

Samenvatting

For a summary in English, see section 1.5

Dit proefschrift behandelt de theoretische onderbouwing en klinische toepassing van efficiënte methoden ter bewaking van de kwaliteit van radiotherapeutische externe bundel bestralingen met behulp van 'Electronic Portal Imaging Devices' (EPIDs). Deze methoden zijn ontwikkeld vanuit de gedachte dat ze, naast effectief, ook relatief simpel te implementeren moeten zijn en dat de toegevoegde werklast op de bestralingstoestellen klein is. Een belangrijke reden achter deze criteria is dat de acceptatie van het gebruik van EPIDs in de dagelijkse praktijk op een systematische, geprotocolleerde wijze, sterk achter is gebleven bij initiële verwachtingen.

Met EPIDs worden afbeeldingen gemaakt van de bestralingsbundel waarin de doorstraalde patiëntanatomie, zoals geprojecteerd door deze bundel, zichtbaar wordt. Op deze manier kunnen positioneringsfouten (afwijkingen ten opzichte van de geplande situatie) van de patiënt ten opzichte van de bundel worden gemeten. Daarbij blijkt het essentieel te zijn deze fouten te scheiden in systematische fouten (die gedurende iedere bestraling van een bepaalde patiënt optreden) en willekeurige of 'random' fouten (die voor iedere bestralingssessie ('fractie') van een bepaalde patiënt anders kunnen zijn). Met name de reductie van systematische fouten blijkt een efficiënte methode om onderdosering van de tumor te voorkomen.

Door de intensiteiten in de EPID afbeeldingen te analyseren kan ook de bestralingsdosis die in de patiënt is afgegeven worden gecontroleerd. Met een toenemende complexiteit van de technieken die gebruikt worden om de juiste driedimensionale dosisverdeling in de patiënt te verkrijgen wordt een dergelijke controle steeds belangrijker.

Hieronder volgt een beknopt overzicht van hoe bovenstaande onderwerpen in de diverse hoofdstukken aan bod komen.

Hoofdstuk 1. Introductie

De scheiding van positioneringsfouten in systematische en random fouten wordt in detail uitgelegd. De beschrijving van de distributie van deze fouten in een populatie van patiënten, essentieel voor latere hoofdstukken, wordt toegelicht.

Hoofdstuk 2. Beschrijving van de TNT EPID en dosimetrische toepassingen

In dit hoofdstuk geven we een technische omschrijving van de EPID die in al het beschreven werk is toegepast. Deze EPID is in onze kliniek ontwikkeld, in eerste instantie als prototype in het kader van een NKB project, en momenteel in een samenwerking met Cablon Medical (Leusden, Nederland). Alhoewel de techniek zich sterk heeft ontwikkeld sinds het prototype dat in dit hoofdstuk wordt beschreven, zijn belangrijke elementen (zoals het gebruik van een CCD camera als lichtdetector) behouden gebleven. Tevens is de beschreven methode om EPID beelden om te rekenen naar 2D transmissiedosisverdelingen onveranderd. Deze methode, die kan worden toegepast op basis van een vrij beperkte hoeveelheid calibratiemetingen, is specifiek voor EPID systemen waarin de afstand tussen de fluorescerende laag en spiegel (Fig. 1.1) groter is dan in conventionele EPIDs.

Hoofdstuk 3. Relatie tussen positioneringsfouten en planningmarges

In de radiotherapie wordt het tumorvolume dat bestraald moet worden met een bepaalde minimum dosis (clinical target volume of CTV) bepaald door de radiotherapeut in bijvoorbeeld een CT scan. Echter, door positioneringsfouten tijdens de bestraling kan dit volume verplaatst zijn ten opzichte van de bestralingsbundel waardoor onderdoseringen kunnen optreden. Om dit te voorkomen, wordt het CTV meestal uitgebreid met een bepaalde marge naar het planning target volume (PTV) en tijdens de computerplanning van de bestraling wordt zorg gedragen dat dit uitgebreide volume met de vereiste minimumdosis wordt bestraald.

Hoe groot de uitbreidingsmarge moet zijn als de verdeling van systematische en random fouten in een populatie van patiënten bekend is, is het onderwerp van hoofdstuk 3. Hiertoe wordt het zogenaamde 'coverage probability' (CP) model gebruikt, waarin de waarschijnlijkheden dat een bundel de tumor juist bedekt worden berekend aan de hand van eerdergenoemde verdelingen van de positioneringsfouten. Op deze manier kan worden geëvalueerd wat, uitgaande van een bepaalde marge rond het CTV en een gegeven dosisverdeling in het zo gecreëerde PTV, de dosisverdeling in het CTV, gewogen over alle mogelijke positioneringsvariaties, zal worden.

