

2018 • 2019
Faculteit Industriële ingenieurswetenschappen
master in de industriële wetenschappen: nucleaire technologie

Masterthesis

Optimalisatie van stereotactische radiotherapie voor longtumoren:
van markerbased naar markerless

PROMOTOR :

Prof. dr. Brigitte RENIERS

PROMOTOR :

Prof. dr. Thierry GEVAERT

Christel Lambrechts

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de industriële wetenschappen: nucleaire technologie, afstudeerrichting nucleaire technieken / medisch nucleaire technieken

Gezamenlijke opleiding UHasselt en KU Leuven



2018•2019

Faculteit Industriële ingenieurswetenschappen
master in de industriële wetenschappen: nucleaire technologie

Masterthesis

Optimalisatie van stereotactische radiotherapie voor longtumoren:
van markerbased naar markerless

PROMOTOR :

Prof. dr. Brigitte RENIERS

PROMOTOR :

Prof. dr. Thierry GEVAERT

Christel Lambrechts

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de industriële wetenschappen: nucleaire technologie, afstudeerrichting nucleaire technieken / medisch nucleaire technieken



KU LEUVEN

Woord vooraf

Deze masterproef is tot stand gekomen in het kader van het masterprogramma van de afstudeerrichting nucleaire technologie, welke deel uitmaakt van de gezamenlijke opleiding industrieel ingenieur aan de KU Leuven en de universiteit van Hasselt. Voordat wordt overgegaan naar de masterproef zelf, zou ik graag iedereen willen bedanken die heeft bijgedragen tot dit onderzoek. Het is onmogelijk om al deze personen bij naam te noemen, maar enkele individuen verdienen toch een extra vermelding.

Ten eerste zou ik graag alle medewerkers van het universitair ziekenhuis in Brussel, afdeling radiotherapie willen bedanken die me gedurende de periode van mijn masterproef hebben bijgestaan. In het bijzonder bedank ik hierbij graag mijn externe promotor prof. dr. Thierry Gevaert voor de kennis die hij met mij heeft gedeeld om deze masterproef tot een goed einde te brengen, alsook voor de kans die hij me heeft gegeven om deze thesis in het UZB te kunnen uitvoeren. Ook een speciale bedanking aan Andrea Girardi voor het aanleren van verschillende toepassingen en beantwoorden van mijn vragen. Vervolgens bedank ik hierbij eveneens graag mijn interne promotor prof. dr. Brigitte Reniers en tot slot ook een dankwoord naar mijn ouders voor de kans die ik krijg om mijn studies te kunnen uitvoeren en de steun die zij me gedurende deze periode hebben geboden.

Inhoudsopgave

Woord vooraf.....	1
Lijst van tabellen	5
Lijst van figuren.....	7
Abstract – Nederlands.....	9
Abstract – Engels.....	11
Inleiding.....	13
1 Literatuurstudie.....	15
1.1 Kanker, een wereldwijd probleem	15
1.2 Radiotherapie.....	16
1.3 Lineaire versnellers	17
1.4 Bestraling bewegende tumoren	19
1.5 Real time tumor tracking.....	21
2 Materialen en methoden	23
1.2 Haalbaarheidsstudie	23
1.2.1 Analyse op basis van simulaties.....	23
1.2.2 Analyse op basis van markerbased beelden	24
2.2 Fantoomstudie.....	25
2.2.1 Vergelijking detectie markerbased – markerless	26
2.2.2 Vergelijking dosisafgifte markerbased – markerless.....	26
2.3 Eerste behandelde patiënten.....	28
3 Resultaten en discussie.....	29
3.1 Haalbaarheidsstudie	29
3.1.1 Analyse op basis van simulaties.....	29
3.1.2 Analyse op basis van markerbased beelden	33
3.2 Fantoomstudie.....	35
3.2.1 Vergelijking detectie markerbased – markerless	35
3.2.2 Vergelijking dosis markerbased – markerless.....	36
3.3 Eerste behandelde patiënten.....	38
Conclusie.....	41
Bibliografie	43
Bijlagen.....	45
Annex A: Haalbaarheidsstudie.....	45
Annex B: Fantoomstudie	50
B.1 Markerless	50
B.2 Markerbased.....	52
Annex C: Eerste behandelde patiënten	54

Lijst van tabellen

Tabel 1: overzicht longtumorbeweging afhankelijk van zijn locatie	19
Tabel 2: overzicht detectienauwkeurigheid per simulatie	32
Tabel 3: overzicht detectienauwkeurigheid per patiënt	32
Tabel 4: overzicht tumorpositieverschil markerless vs markerbased voor 8 verschillende patiënten.....	34
Tabel 5: overzicht afwijking tumordetectie voor verschillende ademhalingspatronen: markerbased vs. markerless instellingen	35
Tabel 6: overzicht gemiddelde afwijking tumorposities – ongeacht het ademhalingspatronen en de bewegingsrichting	35
Tabel 7: samenvattende tabel: vergelijking dosis via markerbased en markerless instellingen ..	37
Tabel 8: overzicht resultaten reeds behandelde patiënten met de markerless techniek.....	38

Lijst van figuren

Figuur 1: schematische weergave van de verschillende doelvolumes	17
Figuur 2: schematische weergave van het hoofd van een linac.....	18
Figuur 3: schematische voorstelling van de Vero4DRT	19
Figuur 4: verduidelijking van een cardanische ophanging.....	19
Figuur 5: schematisch overzicht van real-time bewegingscorrectie.....	21
Figuur 6: schematische weergave van de procedure voor dynamische trackingradiotherapie	22
Figuur 7: voorbeeld infraroodmerkers	23
Figuur 8: Quasar Programmable Respiratory Motion Phantom	25
Figuur 9: verduidelijking cilindrisch inzetstuk met IBA-visicoilmarker	25
Figuur 10: weergave transmissie- en reflectie-kalibratiecurves voor groene en rode kanalen	26
Figuur 11: voorstelling bestralingsprocedure - 1.....	27
Figuur 12: voorstelling bestralingsprocedure - 2.....	27
Figuur 13: voorstelling bestralingsprocedure - 3.....	27
Figuur 14: voorstelling bestralingsprocedure - 4.....	27
Figuur 15: voorbeeld van een goede overeenkomst tussen de voorspelde en gedetecteerde tumorposities.....	29
Figuur 16: verloop ir-merkerposities 1-4.....	30
Figuur 17: ademhalingscyclus op basis van gemiddelde positie infraroodmerkers	30
Figuur 18: slecht voorbeeld van gedetecteerde vs voorspelde tumorposities in de x-richting	30
Figuur 19: slecht voorbeeld van gedetecteerde vs voorspelde tumorposities in de y-richting	30
Figuur 20: slecht voorbeeld van gedetecteerde vs voorspelde tumorposities in de z-richting	31
Figuur 21: ademhalingscyclus op basis van gemiddelde positie infraroodmerkers	31
Figuur 22: overzicht detectienauwkeurigheid per simulatie	32
Figuur 23: overzicht detectienauwkeurigheid per patiënt.....	32
Figuur 24: vergelijking markerbased vs markerless tumordetectie: x-richting.....	33
Figuur 25: vergelijking markerbased vs markerless tumordetectie: y-richting.....	33
Figuur 26: vergelijking markerbased vs markerless tumordetectie: z-richting.....	33
Figuur 27: weergave isodoselijnen van de markerbased tumordetectie voor een typisch snelle ademhaling	36
Figuur 28: weergave isodoselijnen van de markerless tumordetectie voor een typisch snelle ademhaling	36
Figuur 29: vergelijking MLT- en MBT- dosisprofiel met de statische referentie.....	36
Figuur 30: correlatiemodel patiënt 1 - fractie 1 - CC richting.....	39
Figuur 31: correlatiemodel patiënt 2 - fractie 1 - CC richting.....	39
Figuur 32: correlatiemodel patiënt 3 - fractie 1 - CC richting.....	40

Abstract – Nederlands

Het UZB werkt aan een geavanceerde techniek voor de behandeling van longtumoren. Er wordt gebruik gemaakt van *markerless tumor tracking* waarbij het letsel gevolgd wordt zonder dat een surrogaat aanwezig is.

Voor markerless tumor tracking zijn twee zaken van belang, enerzijds is het in beeld brengen en volgen van de tumor zeer belangrijk en anderzijds is ook de constructie van het bewegingsmodel noodzakelijk. De huidige accuraatheid van dit eerste aspect wordt achterhaald door een haalbaarheidsstudie uit te voeren. Hiertoe worden gegevens van patiënten geanalyseerd, waaruit blijkt dat voor slechts 29% van de uitgevoerde simulaties een slechte overeenkomst wordt bekomen betreffende de gedetecteerde en voorspelde tumorposities. Voor de overige 71% van de simulaties is deze gemiddelde afwijking kleiner dan 3 mm, wat beschouwd wordt als een goede overeenkomst.

Vervolgens is de constructie van het model bestudeerd aan de hand van een fantoomstudie. Hieruit blijkt dat de gemiddelde afwijking voor markerbased instellingen (0,174 mm) dubbel zo klein is als de gemiddelde afwijking via markerless instellingen (0,350 mm). Deze laatste waarde ligt echter wel nog binnen de aanvaardbaarheidsmarge. Bovendien blijkt uit een vergelijkende studie omtrent de afgeleverde dosis met markerbased en markerless instellingen dat er hieromtrent nagenoeg geen verschil is tussen beiden.

