

2014•2015
FACULTEIT INDUSTRIËLE INGENIEURSWETENSCHAPPEN
*master in de industriële wetenschappen: nucleaire
technologie*

Masterproef

Margebepaling van prostaatbehandelingen bij vernieuwde technieken

Promotor :
dr. Brigitte RENIERS

Promotor :
Dhr. KENNY GEENS

Thomas De Jongh

*Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de industriële
wetenschappen: nucleaire technologie*

Gezamenlijke opleiding Universiteit Hasselt en KU Leuven

2014•2015

Faculteit Industriële

ingenieurswetenschappen

*master in de industriële wetenschappen: nucleaire
technologie*

Masterproef

Margebepaling van prostaatbehandelingen bij vernieuwde
technieken

Promotor :
dr. Brigitte RENIERS

Promotor :
Dhr. KENNY GEENS

Thomas De Jongh

*Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de industriële
wetenschappen: nucleaire technologie*

Inhoudsopgave

| | |
|---|----|
| Dankwoord..... | 3 |
| Abstract Nederlands | 5 |
| Abstract English..... | 7 |
| 1 Inleiding..... | 11 |
| 1.1 Wat is kanker..... | 11 |
| 1.1.1 Prostaatkanker..... | 12 |
| 1.2 Chirurgie..... | 13 |
| 1.3 Chemotherapie..... | 13 |
| 1.4 Radiotherapie..... | 13 |
| 1.4.1 Radiobiologie..... | 13 |
| 1.4.2 Brachytherapie..... | 16 |
| 1.5 Externe radiotherapie..... | 17 |
| 1.5.1 overzicht..... | 17 |
| 1.5.2 Simulatie..... | 17 |
| 1.5.3 Beeldvorming..... | 18 |
| 1.5.4 Intekening doelvolumes..... | 19 |
| 1.5.5 Planningsysteem..... | 20 |
| 1.5.6 Positionering..... | 22 |
| 1.5.7 Behandelingswijzen binnen de externe radiotherapie..... | 27 |
| 2 Probleemstelling..... | 29 |
| 3 Theorie CTV-PTV margebepaling..... | 31 |
| 3.1 Inleiding..... | 31 |
| 3.2 CTV-STV marge..... | 33 |
| 3.3 STV-PTV marge..... | 34 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.4 | Fouten en onzekerheden | 36 |
| 3.4.1 | Intekeningsfout Arts..... | 36 |
| 3.4.2 | Prostaat positie, vorm en grootte..... | 36 |
| 3.4.3 | Fantom transferfout | 37 |
| 3.4.4 | Set-up fout | 38 |
| 3.4.5 | Positieafwijking door ademhaling..... | 38 |
| 3.4.6 | TPS foton stralingsbundel algoritme fout..... | 38 |
| 4 | Materialen en methode | 39 |
| 4.1 | Bepaling van fouten en onzekerheden bij de margebepaling | 39 |
| 4.1.1 | Fantom transferfout | 39 |
| 4.1.2 | Set-up fout | 41 |
| 5 | Resultaten | 43 |
| 5.1 | Fantom transferfout..... | 43 |
| 5.1.1 | Volume growing facility | 44 |
| 5.2 | Set-up fout..... | 46 |
| 5.3 | TPS foton stralingsbundel algoritme fout | 48 |
| 6 | Discussie..... | 49 |
| 6.1 | Fantom transferfout..... | 49 |
| 6.2 | Set-up fout..... | 49 |
| 6.3 | TPS foton stralingsbundel algoritme fout | 49 |
| 6.4 | De CTV-PTV marge | 50 |
| 7 | Conclusie | 53 |
| 8 | Bronvermeldingen en literatuurlijst | 55 |

Dankwoord

Als eerste wil ik graag Dr. Bulens bedanken, hoofd van de dienst radiotherapie in het Jessa ziekenhuis, om mij de kans te geven om mijn stage en thesis te mogen doen in zijn afdeling.

Alsook wil ik mijn interne promotor Kenny Geens en externe promotor Brigitte Reniers bedanken voor mij te begeleiden tijdens mijn stage en tevens bij het helpen met het verbeteren van mijn thesis.

Daarnaast zou ik graag al de andere fysici, artsen en al de verpleegkundige van de dienst radiotherapie willen bedanken voor al de hulp die ik kreeg tijdens de metingen en vele vragen die zij mij geholpen hebben waar ik ontzettend veel van heb geleerd.

Ook zou ik graag mijn oud medestudent Dennis Heeren en vriendin Veerle Haemels willen bedanken voor het vele malen nalezen en helpen bij het schrijven van mijn thesis.

Als laatste mag zeker mijn moeder niet onderbreken voor de steun die ik kreeg tijdens al die jaren op school, ook als het wat minder ging, heeft ze in mij blijven geloven en had ik nooit zonder haar hier kunnen staan.

Abstract Nederlands

Achtergrond en doelstelling

Bij de behandeling van prostaatkanker wordt momenteel een zelfde 10,0 mm CTV-PTV marge gebruikt voor al de patiënten. Desondanks verschillen in de behandeling en nieuw geïmplementeerde technieken, zoals het dagelijks nemen van X-ray beelden voor de positionering tegenover wekelijks. Daarnaast worden verschillende manieren gebruikt voor het lokaliseren en positioneren van het doelvolumen door verschil in surrogaat en beeldvormingstechniek. Het doel van deze studie is de herberekening van deze CTV-PTV marge voor verschillende en vernieuwde technieken bij het *Limburgs oncologisch centrum*. Deze CTV-PTV margebepaling gebeurt volgens het principe van *van Herk* en is gebaseerd op systematische en random fouten.

Methodes en metingen

Sommige fouten die deel uitmaken van de CTV-PTV margeberekening zijn overal de centra dezelfde waardoor deze uit de literatuur worden gehaald. Maar de set-up fout en geometrische onzekerheden zijn centra afhankelijk. Een bekkenfantoom met loden bolletje wordt gebruikt om een behandeling van begin tot einde uit te voeren van simulatie en beeldvorming tot de bestraling. DRR en portal beelden worden vergeleken om de verschuiving van het loden bolletje te bepalen. De verschuiving is veroorzaakt door de geometrische onzekerheden gedurende de gehele behandeling. Daarnaast kan door het verschil in matching te bepalen tussen bot en markers, de afwijking bepaald worden voor bot als surrogaat. Dit gebeurt door de matching van DRR en portal te vergelijken in de offline modus van het planningsysteem. Verder kan na gegaan worden welke fout wordt gemaakt bij het aanmaken van een CTV-PTV marge aan het doelvolumen in het planningsysteem. Door structuren in het planningsysteem in te tekenen en rond deze structuren een marge aan te maken door het planning systeem. Een verschil kan worden bepaald door de deze marge te vergelijken met de theoretisch verwachte marge. Door deze metingen te herhalen kan aan de hand van de vastgestelde afwijkingen een standaarddeviatie bepaald worden voor deze systematische en randomfouten.

Resultaten

Door al de standaarddeviaties van de systematische en randomfouten te combineren, kan met de *van Herk* formule een CTV-PTV marge berekend worden. Voor het matchen van patiënten met bot als surrogaat is een marge gevonden van 10,1 mm in de anterior-posterior richting, 5,3 mm in de laterale richting en 8,5 mm in de superior-inferior richting. Voor het matchen van patiënten met goudmarkers in de prostaat bedraagt de CTV-PTV marge 8,0 mm in de anterior-posterior richting, 5,2 mm in de laterale richting en 7,4 mm in de superior-inferior richting.

Besluit

Zoals verwacht is een kleinere marge gevonden voor de meeste richtingen bij zowel bot als goudmarkers als surrogaat. Een kleinere marge resulteert dat de kritische organen zoals het rectum en de blaas minder stralingsdosis zullen ontvangen. De CTV-PTV marge van de markers is kleiner dan deze van bot, vooral in de anterior-posterior richting. Dit is doordat het bot een indirect surrogaat is en de prostaat onafhankelijk kan bewegen van het bot.

Abstract English

Background and purpose

To this day a CTV-PTV margin of 10.0 mm is currently used for prostate cancer treatment for all patient, despite evolution in treatment and new implemented techniques, like daily positioning with X-ray imaging compared to weekly imaging. Furthermore various methods are being used for localization and positioning of the target volume, due to different surrogates and imaging techniques, what would imply an alternating CTV-PTV. The purpose of this study is to redefine the CTV-PTV margin for some various and newly implemented techniques at the *Limburgs oncologisch centrum* based on the recipe of *van Herk*.

Materials and Methods

Common errors made in radiotherapy centers contribute to the CTV-PTV margin and can be acquired through literature. Specific set-up errors and errors cause by geometric uncertainties on the other hand are center dependent. A pelvis phantom with lead sphere was used to determine these specific errors by executing treatment, starting from simulation to planning and irradiation. By comparing digitally reconstructed radiographs and portal images, the visual shift of the lead sphere can be determined, which is caused by geometric uncertainties during the treatment. Furthermore the shift can be determined between the matching using both surrogates, using the bony anatomy and implanted gold markers in the prostate. This is achieved by comparing the matching of bony anatomy and gold markers of the treatment planning system in offline modus. The CTV-PTV margin error generated within the treatment planning system can be determined by drawing structures and generating a margin around it in the planning system. By comparing the theoretical requested margin to the generated margin, differences can be studied. Using repeated measurements, a standard deviation (SD) will be determined.

Results

By combining SD's of the systematic and random errors, a CTV-PTV margin was calculated using the *van Herk*-principle. A margin for matching the patients both with the bony anatomy as gold markers was found of 10.1 mm in the anterior-posterior direction, 5.3 mm in the lateral direction and 8.5 mm in the superior-inferior direction. Matching the patients with gold markers in the prostate resulted in a CTV-PTV margin of 8.0 mm in the anterior-posterior direction, 5.2 mm in the lateral direction and 7.4 mm in the superior-inferior direction.

Conclusion

As expected a smaller margin was found sufficient for the majority of directions for both surrogates. This smaller margin results in a lower dose delivered in the organs at risk like rectum and bladder. For the gold markers the CTV-PTV margin is smaller for the gold markers than the bony anatomy, especially along the anterior-posterior axis. This difference is caused by the bony anatomy being an indirect surrogate for positioning.

Lijst met afkortingen

| | |
|-------|--|
| DNA | Deoxyribonucleic acid |
| RT | Radiotherapie |
| BT | Brachytherapie |
| CT | Computed tomography |
| HU | Hounsfield units |
| CBCT | Cone beam Computed tomography |
| MRI | Magnetic resonance imaging |
| PET | Positron emission tomography |
| ICRU | International Committee for Radiological Units |
| GTV | Gross target volume |
| CTV | Clinical target volume |
| PTV | Planned target volume |
| OAR | Organs at risk |
| TPS | Treatment planning system |
| DVH | Dosisvolumehistogram |
| LINAC | Linear accelerator |
| DRR | Digital reconstructed radiograph |
| kV | kilovolt |
| OBI® | On board imaging |
| MV | megavolt |
| EPID | Electronic portal imaging device |

| | |
|-------|---|
| SRS | Stereotactic radiosurgery |
| SBRT | Stereotactic body radiotherapy |
| IMRT | Intensity modulated radiotherapy |
| MLC | Multileaf collimator |
| VMAT | Volumetric modulated arc therapy |
| LOC | Limburgs oncologisch centrum |
| STV | Systematic target volume |
| SD | Standaarddeviatie |
| SI | Superior-inferior |
| LR | Links-rechts |
| AP | Anterior-posterior |
| VGF | Volume growing facility |
| O-MAR | Orthopedische metalen artefacten reductie |

1 Inleiding

Deze thesis gaat over prostaatkanker, waar de marge wordt herberekend via het *van Herk* principe door vooruitgang in positionering van patiënten in het *Jessa ziekenhuis*. De introductie beschrijft de mogelijkheden van behandeling voor patiënten met prostaatkanker bij het *Jessa ziekenhuis*.

1.1 Wat is kanker^{[1][2]}

De ontwikkeling van gezond weefsel gebeurt in een gecontroleerde evenwicht, gebruikmakend van celdeling, groei en celdood. Door beschadigingen van het DNA worden mogelijk mutaties gevormd, die zorgen voor een verstoring van dit evenwicht. Dit alles kan leiden tot kankervorming. Het menselijk immuunsysteem kan in grote mate mutaties detecteren en reageert met behulp van een voorgeprogrammeerde herstel- en celdoodmechanismen. De efficiëntieratio voor het detecteren van mutaties is zeer hoog, maar niet perfect. De niet gedetecteerde mutaties kunnen aanleiding geven tot o.a. ongecontroleerd groei van weefsel. Kankervorming heeft meerdere oorzaken en is meestal het gevolg van een accumulatie van zowel verschillende omgevingsfactoren als genetische mutaties.

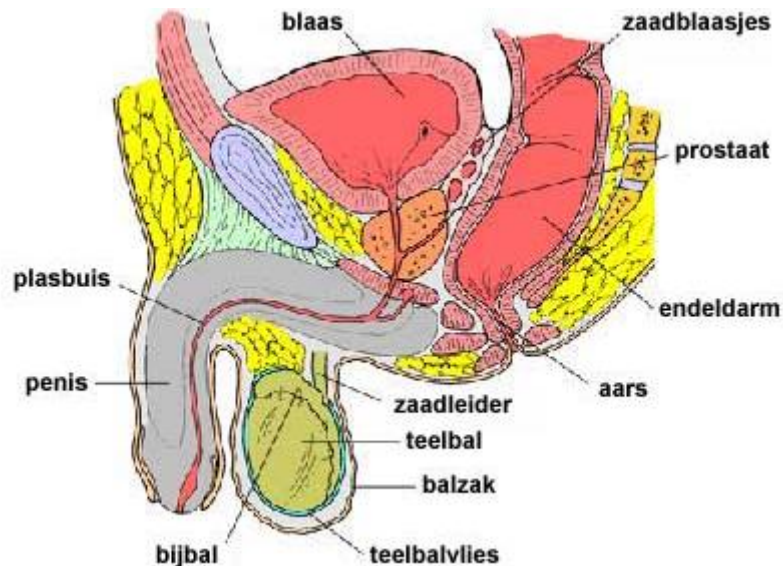
Hieronder zijn per geslacht de meest voorkomende kankers weergegeven.