Door bepaalde voorschriften op te leggen aan deze gemiddelde dosisverdeling kunnen toepasselijke marges worden uitgedrukt in te grootte van de systematische en random fouten in de populatie. Daarbij blijkt dat systematische fouten leiden tot zo'n 3 maal grotere marges dan random fouten van dezelfde grootte. Het is daarom vooral van belang om systematische fouten zoveel mogelijk te beperken, opdat de bestraalde volumina zo klein mogelijk kunnen blijven en anderzijds de kans op onderdoseringen kan worden geminimaliseerd. Naast een dergelijk marge 'recept' voor een populatie, kan het CP model ook worden gebruikt om op individuele basis veilige uitbreidingsmarges af te leiden.

Hoofdstukken 4 en 5: onnauwkeurigheden optredend tijdens het vastleggen van de referentiepositionering voor bestraling van longkankerpatiënten en effectiviteit van positioneringscorrecties tijdens de bestraling

In hoofdstuk 4 wordt ingegaan op de nauwkeurigheid waarmee het tijdens de computerplanning vastgestelde bestralingsplan wordt vastgelegd tijdens de zogenaamde bestralingssimulatie, toegespitst op de situatie voor longkanker patiënten. Tijdens de simulatie wordt de bestraling nagebootst en worden markeringen geplaatst op de patiënt of op patiënt-fixatiemiddelen om deze situatie vast te leggen en later te reproduceren op het bestralingstoestel. Daarbij worden doorlichtingbeelden gemaakt (simulatiefilms) die tijdens de bestraling vaak worden gebruikt als referentiebeelden ter vergelijking met EPID beelden. Dit betekent dat een positioneringsfout tijdens de simulatie een systematische fout is, die tijdens iedere fractie van een gegeven patiënt optreedt, en bovendien met simulatiefilms als referentiebeelden niet zal worden opgemerkt. Om deze simulatiefouten te kwantificeren werden simulatiefilms vergeleken met digitaal reconstructed radiographs (DRRs). DRRs zijn doorlichtingbeelden die worden berekend uit de CT data in combinatie met het daarop gebaseerde bestralingsplan en geven daarmee per definitie de geplande positionering perfect weer. Door de positie van anatomische structuren in de DRRs te vergelijken met die in de corresponderende simulatiefilms konden de simulatiefouten worden bepaald.

Omdat deze fouten groot bleken te zijn en, zoals genoemd, systematisch van aard, wordt in hoofdstuk 5 een procedure uitgewerkt waarbij de simulatie wordt overgeslagen en de patiëntmarkering benodigd voor de positionering tijdens de bestraling direct op de CT-scanner plaats vindt. In hoofdstukken 4 en 5 wordt bovendien het effect beschreven van

positioneringscorrecties aan de hand van EPID beelden in een zogenaamd 'off-line' correctie protocol. Off-line betekent dat positioneringsfouten gemeten in EPID beelden tijdens een aantal bestralingssessies worden gebruikt om een correctie voor volgende sessies te bepalen. Dientengevolge kunnen hiermee alleen systematische positioneringsfouten worden gereduceerd. Uit deze studies blijkt dat de benodigde correcties nauwkeurig kunnen worden bepaald op basis van zowel simulatiefilms als DRRs als referentiebeelden. Omdat om bovengenoemde redenen de simulatiefilms aanzienlijke systematische fouten kunnen bevatten kan de procedure beschreven in hoofdstuk 5 gecombineerd met correcties gebaseerd op DRRs en EPID beelden worden toegepast om systematische fouten effectief te verkleinen.

Hoofdstukken 6 en 7. Een methode om systematische positioneringsfouten nauwkeurig te corrigeren met weinig werklast.

In hoofdstuk 6 beschrijven we een nieuw off-line protocol om systematische fouten te reduceren. In dit 'No Action Level' (NAL) protocol wordt eerst de gemiddelde positioneringsfout gedurende een klein aantal fracties (bijv. 3) vroeg in de behandeling bepaald. Gedurende deze fracties vinden geen correcties plaats, maar in de volgende fracties wordt een correctie uitgevoerd ter grootte van de fout bepaald in de eerste fracties. Het NAL protocol werd retrospectief toegepast op met EPIDs gemeten positioneringsfouten in 600 prostaatankerpatiënten. Daarnaast werd gebruikt gemaakt van Monte Carlo simulaties en analytische afleidingen om het gedrag van het NAL protocol nauwkeurig te bestuderen. De conclusie van dit werk is dat met het NAL protocol dezelfde reductie in systematische fouten bereikt kan worden als met het meest toegepaste protocol van dit moment, het 'shrinking action level' (SAL) protocol, maar met een factor 3 maal minder EPID gerelateerde werklast.