Tot slot is naast deze twee aspecten ook een analyse uitgevoerd van drie reeds geslaagde behandelingen met markerless tumor tracking, welke tot prima resultaten leidde.

Abstract – Engels

The UZB is working on an advanced technique for the treatment of lung tumours: markerless tumour tracking is a technique at which the lesion is followed without an implanted marker.

Regarding markerless tumour tracking, two things are important. On the one hand, imaging and monitoring the tumour is necessary and, on the other hand, the construction of the motion-model is also important. The current accuracy of this first aspect is determined by conducting a feasibility study. To this end, data from patients is analysed, showing that for only 29% of the simulations a poor agreement is reached regarding the detected and predicted tumour positions. For the remaining 71% of the simulations, this average deviation is less than 3 mm, which is considered to be a good match.

Subsequently, the construction of the model was studied on the basis of a phantom study. This shows that the average deviation for marker-based settings (0,174 mm) is twice as small as the average deviation through markerless settings (0,350 mm). However, this last value is still within the acceptability-margin. Moreover, a comparative study of the delivered dose with markerbased and markerless settings shows that there is virtually no difference between the two.

Finally, in addition to these two studies, an analysis was also carried out of three successfully treated patients with markerless tumour tracking, which led to excellent results.

Inleiding

Deze masterproef werd uitgevoerd op de dienst radiotherapie van het Universitair Ziekenhuis in Brussel, verbonden aan de VUB (Vrije Universiteit Brussel). Op deze afdeling worden patiënten behandeld met behulp van ioniserende straling, wat naast chirurgie en chemotherapie één van de meest gebruikte methoden is voor de behandeling van maligniteiten. Het doel van radiotherapie is om een voorgeschreven dosis af te geven aan een tumor, terwijl zoveel mogelijk van het aangrenzend, gezonde weefsel hiervan wordt bespaard. Om dit te realiseren worden aan de tumor (GTV), aldus gevisualiseerd door beeldvorming, marges toegevoegd die rekening houden met onder andere de aanwezigheid van kwaadaardige microscopische cellen en fouten van de dagelijkse setup (CTV). Wanneer echter bewegende letsels worden behandeld, met name tumoren in de long of in de lever, zullen afhankelijk van de ademhalingsbeweging van de patiënt grotere marges moeten worden gehanteerd (PTV). Een technische uitdaging hieromtrent is de grootte van deze behandelingsmarges bij bewegende tumoren te reduceren. Hiertoe werden twee radiotherapeutische technieken ontwikkeld die de synchronisatie van straling met de ademhalingsbeweging van de patiënt omvatten: *gating* en *tracking* [1].

Voor het uitvoeren van deze studie wordt gefocust op stereotactische longbehandeling op het VERO-systeem. Deze machine is exclusief ontworpen voor stereotactische behandelingen van de longen en de lever en combineert een speciale opstelling (O-ring gantry) met een innovatief beeldvormingssysteem (Exactrac). Dit maakt het mogelijk zowel voorbehandelingsfoto's te maken, als tijdens de behandeling beeldvorming uit te voeren, zowel met kV-(CBCT) als met behulp van stereoscopische x-stralen. Dit systeem laat eveneens toe het doelvolumen steeds in beeld te brengen en continu de stralingsbehandeling uit te voeren, zelfs in geval van bewegende tumoren. De bewegende tumor wordt dus continu gevolgd door de stralingsbundel, wat tracking wordt genoemd. Het voordeel hiervan is dat de stralendosis van het aangrenzende gezonde weefsel wordt beperkt, aangezien het PTV aanzienlijk kan worden verminderd [2], [3].

In het UZ Brussel werd deze techniek op de VERO in het verleden reeds met succes geïmplementeerd. Het omvat het gebruik van een ingeplante marker (IBA-Visicoil) in de buurt van, of in het letsel. Deze marker wordt gebruikt als surrogaat van de tumor om zijn beweging te bepalen en te voorspellen in functie van de ademhalingsbeweging van de patiënt (4D-model). Op deze manier is er dus een correlatie tussen de ademhaling en de markerpositie als surrogaat van de tumor. Zo wordt de locatie van het letsel en bijgevolg eveneens de locatie waar de linac zou moeten bestralen, exact voorspeld gedurende de hele ademhalingscyclus [2].

Dit is een goed werkende techniek voor longtumoren, maar vergt uiteraard een invasieve behandeling om de marker te plaatsen in de patiënt, met veel risico's tijdens de implantatie tot gevolg (risico op pneumothorax = 30%). Mede door deze risico's en afhankelijk van de conditie van de patiënt en de locatie van de tumor is deze behandelingsmethode dus toch niet altijd ideaal. Een alternatief voor deze markers is *markerless tumor tracking*, waarbij de tumor gevolgd wordt zonder dat hiervoor een marker als surrogaat aanwezig moet zijn.

Markerless tumor tracking is een zeer geavanceerde techniek, deze toepassing staat echter nog niet helemaal op punt. Zo resulteert het voorlopig nog in een daling van de volgnauwkeurigheid wanneer geen marker aanwezig is in het letsel, waardoor geen betrouwbaar resultaat voor de exacte locatie van de tumor wordt verkregen. Het doel van deze masterproef is dan ook om deze techniek te analyseren en indien mogelijk te verbeteren.

Hiertoe is deze masterproef onderverdeeld in verschillende delen. Ten eerste wordt een overzicht gegeven van een literatuurstudie, waardoor de nodige kennis omtrent dit onderwerp wordt verkregen. Vervolgens worden de materialen en methode voor het uitvoeren van dit onderzoek verduidelijkt. Het onderzoek bestaat ten eerste uit een haalbaarheidsstudie, waarbij analyse wordt gedaan met behulp van zowel simulaties van kandidaat-patiënten voor markerless tracking, als van beelden die verworven zijn van patiënten die eerder werden behandeld met de markerbased tracking techniek. Vervolgens is een fantoomstudie uitgevoerd en tot slot komt eveneens een evaluatie van reeds behandelde patiënten met de markerless techniek aan bod. De resultaten van al deze sub-onderzoeken worden weergegeven en besproken in resultaten en discussie, waarna tot slot alles nog eens wordt samengevat in een korte conclusie van dit werk.

1 Literatuurstudie

1.1 Kanker, een wereldwijd probleem

Kanker is een wereldwijd probleem. Volgens het rapport van Global Cancer Statistics zouden in 2018 wereldwijd 18,1 miljoen nieuwe kankerdiagnoses gesteld worden en zouden ruim 9,6 miljoen patiënten sterven aan deze ziekte. Kanker is dan ook de tweede belangrijkste doodsoorzaak in de westerse wereld, na hart- en vaatziekten (17,7 miljoen overlijdens per jaar). Voor beide geslachten samen is longkanker de meest gestelde diagnose (11,6%) en eveneens de belangrijkste doodsoorzaak met betrekking tot kanker (18,4% van alle overlijdens aan kanker). Borstkanker (11,6%), prostaatcancer (7,1%) en darmkanker (6,1%) vullen respectievelijk plaats twee, drie en vier als meest gestelde diagnose [4], [5], [6].

Over het algemeen wordt kanker gedefinieerd als een groep ziektes waarbij abnormale cellen zich op een ongecontroleerde manier delen en verspreiden, wat kan leiden tot verstoring van de weefsel- of orgaanfunctie. Een kankercel onderscheidt zich van een normale cel op basis van 6 verschillende eigenschappen. Ten eerste is een kankercel in staat om externe en interne signalen die de celdeling reguleren, te negeren. Vervolgens vermijdt een kankercel apoptotische celdood, alsook geprogrammeerde beperkingen van celontwikkeling en -differentiatie. Ten vierde is een kankercel genetisch instabiel en kan ze eveneens ontsnappen aan initieel weefsel. Tot slot overleeft en deelt een kankercel zonder problemen in vreemd weefsel [7], [2].

Mede door deze verschillende eigenschappen is kanker een zeer gecompliceerde ziekte, experts zijn het er dan ook over eens dat het gebruik van slechts één beschikbare behandelingsmodaliteit niet specifiek genoeg is en dus niet volstaat om deze complexe ziekte in zijn geheel te behandelen. In plaats daarvan wordt dikwijls gebruik gemaakt van een combinatie van de verschillende modaliteiten. Welke behandelingen al dan niet zullen worden uitgevoerd en de volgorde hiervan is afhankelijk van verschillende factoren. Zo wordt gekeken naar de locatie, het type en het stadium van de tumor, eventuele metastasen, leeftijd en algemene gezondheid van de patiënt, ... [7], [2], [8].

De drie meest voorkomende behandelingsmethoden zijn chirurgie, chemotherapie en radiotherapie. In deze masterproef zal echter worden toegespitst op de behandeling van longtumoren. Voor longkanker is naast chirurgie radiotherapie de meest voorkomende behandelingsmodaliteit [7], [2], [8].