Tabel 1: Overzicht meest voorkomende kankerdiagnoses België in 2012 voor 34.066 diagnoses bij mannen en 29.871 diagnoses bij vrouwen.^[3]

| Mannen | | Vrouwen | |
|--------------------|---------------|--------------------|---------------|
| kankertype | Percentage(%) | kankertype | Percentage(%) |
| Prostaat | 24,3 | Borst | 35,0 |
| Longen en bronchus | 17,0 | Longen en bronchus | 9,3 |
| Darm | 9,0 | Darm | 7,8 |

1.1.1 Prostaatkanker^{[4][5]}

De prostaat is een klier gelegen distaal van de blaas en darmen en ventraal van het rectum. Hieronder ter verduidelijking een illustratie van de anatomie van het mannelijke urogenitale systeem. De prostaat is een zeer mobiel orgaan door invloeden van blaas- en rectumvulling wat een groot probleem is binnen de radiotherapie.



Figuur 1: Het urogenitale systeem van de man^[6]

Indien prostaatcellen minstens vier van de 'Hallmarks of Cancer' verwerven, wordt volgens *Hanahan D et al.*^[7] gesproken van prostaatkanker. De ontwikkeling van kanker kan in ruwweg twee fasen worden opgedeeld. Tijdens de eerste fase ontwikkelt de tumor zich lokaal en zal in volume toenemen en via accumulerende mutaties nieuwe eigenschappen verwerven. Bij prostaatkanker verloopt dit meestal op een traag tempo. Tijdens de tweede fase dringen de nu beweeglijke tumorcellen weefsels binnen via het bloed of het lymfevatensysteem. In secundaire organen, zoals hoofdzakelijk in bot en lymfeklieren zullen zich micrometastasen vormen die van hieruit het orgaan verder koloniseren.

Verschiedende behandelingstechnieken bestaan er om kanker te bestrijden. Meestal wordt gebruik gemaakt van niet één specifieke behandelingsmethode, maar een combinatie van meerdere. Dit geeft het meest efficiënte resultaat bij de behandeling van patiënten. Hieronder meer uitleg over de verschillende behandelingswijzen tegen kanker.

1.2 Chirurgie

Kankerbestrijding met behulp van chirurgie valt onder de fysieke behandeling. Hierbij wordt de tumor of het kwaadaardig weefsel verwijderd. Deze techniek is de oudste vorm van kankerbestrijding en wordt eventueel gebruikt in combinatie met radio- en/of chemotherapie.

1.3 Chemotherapie^[2]

Bij chemotherapie wordt gebruik gemaakt van verscheidene geneesmiddelen en/of chemicaliën. Dit heeft tot doel snel vermenigvuldigende kankercellen te vernietigen over het gehele lichaam. Door de zeer lage specificiteit van de behandeling worden ook veel lichaamseigen snelgroeïende cellen vernietigd. Voorbeeld hiervan zijn bloedcellen, haarcellen, darmepitheel, ...etc. Deze behandelingsmethode is bijgevolg zeer belastend voor de patiënt.

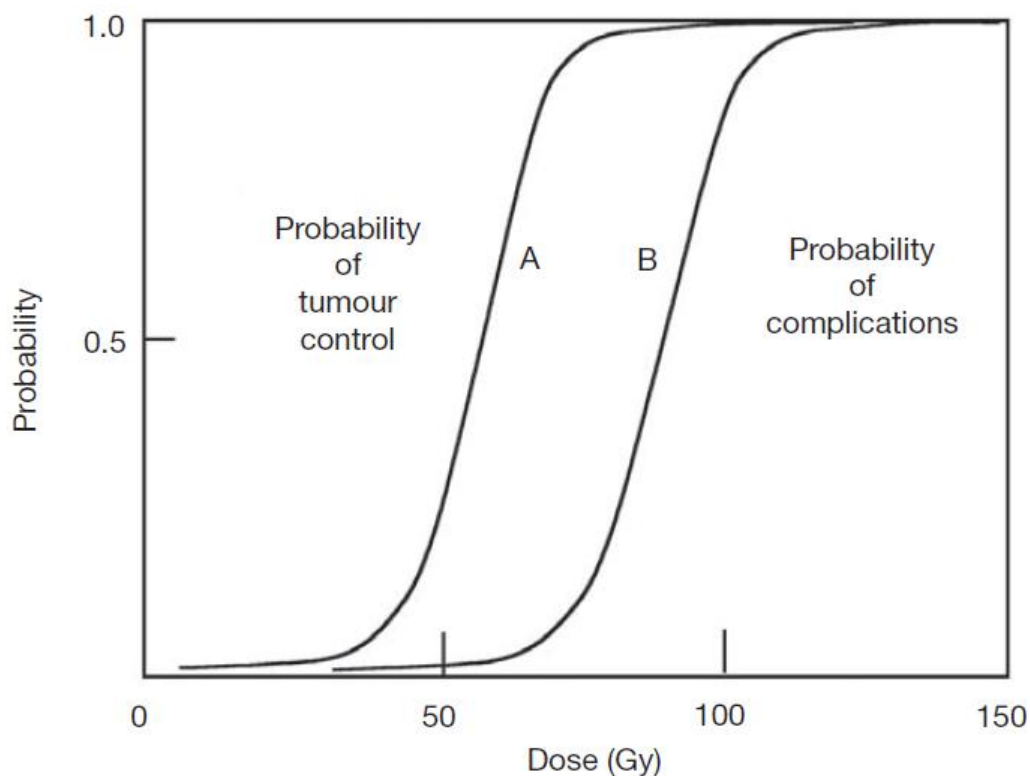
1.4 Radiotherapie^[8]

Radiotherapie(RT) gebruikt ioniserende straling voor de vernietiging van maligne cellen. Ioniserende straling is hoog energetisch en kan bij interactie met materie de hierin aanwezige elektronen exciteren of ioniseren. Het principe van radiotherapie berust op het vormen van radicalen in de maligne cellen. Dit is schadelijk voor de cel, door middel van interruptie van o.a. het metabolisme en verschillende overlevingsmechanismen.

1.4.1 Radiobiologie^{[1][8]}

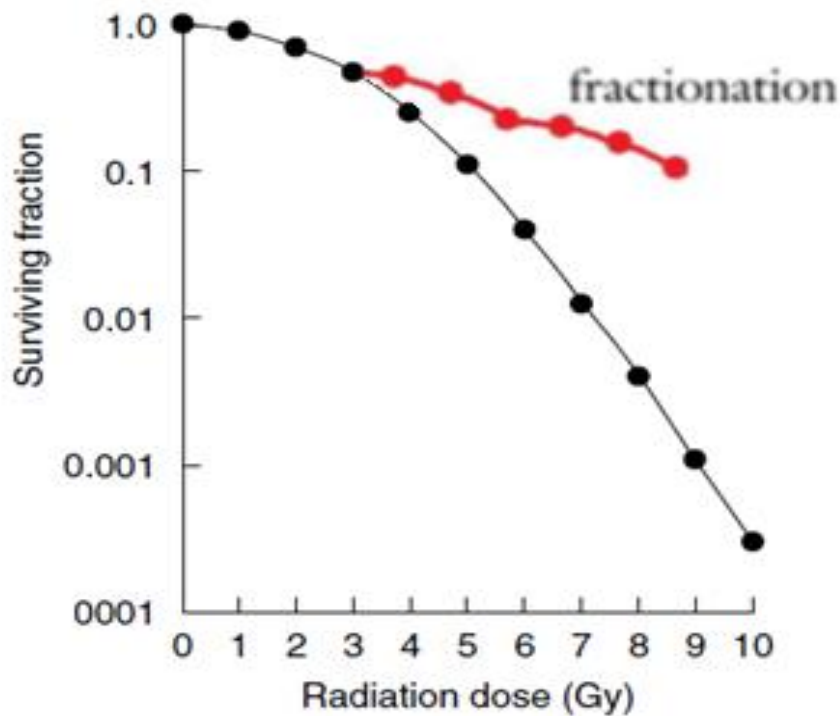
Cellen bestaan uit ongeveer 80% water (H_2O), bij interactie van ioniserende straling met water vormen de vrije radicalen H_2O^+ en OH^- . Deze zijn kort levend maar ontzettend reactief. Vrije radicalen verbreken chemische bindingen en veranderen de chemische structuur in de cel wat leidt tot biologische schade. Dit brengt de meeste kritische schade aan door chemische interactie tussen de vrije radicalen en het DNA van de cel. Het is onmogelijk om kwaadaardig weefsel te bestralen door radiotherapie terwijl dat gezond weefsel gespaard blijft. Gelukkig is gezond weefsel resistenter tegen ioniserend straling dan tumorweefsel.

Hieronder in Figuur 2 is de tissue response curve te zien. Hier wordt de waarschijnlijkheid van reactie van tumorweefsel en gezond weefsels uitgezet ten opzichte van een geleverde dosisstraling. Een waarschijnlijkheid van 1,0 betekent dat alle cellen zijn vernietigd. De afstand tussen de linker waarschijnlijkheid op tumor controle curve en de rechter gezond weefsel complicatie curve op 50%, heet de therapeutische afstand. Een grotere afstand betekent dat bij een zelfde hoeveelheid complicatie aan gezond weefsel een betere controle over tumorweefsel is.



Figuur 2: Principe van therapeutische index. Met links de sigmoïdale curve van tumor controle en rechts de sigmoïdale curve van gezond weefsel.^[1]

Niet alleen is gezond weefsel minder radiosensitief dan tumorweefsel, zo heeft het gezond weefsel ook een beter herstelmechanisme dan tumorweefsel na bootstelling aan lage dosissen. Hierop is het fractionering gebaseerd binnen de radiotherapie. Tumorweefsel heeft dit herstelmechanisme ook maar is minder efficiënt.



Figuur 3: Een typische overlevingscurve van cellen uitgedrukt tegen over de geleverde dosis. Waarbij in enkelvoudige blootstelling aan een gegeven dosis (zwart) en de fractioneringscurve (Rood) is weergegeven. De overlevingsfractie is logaritmisch uitgedrukt.^[8]

De overlevingscurve van de cel is in bovenstaande Figuur 3 weergegeven. Hier wordt de overlevingsfractie van een populatie aan cellen uitgezet over de geabsorbeerde dosis. Bij lage dosissen is een schoudervorm in de curve merkbaar, wat wilt zeggen dat weinig letaliteit optreedt bij cellen bij lage dosis. De letaliteit neemt echter exponentieel toe bij stijgende dosis. Door de totale dosis in fracties te geven van conventioneel 2 Gy, heeft het gezond weefsel tijd om zich te herstellen waar tumorweefsel minder goed in slaagt. Dit zorgt voor een achtereen plaatsing van de schoudervorm, wat resulteert in de fractioneringscurve (rood). Hierdoor wordt voor gezond weefsel een hogere overlevingsfractie bekomen voor een zelfde geleverde dosis in fracties dan bij tumorweefsel.

1.4.2 Brachytherapie^[9]

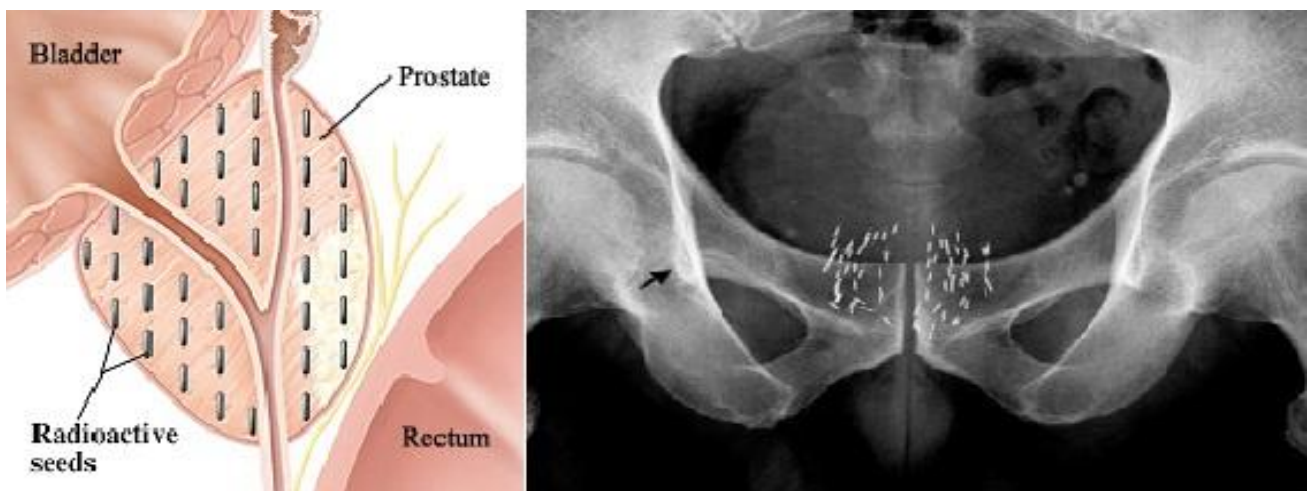
Bij brachytherapie (BT) wordt gebruik gemaakt van radioactieve bronnen die ofwel in of tegen de tumor worden gehouden. Door verschillen in plaatsing en uitvoering van BT bestaan er verschillende categorieën.

Intracavitare BT waarin bestaande holtes van het lichaam, de radioactieve bron worden in gebracht om dan tegen de tumor te houden, voorbeelden hiervan zijn kankers die bereikbaar zijn via de vagina.

Bij intraluminale BT worden door vaatholtes of lumen van organen zoals bijvoorbeeld de vertakkingen van de longen, aan de hand van een darm, een radioactieve bron tot aan de tumor gebracht.

Superficiële BT werkt met een vorm waarin de radioactieve bron wordt geplaatst, die dan tegen de tumor wordt gehouden, zoals bijvoorbeeld bij huidkanker.

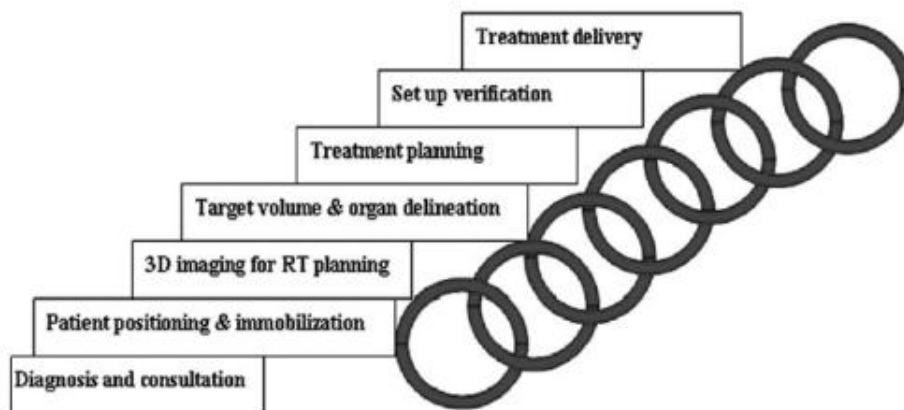
Bij interstitiale BT plaatst men radioactieve bronnen in het weefsel van de tumor. Deze kunnen zowel permanent als tijdelijk in het weefsel blijven. Een voorbeeld van permanente interstitiale BT is bij prostaatkanker, in het *Jessa ziekenhuis* worden radioactieve ¹²⁵I zaadjes geïmplantéerd in de prostaat. Dit zorgt voor een gelijkmatige dosisverdeling over de tumor en is enkel mogelijk bij prostaattumoren die lokaal zijn en waar nog geen metastaseringen is.