In hoofdstuk 7 wordt dit protocol uitgebreid met een extra meting gericht op het verifiëren van de juiste uitvoering van de positioneringscorrectie berekend in het NAL protocol (correction verification ofwel COVER). Deze uitbreiding is nuttig omdat in het NAL protocol slechts één maal een correctie wordt berekend, waarna niet meer wordt afgebeeld. Om te voorkomen dat er een systematische fout wordt gemaakt in de uitvoering van deze correctie gedurende alle volgende fracties, werd een methode bedacht om significante uitvoeringsfouten met weinig metingen te detecteren. Uit een risicoanalyse gebaseerd op Monte Carlo simulaties werd een testcriterium afgeleid voor de positioneringsfout gemeten in de eerste fractie waarin de positioneringscorrectie wordt uitgevoerd. Met dit criterium hoeft, indien geen systematische fouten worden gemaakt in de uitvoering, voor 95% van de patiënten niet verder te worden gemeten, terwijl grote systematische afwijkingen toch worden gedetecteerd. Daarmee werd het mogelijk om een verificatiestap toe te voegen die de lage werklast van het NAL protocol niet noemenswaardig verhoogt.

Hoofdstuk 8: Positioneringscorrecties voor hoofd-hals patiënten.

In hoofdstuk 8 wordt een studie beschreven naar de positioneringsnauwkeurigheid van hoofd-hals patiënten, gefixeerd met een conventioneel masker en gecorrigeerd met het SAL correctie protocol. Daarnaast wordt de effectiviteit van het NAL protocol voor deze patiëntgroep geanalyseerd, en wordt bevestigd dat een factor 3 werklast reductie mogelijk is ten opzichte van SAL. Daarbij wordt vastgesteld dat de wekelijkse verificatiemetingen, zoals in het algemeen toegepast in combinatie met SAL, in deze patiëntgroep geen ander

effect lijken te sorteren dan compensatie van het gebrek aan correcties in het eerste deel van het SAL protocol.

Hoofdstuk 9: Positioneringsproblemen als gevolg van een flexibele anatomie

Het meeste werk op het gebied van positioneringscorrecties is gericht op het uitvoeren van correcties door verschuivingen van de behandeltafel (Fig. 1.1). Deze aanpak werkt zolang relatieve veranderingen binnen de patiëntanatomie geen rol spelen. Dit is echter niet vanzelfsprekend zodra vervormingen of rotaties van belang worden en dit belang neemt toe naarmate de behandelde volumina groter worden. De meeste modellen trachten het effect van rotaties in de 2D projecties van EPID beelden te beschrijven aan de hand van een rigide patiënt anatomie. De aanname van dergelijke rigiditeit lijkt echter inconsistent met het optreden van diezelfde rotaties. Om dit probleem te illustreren wordt in hoofdstuk 9 onderzocht of positioneringsfouten gemeten aan de hand van benige structuren in het caudale deel van grote cervix bestralingsvelden overeenkomen met de simultaan gemeten fouten in het craniale deel van het veld. Dit blijkt sterk afhankelijk van de keuze van de structuren waarmee deze fouten worden gemeten, en in het algemeen zijn de afwijkingen tussen caudaal en craniaal gelegen structuren van dezelfde orde als de positioneringsfouten van de caudale structuren.

Hoofdstuk 10: Discussie

De discussie spitst zich toe op twee onderwerpen. Ten eerste worden enkele redenen achter de tegenvallende verspreiding van klinisch gebruik van EPIDs besproken, waarbij tot de conclusie wordt gekomen dat niet zozeer de beeldkwaliteit maar eerder de gebrekkige software een belangrijke rol speelt. Ten tweede wordt aandacht geschonken aan zogenaamde time trends: geleidelijke, systematische verplaatsingen van de patiënt gedurende de totale bestralingsperiode. Uit deze discussie wordt geconcludeerd dat er weinig concreet gerapporteerd is over time trends en dat de gerapporteerde trends ofwel voorkomen kunnen worden ofwel klein zijn. Deze discussie wordt met name toegevoegd omdat time trends van belang zijn voor de effectiviteit van het NAL protocol. In dit kader worden de resultaten behaald met het NAL protocol bij prostaatpatiënten in een prospectieve studie gepresenteerd.