1.2 Radiotherapie

Bij radiotherapie wordt gebruik gemaakt van ioniserende straling, wat ionisaties veroorzaakt en vrije radicalen induceert. Deze vrije radicalen zorgen voor DNA-beschadigingen en verstoring van de celdeling, wat op zijn beurt leidt tot celdood. Kankercellen zijn minder in staat om DNA-schade te herstellen en zijn bijgevolg dus extra gevoelig voor deze ioniserende straling. Uiteraard wordt eveneens gezond weefsel aangetast door deze ioniserende straling, het hoofddoel van radiotherapie is dan ook het doden van alle tumorcellen, met zo weinig mogelijk schade aan gezond weefsel. Dit wordt verwezenlijkt door een conforme dosisverdeling, een zo nauwkeurig mogelijke uitlijning en zowel externe, als interne beweging te reduceren of in rekening te brengen [7], [9].

Bij conventionele radiotherapie wordt de conforme dosisverdeling verkregen door superpositie van verschillende velden. De uitlijning wordt vervolgens gerealiseerd door lasers overeen te laten komen met aangebrachte merktekens op de patiënt. Voor immobilisatie van de patiënt wordt onder andere gebruik gemaakt van kussens om de patiënt in de juiste houding te houden, op deze manier wordt de externe beweging gereduceerd. Interne beweging wordt in rekening gebracht door tijdens de planning een extra marge aan te brengen rond het doelvolumen. De grootste uitdaging hier vertaalt zich in de ademhaling, wat verschuivingen tot 4 cm met zich mee kan brengen. Dit wordt later besproken [10] [11].

Stereotactic body radiotherapy (SBRT)

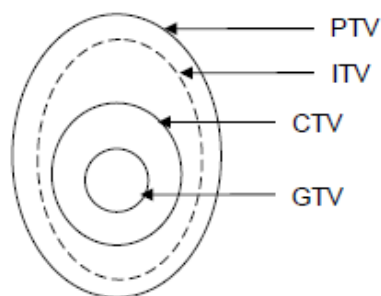
Wanneer wordt gekeken naar het type tumor kan een onderscheid gemaakt worden tussen stadium I en II longtumoren, waarbij geen uitzaaiingen aanwezig zijn, en stadium III en IV longtumoren, wel met klieren. Bij deze laatste zal men voornamelijk conventionele behandelingsvoorschriften gebruiken. In het eerste geval wordt echter gebruik gemaakt van hypofractionatie of *Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT)*. SBRT is een techniek waarbij een ablatieve dosis stralen met grote nauwkeurigheid aan een tumor wordt gegeven. Hierbij vindt een zeer hoge dosisafzetting in de tumor plaats. Slechts een klein aantal fracties is voldoende wanneer SBRT wordt toegepast. Dit in tegenstelling tot conventionele radiotherapie waarbij de totale dosis wordt verdeeld in meerdere fracties, om zo hersteltijd te geven aan gezond weefsel [7], [2], [9], [8].

Vierdimensionale computertomografie (4DCT)

De planning voor het bestralen van tumoren wordt gemaakt op basis van een CT-beeld. De vierdimensionale computertomografie, kortweg 4DCT is hieromtrent een belangrijke technologische innovatie. Waar driedimensionale computertomografie (3DCT) een volume in beeld brengt dat een bewegende structuur bevat, wordt bij een 4DCT een vierde dimensie toegevoegd, namelijk de tijd. Meerdere afbeeldingen worden hier dus in de loop van de tijd vastgelegd, waardoor een dynamische volumedataset wordt gecreëerd en de scan kan worden weergegeven als een korte video. Het grote voordeel is dat hierdoor interne beweging kan worden gedetecteerd [12] [13].

Tumorafbakening

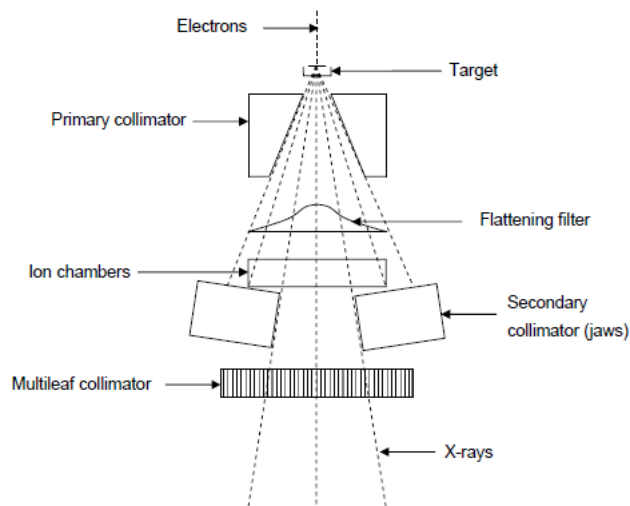
Een van de belangrijkste stappen omtrent de planning van radiotherapie is het afbakenen van het tumorvolume. De internationale commissie van stralingseenheden en metingen (ICRU) legt dan ook verschillende volumes vast die worden gebruikt tijdens de behandeling. Het *gross tumour volume* (GTV) is de bruto omvang van de tumor, met name het volume gebaseerd op de zichtbare randen van de tumor. Hierrond wordt een zekere marge genomen om zo ook de aanwezigheid van microscopisch kleine tumorweefsels in rekening te brengen. Dit gebied wordt aangeduid met het *clinical target volume* (CTV). Om vervolgens ook beweging in te calculeren wordt eveneens een interne marge toegevoegd aan het CTV om tot het interne doelvolume (ITV) te komen. Tot slot wordt nog een laatste marge toegevoegd aan het ITV om set-up fouten te vermijden, zo komt men uiteindelijk tot het *planning target volume* (PTV). De PTV is dus een geometrisch concept dat wordt gebruikt om ervoor te zorgen dat de CTV effectief de voorgeschreven dosis ontvangt. Figuur 1 illustreert deze verschillende volumes [14].



Figuur 1: schematische weergave van de verschillende doelvolumes [10]

1.3 Lineaire versnellers

Een lineaire versneller, kortweg *linac*, wordt gebruikt voor de productie van X-stralen en het leveren van de behandeling. Dit gebeurt doordat in de linac elektronen worden versneld naar relativistische snelheden, waardoor deze deeltjes hoogenergetisch (6-18MV) zullen zijn. Vervolgens worden de hoogenergetische elektronen gericht op een doelwit dat bestaat uit hoog Z-materiaal, om zo X-stralen te creëren uit de vrijgekomen bremsstraling en karakteristieke fotonproductie. Voordat deze X-stralen het hoofd van de linac verlaten, worden ze eerst door een filter en een primaire collimator gestuurd, zoals weergegeven in Figuur 2. Vervolgens controleren twee ionisatiekamers de uitvoer van de machine, alsook de vlakheid en symmetrie van de X-stralen bundel, waarna de X-stralen wederom door een collimator worden geleid. De secundaire collimator bestaat uit twee *jaws* die ervoor zorgen dat een rechthoekig behandelingsveld wordt gecreëerd. Het te behandelen oppervlak is echter nooit rechthoekig, vandaar dat nog extra vormgeving essentieel is. Tot slot wordt de bundel dan ook door een *multileaf* collimator (MLC) geleid. Deze MLC bestaat uit verschillende plaatjes van hoog Z-materiaal, meestal wolfram. De plaatjes kunnen onafhankelijk van elkaar bewegen om het pad van de deeltjesbundel al dan niet te blokkeren. Hierdoor wordt de bundel gefocuseerd in de gewenste vorm en richting, wat een nauwkeurige dosisaflevering op elk deel van het te behandelen volume mogelijk maakt [10] [15].



Figuur 2: schematische weergave van het hoofd van een linac [10]

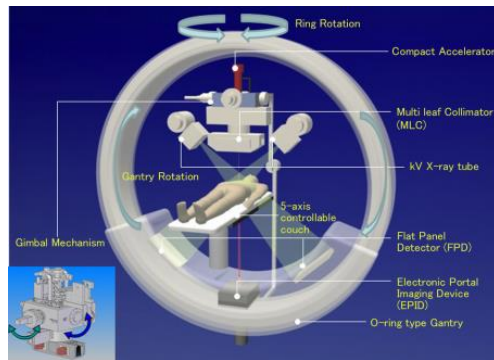
Het hoofd van de linac is in staat om 360° rondom de patiënt te bewegen, dit om de behandeling vanuit verschillende hoeken te kunnen uitvoeren. Dikwijls zijn lineaire versnellers eveneens uitgerust met beeldvormingstoestellen, met name electronic portal imaging devices (EPID). Dit zijn detectoren die worden gebruikt voor het meten van de röntgenintensiteit die tijdens de behandelingsessie door een patiënt vanuit een stralingspoort wordt uitgezonden. Dit gebeurt in het MeV gebied en heeft als voordeel dat het geen extra dosis vereist. Het nadeel is echter dat de verkregen afbeeldingen geen goed contrast tussen zacht weefsel en bot bieden. Tot slot wordt het stralingssignaal elektronisch omgezet in een 2D beeld, om zo de juiste bundelplaatsing te verifiëren, vergeleken met de positie en de anatomie van de patiënt [10] [16].