Figuur 4: Links een representatie van de verdelingen van zaadjes in de prostaat bij BT, rechts zijn op kV beelden deze zaadjes zichtbaar.^[10]

1.5 Externe radiotherapie

1.5.1 overzicht



Figuur 5: Overzicht van de verschillende stappen binnen de radiotherapie.^[11]

Zoals hierboven al de stappen zijn weergegeven binnen de behandeling van een patiënt met kanker, begint alles bij diagnose van de kanker door de arts. Dit kan aan de hand van klachten van de patiënt en opvolging met beeldvorming, dat een kanker kan worden gediagnostiseerd en visualiseert zodat verdere stappen kunnen ondernomen worden.

1.5.2 Simulatie

De immobilisatie gebeurt voor de beeldvorming. Het zorgt ervoor dat de patiënt tijdens de verschillende beeldvormingsmethodes en de uiteindelijk bestraling telkens dezelfde houding aanneemt en dat deze zo min mogelijk varieert. Want veranderingen van houding van de patiënt brengt als gevolg dat mogelijk geplande dosissen voor de tumor op het gezond weefsel terecht komt en dat de tumor ondergedoseerd is. Dit wordt gedaan aan de hand van verscheidene immobilisatie technieken, zoals een thermoplastisch masker voor hoofd/nek/hals letsels. En voor de prostaat wordt in het *Jessa ziekenhuis* een opstelling gebruikt, genaamd de Combifix (Figuur 6) zodat de benen steeds dezelfde houding hebben. Een verandering in positie van benen kan verschuivingen veroorzaken van de organen in het onderlichaam. Verder wordt er gebruik gemaakt van tatoeages. Deze duiden een punt in de patiënt aan, dit punt kan dan gereproduceerd worden met behulp van de lasers in de bestralingskamer.



Figuur 6: Combifix™ van cablon NV, gebruikt voor immobilisatie van het onderlichaam van een patiënt tijdens de beeldvorming en bestraling.^[12]

1.5.3 Beeldvorming^[13]

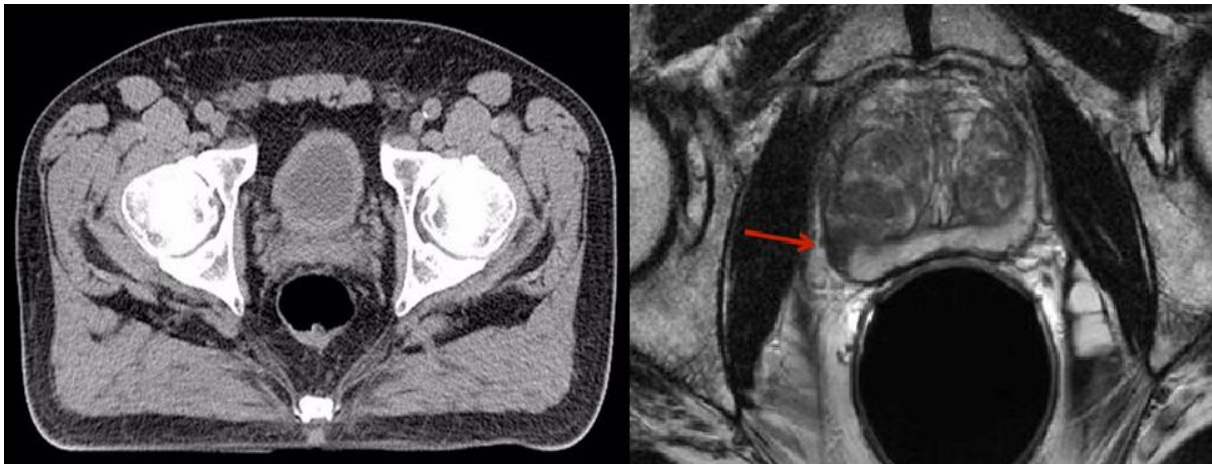
Verscheidene methodes bestaan er om de anatomie van de patiënt te visualiseren en digitaliseren. Ieder van de methodes heeft zijn voor- en nadelen en wordt daarom afhankelijk van de situatie, een best passende methode gebruikt. Soms worden meerdere beeldvormingsmethodes gebruikt en gefusioneerd voor de voordelen van deze methodes te combineren.

De meest gebruikte methode is computertomografie (CT) scans en is gebaseerd op de transmissie van X-stralen door de patiënt. Deze hebben als groot voordeel dat een goed onderscheid in contrast is tussen weefsel en bot door verschil in dichtheid, waardoor X-stralen ook voor de positionering worden gebruikt. CT scans hebben ook als voordeel dat ze worden uitgedrukt in Hounsfield units (HU), welke de elektronendensiteit weergeeft. Een CT beeld is opgedeeld in 'slices' omdat een scan wordt gemaakt, door in een cirkel rondom de patiënt heen te gaan op verschillende instelbare lengtes.

Een variant hierop is de cone beam computertomografie (CBCT), in tegenstelling tot de CT die met een nauwe bundel werkt. CBCT is met een divergente bundel of kegelvorm waardoor de beeldvorming een lagere kwaliteit van beeld heeft als gevolg van stroostraling.

Omdat bij CT geen goed onderscheid gemaakt kan worden van zacht weefsel, wordt bij prostaatcancer van de patiënt ook een magnetische resonantie imaging (MRI) scan genomen. Deze heeft als voordeel dat er een goed contrastverschil is tussen zachte weefsel, zoals gezond weefsel en tumorweefsel van de prostaat. Een ander voordeel is dat MRI geen ioniserende straling gebruikt voor de beeldvorming maar magnetische golven wat zorgt voor geen stralingsbelasting op de patiënt.

Nog andere methodes zoals positronemietomografie (PET), echografie, arteriografie etc... worden gebruikt voor specifiekere doeleinden.



Figuur 7: Voorbeeld van CT (links) en MRI(rechts) van het onderlichaam van de man, waar de prostaat zichtbaar is. Bij de linker afbeelding is een groot onderscheid te zien tussen bot en weefsel, Bij de rechter afbeelding is onderscheid te zien tussen zacht weefsel en is het tumorletsel aangeduid met een rode pijl.^[14]

1.5.4 Intekening doelvolumes^{[15][16][17]}

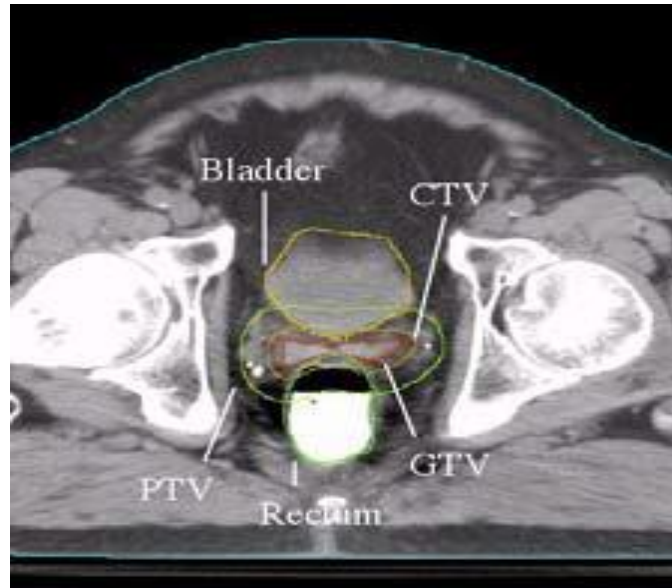
Door verslagen van de ICRU50 en ICRU62 zijn verscheidene volumes gedefinieerd voor de planning van doelvolumes binnen het planningsysteem bij radiotherapie. Onderstaande Figuur 8 illustreert een overzicht van de gedefinieerde volumes.

Het 'gross target volume' (GTV) of ruw doelvolumen is het gevisualiseerde doelvolumen op CT/MRI van het kwaadaardige letsel. Dit is het volumen dat wordt ingetekend door de arts.

Het 'clinical target volume' (CTV) of klinisch doelvolumen is een anatomisch concept, waar vertrekkend van het GTV een extra marge wordt toegevoegd voor klinische onzekerheid van de tumor, door microscopische extensie van het letsel.

Het 'planned target volume' (PTV) of geplande doelvolumen is een verdere uitbreiding van het CTV waarbij de onzekerheden bij de therapie mee in rekening worden gebracht. Een gedetailleerde uitleg over de CTV-PTV margebepaling en onzekerheden van deze studie in hoofdstuk 3.

Daarnaast worden ook de omliggende kritische organen of 'organs at risk' (OAR) ingetekend. Tijdens de berekening en het plannen van de dosis, wordt zorgvuldig omgegaan met de berekende stralingsdosis in deze OAR.



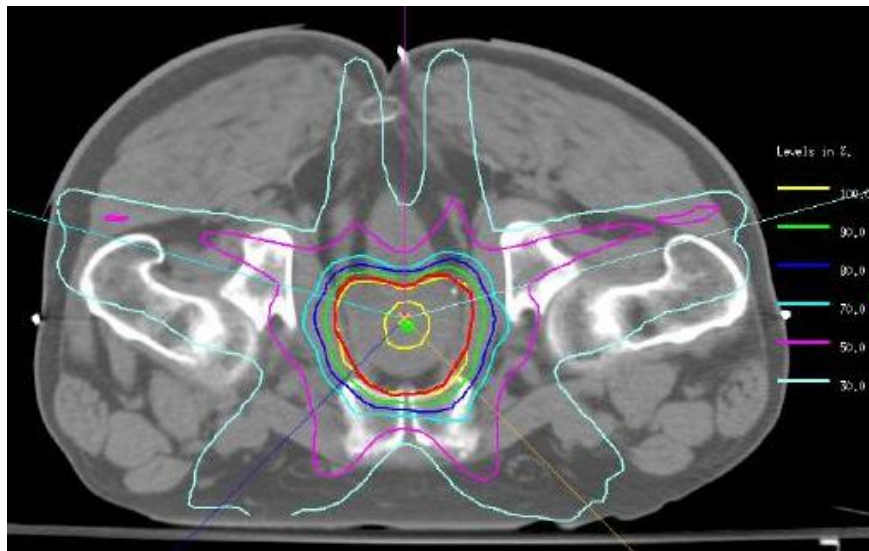
Figuur 8: Overzicht van de volumes binnen de radiotherapie bij de prostaat.^[8]

1.5.5 Planningsysteem

Bij de volgende stap worden de beelden doorgestuurd naar het planningsysteem of 'treatmentplanning system' (TPS). In het *Jessa ziekenhuis* wordt gebruik gemaakt van eclipse® (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) versie 11 als planningsysteem. Als standaard worden de doelvolumes ingetekend en gepland op CT beelden, omdat de dosisberekeningen van het TPS zijn gebaseerd op CT waarden. Zoals al eerder is aangehaald, is enkel CT soms niet voldoende voor het visualiseren van het letsel. Hierdoor worden andere beeldvormingsmethodes gecombineerd of gefuseerd met het CT beeld. Zoals bijvoorbeeld, MRI, ...etc.

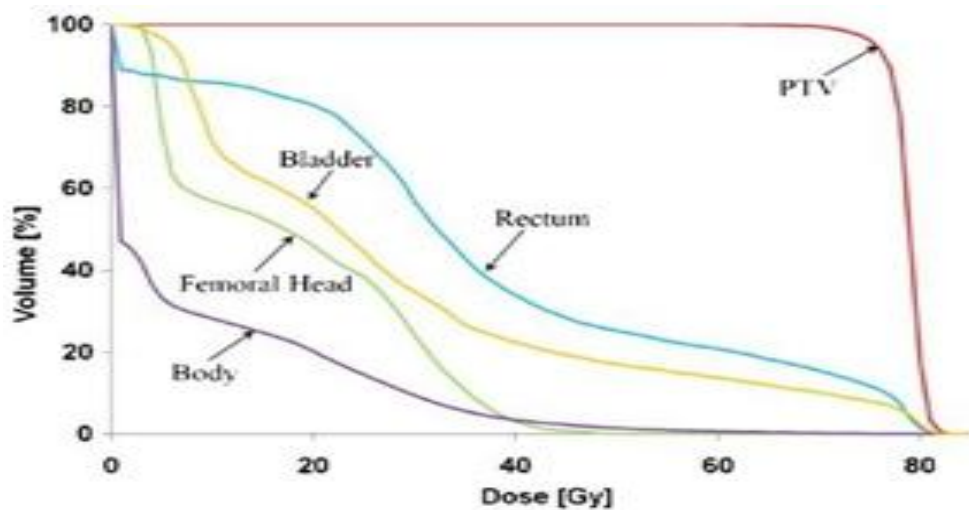
1.5.5.1 Overzicht na berekening planningsysteem

Nadat het letsel gepland is en de software, de planning heeft berekend. Wordt overzichtelijk door de software weergegeven hoe de dosis is verdeeld over de patiënt. Isodose lijnen verbinden verschillende punten met dezelfde dosis op het TPS. Het TPS geeft het dosisverloop weer bij OARs en gezond weefsel. Daarna wordt nagekeken of deze, een acceptabel toegediende dosis zullen krijgen en dat het doelvolumen binnen een bepaalde minimum dosis ligt. Figuur 9 is een voorbeeld van isodose lijnen.



Figuur 9: Voorbeeld van isodose lijnen bij prostaatkanker planning binnen een TPS.^[18]

Daarnaast kunnen tijdens en na de planning, dosisvolume histogrammen(DVH) worden weergegeven van al de doelvolumes. Hierdoor kan makkelijk nagegaan worden of de ontvangen dosissen binnen deze volumes binnen de acceptabele protocol waarden liggen. Hieronder een voorbeeld van een DVH.



