewicht. Als gevolg van de scherpere dosisgradiënten kan de lengte van ieder bestralingsveld worden gereduceerd, terwijl in het PTV toch minimaal 95% van de voorgeschreven dosis wordt afgegeven. De reductie van de veldlengte leidt veelal tot een verminderde dosisafgifte in het gezonde weefsel. Met het Cadplan 3D planningsysteem zijn studies uitgevoerd om de voordelen van de BIM techniek ten opzichte van de (oude) standaard behandeltechniek te bepalen bij patiënten met prostaat- en longkanker. Toepassing van de BIM techniek maakt bij

patiënten met prostaatkanker (hoofdstuk 3) een reductie van de lengte van ieder bestralingsveld met 1.6 cm mogelijk, waardoor over het algemeen een kleiner deel van blaas en rectum een hoge dosis krijgt. Bij patiënten met longkanker (hoofdstuk 4) kan de lengte van ieder bestralingsveld met 1.4 cm worden verminderd, met als gevolg een lagere dosisafgifte in gezond longweefsel. Toepassing van de BIM techniek biedt daarmee de mogelijkheid om de dosis in de tumor met gemiddeld 6 tot 7 Gy te verhogen, zonder het risico op bijwerkingen (pneumonitis) te vergroten. Voor twee van de twaalf patiënten in de planningstudie bleek zelfs een verhoging van de tumordosis met meer dan 15 Gy mogelijk. Voor alle patiënten was deze verhoging van de tumordosis mogelijk zonder dat de tolerantiedosis van het ruggenmerg werd overschreden.

Om de nauwkeurigheid te bepalen waarmee het Cadplan planningsysteem de dosisverdelingen voor de BIM techniek berekent, zijn er dosismetingen verricht in water. De gemeten relatieve dosisverdelingen voor de smalle boostvelden kwamen over het algemeen binnen 2% of 2 mm overeen met de dosisverdelingen die door Cadplan werden berekend. Om een correcte absolute dosisberekening te krijgen moest de tabel met fantoom scatterfactoren die door Cadplan wordt gebruikt, worden aangepast voor velden kleiner dan $4 \times 4 \text{ cm}^2$.

De toename van het laterale elektronentransport in weefsel met een lage elektronendichtheid, zoals longweefsel, wordt door het planningsysteem Cadplan niet correct in rekening gebracht. Alvorens over te gaan tot klinische toepassing van de BIM techniek bij patiënten met longkanker werd er daarom eerst een uitgebreid dosimetrisch onderzoek uitgevoerd. Het doel van deze studie was om (i) vast te stellen wat de nauwkeurigheid is van de dosisvoorspellingen voor de BIM techniek door Cadplan, (ii) te bepalen hoe de BIM techniek moet worden aangepast om te corrigeren voor het toegenomen laterale elektronentransport in longweefsel, en (iii) om praktische regels vast te stellen waarmee BIM behandelplannen voor patiënten met longkanker met Cadplan kunnen worden gemaakt. De resultaten van deze studie, beschreven in hoofdstuk 5, laten zien dat de lengte en het gewicht van de boostvelden, die in de BIM techniek worden toegepast, moeten worden vergroot om te compenseren voor de toegenomen laterale elektronenverstrooiing. In dat geval blijkt een reductie van de veldlengte met 1.4 cm inderdaad mogelijk, zonder dat er delen van het PTV worden ondergedoseerd.

Reductie van de dosisafgifte in kritieke organen, als gevolg van een verminderde cranio-caudale veldlengte, door toepassing van de beschreven BIM techniek, is niet typisch voor de bestralingstechnieken die in ons instituut worden toegepast. Verbeterde behandelplannen kunnen worden verwacht voor alle coplanaire bestralingstechnieken. Momenteel wordt de BIM techniek veelvuldig toegepast in ons instituut bij de

bestraling van patiënten met KNO- en prostaattumoren op verschillende bestralings-toestellen met een multileaf collimator. De extra tijd voor het instellen en afgeven van de boostvelden is meestal minder dan één minuut. Behandelplannen voor de BIM techniek kunnen eenvoudig worden verkregen met 'voorwaartse' planning. Gecompileerde computeroptimalisatie algoritmen zijn hiervoor niet vereist.