Vero4DRT

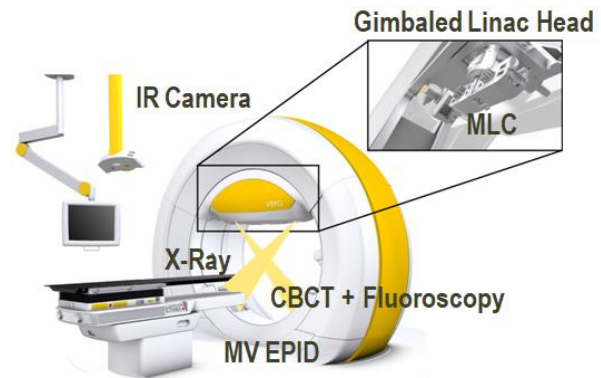
De linac die in deze masterproef wordt gebruikt, maakt deel uit van de Vero4DRT. De opstelling hiervan wordt schematisch weergegeven in Figuur 3, met vermelding van zijn belangrijkste onderdelen. Het Vero SBRT-systeem is een gezamenlijk product van BrainLAB (BrainLAB AG, Feldkirchen, Duitsland) en MHI (Mitsubishi Heavy Industries, Tokyo, Japan) dat is ontwikkeld als een geïntegreerd systeem van stralingslevering en beeldvormingstechnologieën. Zijn volledige structuur, configuratie en subonderdelen werden ontworpen om dynamische tracking radiotherapie uit te voeren, wat een uiterst nauwkeurige behandeling toelaat voor bewegende letsels. Hiertoe is de Vero4DRT bijvoorbeeld uitgerust met twee orthogonale cardanische ophangingen die het linac-MLC-samenstel ondersteunen, zoals wordt verduidelijkt in Figuur 4. Dit laat beweging van twee vrijheidsgraden toe, de maximale uitwijking is 4,4 cm ten opzichte van het isocentrum, in zowel loodrechte, als parallelle richting. Het voordeel hiervan en meer informatie hieromtrent wordt besproken in *1.5 Real time tumor tracking* [2].

Verder bestaat het Vero SBRT-systeem uit een 6 MV linac met een MLC gemonteerd op een O-ring gantry, die volledige rotatie toelaat. De MLC biedt een maximale veldgrootte van 150x150 mm, met een maximale leaf-snelheid van 50 mm/s. Naast de mogelijkheid voor elektronische beeldbewerking (EPID) voor MV-beeldvorming, is het VERO-systeem ook uitgerust met twee ingebouwde orthogonale kV- en fluoroscopie-apparatuur die zijn bevestigd aan de O-ringgantry op 45° van de MVbeam-as. Dit beeldvormingssysteem maakt *ConeBeam-CT* (CBCT) en gelijktijdige acquisitie van orthogonale röntgenbeelden met 15 frames/seconde mogelijk.

Een ExacTrac (BrainLAB AG, Feldkirchen, Duitsland) geautomatiseerd, infrarood-reflecterend, op markers gebaseerd optisch volgsysteem is eveneens geïntegreerd in het systeem. Dit optische volgsysteem wordt gebruikt voor zowel de voorbehandeling van de patiënt, alsook voor het verkrijgen van een ademhalings signaal van de patiënt [2] [17].



Figuur 3: schematische voorstelling van de Vero4DRT [17]



Figuur 4: verduidelijking van een cardanische ophanging [18]

1.4 Bestraling bewegende tumoren

De beweging van een tumor in rekening brengen is een zeer belangrijk element in de radiotherapie. Een bewegend doelwit heeft namelijk een grote onzekerheid in zijn positie. Zowel de grootte, alsook de locatie van tumoren heeft een invloed op de beweeglijkheid ervan. Kleine longtumoren zijn over het algemeen meer in staat om te bewegen dan grotere letsels. Dit kan verklaard worden door het feit dat grotere tumoren meer waarschijnlijk zullen klitten aan omliggend weefsel en zelfs eigen vasculaire structuren creëren die uiteindelijk kunnen verankeren in grotere bloedvaten [19].

Op basis van locatie zullen tumoren die zich in de bovenste- of middenlob bevinden over het algemeen minder beweeglijk zijn dan tumoren in de onderste longlob. Tabel 1 geeft de gemiddelde bewegingsafstand weer in verschillende bewegingsrichtingen voor zowel hoog- als lager gelegen longtumoren. Hieruit blijkt dat de gemiddelde verplaatsing voor tumoren in de bovenste- en middenlob steeds beduidend minder is dan voor tumoren gelegen in de onderste lob. Voor de cranio – caudale beweging bedraagt de gemiddelde verplaatsing voor hoog gelegen letsels slechts $0.6 \text{ mm} \pm 3.1 \text{ mm}$, terwijl dit voor laag gelegen letsels $12.5 \text{ mm} \pm 16.7 \text{ mm}$ is [11].

Tabel 1: overzicht longtumorbeweging afhankelijk van zijn locatie [11]

Bewegingsrichting	Gemiddelde verplaatsing letsel bovenste- en middenlob (mm)	Gemiddelde verplaatsing letsels onderste lob (mm)
links – rechts	$1,3 \pm 1,1$	$5,7 \pm 8,0$
cranio – caudaal	$0,6 \pm 3,1$	$12,5 \pm 16,7$
anterior – posterior	$1,1 \pm 1,7$	$6,8 \pm 8,5$

Samengevat zal een tumor afhankelijk van zijn locatie dus meer of minder beweeglijk zijn. Er is dan ook nood aan verschillende methodes die de beweging in rekening brengen. Hoger gelegen longtumoren bewegen relatief weinig. Voor dit soort tumoren wordt gebruik gemaakt van de ITV-

aanpak waarbij elke 10 fasen van de 4DCT het GTV wordt ingetekend zodat men zeker is dat al het tumorweefsel effectief wordt bestraald. Voor meer beweeglijke longtumoren, lager gelegen is deze techniek niet gewenst, aangezien zo een groter volume bestraald zal worden, wat bijgevolg tot meer toxiciteit leidt. De bepaling van de tumorlocatie voor dit soort letsels vormt een technische uitdaging. Verschillende technieken voor het behandelen van bewegende tumoren zijn mogelijk, onder andere het gebruik van de *gating* en *real time tumor tracking* [2], [3].

Gating

De belangrijkste bron van beweging van longtumoren is de ademhaling. Tijdens de inhalatie zal het diafragma samentrekken, waardoor het longvolume gemiddeld van 3,3 l naar 4,2 l stijgt. Dit is een volumeverandering van 20%. Door de verplaatsing van het longweefsel gedurende de ademhalingscyclus, verplaatst uiteraard ook het tumorweefsel. Bij respiratoire gating wordt de blootstelling aan straling beperkt tot slechts een specifiek deel van de ademhalingscyclus. Het omvat het controleren van de ademhaling tijdens de behandeling en het onderbreken van de straal op het juiste moment. Wanneer de ademhalingsbeweging niet onder controle is waardoor de tumor zich buiten een bepaald gebied bevindt, zal de behandeling eveneens worden gepauzeerd totdat de tumor weer wordt gedetecteerd.

Vanwege de continue onderbreking van de bundel kan dit leiden tot hoge behandelingstijden. Om de ademhaling van de patiënt te controleren en zo dus de behandelingstijd te minimaliseren, kan gebruik gemaakt worden van de breath-hold techniek. Dit is een eenvoudige methode waarbij de patiënt zijn adem vasthoudt tijdens de bestraling. Ideaal is wanneer dit gebeurt tijdens de diepe inademing. Het voordeel hiervan is namelijk dat gevoelige organen zo extra worden beschermd tegen de straling, door de extra lucht aanwezig in de longen [20].

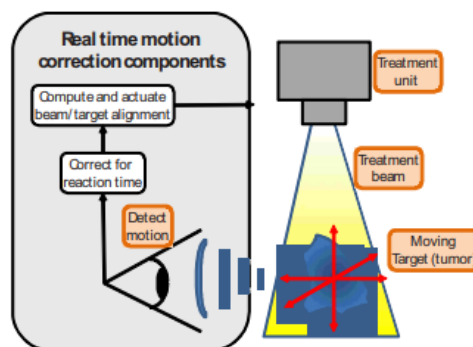
De procedure voor de breath-hold techniek wordt op maat gemaakt voor iedere patiënt, rekening houdend met ieders vermogen om zijn ademhaling vast te houden en het comfort tijdens het inhouden van de adem. Dit wordt voor ieder individu vooraf bepaald met behulp van een simulatie. Normaal gesproken zal na drie normale ademhalingscycli de patiënt gevraagd worden om diep in te ademen en hem vervolgens voor 10 seconden in te houden. Zo is er voldoende tijd om de nodige dosis te geven. Vervolgens is de patiënt vrij om op adem te komen gedurende enkele ademhalingscyli, waarna opnieuw wordt gestart met een breath-hold fase [10].

Een gating-behandeling kan worden vereenvoudigd door de patiënt te vertellen wanneer hij moet inademen, uitademen en zijn adem moet vasthouden. Ook wanneer de real-time ademhalingscyclus wordt weergegeven kan het eenvoudiger zijn voor de patiënt om de correcte ademhaling aan te houden. Eveneens het gebruik van audiovisuele feedback is een hulp om binnen de ademhalingsgrenzen te blijven. De ademhalingsdetectie wordt bekomen door gebruik te maken van externe surrogaten, welke op de borst van de patiënt worden geplaatst. Wat hierbij noodzakelijk is, is dat de correlatie tussen de beweging van de externe surrogaten en de interne tumorbeweging gekend is [10] [21].