Figuur 10: Illustratie DVH prostaatkanker planning.^[19]

1.5.6 Positionering

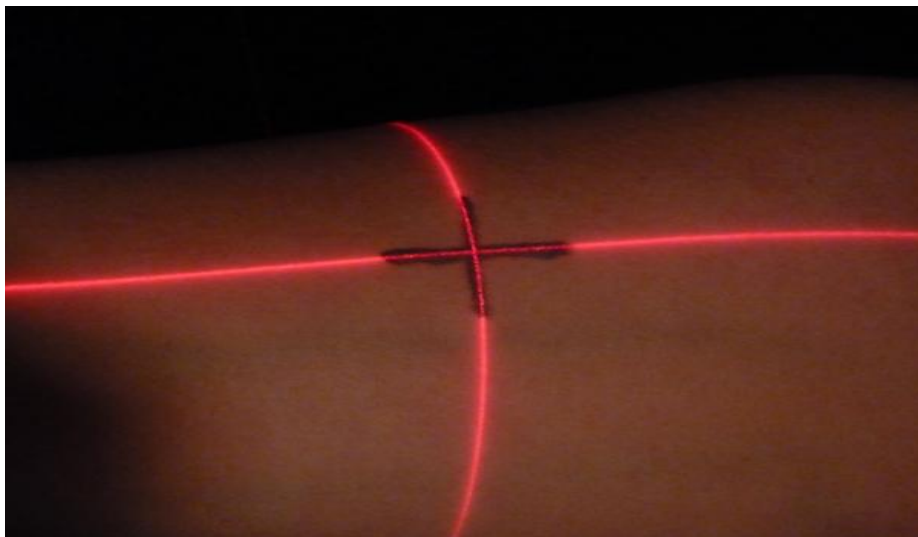
Een ontzettend belangrijke stap binnen de radiotherapie is de positionering, waarbij de houding van de patiënt van tijdens de beeldvorming, zo nauwkeurig mogelijk wordt gereproduceerd vooraf de bestraling van de patiënt. Dit heeft als doel om het isocenter van de lineaire versneller of Linear accelerator (LINAC) en de houding van de omliggende anatomie, op dezelfde positie te plaatsen als deze van de beeldvorming, omdat de dosisberekeningen en planning op deze houding zijn gebaseerd.

1.5.6.1 Immobilisatie

De positionering bestaat uit enkele stappen en verschillende positioneringstechnieken maar begint altijd met dezelfde immobilisatietechnieken, zoals bij de simulatie. Hierdoor ondervindt de anatomie van de patiënt een minimale hoeveelheid variabiliteit door beweging en wordt zo de originele houding gereproduceerd. Bijv. door Combifix en hoofdrol bij het positioneren van patiënten met een pelvisletsel.

1.5.6.2 Lasers van de bestralingskamer

Daarna wordt de patiënt en bijgevolg het isocenter beter gepositioneerd aan de hand van de lasers in de bestralingskamer te matchen op de huidmarkeringen of tatoeages van de patiënt. Deze markeringen werden na de beeldvorming aangebracht bij de patiënt, gebaseerd op de CT lasers met respect ten opzichten van het isocenter. (Figuur 11)



Figuur 11: Positioneringslasers op aangebrachte tatoeages.^[20]

1.5.6.3 Beeldvorming in de bestralingskamer

1.5.6.3.1 Matching en surrogaat

Vervolgens wordt door beeldvormingstechnieken in de bestralingskamer, de nauwkeurigheid van de positionering verbeterd. Dit wordt gedaan op basis van de inwendige structuur van de patiënt te matchen door visuele beoordeling en software.

Dit kan worden gedaan aan de hand van het surrogaatprincipe. Een surrogaat is een gevisualiseerd, lichaamseigen of artificieel in- of aangebrachte object bij de patiënt, wat gebruikt wordt als referentiepunt bij het matchen van de beelden. De intentie van het matchen is het zo goed mogelijk op elkaar leggen van het surrogaat, gevisualiseerd door de beelden van de beeldvorming en deze tijdens de positionering. Voorbeelden van surrogaten bij de prostaat zijn, het bot zoals de heup of ingeplante goudmarkers (Figuur 12) in de prostaat. Bij goudmarkers wordt de beweging van de prostaat nauwkeuriger gevolgd, terwijl de prostaat onafhankelijk kan bewegen ten opzichten van het bot.



Figuur 12: vijf markers gevisualiseerd in de prostaat en de botstructuur door OBI® kV beelden.^[21]

Bij het matchen van de gemaakte beelden van de patiënt wordt gebruik gemaakt van de CT beelden van tijdens de beeldvorming. Deze zijn echter in 3D terwijl de gemaakte beelden in de bestralingskamer meestal in 2D zijn van een gegeven hoek. Hierdoor wordt van deze 3D CT beelden, een 2D beeld gemaakt van dezelfde overeenkomstige hoek van de bestralingskamer, waardoor matchen mogelijk is. Dit geconstrueerde 2D beeld uit de CT beelden wordt een digitaal gereconstrueerd radiografisch beeld(DRR) genoemd(Figuur 14).

1.5.6.3.2 Beeldvormingstechnieken in de bestralingskamer

Verschillende beeldvormingstechnieken worden gebruikt bij het positioneren in de bestralingskamer:

- kilovolt(kV) beelden weergeven een goed contrast tussen weefsel en bot, waardoor de botstructuur of markers kunnen worden gevisualiseerd als surrogaat voor matching. Zeer efficiënt voor relatief immobiele organen zoals de hersenen en de schedel als surrogaat, maar wordt ook gebruikt bij matching van mobielere organen zoals de prostaat met de heup als surrogaat.

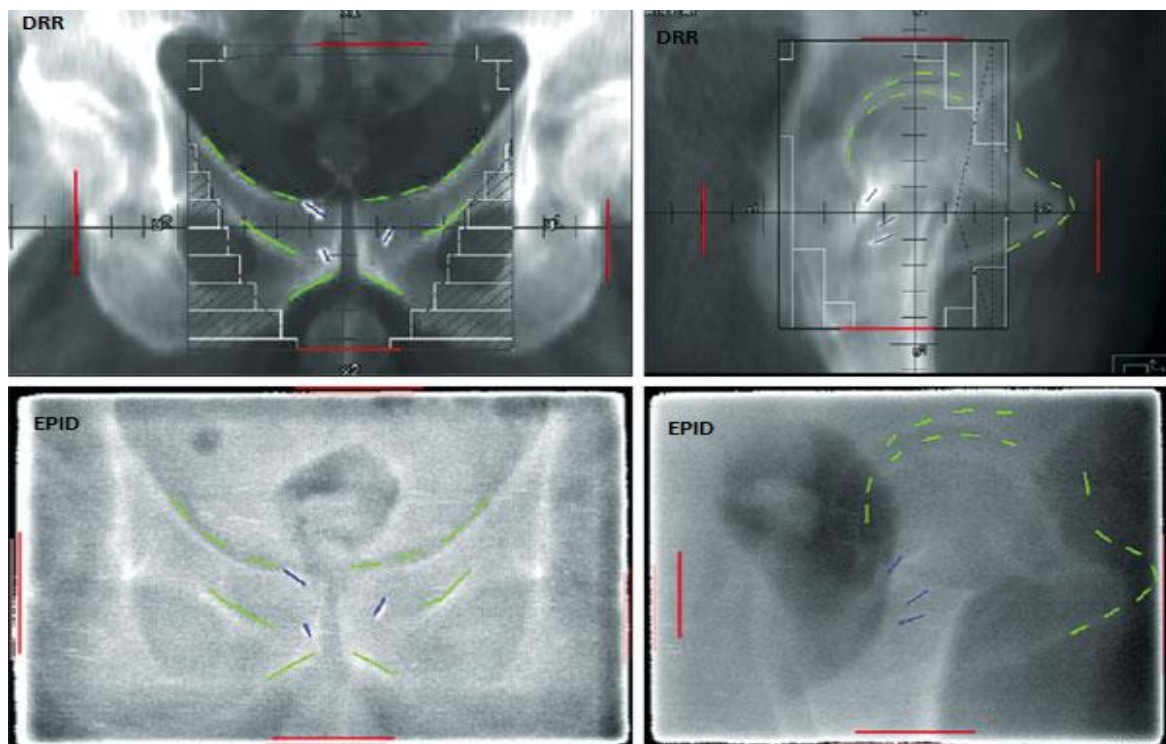
Vanuit verschillende hoeken kan een kV beeld gemaakt worden van de patiënt, met 90° ten op zichten van de gantry, met detectoren in vorm van zijpanelen kan met kV X-stralen beelden gemaakt worden van de patiënt. deze techniek wordt “on board imaging” (OBI®) genoemd bij Varian®. Als de gantry draait rondom de patiënt, kunnen OBI® beelden gemaakt worden vanuit een andere oriëntatie. Een voorbeeld van een OBI® beeld is in Figuur 12 te zien.

kV beelden kunnen ook van onder de patiënt gemaakt worden(Figuur 13). Twee bundels vanuit de grond aan weerszijden van de patiënt, nemen dan kV beelden door de patiënt. De detectoren zijn bevestigd aan de bovenkant van de bestralingskamer waardoor deze vorm van beeldvorming immobiel is en beelden enkel van deze twee vaste hoeken kan genomen worden.



Figuur 13: kV beelden vanuit de grond met detectoren bevestigd aan het plafond.^[22]

- megavolt(MV) beelden, door hogere energie van fotonen, wordt weefsel beter gevisualiseerd. Met een bundel van de LINAC wordt een beeld gemaakt van de patiënt. Hierbij wordt een “electronic portal imaging device” (EPID) gebruikt als detector aan het andere uiteinde van de patiënt, dit wordt portal beeldvorming genoemd (Figuur 14).



Figuur 14: Matching van DRR(bovenste twee beelden) met de MV EPID beelden(onderste twee beelden). Markers zijn zichtbaar op al de beelden. Bot structuur aangegeven met groene streeplijn.^[23]

- CBCT wordt gebruikt om zonder surrogaat, het desbetreffende orgaan in beeld te brengen, zoals bijvoorbeeld de prostaat. Dit wordt gedaan door de OBI® beeldvorming te roteren rondom de patiënt om dan van deze 2D beelden, een 3D beeld te maken. Deze kan dan gematchd worden met de planning. Een voorbeeld van CBCT van de prostaat is hieronder in Figuur 15 weergegeven.



Figuur 15: CBCT van de prostaat bij het positioneren bij IMRT, gebruikmakend van kV X-stralen.^[21]

1.5.7 Behandelingswijzen binnen de externe radiotherapie^{[24][25]}

Verschillende behandelingswijzen zijn over de jaren heen bedacht. Iedere behandelingswijze heeft zijn voor- en nadelen. Afhankelijk van het letsel, de plaats, OAR, grootte kan de juiste behandelingswijze toegewezen worden aan de patiënt. Hieronder worden de voornaamste behandelingswijzen toegelicht die gecombineerd kunnen worden.

1.5.7.1 Stereotactische radiochirurgie

Stereotactische radiochirurgie of 'stereotactic radiosurgery' (SRS) wordt toegepast op craniale letsels, kleine hersentumoren of letsels. Het werkt aan de hand van één enkelvoudige of enkele leveringen van een hoge dosis, waardoor precisie uitermate belangrijk is. Wat bereikt kan worden met onlinematching en immobiliseren van de patiënt met een thermoplastisch masker. Soms wordt het gebruikt voor kleine letsels of tumoren elders in het lichaam als voldoende precisie bereikt kan worden. Men spreekt dan van stereotactische lichaams radiotherapie of 'stereotactical body radiotherapy' (SBRT).

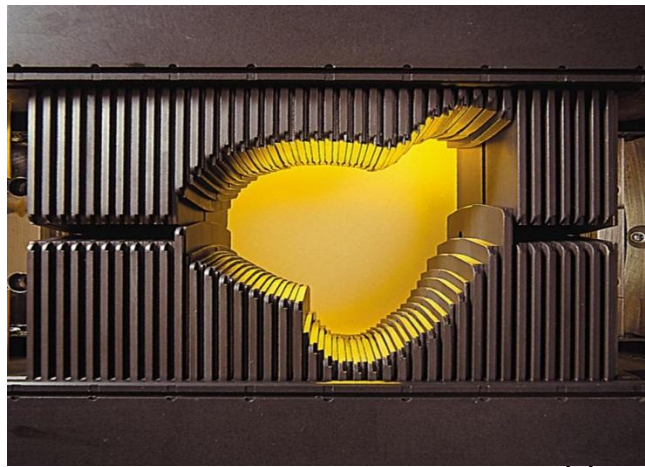
1.5.7.2 Beeldbegeleide radiotherapie

Beeldbegeleide radiotherapie of 'image guided radiotherapy' (IGRT) is een bestralingstechniek waar tijdens de bestraling aan beeldvorming wordt gedaan. Zoals MRI, CT, X-stralen, ultrasound, ...etc. Dit heeft als doel om de tumorpositie te visualiseren en de tumor nauwkeuriger te bestralen. Deze bestralingstechniek heeft het meeste voordeel bij letsel die veel variëren van positie door beweging, zoals o.a. ademhaling en een longkanker of rectum en blaasvulling bij prostaatkanker of waar accuraatheid belangrijk is, zoals o.a. SRS.

1.5.7.3 Intensiteit gemoduleerde radiotherapie

Intensiteit gemoduleerde radiotherapie (IMRT) is een vooruitgang van de traditionele conventionele en Conformancele radiotherapie. Waarbij conventionele radiotherapie het letsel bestraalt met een rechthoekig veld waardoor bij veel letsels, het gezond weefsel een hogere dosis krijgt. Bij Conformancele radiotherapie kan aan de hand van wiggen en blokken of een multileaf collimator (MLC) het letsel beter worden omlijnt zodat het bestralingsveld langs de randen van tumor wordt gelegd en gezond weefsel minder wordt belast.

IMRT is hierop een progressie doordat niet alleen aan conformiteit wordt gedaan van het letsel maar ook aan intensiteitscontrole van de stralingsbundel. Gebruikmakend van een MLC die in tegenstelling tot de blokken die patiëntpersoonlijk aangemaakt worden, is de MLC door de computer bestuurd om de vorm van het letsel aan te nemen. IMRT gebruikt in verschillende segmenten gegenereerd door het planningssysteem en wordt toegepast door het aanpassen van de MLC. Hierdoor kan de intensiteit van de stralingsbundel worden gecontroleerd en bijgevolg de geleverde dosis. Waardoor een hogere dosis kan gegeven worden aan het tumorweefsel, zonder bijkomende complicaties aan gezond weefsel.