Dynamische intensiteitsmodulatie

In hoofdstuk 6 is een algoritme beschreven om de leafbewegingen te berekenen waarmee een geoptimaliseerd intensiteitsgemoduleerde profiel middels dynamische multileaf collimatie (DMLC) kan worden gerealiseerd. Via een iteratieve berekeningsmethode corrigeert dit algoritme voor transmissie door de leaves en collimator verstrooiing. Daarnaast wordt voorkomen dat er in het overlap gebied van twee naastliggende leaves onderdoseringen ontstaan als gevolg van de 'tongue-en-groove' constructie. De nauwkeurigheid van dit algoritme in combinatie met het Cadplan planningssysteem is bepaald door voor een groot aantal intensiteits-gemoduleerde profielen absolute dosisverdelingen te berekenen en deze te vergelijken met dosisverdelingen die op de MM50 werden gemeten, gebruikmakend van de berekende leafbewegingen. Voor zowel theoretische als klinische intensiteitsprofielen komen gemeten en berekende dosisprofiel over het algemeen binnen 2% overeen, behalve in gebieden met een sterke dosisgradiënt waar een overeenkomst binnen 2 mm wordt gevonden. Voor klinische toepassingen is deze nauwkeurigheid voldoende.

Alvorens dynamische multileaf collimatie klinisch toe te gaan passen, is de stabiliteit van intensiteitsgemoduleerde velden, die op de MM50 worden gerealiseerd middels dynamische multileaf collimatie, onderzocht, (i) gedurende een langere tijdsperiode, (ii) bij bestraling vanuit verschillende bundelhoeken, en (iii) na onderbreking van de bestraling, bijvoorbeeld vanwege een door het bestralingsstoestel gedetecteerde fout. De resultaten van dit onderzoek zijn beschreven in hoofdstuk 7. Gedurende een periode van honderd dagen blijkt de absolute dosis in een referentiepunt, gelegen in een relatief vlak gedeelte van een intensiteitsgemoduleerd veld, binnen 0.2% (1σ) te reproduceren. Binnen deze tijdsperiode waren de relatieve dosisprofielen meestal binnen 1% reproduceerbaar, behalve in gebieden met een grote dosisgradiënt. Voor bestralingen vanuit verschillende bundelhoeken werd een vergelijkbare reproduceerbaarheid in de dosisprofielen gemeten, wat aantoont dat de zwaartekracht een verwaarloosbare invloed heeft. Ook waren er geen aantoonbare verschillen tussen dosisprofielen die werden gemeten bij een ononderbroken en onderbroken bestraling. Hieruit blijkt dat versnelling en vertraging van de leaves geen noemenswaardige invloed heeft op de leafbewegingen en dat een DMLC bestraling correct kan worden voltooid na een

onderbreking van de bestraling. Intussen is de klinische toepassing van DMLC op de MM50 van start gegaan bij bestraling van patiënten met KNO- en prostaattumoren.