1.5 Real time tumor tracking

De reeds besproken technieken voor het behandelen van bewegende tumoren waren enerzijds de ITV aanpak, waarbij iedere 10 fasen van de 4DCT opnieuw het GTV wordt ingetekend en dus het hele gebied waarin de tumor beweegt wordt bestraald en anderzijds enkel stralen wanneer de tumor zich in het bestralingsveld bevindt. Het nadeel van deze eerste techniek is dat zo een hoge dosis wordt toegediend aan heel wat gezond weefsel, terwijl in het tweede geval de behandelingstijd enorm kan toenemen. Om deze problemen op te lossen is *dynamic tracking radiotherapy* ontwikkeld [17].

Deze tumor tracking techniek bestaat uit een real-time lokalisatie van een voortdurend bewegende tumor. Het principe is namelijk dat men een correlatie maakt tussen de ademhalingscyclus en de positie van het letsel, waardoor de tumor nauwkeuriger kan worden benaderd gedurende de bestraling. Dit principe wordt geïllustreerd in Figuur 5. De bewegende tumor zal dus gevolgd worden door de bestralingsbundel. Het grote voordeel hiervan is dat de stralendosis van het aangrenzende gezonde weefsel tot een minimum wordt beperkt [21].



Figuur 5: schematisch overzicht van real-time bewegingscorrectie [22]

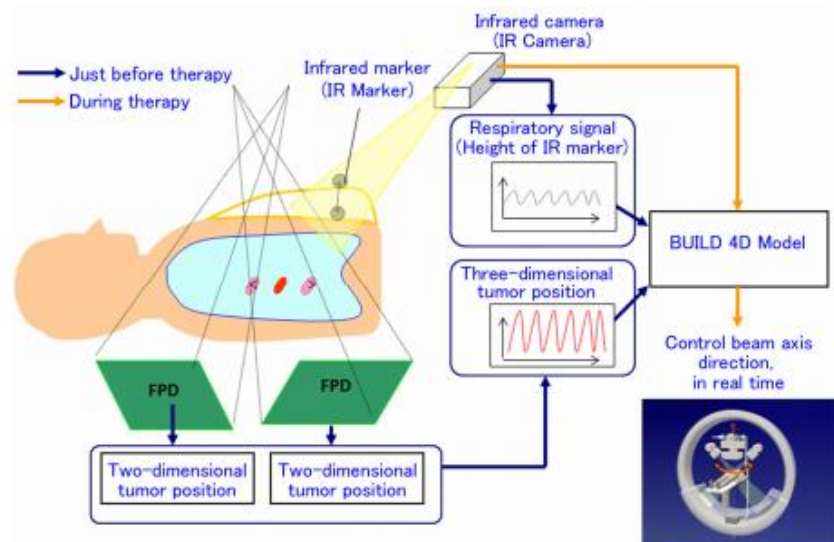
Tumor tracking is een zeer complexe techniek aangezien het zowel real-time beeldvorming, tumoridentificatie en tumorbeweging voorspelling vereist, alsook aanpassing van de dosimetrie. Een nadeel hieromtrent is dat de dosis verhoogd wordt tijdens een behandeling. Anticiperen op de beweging van de tumor is noodzakelijk aangezien er steeds een zekere tijdsvertraging zal zijn tussen de tumoridentificatie en het herpositioneren van de straal. Deze vertraging heeft een grootteorde van tienden van een seconde en is te wijten aan de beeldverwerking en de beweging van de MLC. Door de onregelmatigheid van de ademhalingscyclus is het moeilijk om een nauwkeurige voorspelling te maken van de tumorpositie binnen meer dan 0,5 s, het is dan ook aangeraden dat de vertraging onder de 0,5 s blijft [10].

Real time tumor tracking met de Vero4DRT

Zoals reeds vermeld kan met de Vero4DRT dynamische trackingradiotherapie worden uitgevoerd, gebruik makend van de twee paren kv-beeldvormingssysteem en het cardanische mechanisme uit Figuur 4. Deze cardanische ophanging is bevestigd aan een ringvormige gantry en kan continu van oriëntatie veranderen om een bewegende tumor te volgen in het bereik van 4 cm rondom het isocenter.

De bestraling bij dynamische trackingradiotherapie gebeurt op de Vero4DRT volgens volgende procedure, eveneens geïllustreerd in Figuur 6. Stap 1 en 2 worden vlak voor de behandeling uitgevoerd, terwijl stap 3 tot 5 tijdens de behandeling plaatsvinden [17].

1. Continue en simultane detectie van infraroodmerkers, geplaatst op de borst van de patiënt en het 3D bewegingsmodel van de tumor;
2. Het maken van een correlatiemodel (4D) tussen de gedetecteerde ademhalingsignalen en de positie van de bewegende tumor;
3. Schatten van een real-time tumorpositie, gebaseerd op dit correlatiemodel;
4. Het voorbereiden van de x-stralen bundel die de real-time positie van de tumor volgt, gebruik makend van het cardanische mechanisme;
5. Continue levering van de voorgeschreven dosis, terwijl de straal de bewegende tumor volgt.



Figuur 6: schematische weergave van de procedure voor dynamische trackingradiotherapie [17]

Deze techniek is dus gebaseerd op het feit dat de beweging van de tumor sterk gecorreleerd is met de verticale ademhalingsbeweging van de borst. Het 3D bewegingsmodel van een longtumor kan worden verkregen door detectie van enkele sferische gouden markers van $\pm 1,5$ mm diameter die vooraf in de bronchiën nabij de tumor werden ingebracht. Deze interne markers worden automatisch gedetecteerd en fungeren als surrogaat van de tumor, zodat eenvoudig zijn bewegingsmodel kan worden opgesteld [17].

Van markerbased naar markerless tumor tracking

Markerbased tumor tracking is een goed werkende techniek voor longtumoren die de exacte tumorbeweging kan weergeven, maar vergt uiteraard een invasieve behandeling om de interne marker te plaatsen in de patiënt, met veel risico's tijdens de implantatie tot gevolg (risico op pneumothorax = 30%). Door de risico's van deze geavanceerde techniek is deze behandelingsmethode dus toch niet altijd ideaal. Een alternatief is markerless tumor tracking. Deze techniek werkt analoog, met als enige verschil dat hierbij de tumor wordt gevolgd zonder dat een merker als surrogaat aanwezig moet zijn [2].

2 Materialen en methoden

Het doel van dit onderzoek bestaat eruit de techniek van markerless tumor tracking te analyseren en eventueel te optimaliseren. Om dit te realiseren kan deze masterproef worden opgedeeld in twee grote delen. Twee zaken zijn namelijk van groot belang bij markerless tumor tracking. Enerzijds is het in beeld brengen en volgen van de tumor een belangrijk aspect en anderzijds is eveneens de constructie van het model noodzakelijk. De huidige accuraatheid van dit eerste aspect omtrent het volgen van de tumor wordt achterhaald door het uitvoeren van een haalbaarheidsstudie. De constructie van het model zal worden bestudeerd door het uitvoeren van een fantoomstudie. Nadat deze twee aspecten zijn voltooid, zal nog een derde deel worden onderzocht, namelijk analyse van gegevens van reeds behandelde patiënten met behulp van markerless tumor tracking.

1.2 Haalbaarheidsstudie

Niet alle patiënten komen in aanmerking voor een markerless behandeling, aangezien niet elke tumor steeds gedurende de hele ademhalingscyclus gedetecteerd kan worden. Het doel van deze haalbaarheidsstudie is dan ook nagaan welke patiënten al dan niet in aanmerking komen en waarom, dus hoe het komt dat een bepaalde groep al dan niet voldoet. Deze haalbaarheidsstudie kan op zijn beurt worden opgedeeld in twee delen. Zo zal enerzijds een analyse op basis van simulaties worden uitgevoerd en anderzijds een analyse met behulp van reeds bestaande markerbased- beelden.

1.2.1 Analyse op basis van simulaties

Het eerste deel van de haalbaarheidsstudie bestaat uit het analyseren van simulaties. Zo wordt er bij patiënten voordat ze worden behandeld steeds vooraf een simulatie uitgevoerd, waaruit kan worden afgeleid of de tumor gedurende de hele ademhalingscyclus gevolgd zou worden. Hiertoe worden data van 13 verschillende patiënten gebruikt.

Om een analyse te maken van de haalbaarheid en dus mogelijke gebreken in de voorspelling van de tumorlocatie te achterhalen, wordt voor iedere patiënt zowel de voorspelde, alsook de gedetecteerde tumorpositie uitgezet in functie van de tijd. Dit voor zowel de x-, y-, als z-richting, welke respectievelijk de laterale, longitudinale en verticale richting voorstellen. Deze twee curven worden vervolgens geanalyseerd op basis van overeenkomst tussen beiden.