Figuur 16: Multileaf collimator (MLC) door varian[®][26]

Bij IMRT is een onderverdeling van vier bestralingstechnieken bekend met MLC.

- Step and shoot: maakt gebruik van vaste bundels waar de MLC van vorm verandert wanneer de bundel uit is.
- Dynamische MLC: Maakt gebruik van vaste bundels waar de MLC van vorm verandert tijdens het bestralen, waardoor de intensiteit van de bundel aangepast wordt terwijl de bundel aanstaat.
- Binaire MLC: IMRT waarbij de bundel beweegt in een boogbeweging, de MLC heeft maar twee mogelijke standen, helemaal open of gesloten.
- Volumetric modulated arc therapy (VMAT): Meest geavanceerde IMRT techniek waar het leveren van de dosis in bogen gebeurt maar waar de MLC, gedurende de bestraling beweegt. In deze studie worden de prostaatkankerpatiënten met deze techniek bestraald.

Meer uitgebreide uitleg over IMRT door *S. Webb et al.*^[25]

2 Probleemstelling

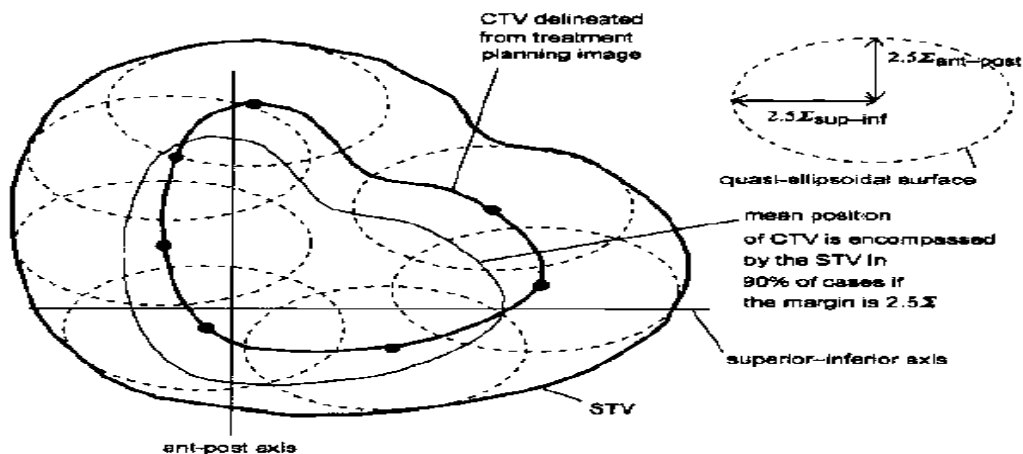
Sporadisch wordt bij patiënten gebruik gemaakt van een beter surrogaat namelijk goudmarkers in de prostaat, dan het traditioneel gebruikte bot. Ook kan de prostaat zelf met CBCT in beeld gebracht worden en dan gematcht met planning. Bij de controle op positionering worden MV beelden, kV-kV beelden of CBCT scans gebruikt. Bijgevolg wordt de patiënt nauwkeuriger gepositioneerd voor de behandeling. Ondanks het nauwkeurigheidverschil tussen bovengenoemde systemen, wordt er geen onderscheid gemaakt tussen de gebruikte marge van de patiënt. Bovendien wordt de patiënt dagdagelijks gepositioneerd met X-ray beeldvorming. Iets wat vroeger slechts wekelijks gebeurde, waardoor de patiënt nauwkeuriger gepositioneerd wordt voor iedere fractie. Toch wordt onafhankelijk van de behandeling en het frequenter positioneren, dezelfde 10,0 mm CTV-PTV marge gehanteerd. En dit terwijl een andere CTV-PTV marge verwacht wordt bij een verschil in positioneringsfrequentie, positioneringstechniek en surrogaat. Deze marge wordt isotropisch gebruikt, terwijl onzekerheden, richting afhankelijk zijn waardoor een anisotropisch marge verwacht wordt. Bij een kleinere CTV-PTV marge kunnen gezond weefsel en OARs minder belast worden, zonder verlies van dosis aan het CTV. Dit heeft tot gevolg dat er minder neveneffecten zullen ontstaan in deze weefsels. Als anderzijds een grotere CTV-PTV marge wordt bekomen, resulteert dit in een voorgaand gebruikte CTV-PTV marge die te klein is. Hierdoor werd bij sommige patiënten het doelvolumen mogelijk ondergedoseerd, waardoor de effectiviteit van de behandeling daalt. De kennis over onzekerheden binnen de radiotherapie (zoals reeds beschreven binnen de literatuur) neemt toe aan een standvastig tempo. Hierbij kunnen ook bepaalde lokale onzekerheden van het Limburgs oncologisch centrum (LOC) bepaald worden. De CTV-PTV marge wordt hiermee nauwkeuriger en toepasselijker bepaald voor het LOC. In deze studie gebeurt de CTV-PTV margebepaling volgens het *van Herk* principe.^[27]

3 Theorie CTV-PTV margebepaling

3.1 Inleiding^{[27][28]}

De margebepaling gebeurt volgens het *van Herk* principe en is gedefinieerd op volgende wijze: de margebepaling in twee fases op te delen: de behandelingsvoorbereidingsfase (treatment preparation stage) en de behandelingsuitvoeringsfase (treatment execution stage).

In de behandelingsvoorbereidingsfase wordt bij het intekenen van het CTV gebruik gemaakt van CT- en MR-scans. Hierbij is op te merken dat een CT- en MR-scan, een momentopname toont van een positie van de prostaat en dat dit niet steeds overeenkomstig is met de gemiddelde positie tijdens de bestraling. Bijgevolg zal een volume bepaald moeten worden dat groot genoeg is dat de gemiddelde positie van het CTV, zich in 90% in dit volume zal bevinden (Figuur 17), dit volume heet het systematic target volume (STV). Het is belangrijk op te merken dat het STV al de systematische fouten voor en tijdens de behandeling van een gegeven patiënt bevat. Systematische fouten zijn fouten die over de behandeling van al de fracties heen constant blijven. Voor vereenvoudigingsredenen wordt verondersteld dat al deze systematische fouten een Gaussiaanse verdeling hebben met een standaarddeviatie(SD) Σ_i , waar i een gegeven bron van onzekerheid representeert. Deze wordt geschreven als een vector om te benadrukken dat deze een waarde kan aannemen in alle ruimtelijke dimensies.



Figuur 17: Visualisatie van ingetekende CTV die niet overeenkomstig is met de gemiddelde positie van de prostaat. Maar zal in 90% van de gevallen bij gebruik van een marge $v 2,5\Sigma$ binnen het STV vallen. Sinds Σ een verschillende waarde kan aannemen in de verschillende dimensies word een ellips gebruikt als representaties van de marge.^[28]

De positieafwijking door ademhaling fout en de foton stralingsbundel algoritme fout zijn twee lineaire onzekerheden die tot de STV behoren in tegenstelling tot de andere Gaussiaanse onzekerheden die hier deel van maken. Dit wordt verder toegelicht bij Fouten en onzekerheden in 3.4.

De tweede fase, de behandelingsuitvoeringsfase, voegt een supplementaire marge toe aan het STV voor de onzekerheden veroorzaakt door interfractionele orgaanbeweging en set-up fouten. Deze marge representeert het Gaussiaanse gedrag van al de interfractionele onzekerheden en wordt aangeduid door een standaardafwijking σ , die meestal een variabele waarden aanneemt tussen de verschillende fracties doorheen de bestraling.

Tabel 2 somt de verschillende individuele bronnen op die bijdragen aan de geometrische fouten binnen de radiotherapie. Het grootste deel van de fouten wordt hier uitgedrukt als vector omdat ze zich uitdrukken in de verschillende ruimtelijke dimensies. De totale systematische en random fout kunnen bepaald worden door de kwadratische som te nemen van respectievelijk de individuele totale systematische en random fouten.

Tabel 2: Lijst met bronnen van geometrische fouten en binnen de radiotherapie bij prostaatbehandeling^[28]

| Fouten | Standaardafwijking |
|---|----------------------------------|
| Systematische fouten (draagt bij aan de CTV-STV marge) | |
| <i>Gaussiaanse fout</i> | |
| Intekeningsfout arts (CT en MRI) | Σ_{arts} |
| Doelwit positie, vorm en grootte | $\Sigma_{\text{orgaanbeweging}}$ |
| Fantom transfer fout | Σ_{transfer} |
| Gemeten systematische set-up fout | $\Sigma_{\text{set-up}}$ |
| Combinatie systematische fouten (kwadratische som) | Σ |
| <i>Lineaire fout</i> | |
| Positieafwijking door ademhaling fout | b |
| TPS stralingsbundel algoritme fout | a |
| Random fouten (draagt bij aan de STV-PTV marge) | |
| <i>Gaussiaanse fout</i> | |
| Dagelijkse set-up fout | $\sigma_{\text{set-up}}$ |
| Doelwit positie, vorm en grootte | $\sigma_{\text{orgaanbeweging}}$ |
| Combinatie behandelings uitvoerings fouten (kwadratische som) | σ |

3.2 CTV-STV marge

De CTV-STV marge wordt afgeleid uit een combinatie van systematisch Gaussiaanse en lineaire fouten. De individuele systematische fouten zijn samengevoegd tot een samengestelde systematische fout Σ .^[28] Deze systematische fout zal voor een onbekende verschuiving zorgen van het CTV, aangezien deze constant blijft tijdens de behandeling van een gegeven patiënt. Door de studie van *van Herk et al.*^[27] wordt voorgesteld dat bij 90% van de patiënten, het CTV minimaal 95% bedraagt van de voorgeschreven dosis. Een quasi elliptische oppervlakte met vector straal $\alpha\Sigma$, (Figuur 17) wordt bepaald. De vector kan een verschillende waarde hebben in de x, y, z richting. Dit oppervlak wordt met middelpunt op elk punt van de rand van het CTV geprojecteerd, zonder rotaties. De som van al deze oppervlaktes is het eerste deel van de CTV-STV marge. Voor een betrouwbaarheidsinterval binnen een 3D normaalverdeling hoort bij 90% een α waarde van 2,5. Binnen deze oppervlakte zitten 90% van de systematische fouten. Waar op te merken is dat dit een geometrisch concept is, onafhankelijk van de dosisverdeling of vorm van het CTV.^[27] Zo stellen we vast dat hierbij geen rotaties van de prostaat werden aangenomen. Volgens *Remeijer P et al.*^[29] wordt een typische set-up rotatie van $0,7^\circ$ vastgesteld maar veroorzaakt geen significante verschuiving van de prostaat.

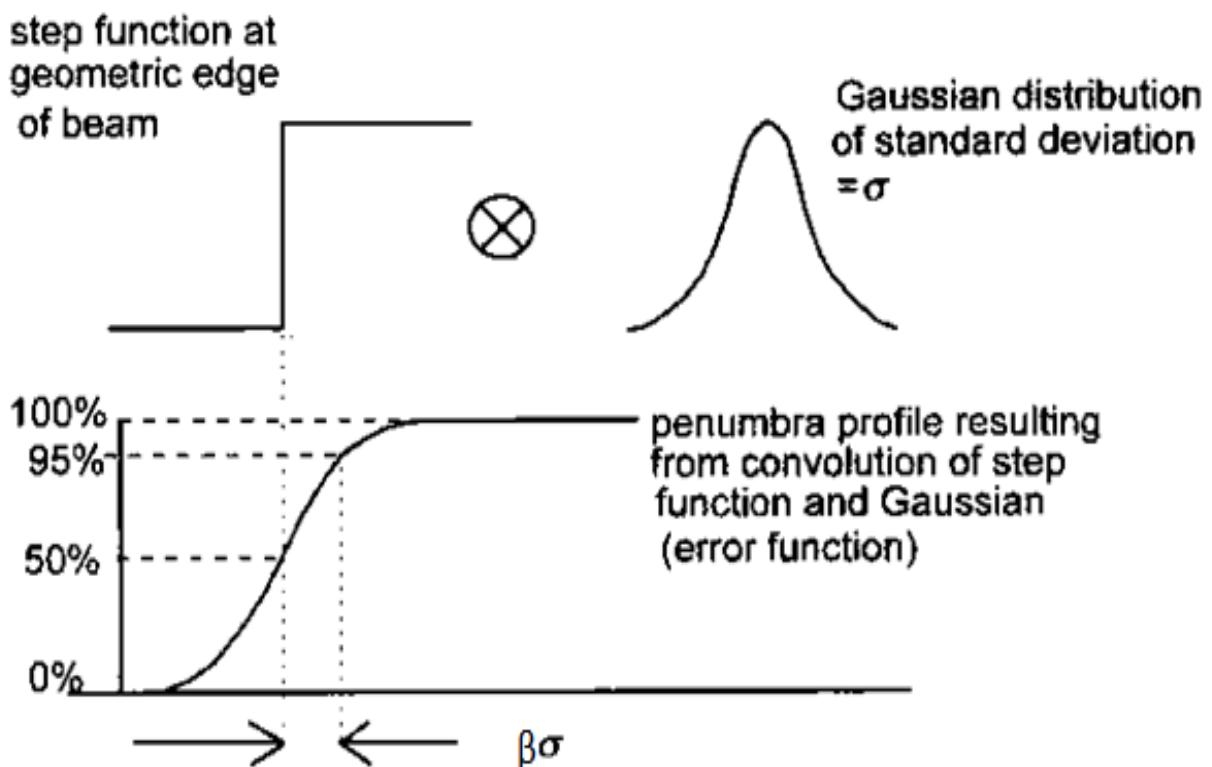
Het tweede deel van de CTV-STV marge is lineair en is afhankelijk van de positieafwijking door ademhaling en de foton stralingsbundel algoritme fout. De positieafwijking is door ademhaling niet Gaussiaans en het veroorzaakt eendimensionale orgaanbeweging. Orgaanbeweging dat teweeg gebracht is door de ademhaling blijft opvallend langer in twee posities, het in- en uitademen. Waardoor het beter via een lineair dan een kwadratisch verband mee in rekening gebracht wordt. Beweging van de prostaat wordt benaderd met de vector \mathbf{b} . De foton stralingsbundel algoritme fout a is een scalaire fout dat gelijk is aan het verschil tussen de penumbraprofiel berekend door het TPS en dat van de gemeten stralingsbundelbreedte en kan zowel positief als negatief zijn.^[28]

De CTV-STV marge kan dan bekomen worden door het Gaussiaanse en het lineaire gedeelte te combineren en is gelijk aan $2,5\Sigma + a + \mathbf{b}$.