Dosimetrische kwaliteitscontrole met een EPID

Het klinisch gebruik van een complex bestralingstoestel als het MM50 Racetrack Microtron vereist een uitgebreidere dosimetrische kwaliteitscontrole dan veelal gebruikelijk is. In hoofdstuk 2 is een methode beschreven waarmee dagelijks snel de absolute output en het bundelprofiel van een scannende fotonenbundel kunnen worden geverifieerd bij bestraling vanuit verschillende bundelhoeken, gebruikmakend van een megavolt afbeeldingssysteem (MVA). Open bundels worden geverifieerd voor vier bundelhoeken en voor één hoek wordt tevens een wigveld gecontroleerd. Het uitvoeren en analyseren van deze metingen neemt minder dan tien minuten in beslag. Door zijn uitstekende stabiliteit, lineariteit en reproduceerbaarheid blijkt het MVA-systeem uitermate geschikt te zijn voor dosismetingen. Dagelijkse metingen gedurende een periode van tien maanden hebben aangetoond dat het relatieve bundelprofiel van de 25 MV fotonenbundel van de MM50 zeer stabiel is. De maximale variatie in dosis bleek slechts 2.8% te bedragen. Gedurende deze periode werd eenmaal een afwijking in de absolute dosis van 6% aangetoond, hetgeen het belang van deze dagelijkse metingen bewijst, omdat geen van de alarmeringssystemen van de MM50 patiëntenbehandeling met deze sterk afwijkende output had voorkomen. Gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek en de voor klinische toepassingen toelaatbare variaties in bundelkarakteristieken, is een protocol opgesteld voor de dagelijkse kwaliteitscontrole met MVA, waarin tevens wordt aangegeven bij welke afwijkingen aanvullend onderzoek noodzakelijk is en de bundelkarakteristieken zonodig moeten worden aangepast.

Patiëntenbehandeling met intensiteitsgemoduleerde velden middels dynamische multileaf collimatie, is tamelijk complex en vereist daarom uitgebreide kwaliteitscontrole alvorens een patiëntenbestraling van start gaat. In hoofdstuk 8 wordt een methode beschreven voor de dosimetrische verificatie van intensiteits-gemoduleerde bundels, die wordt uitgevoerd met een MVA-systeem. Voor de eerste bestraling van een patiënt wordt voor ieder bestralingsveld een MVA-beeld opgenomen. Het MVA-beeld wordt omgerekend naar een absolute 2D dosisverdeling die wordt vergeleken met de voorspelde dosisverdeling voor het betreffende bestralingsveld. De dosisvoorspelling wordt gedaan met het algoritme dat ook in het Cadplan planningsysteem geïmplementeerd is, gebruikmakend van hetzelfde absolute bundelprofiel dat ook voor de berekening van de dosisverdeling in de patiënt wordt toegepast. Deze methode biedt de mogelijkheid om gelijktijdig (i) de berekening van de dosisverdeling door het planningsysteem te verifiëren, die is gebaseerd op de

leafbewegingen die met het in hoofdstuk 6 beschreven algoritme worden afgeleid, (ii) te controleren of de file waarin de berekende leafbewegingen worden beschreven correct naar het bestralingstoestel is overgestuurd, en (iii) te bepalen of het bestralingstoestel mechanisch en dosimetrisch correct is afgesteld. Voor 10 en 25 MV fotonenbundels blijken, voor zowel theoretische als klinische intensiteitsgemoduleerde velden, de voorspelde dosisverdelingen en de dosisverdelingen gemeten met MVA, en de dosisverdelingen gemeten met MVA en met een ionisatievat, binnen 2% (1σ) overeen te komen. Dit toont de nauwkeurigheid van deze methode aan voor dosimetrische controle van intensiteitsgemoduleerde velden. Per bundel kost deze controle ongeveer 2 minuten, wat veel sneller is dan met andere dosimetrische meettechnieken.

IMRT in klinische praktijk

In de algemene discussie in het laatste hoofdstuk worden verschillende technieken om intensiteitsgemoduleerde bundels middels een multileaf collimator te realiseren vergeleken. Doordat de dosisafgifte tijdens IMRT veelal beter tot het doelvolume kan worden beperkt, is het van groot belang dat de lokalisatie van de tumor tijdens de bestraling met grote nauwkeurigheid bekend is. Problemen die hierbij een rol spelen zijn ondermeer de tekennauwkeurigheid van het tumorvolume, de positioneringsnauwkeurigheid van de patiënt en de beweging van het doelvolume in de patiënt. Tot slot wordt nader ingegaan op de dosimetrische verificatie van IMRT.