Anderzijds is eveneens de ademhalingscyclus een belangrijk gegeven. Hiertoe worden ± 4 infraroodmerkers geplaatst op het abdomen van de patiënt, welke worden weergegeven in Figuur 7. Vervolgens wordt de beweging van deze merkers gedetecteerd, waarna aan de hand van deze gedetecteerde coördinaten de ademhalingscyclus gereconstrueerd kan worden. Dit door een gemiddelde van de 4 coördinatenposities uit te zetten in functie van de tijd. Met behulp van deze curve kunnen achteraf beter conclusies getrokken worden betreffende de overeenkomstigheid op elk moment van de ademhalingscyclus. Zo wordt namelijk getracht een verband te vinden tussen de locatie van afwijking tussen beiden en de ademhalingsfase waarin de patiënt zich op dat moment bevindt. Met name of de afwijking telkens aanwezig is tijdens inademing/ uitademing/...



Figuur 7: voorbeeld infraroodmerkers [23]

Om de huidige accuraatheid van markerless tumor tracking te kunnen beoordelen, wordt eveneens een overzicht gemaakt van de volgnauwkeurigheid van iedere simulatie. Zo wordt een gemiddelde afwijking in tumordetectie van meer dan 3 mm geclassificeerd als een slechte volgnauwkeurigheid. Een verschil tussen gedetecteerde en voorspelde waarde tussen 1 mm en 3 mm wordt beschouwd als een goede nauwkeurigheid en tot slot wordt een gemiddeld verschil van minder dan 1 mm beschouwd als een zeer goede overeenkomst.

Dit overzicht wordt zowel per simulatie, als per patiënt gemaakt. Het is namelijk zo dat bij één patiënt meerdere simulatie worden uitgevoerd. In principe verhoogt dit de statistiek, doordat zo meerdere simulaties voorhanden zijn. Anderzijds wordt hierbij echter meerdere malen dezelfde tumor gevolgd, vandaar dat eveneens een overzicht per patiënt wordt weergegeven.

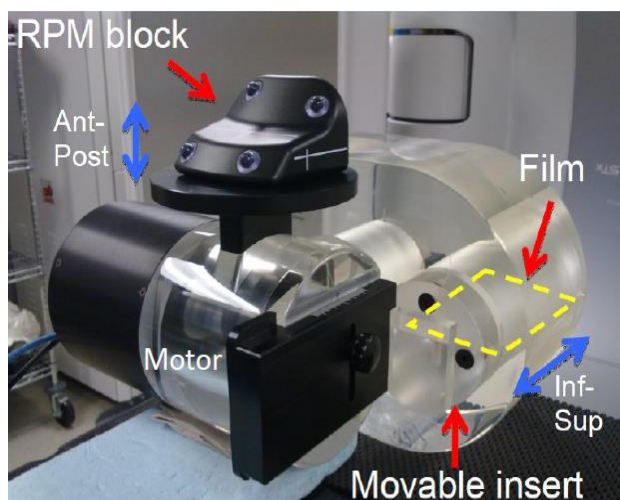
1.2.2 Analyse op basis van markerbased beelden

Het tweede onderdeel van deze haalbaarheidsstudie bestaat uit het analyseren van beelden die zijn verzameld tijdens markerbased behandelingen. Zo zijn er röntgenbeelden voorhanden van 8 verschillende patiënten die een markerbased behandeling hebben gekregen, waarop het markerless-correlatiemodel getest kan worden. Het voordeel is dat deze patiënten werden bestraald met een ingeplante marker in hun tumor, waardoor de exacte locatie van het letsel gekend is.

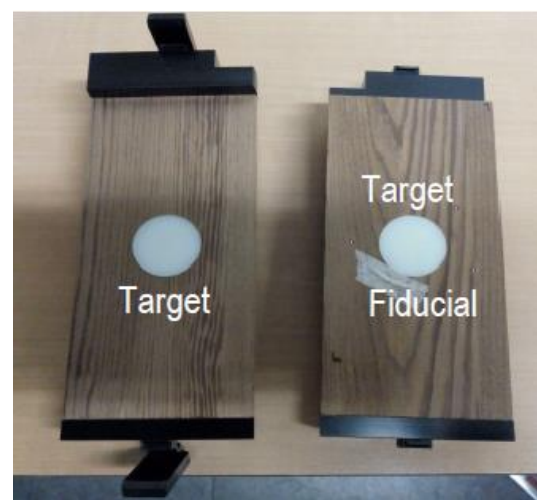
Zowel de gedetecteerde markerbased tumorlocaties met het plaatje als surrogaat van de tumor, alsook en de voorspelde tumorlocaties aan de hand van de markerless instellingen worden uitgezet. Vervolgens worden gelijkaardige grafieken bekomen als in deel 1 van deze haalbaarheidsstudie. Het verschil is echter dat hier een vergelijking gemaakt wordt tussen het verloop van instellingen met en zonder marker. Dezelfde regels gelden omtrent de nauwkeurigheid: een afwijking van 3 mm is te veel en wordt beschouwd als gefaald, een verschil tussen 1 mm en 3 mm wordt beschouwd als goed en een afwijking die kleiner is dan 1 mm is zeer goed.

2.2 Fantomstudie

De studie omtrent de constructie van het model wordt uitgevoerd met behulp van een fantoom. Het in beeld brengen en de volgnauwkeurigheid van de tumor is hierbij uiteraard perfect, aangezien gebruik wordt gemaakt van een zuiver fantoom. Doordat deze eerste factor foutloos is, kan de tweede factor, met name de constructie van het model, beter worden onderzocht. Het dynamisch fantoom dat hiervoor wordt gebruikt is het *QUASAR Programmable Respiratory Motion Phantom*, aanwezig in het UZ Brussel. Dit wordt weergegeven in Figuur 8 en is voorzien van een cilindrisch inzetstuk dat de ademhalingsbeweging simuleert. Binnenin dit cilindrisch inzetstuk is dichtbij het doelwit een IBA-visicoilmarker bevestigd, zoals dit eveneens bij de patiënt wordt ingebracht voor een markerbased behandeling. Dit wordt weergegeven in Figuur 9. Met behulp van een pc kan via de Quasar software worden gecommuniceerd met het fantoom, waardoor de ademhaling van iedere patiënt, of eender welke gewenste sinus naar het fantoom kan worden gestuurd. Vervolgens zal exact deze ademhalingsbeweging worden uitgevoerd. Meer informatie over de werking van dit fantoom kan worden teruggevonden in de gebruikershandleiding: [24].



Figuur 8: Quasar Programmable Respiratory Motion Phantom



Figuur 9: verduidelijking cilindrisch inzetstuk met IBA-visicoilmarker

De fantoomstudie heeft een tweeledig doel en kan dus worden opgedeeld in twee delen, voorafgegaan door een bepaling van de ideaal te gebruiken beeldinstellingen. Vooraf worden namelijk de parameters betreffende de beeldkwaliteit geoptimaliseerd om een zo ideaal mogelijke visualisatie van de tumor te bekomen. Standaardwaarden met betrekking tot de beeldinstellingen zijn 120 kV, 160 mA en 10 ms. Door deze waarden te variëren, met name spanning en stroom te verhogen of verlagen, wordt getracht een betere beeldkwaliteit te bekomen voor visualisatie van longtumoren. Vervolgens wordt een vergelijking van tumordetectie gemaakt tussen markerless en markerbased instellingen en tot slot wordt eveneens de dosisafgifte vergeleken tussen een statische bestraling als referentie en een markerbased en markerless behandeling.

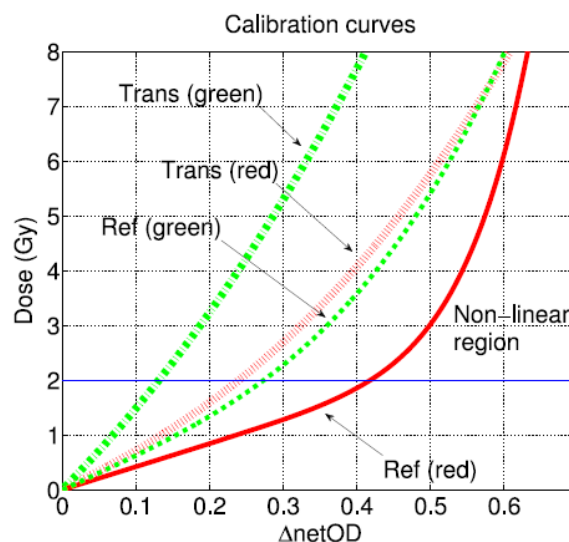
2.2.1 Vergelijking detectie markerbased – markerless

Het eerste deel van de fantoomstudie bestaat uit het vergelijken van tumordetectie op basis van markerless en markerbased instellingen. Deze vergelijking wordt uitgevoerd voor verschillende ademhalingspatronen, met name een typisch snelle, een typisch trage en een onregelmatige ademhaling. Opnieuw wordt dit ademhalingspatroon gedetecteerd met behulp van een viertal infraroodmerkers die worden bevestigd op het fantoom. Vervolgens kan gestart worden met de analyse, deze gebeurt analoog aan de vergelijkingen die werden uitgevoerd tijdens de haalbaarheidsstudie. De voorspelde en de gedetecteerde tumorposities worden dus telkens uitgezet in functie van de tijd voor zowel de markerbased, alsook de markerless instellingen. Ook hier geldt dat een afwijking groter dan 3 mm beschouwd wordt als een slechte detectie, een verschil tussen 1 mm en 3 mm wijst op een goede nauwkeurigheid en een afwijking kleiner dan 1 mm betekent een zeer goede detectie. Deze waarden worden vergeleken voor beide instellingen.