3.3 STV-PTV marge

Voor de random fouten moet nog een extra marge worden toegevoegd, het principe van *van Herk* veronderstelt dat deze random fouten zorgen voor een “blurring” of vervagingseffect op de stralingsbundel. Dit zorgt voor een daling van dosis aan de rand van de stralingsbundel ten gevolge van deze spreiding van de dosis. Het doel is hierdoor een breedte te bepalen die groot genoeg is zodat na de behandeling en al de gegeven fracties, de geaccumuleerde stralingsbundel dosis niet kleiner is dan 95% in het STV.^[30]

Het vervagingseffect van de stralingsbundel kan mathematisch beschreven worden door de convolutie van een top hat functie met een Gaussiaanse verdeling met standaard deviatie σ (Figuur 18). Waar σ de standaarddeviatie(=SD) is van samengestelde randomfouten, $\sigma^2 = \sigma_{\text{set-up}}^2 + \sigma_{\text{orgaanbeweging}}^2$. Met $\sigma_{\text{set-up}}$ de SD voor de random set-up fouten en $\sigma_{\text{orgaanbeweging}}$ de SD voor random orgaanbewegingsfouten. De bekomen vervaagde stralingsbundelprofiel is een verdeling die de fouten weergeeft.^[27]

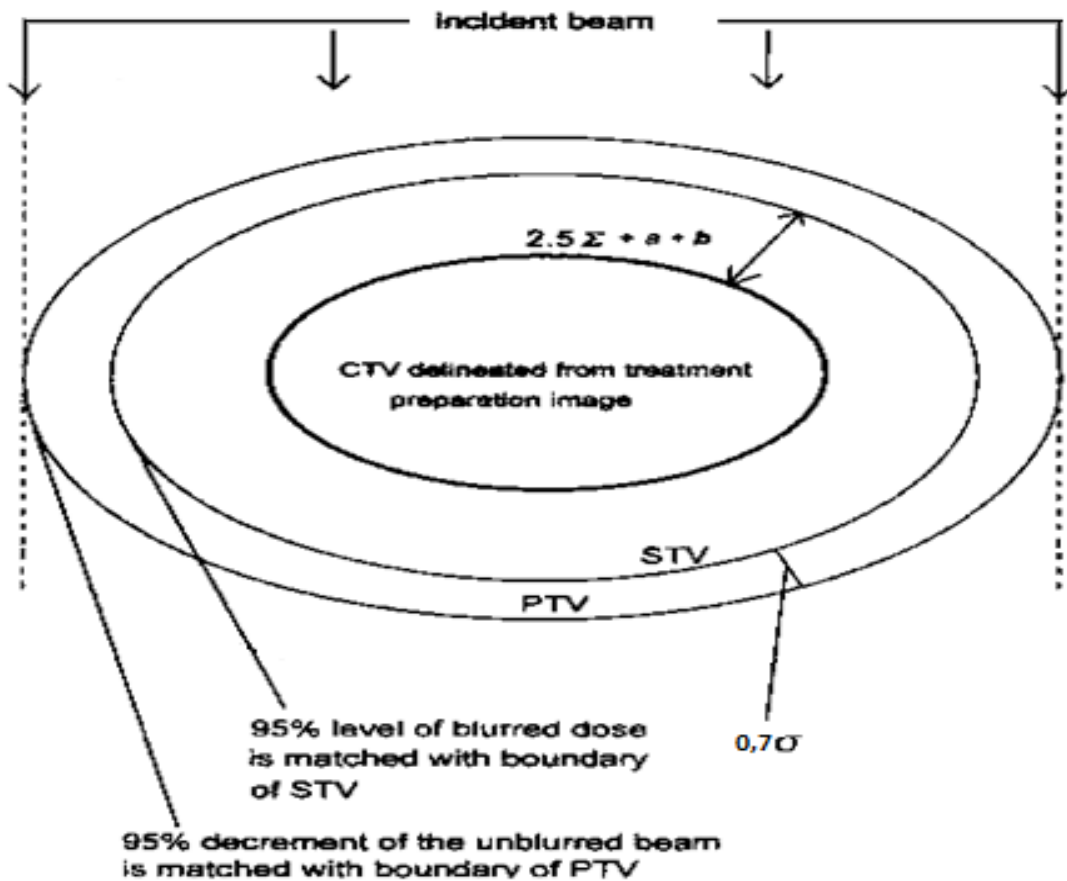


Figuur 18: Representatie van de convolutie tussen de theoretische stralingsbundel rand, wat kan voorgesteld worden door een top hat functie en een Gaussiaanse verdeling met standaard deviatie σ . De afstand tussen de 50% en 95% van de bekomen stralingsbundel profiel is gelijk aan $\beta\sigma$.^[28]

$$\text{STV-PTV marge} = \beta\sigma$$

De STV-PTV marge wordt beschreven door bovenstaande formule. Parameter β is gelijk aan de intervalbreedte tussen de 50% en 95% isodose van de stralingsbundelprofiel.^[28] Meerdere auteurs *van Herk et al.*^{[27][30]} *Bell et al.*^[31] *Stroom et al.*^[32] hebben om de randomfouten mee in de marge in te nemen, voor de coëfficiënt β voor 95% isodose, een waarde gelijk aan 0,7 gevonden. Hierdoor krijgen we dan uiteindelijk de volledige formule voor de CTV-PTV marge die gelijk is aan:

$$\text{CTV-PTV marge} = 2,5\Sigma + 0,7\sigma + a + b$$



Figuur 19: Illustratie van de onderdelen van de totale formule voor de CTV-PTV marge.^[28]

3.4 Fouten en onzekerheden^[28]

3.4.1 Intekeningsfout Arts

De intekeningsfout is een strikt systematische fout sinds de fout voor de planning gebeurt en onveranderd blijft voor al de fracties van een gegeven patiënt. De intekeningsfout heeft meerdere oorzaken. De beeldvorming heeft een gelimiteerde resolutie, bovendien zijn CT scans in de superior-inferior(SI) richting beperkt door de slicedikte en het partieel volume effect. Bij gebruik van een verschillende beeldvorming voor de intekening zal een andere intekening oplevering. Daarnaast bestaat er een vorm van intraobserveerder variatie. Dit houdt in dat, als eenzelfde arts, eenzelfde letsel meerdere malen zou intekenen, deze intekeningen nooit exact hetzelfde zullen zijn. Door verschillende artsen zal deze intekening ook variëren door verschillen in interpretatie. De intekeningsfout heeft een grote steekproef nodig en medewerking van artsen om een representatieve SD te verkrijgen van deze systematisch fout. Aangeraden is om deze waarden uit de literatuur te halen.^[30] Uit onderzoek van *Rash C. et al.*^[33] zijn volgende SD gevonden voor de intekeningsfout van de arts bij de prostaat met MRI en CT, Links-rechts (LR) 1,7 mm, SI 2,0 mm en anterieur-posterieur(AP) 2,0 mm.

3.4.2 Prostaat positie, vorm en grootte.

Door een verschil in blaas-en/of rectumvulling wordt een verandering geïnduceerd op de positie, vorm en grootte van de prostaat. Dit veroorzaakt zowel een systematische als een randomfout. Eenzelfde SD wordt gebruikt voor zowel de CTV-STV marge als de STV-PTV marge. Dit is omdat een systematische onzekerheid door de momentopnamen tijdens de beeldvorming zeker in rekening moet gebracht worden bij het definiëren van het STV, alsook een random onzekerheid bij het dagelijks positioneren van de patiënt. Al veel onderzoek is gedaan naar deze onzekerheden en kan worden terug gevonden in de literatuur. Uit onderzoek van *van Herk M. et al.*^[34] zijn volgende SD gevonden voor de orgaanbeweging fout bij de prostaat, voor de random fouten LR 0,9 mm, SI 1,7 mm en AP 2,7 mm en voor de systematische fouten LR 0,9 mm, SI 1,7 mm en AP 1,7 mm.

3.4.3 Fantoom transferfout

De fantoomtransferfout is samengesteld uit onzekerheden bij de transfer van de beelddata van de beeldvorming (MR- en CT-scans) tot de TPS en daarna tot de LINAC. Hieronder zijn de drie bronnen van onzekerheden gegeven die bijdragen tot de systematische fout.

3.4.3.1 Geometrische beeldvormingsfout

Onzekerheden tijdens de beeldvorming zorgen voor de geometrische beeldvormingsfout, dit wordt veroorzaakt door bijvoorbeeld, de onzekerheid van CT lasers, onzekerheid op positie van CT tafel, ... etc.

3.4.3.2 Planningsysteem fout

Al de fouten van het TPS vallen hieronder, de voornaamste fout is afhankelijk van het gebruikte algoritme. Hierbij kan bij het aanmaken van een PTV marge rond het CTV door het TPS, een fout gemaakt worden door de volume growing facility(VGF), waarbij niet de juiste marge zoals werd aangegeven rond het CTV werd geprojecteerd. Ten gevolge van de beperking in resolutie van het planningsysteem.

3.4.3.3 Geometrische LINAC fout

Onzekerheden van de LINAC zorgen voor een systematische fout in de positionering van de patiënt, zoals bijvoorbeeld de mechanische onzekerheden. Deze onzekerheden worden door de kwaliteitscontrole wel binnen bepaalde toleranties gehouden, typisch kleiner dan 2 mm. Verschillende bronnen van mechanische onzekerheden zijn bijv: locatie van het isocenter, lasers voor patiëntpositionering, positie van de MLC en jaws, ... etc. Alsook de onzekerheden van de beeldvorming bij de detectoren in de bestralingskamer en de algemene limitering van de nauwkeurigheid van de correctieprocedure door het matchingsysteem en toepassen van de correctie.

De fantoom transferfout is hierbij gelijk aan de kwadratische som van de drie bovengenoemde

$$\text{fouten, } \sum_{\text{transfer}}^2 = \sum_{\text{image}}^2 + \sum_{\text{TPS}}^2 + \sum_{\text{LINAC}}^2.$$

3.4.4 Set-up fout

Zowel een systematische als een random fout zijn aanwezig bij het positioneren van een patiënt. De dagelijkse fouten die bij het positioneren voorkomen zijn randomfouten en worden geschreven als $\sigma_{\text{set-up}}$. Zoals hierboven vermeld wordt er een fout gemaakt door het verschil van couch bij de beeldvorming als bij de opstelling bij de bestraling. De patiënten worden zo goed mogelijk gepositioneerd zoals bij de simulatie, maar er zijn altijd onzekerheden die niet gecorrigeerd kunnen worden. Online matching zorgt voor correctie en daling van deze fouten maar zal de set-up fouten nooit volledig elimineren.^[30] Maar voor goudmarkers in de prostaat is de set-up fout dankzij deze onlinematching verwaarloosbaar klein omdat deze nauwkeurig wordt gevisualiseerd en gematchd, bot daarentegen is zoals reeds vermeld een indirect surrogaat, waardoor de prostaat onafhankelijk kan bewegen met een set-up fout als gevolg.

3.4.5 Positieafwijking door ademhaling

Zoals hierboven al reeds vermeld, wordt deze door *McKenzie et al.*^[35] lineair benaderd en is gelijk aan de amplitude van de veroorzaakte beweging van de prostaat door de ademhaling. Als de ademhaling niet wordt opgevolgd tijdens de beeldvorming en daardoor de positie niet gekend is binnen de ademhalingscyclus. Dan moet een waarde $|b|$ worden toegevoegd in zowel de negatieve als de positieve bewegingsrichting van de prostaat ten gevolge van de ademhaling. De grootte van $|b|$ is bij de prostaat verwaarloosbaar en mag daarom gelijk gesteld worden aan 0 mm.

3.4.6 TPS foton stralingsbundel algoritme fout

Net zoals hierboven draagt deze lineair fout bij tot de CTV-STV marge. En is gelijk aan het verschil in penumbra-profiel gemeten in de praktijk met de gegeven waarden door de TPS bij een dosislevel van 95%. De waarde kan zowel positief als negatief zijn en kan gemeten worden in de praktijk door gebruik te maken van een watertank.

4 Materialen en methode

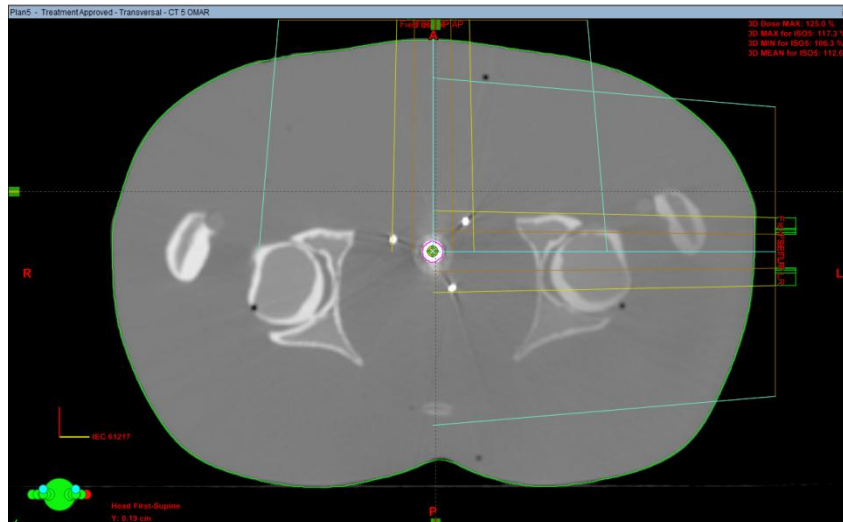
4.1 Bepaling van fouten en onzekerheden bij de margebepaling

4.1.1 Fantoom transferfout

Het bekken gedeelte van een *Alderson* radiotherapiefantoom®(Radiology support devices inc.)(Figuur 20) werd gebruikt waarin drie markers en een loden bolletje geplaatst zijn. Dit fantoom is onderverdeeld in verschillende coupes en heeft zoals hieronder is te zien, een nummering van 27 tot 34. In de 32ste coupe werden de markers en het bolletjes geplaatst. Deze werd gescand door een CT scanner BZC17®(Philips) met slice dikte 3,0 mm en gecorrigeerd voor metaalstrooiing met de orthopedische metalen artefacten reductie(O-MAR®) software(philips). Vervolgens werd het fantoom gepland in Eclipse®(Varian medical system) om daarna te positioneren en te bestralen met de Clinac DHX®(Varian medical system). Portal beelden worden genomen en vergeleken met de DRR van de gemaakte CT scans. Door dit meermaals te herhalen kan een SD bepaald worden uit de gevonden verschillen tussen portal en DRR.