2.2.2 Vergelijking dosisafgifte markerbased – markerless

Tot slot wordt met behulp van dit Quasar-fantoom eveneens de dosisafgifte vergeleken tussen een statische referentie en een markerless en markerbased behandeling. Hiertoe worden tijdens de bestraling films in het fantoom geplaatst die na bestraling met behulp van filmdosimetrie worden uitgelezen, om na te gaan hoeveel dosis effectief werd afgegeven.

De films die hiervoor worden gebruikt zijn *Gafchromic EBT3*-films (International Specialty Products, Wayne, NJ), welke zijn gemaakt door het symmetrisch lamineren van een actieve laag met een dikte van 30 μm tussen twee polyesterlagen van 125 μm . De reden dat gebruik wordt gemaakt van groene films in plaats van rode, wordt geïllustreerd in Figuur 10. Deze figuur geeft de kalibratiecurve weer voor de transmissie en reflectie van rode en groene kanalen. Hieruit kan worden afgeleid dat vanaf een dosis van 2 Gy de rode reflectie kalibratiecurve niet meer lineair verloopt. Dit is vooral te wijten aan saturatie-effecten en zal onvermijdelijk tot vermindering van de nauwkeurigheid en grote onzekerheden leiden. Vandaar dat gebruik wordt gemaakt van de groene films, welke boven 2 Gy zowel voor de transmissie, als voor de reflectie nog steeds een relatief lineair verband vertonen [25].

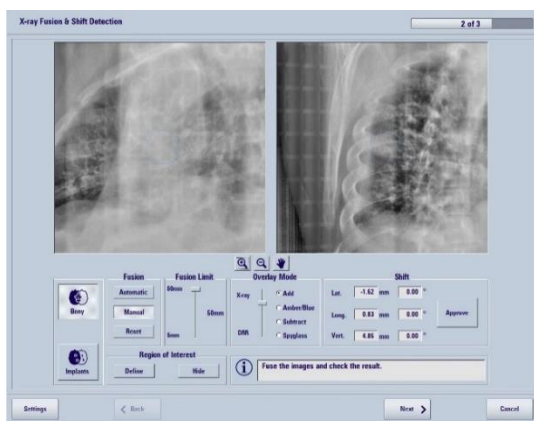


Figuur 10: weergave transmissie- en reflectie-kalibratiecurves voor groene en rode kanalen [25]

Het fantoom wordt bestraald met een *GE Revolution CT-scanner* en een bestralingsplan werd ontworpen (iPlan, Brainlab, Duitsland) om het doelwit te bestralen in vier fracties met een voorgeschreven dosis van 48 Gy op de 80% isodose. Het cilindrische inzetstuk dat de ademhalingsbeweging nabootst wordt verplaatst met behulp van drie verschillende golfvormen, om de drie verschillende ademhalingspatronen (typisch langzaam, typisch snel en onregelmatig) te simuleren. Het plan wordt zeven keer uitgevoerd: eenmaal voor de statische levering die gebruikt wordt als referentie voor vergelijking, driemaal voor de markerless levering en driemaal voor de markerbased levering.

Voor elke levering wordt het fantoom geprepositioneerd met behulp van de infraroodmerkers, vervolgens kan de behandeling gestart worden. De procedure voor het markerbased en markerless bestralen is weergegeven in Figuur 11 tot Figuur 14 en verloopt als volgt.

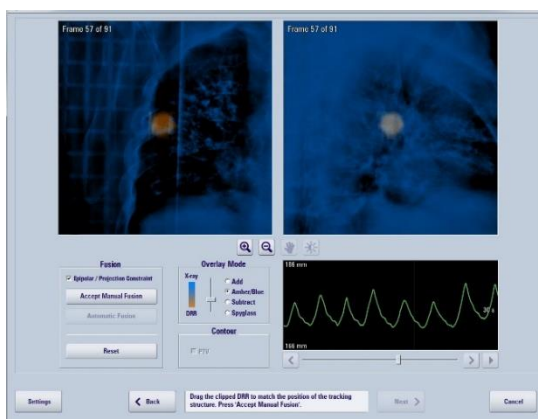
Ten eerste wordt een CBCT verworven, gevolgd door een fusie op de marker of de tumor, respectievelijk voor een markerbased of markerless bestraling. Tijdens deze fusie wordt de CBCT vergeleken met de ingeladen CT, waarop de planning werd uitgevoerd. Wanneer met behulp van de automatische fusie deze twee beelden niet goed overeenkomen wordt gekozen voor een manuele fusie, waardoor de ingeladen CT en de CBCT manueel kunnen worden verschoven en op elkaar kunnen worden geplaatst. Deze stappen worden gevisualiseerd in Figuur 11 tot Figuur 13. Vervolgens wordt het 4D-correlatiemodel gegenereerd, zoals weergegeven in Figuur 14. Hierna kan de behandeling worden uitgevoerd.



Figuur 11: voorstelling bestralingsprocedure - 1



Figuur 12: voorstelling bestralingsprocedure - 2



Figuur 13: voorstelling bestralingsprocedure - 3



Figuur 14: voorstelling bestralingsprocedure - 4

Om de films vervolgens te kunnen uitlezen is ten eerste een kalibratiecurve noodzakelijk. Om deze te verkrijgen worden filmmonsters van $6 \times 5 \text{ cm}^2$ bestraald onder referentieomstandigheden (SSD = 1000 mm, d = 100 mm) met een $100 \times 100 \text{ mm}^2$ 6 MV-fotonveld, binnenin een *Solid WaterTM RMI*® (model 457) fantoom met dosis tot 25 Gy. De films worden gescand vóór en 36 uur na de belichting met een scanresolutie van 150 dpi op een kleurdiepte van 16 bit per kleurkanaal (RGB). Dit gebeurt met behulp van een *Epson 10000XL flatbed* scanner, uitgerust met het softwarepakket *EpsonScan* (Seiko Epson Corporation, Japan), zonder extra filters. Deze verkregen afbeeldingen worden vervolgens geïmporteerd in twee softwareprogramma's, met name de FILM QA Pro Software en MATLAB r2010a (MathWorks, Natick, MA). De FILM QA-software wordt gebruikt om de dosisverdeling van de geleverde tracking te vergelijken met de statische. MATLAB werd gebruikt om de absolute dosis die op de films werd gemeten te vergelijken. Hiertoe wordt het groene kanaal weg gefilterd, een Wiener filter toegepast op elk beeld en een matrix opgebouwd, gedefinieerd als de pixel-tot-pixel verhouding tussen de achtergrond en de bestraalde film. De toegediende dosis voor elk dosisniveau is vastgesteld binnen een ROI van $0,5 \times 0,5 \text{ mm}^2$ en de kalibratiecurve is opgebouwd zoals beschreven in het protocol van [25] en [26].

2.3 Eerste behandelde patiënten

Het derde deel van deze studie bestaat uit het analyseren van gegevens van reeds behandelde patiënten met markerless tumor tracking. Zo werden in het UZB reeds drie markerless behandelingen uitgevoerd bij patiënten die hiervoor in aanmerking kwamen. De behandelingsprocedure voor deze drie patiënten was identiek. Zo werden ze elk bestraald met een voorgeschreven dosis van 48 Gy, in vier fracties van 12 Gy op 80% isodosis en een maximale dosis in het GTV van $\pm 64 \text{ Gy}$.

De resultaten worden voor elk van deze patiënten geanalyseerd door wederom een vergelijking te maken tussen tumordetectie en het vooropgestelde model voor de simulatie van de patiënten en voor de fractie dat ze daadwerkelijk werden bestraald. Deze vergelijking betreffende de tumorpositie gebeurt wederom voor zowel de laterale, de longitudinale, alsook de verticale richting.