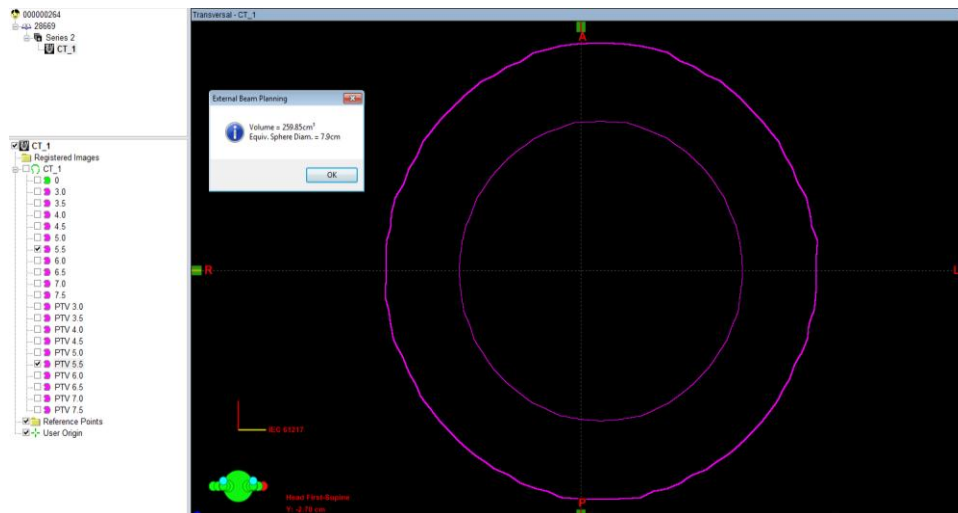
Figuur 20: Bekkenfantoom gebruikt voor het bepalen van de fantoomtransferfout.



Figuur 21: CT scan van het bekken fantoom met aanduiding van bundels van de geplande portalbeelden in het TPS.

4.1.1.1 Volume growing facility

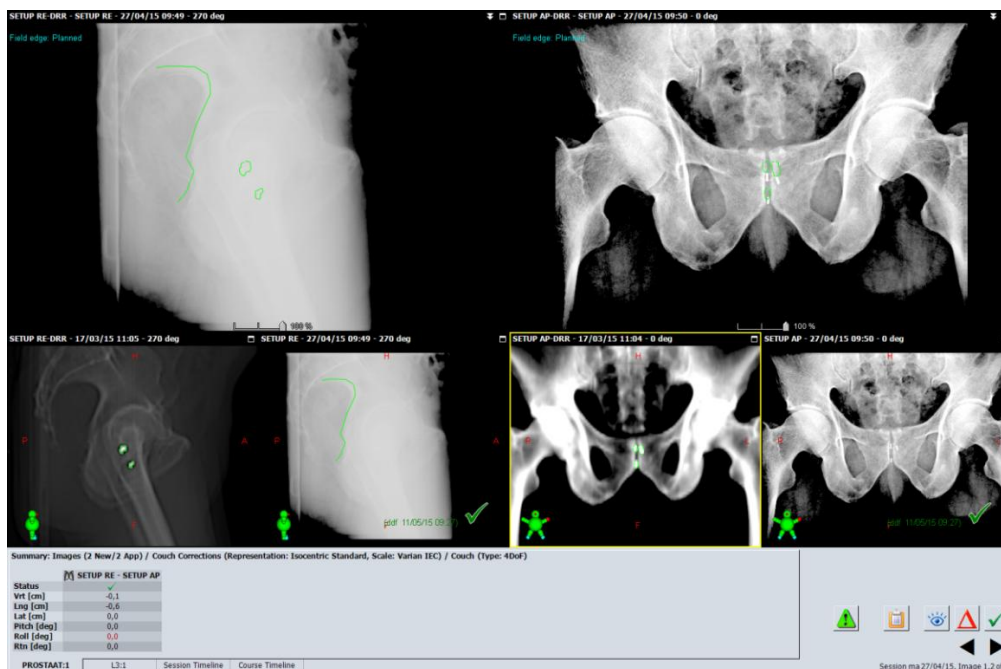
Deze wordt niet met bovengenoemd experiment bepaald maar kan wel afzonderlijk bepaald worden en is onderdeel van de transferfout. Dit werd gedaan door sferen met verschillende groottes in te tekenen, typische groottes van de prostaat van patiënten. Hierdoor werd eerst een steekproef van prostaatgrootte van patiënten uit de database van het *Jessa ziekenhuis* gehaald. Waaruit door statistiek aan de hand van de SD van deze steekproef van prostaatgroottes, een betrouwbaarheidsinterval bepaald kan worden voor 99% van de populatie. Aan de ingetekende sferen worden verschillende marges toegekend tussen de 8,0 mm en 12,0 mm. Met een ingebouwde functie “measure volume” in het planningsysteem kan van deze sferen met en zonder marge het volume bepaald worden. Door deze wiskundig te herleiden naar de straal van deze sferen, kan door het verschil te nemen van de straal tussen de sferen zonder en met marge bepaald worden, wat gelijk is aan de aangemaakte marge door het TPS. Het verschil tussen deze aangemaakte marge door het TPS en de toegekende marge geeft de fout weer. Door dit voor de verschillende sfeergroottes en marges te herhalen wordt een steekproef van deze fout bekomen, waaruit een SD bepaald kan worden van de VGF, welke gelijk in alle richtingen en uitgedrukt in mm.



Figuur 22: ingetekende sferen met en zonder toegekende marge in het TPS van Eclipse®(varian medical system) met illustratie van “measure volume” functie.

4.1.2 Set-up fout

Voor een gegeven patiënt worden voor vijf fracties, het verschil bepaald tussen het matchen en positioneren op bot en op goudmarkers in de offline review modus van het TPS. Door dit voor vijf patiënten te doen, kan een gemiddelde, systematische en random foutenverschil bepaald worden voor deze steekproef die een benadering geeft voor de populatie. Waaruit dan de SD van de systematische en random set-upfout bepaald kan worden door het verschil in surrogaat.



Figuur 23: Offline review modus van de beeldvorming van het TPS waar intekeningen bot en markers zichtbaar zijn.

5 Resultaten

5.1 Fantoom transferfout

In onderstaande Tabel 3 zijn de verschillen weergegeven in de drie richtingen SI, LR en AP met respect ten opzichten van het gebruikte fantoom. Het werd equivalent zoals prostaat patiënten gepositioneerd in supine positie. In de offline review modus van het TPS werden DRR met intekening en de gemaakte portal MV beelden na het positioneren ingeladen waaruit het verschil bepaald werd in al de richtingen.

Tabel 3: Verschillen tussen DRR met intekening en gemaakte portalbeelden in de drie dimensies.

| | Meting 1 (mm) | Meting 2 (mm) | Meting 3 (mm) | Meting 4 (mm) | Meting 5 (mm) | Meting 6 (mm) | Meting 4 (mm) |
|----|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| SI | -0,2 | -1,5 | -1,6 | -1,7 | -1,5 | -0,6 | -0,5 |
| LR | 1,8 | 0,5 | 0,5 | 0,7 | 0 | 0,2 | 0 |
| AP | -0,5 | -1 | -0,6 | -0,6 | 0 | -0,2 | -0,6 |

Uit bovenstaande tabel werd het gemiddelde \bar{x} en de bijhorende SD van deze verschillen bepaald voor iedere richting. Dit gemiddelde \bar{x} is de strikt systematische fantoomtransferfout met bijbehorende SD geschreven als $\Sigma'_{\text{transfer}}$.

Tabel 4: fantoomtransferfout bepaald uit de metingen met bijbehorende SD

| | \bar{x} (mm) | $\Sigma'_{\text{transfer}}$ (mm) |
|----|----------------|----------------------------------|
| SI | -1,1 | 0,63 |
| LR | 0,5 | 0,62 |
| AP | -0,5 | 0,32 |

Belangrijk op te merken is dat bij de begin-tot-eind procedure van het fantoom geen MRI beelden mogelijk waren sinds het bekkenfantoom speciaal ontworpen is voor CT doeleinden en geen signaal gaf onder de MRI scanner. Hierdoor werden in het TPS de CT en MRI beelden niet gefuseerd waardoor een mogelijk gemaakte fusiefout door het TPS buiten deze metingen wordt gesteld. De VGF werd met deze meting ook niet bepaald maar wordt in een andere meting bepaald om mee inrekening te brengen.

5.1.1 Volume growing facility

Voor een groep van 15 patiënten waarvan de arts al reeds de prostaat met doelvolumen heeft ingetekend, is door een functie in het TPS het volume bepaald van deze doelvolumes weergegeven door V_{TPS} . Hiermee wordt de intervalbreedte bepaald van het typische volumes van de prostaat van de patiënten in het *Jessa ziekenhuis*. De theoretisch overeenkomstige straal r van een equivalente sfeer met zelfde volume zijn hieronder weergegeven.

Tabel 5: Volumes bepaalde van de doelvolumes van patiënten in de TPS weergegeven door V_{TPS} , met straal r van equivalente sfeer met hetzelfde volume.

| $V_{\text{TPS}} \text{ (cm}^3\text{)}$ | $r \text{ (mm)}$ |
|--|------------------|
| 135,89 | 31,9 |
| 56,70 | 23,8 |
| 72,15 | 25,8 |
| 92,53 | 28,1 |
| 57,67 | 24,0 |
| 86,15 | 27,4 |
| 51,35 | 23,1 |
| 101,93 | 29,0 |
| 73,87 | 26,0 |
| 32,94 | 19,9 |
| 96,96 | 28,5 |
| 72,15 | 25,8 |
| 138,89 | 32,1 |
| 34,47 | 20,2 |
| 83,20 | 27,1 |

Uit deze groep is van de theoretische bepaalde straal r een gemiddelde gevonden van 26,2 mm met SD gelijk aan 3,6 mm. Voor een betrouwbaarheidsinterval van driemaal de SD, die ongeveer 99% van de benaderde populatie bedraagt, werden de waarden 30,7 mm en 74,0 mm gevonden. Daardoor werden sferen met straal tussen de waarden 30,0 mm en 75,0 mm ingetekend in het TPS.

Hieronder is de tabel weergegeven met de verschillen tussen de aangemaakte CTV-PTV marge in het TPS en de exacte CTV-PTV marge. Waarbij r_0 de straal is van de ingetekende sfeer zonder toegevoegde waarde of 0,0 mm marge en Δr_x het verschil is tussen de aangemaakte CTV-PTV marge door het TPS en de exacte CTV-PTV marge met grootte x mm.

Tabel 6: verschillen tussen gewenste CTV-PTV marge en CTV-PTV marge aangemaakt door het TPS weergegeven door Δr_x , waar x de grootte van de marge is, bv: Δr_8 is het verschil in CTV-PTV marge bij 8,0 mm marge.

| r_0 (mm) | Δr_8 (mm) | Δr_9 (mm) | Δr_{10} (mm) | Δr_{11} (mm) | Δr_{12} (mm) |
|------------|-------------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 15,0 | 0,17 | 0,27 | 0,00 | 0,31 | 0,15 |
| 17,5 | 0,13 | 0,23 | 0,00 | 0,28 | 0,11 |
| 20,0 | 0,12 | 0,25 | 0,02 | 0,28 | 0,12 |
| 22,5 | 0,02 | 0,14 | -0,08 | 0,16 | 0,01 |
| 25,0 | 0,10 | 0,25 | 0,03 | 0,24 | 0,12 |
| 27,5 | 0,14 | 0,28 | 0,07 | 0,28 | 0,15 |
| 30,0 | 0,15 | 0,26 | 0,02 | 0,31 | 0,13 |
| 32,5 | 0,13 | 0,25 | 0,02 | 0,29 | 0,12 |
| 35,0 | 0,13 | 0,27 | 0,04 | 0,29 | 0,14 |
| 37,5 | 0,14 | 0,27 | 0,05 | 0,28 | 0,14 |

Een gemiddelde systematische fout voor de VGF van 0,15 mm werd gevonden met SD 0,10 mm.

De totale SD fantoomtransferfout Σ_{transfer} wordt dan bepaald door de kwadratische som van de gevonden SD van de VGF en $\Sigma'_{\text{transfer}}$.

$$\Sigma_{\text{transfer}} = \sqrt{\Sigma'_{\text{transfer}}^2 + \Sigma_{\text{VGF}}^2}$$

Onderstaande tabel weergeeft de totale SD van de fantoomtransfer berekend met bovenstaande formule.

Tabel 7: Totale SD van de fantoomtransferfout na toepassen van kwadratische som met SD van de VDF.

| | Σ_{transfer} (mm) |
|----|---------------------------------|
| SI | 0,6 |
| LR | 0,6 |
| AP | 0,3 |

5.2 Set-up fout

Een groep van vijf patiënten die werden bestraald voor prostaatkanker met markers in april 2015, werden voor vijf fracties het verschil bepaald tussen het matchen op markers en op het bot, waar het verschil weergegeven wordt door ΔF_x . Omdat de markers nauwkeurig de prostaatpositie in beeld brengen, wordt dit verschil gelijk gesteld aan de set-up fout gemaakt door het indirect positioneren met het bot. Hieronder zijn de verschillen weergegeven in de verschillende richtingen met de corresponderende gemiddelden m_i voor een gegeven patiënt in een gegeven richting.

Tabel 8: Verschillen tussen het positionering gebaseerd op de markers en op het bot.

| Patiënt 1 | ΔF_1 (mm) | ΔF_2 (mm) | ΔF_3 (mm) | ΔF_4 (mm) | ΔF_5 (mm) | Gemiddelde m_i (mm) |
|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| SI | 4 | -1 | 4 | 0 | 0 | 1,4 |
| AP | -2 | -1 | -2 | 1 | 0 | -0,8 |
| LR | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -0,2 |
| Patiënt 2 | | | | | | |
| SI | -1 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1,4 |
| AP | -2 | -7 | -2 | 1 | 0 | -2,0 |
| LR | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0,2 |
| Patiënt 3 | | | | | | |
| SI | 0 | 0 | -4 | 0 | 0 | -0,8 |
| AP | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 1,0 |
| LR | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 |
| Patiënt 4 | | | | | | |
| SI | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1,4 |
| AP | -2 | 0 | 5 | 2 | 1 | 1,2 |
| LR | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -0,2 |
| Patiënt 5 | | | | | | |
| SI | -3 | -2 | 0 | -1 | 2 | -0,8 |
| AP | -2 | -5 | 0 | -6 | -6 | -3,8 |
| LR | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 |

Hieronder in Tabel 9 zijn het gemiddelde, de SD van de systematische set-up fout en de SD van de random set-up fout weergegeven voor bovenstaande steekproef S . De systematische fout van de steekproef is gelijk aan de totale gemiddelde afwijking. Door de SD te bepalen op al de gemiddeldes van de vijf patiënten wordt de SD van de systematische fout bepaald. De SD van de random setup fout is gelijk aan de SD van al de gevonden verschillen over al de fracties van al de patiënten.

Tabel 9: Gemiddelde van de steekproef S met bijbehorende SD van de systematische en random set-upfout.

| | Gemiddelde S (mm) | $\Sigma'_{\text{set-up}}$ (mm) | $\sigma'_{\text{set-up}}$ (mm) |
|----|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| SI | 0,0 | 1,3 | 2,0 |
| AP | -0,9 | 2,1 | 2,9 |
| LR | 0,0 | 0,2 | 0,4 |

Door een gelimiteerd aantal fracties per patiënt zal de systematische set-upfout overschat zijn door invloed van de randomfouten. Door een correctie toe te passen volgens *De Boer et al.*^[36] wordt de systematische fout hiervoor gecorrigeerd.

$$\Sigma_{\text{set-up}} = \sqrt{\Sigma'_{\text{set-up}}{}^2 - \frac{1}{N} \sum_{i=1,P} \sum_{x=1,f} (\Delta F_x - m_i)^2}$$

Met:

N: totaal aantal fracties waar markers en bot zijn vergeleken in deze studie.

P: totaal aantal patiënten.

f: totaal aantal fracties per patiënt waar markers en bot zijn vergeleken.

$\Sigma_{\text{set-up}}$: Uiteindelijke systematische set-up fout gecorrigeerd voor interfractionele randomfouten.

Hieronder zijn de gecorrigeerde waarden gegeven.

Tabel 10: Gecorrigeerde waarden voor de systematische set-upfout met random set-upfout.

| | $\Sigma_{\text{set-up}}$ (mm) | $\sigma_{\text{set-up}}$ (mm) |
|----|-------------------------------|-------------------------------|
| SI | 1,0 | 2,0 |
| AP | 1,7 | 2,9 |
| LR | 0,2 | 0,4 |

5.3 TPS foton stralingsbundel algoritme fout

In de offline modus van het planningsysteem van het LOC zijn voor verschillende veldgroottes en energieën, de penumbraprofiel van het TPS en deze gemeten in een watertank vergeleken. Daaruit zijn geen waarden groter dan +0,5 gevonden. Hierdoor wordt de TPS foton stralingsbundel algoritmefout gelijk gesteld aan $a=0,5$ zodat in geen enkele situatie deze fout wordt onderschat.

6 Discussie

6.1 Fantoom transferfout

In vergelijking met de literatuur die een waarde van 3 mm vonden voor de fantoomtransferfout in al de dimensies, zijn de gevonden resultaten beduidend kleiner. Dit wordt verklaard door de significant verbeterde positioneringstechnieken geïmplementeerd bij het LOC, waar in de literatuur wekelijks beelden werden genomen, gebruik werd gemaakt van nog manuele afschermingsblokken in de LINAC en voornamelijk werd gepositioneerd met de lasers van de bestralingskamer^[28]. Maar doordat de metingen allemaal op dezelfde dag zijn gebeurd, is de cumulatieve SD waarde waarschijnlijk licht onderschat.

6.2 Set-up fout

Analoog met de literatuur^[37] zijn dezelfde grote ordes in waarden gevonden voor de systematische en random set-upfout. Merkbaar is de gelijkaardige verhouding in richtingen waarin de LR richting de fout beduidend kleiner is ten opzichten van de SI en AP richting. Dit is verwacht doordat de rectum en blaasvulling veel invloed hebben op de prostaatbeweging bij het positioneren van de patiënt, en deze invloed wordt uitgedrukt in de SI en AP richting van de patiënt. Opvallend is dat deze systematische en random set-upfouten relatief groot zijn ten opzichten van de andere fouten zoals verwacht bij het matchen op bot.

6.3 TPS foton stralingsbundel algoritme fout

In de literatuur is een waarde van -0,5 gevonden, wat in absolute waarde gelijk is in grote en enkel verschilt in richting.^[28]

6.4 De CTV-PTV marge

Hieronder zijn al de fouten overzichtelijk weergegeven voor het matchen op bot met de uiteindelijk bekomen CTV-PTV marge met de *van Herk* formule vanuit hoofdstuk 3.

Tabel 11: Uiteindelijke CTV-PTV marge met de formule van *van Herk* voor matching op bot.

| Onzekerheden | SD in al de richtingen (mm) | | |
|--|-----------------------------|------|------|
| | AP | LR | SI |
| Systematische fouten | | | |
| Intekeningsfout arts $\sum_{\text{arts}}^{[33]}$ | 2,0 | 1,7 | 2,0 |
| Prostaatgrootte, vorm en positie $\sum_{\text{orgaanbeweging}}^{[34]}$ | 1,7 | 0,9 | 1,7 |
| Fantomtransferfout \sum_{transfer} | 0,3 | 0,6 | 0,6 |
| Set-upfout $\sum_{\text{set-up}}$ | 1,7 | 0,2 | 1,0 |
| Totale SD van de systematische fouten Σ | 3,1 | 2,0 | 2,9 |
| Random fouten | | | |
| Prostaatgrootte, vorm en positie $\sigma_{\text{orgaanbeweging}}^{[34]}$ | 2,7 | 0,9 | 1,7 |
| Set-upfout $\sigma_{\text{set-up}}$ | 2,9 | 0,4 | 2,0 |
| totale SD van de random fouten σ | 4,0 | 1,0 | 2,6 |
| Lineaire fouten | | | |
| TPS fout a | -0,5 | -0,5 | -0,5 |
| Ademhalingsfout $b^{[30]}$ | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| CTV-PTV marge | 10,1 | 5,3 | 8,5 |

Zoals hierboven te zien, is een kleinere marge gevonden in de LR en SI richting en eenzelfde margegrootte in de AP richting. Wat het resultaat is van de vernieuwde technieken en het dagdagelijks positioneren en daardoor verwacht was. De grootste bijdragen van onzekerheden aan de CTV-PTV marge is de intekeningsfout en orgaanbeweging. Deze zullen echter niet veel kleiner worden met vooruitgaande technologie sinds deze onvermijdelijk zijn. Bij het matchen op bot is nog een aanvullende grote onzekerheid door set-upfouten aangezien het een indirecte manier van positioneren is. Belangrijk op te merken is dat ook al is de totale random fout groter dan de systematische fout, hebben door de gewichtsfactoren in de *van Herk* formule, de systematische fouten een veel grotere invloed. Net omdat deze een verschuiving veroorzaken voor een gegeven persoon terwijl random fouten de dosis aan de rand vervaagd.

Hieronder zijn al de fouten overzichtelijk weergegeven voor het matchen op goudmarkers met de uiteindelijk bekomen CTV-PTV marge met de *van Herk* formule vanuit hoofdstuk 3.

Tabel 12: Uiteindelijke CTV-PTV marge met de formule van *van Herk* voor matching op goudmarkers.

| Onzekerheden | SD in al de richtingen (mm) | | |
|--|-----------------------------|------|------|
| | AP | LR | SI |
| Systematische fouten | | | |
| Intekeningsfout arts $\sum_{\text{arts}}^{[33]}$ | 2,0 | 1,7 | 2,0 |
| Prostaatgrootte, vorm en positie $\sum_{\text{orgaanbeweging}}^{[34]}$ | 1,7 | 0,9 | 1,7 |
| Fantomtransferfout \sum_{transfer} | 0,3 | 0,6 | 0,6 |
| Set-upfout $\sum_{\text{set-up}}$ | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Totale SD van de systematische fouten Σ | 2,6 | 2,0 | 2,7 |
| Random fouten | | | |
| Prostaatgrootte, vorm en positie $\sigma_{\text{orgaanbeweging}}^{[34]}$ | 2,7 | 0,9 | 1,7 |
| Set-upfout $\sigma_{\text{set-up}}$ | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| totale SD van de random fouten σ | 2,7 | 0,9 | 1,7 |
| Lineaire fouten | | | |
| TPS fout a | -0,5 | -0,5 | -0,5 |
| Ademhalingsfout $b^{[30]}$ | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| CTV-PTV marge | 8,0 | 5,2 | 7,4 |

Door de eliminatie van set-up fouten bij het matchen op markers kan deze CTV-PTV marge verder worden gereduceerd, vooral in de AP richting is dit significant met 2,1 mm. Zo is merkbaar dat het gebruiken van markers een grote bijdragen heeft op de nauwkeurigheid van de bestraling.

In beide gevallen is de CTV-PTV marge in de LR richting het kleinst.

7 Conclusie

Voor zowel bot als marker matching is een positief resultaat bekomen waarbij de marge in de meeste gevallen kan worden verkleind. Het rectum en de blaas kunnen verder worden gespaard door een kleinere marge in al de richtingen, wat zal uren in minder neveneffecten voor de patiënten.

Hierbij is duidelijk dat margebepaling voor verschillende technieken veel kan opbrengen. Uitbreiden van deze margebepalingen naar andere technieken zoals CBCT positionering, prostaatkanker met uitzaaiing, de verschillende toestellen en andere technieken zal zorgen voor een betrouwbare marge.

Belangrijk is om de bepaalde marges te onderhouden door op de hoogte te blijven van kennis over onzekerheden, zoals hoe deze exacter kunnen worden bepaald en hoe deze onzekerheden kunnen worden gereduceerd.

8 Bronvermeldingen en literatuurlijst

- 1 Handbook of radiotherapy physics: theory and practice, Taylor & Francis group, LCC, PART B, 2007
- 2 www.kanker.be
- 3 www.kankerregister.org
- 4 cursus Katholieke Universiteit Leuven, Biomedische wetenschappen, vak oncologie 2014-2015
- 5 <http://www.allesoverkanker.be/prostaatkanker>
- 6 <http://www.hypospadie.be>
- 7 Hallmarks of cancer: the next generation. Hanahan D1, Weinberg RA.
- 8 Podgorsak E.B, "Radiation oncology physics: A handbook for teachers and students," in Radiation oncology physics: A handbook for teachers and students.: IAEA, 2005, vol. Chapter 14.
- 9 Handbook of radiotherapy physics: theory and practice, Taylor & Francis group, LCC, PART J, 2007
- 10 www.cancer.uc.edu/www.rus-exp.com
- 11 J Med Phys. 2008 Oct-Dec; 33(4): 136–140
- 12 www.cablon.nl
- 13 Diagnostic Radiology Physics a Handbook for teachers and students, IAEA, 2014
- 14 www.usa.healthcare.siemens.com/www.itnonline.com
- 15 Burnet Neil, "Defining the tumour and target volumes for radiotherapy," Cancer Imaging, 2004.
- 16 ICRU, "ICRU 50 - "Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy"," 1993.
- 17 ICRU, "ICRU 62 - "Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)"," 1999.
- 18 www.jacmp.org

- 19 www.ima.umn.edu
- 20 www.imgarcade.com
- 21 <http://cancer.ucsd.edu/care-centers/radiation-oncology/procedures/Pages/igrt.aspx>
- 22 www.middleeasthospital.com
- 23 Treating prostate cancer with radiotherapy, Anna Wilkins & Chris Parker, 2010
- 24 www.radiologyinfo.org
- 25 intensity-modulated radiation therapy, institute of physics, S. Webb.
- 26 www.Varian.com
- 27 The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy, van Herk M, 2000
- 28 Geometric uncertainties in radiotherapy defining the planning target Volume, British institute of radiology, 2003
- 29 3-D portal image analysis in clinical practice: an evaluation of 2-D and 3-D analysis techniques as applied to 30 prostate cancer patients, Remeijer P, 2000
- 30 Errors and Margins in Radiotherapy, Marcel van Herk, 2004
- 31 Bel A, van Herk M, Lebesque JV: Target margins for random geometrical treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Med Phys* 23:1537-1545, 1996
- 32 Stroom JC, de Boer HCJ, Huizinga H, et al: Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:905-919, 1999
- 33 Rasch C, Barillot I, Remeijer P, et al: Definition of the prostate in CT and MRI: A multi-observer study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:57-66, 1993
- 34 van Herk M, Bruce A, Kroes AP, et al: Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:1311-1320, 1995
- 35 McKenzie et al. - McKenzie AL, van Herk M, Mijnheer B: The width of margins in radiotherapy treatment plans. *Phys Med Biol* 45:3331-3342, 2000

- 36 de Boer HC1, van Sörnsen de Koste JR, Senan S, Visser AG, Heijmen BJ. Analysis and reduction of 3D systematic and random setup errors during the simulation and treatment of lung cancer patients with CT-based external beam radiotherapy dose planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Mar 1;49(3):857-68.
- 37 E K OSEI:Evaluation of daily online set-up errors and organ displacement uncertainty during conformal radiation treatment of the prostate

Auteursrechtelijke overeenkomst

Ik/wij verlenen het wereldwijde auteursrecht voor de ingediende eindverhandeling:

Margebepaling van prostaatbehandelingen bij vernieuwde technieken

Richting: **master in de industriële wetenschappen: nucleaire technologie-nucleaire technieken / medisch nucleaire technieken**

Jaar: **2015**

in alle mogelijke mediaformaten, - bestaande en in de toekomst te ontwikkelen - , aan de Universiteit Hasselt.

Niet tegenstaand deze toekenning van het auteursrecht aan de Universiteit Hasselt behoud ik als auteur het recht om de eindverhandeling, - in zijn geheel of gedeeltelijk -, vrij te reproduceren, (her)publiceren of distribueren zonder de toelating te moeten verkrijgen van de Universiteit Hasselt.

Ik bevestig dat de eindverhandeling mijn origineel werk is, en dat ik het recht heb om de rechten te verlenen die in deze overeenkomst worden beschreven. Ik verklaar tevens dat de eindverhandeling, naar mijn weten, het auteursrecht van anderen niet overtreedt.

Ik verklaar tevens dat ik voor het materiaal in de eindverhandeling dat beschermd wordt door het auteursrecht, de nodige toelatingen heb verkregen zodat ik deze ook aan de Universiteit Hasselt kan overdragen en dat dit duidelijk in de tekst en inhoud van de eindverhandeling werd genotificeerd.

Universiteit Hasselt zal mij als auteur(s) van de eindverhandeling identificeren en zal geen wijzigingen aanbrengen aan de eindverhandeling, uitgezonderd deze toegelaten door deze overeenkomst.

Voor akkoord,

De Jongh, Thomas

Datum: **29/05/2015**