3 Resultaten en discussie

3.1 Haalbaarheidsstudie

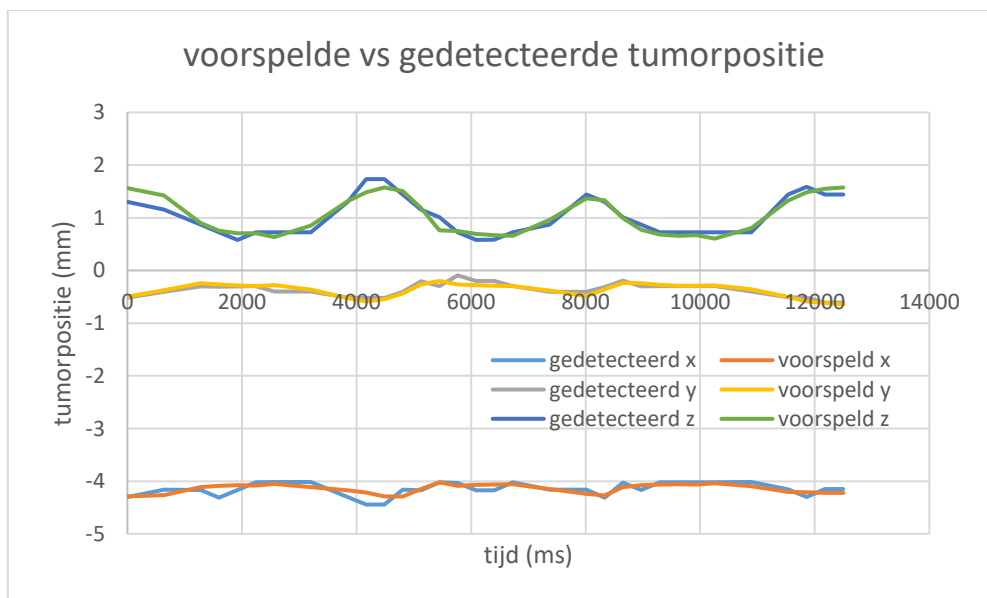
3.1.1 Analyse op basis van simulaties

Voor elk van de 13 verschillende patiënten werd zowel de voorspelde, alsook de gedetecteerde tumorpositie uitgezet in functie van de tijd. Deze twee curves worden nu vergeleken op basis van hun overeenkomst. Anderzijds is eveneens de ademhalingscyclus voor iedere patiënt uitgezet met behulp van de bekomen ir-merkercoördinaten, waardoor betere conclusies getrokken kunnen worden betreffende de locatie van afwijking en de ademhalingsfase.

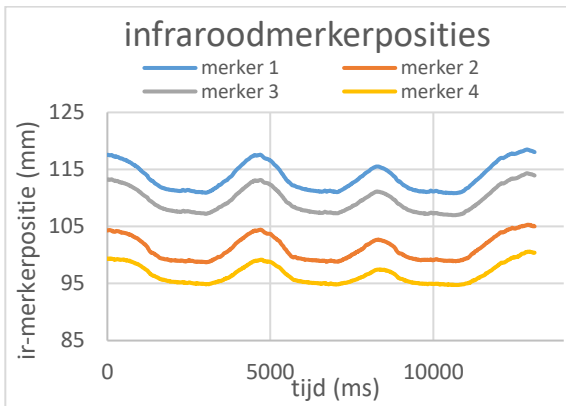
Ter illustratie wordt hier enkel een voorbeeld van een goede en een slechte overeenkomst weergegeven. Wel wordt eveneens een overzicht gegeven van het aantal tumoren dat al dan niet goed wordt gedetecteerd gedurende de gehele ademhalingscyclus, zodat een beeld kan worden gevormd van de huidige accuraatheid van markerless tumor tracking.

Voorbeeld goede overeenkomst

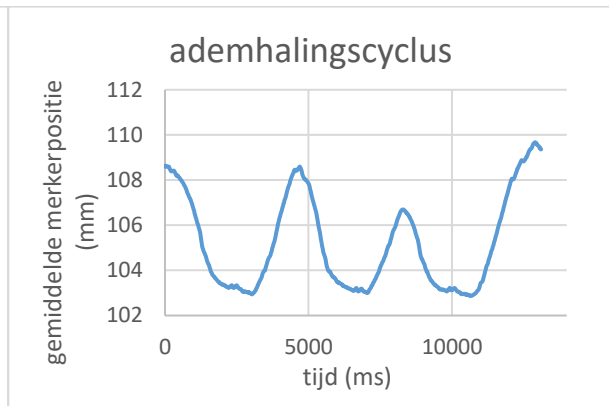
Figuur 15 geeft de voorspelde en de gedetecteerde tumorposities weer in functie van de tijd voor de x-, y- en z-coördinaat, welke respectievelijk de laterale, longitudinale en verticale richting voorstellen. Figuur 16 illustreert de 4 infraroodmerkerposities in functie van de tijd. Uiteraard geven de vier verschillende merkers een gelijkaardig resultaat, aangezien deze simultaan meebewegen met de borst van de patiënt. Een gemiddelde van deze merkerposities wordt weergegeven in Figuur 17, welke kan worden beschouwd als de ademhalingscyclus van de betreffende patiënt.



Figuur 15: voorbeeld van een goede overeenkomst tussen de voorspelde en gedetecteerde tumorposities



Figuur 16: verloop ir-merkerposities 1-4

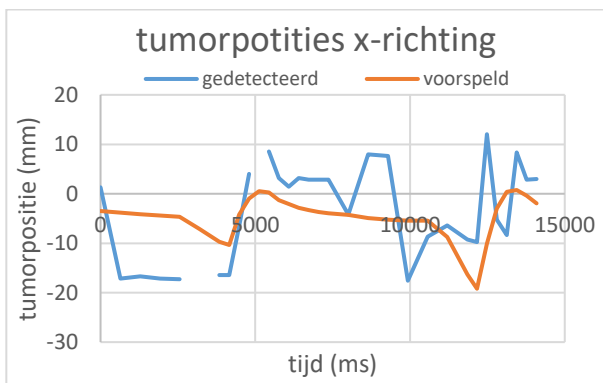


Figuur 17: ademhalingscyclus op basis van gemiddelde positie infraroodmerkers

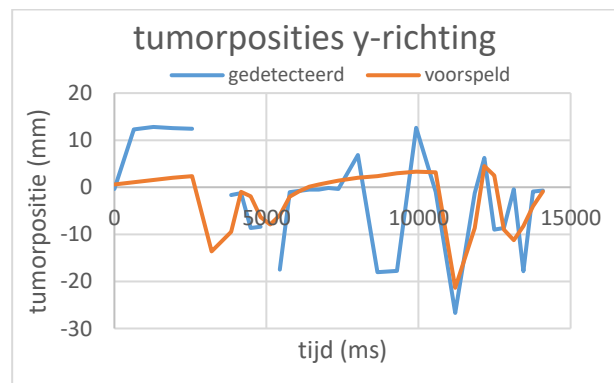
Uit Figuur 15 blijkt dat de gedetecteerde en de voorspelde waarden voor de tumorposities gedurende de hele ademhalingscyclus zeer goed overeenkomen voor zowel de laterale, longitudinale als de verticale richting. De lichte afwijkingen die soms toch aanwezig zijn, zijn verwaarloosbaar klein. Zo is bijvoorbeeld in de verticale richting tijdens de eerste 1000 ms een verschil te zien tussen de voorspelde en de gedetecteerde tumorpositie. Dit verschil bedraagt echter $\pm 0,27$ mm, wat zich ruim onder de grens van 3 mm bevindt. De gemiddelde afwijking in de x-richting bedraagt 0,08 mm, voor de y-richting is dit 0,04 mm en in de z-richting 0,10 mm. Gemiddelde wijkt voor deze simulatie de voorspelde positie dus 0,07 mm af van de gedetecteerde tumorpositie. Dit verschil is kleiner dan 1 mm, waardoor de simulatie kan beschouwd worden als een zeer goede overeenkomst.

Voorbeeld slechte overeenkomst

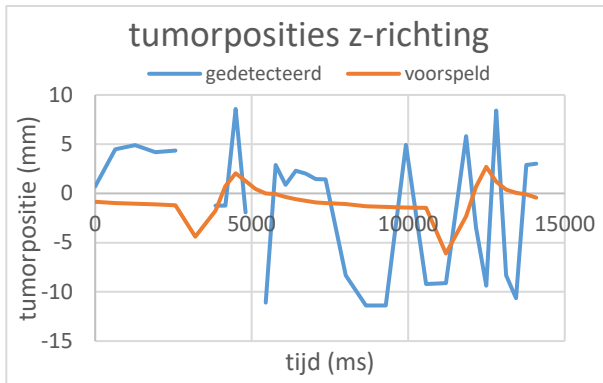
Figuur 18 tot Figuur 20 geven eveneens de gedetecteerde en voorspelde tumorposities weer in functie van de tijd, voor de x-, y- en z-richting. Figuur 21 is wederom een weergave van de ademhalingscyclus van de betreffende patiënt, bekomen door het gemiddelde van de verschillende infraroodmerkerposities uit te zetten in functie van de tijd.



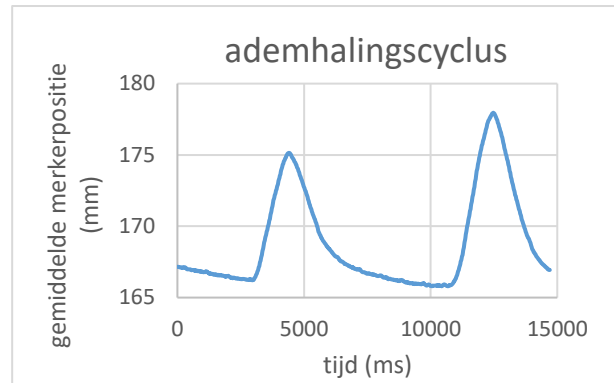
Figuur 18: slecht voorbeeld van gedetecteerde vs voorspelde tumorposities in de x-richting



Figuur 19: slecht voorbeeld van gedetecteerde vs voorspelde tumorposities in de y-richting



Figuur 20: slecht voorbeeld van gedetecteerde vs voorspelde tumorposities in de z-richting



Figuur 21: ademhalingscyclus op basis van gemiddelde positie infraroodmerkers

Uit bovenstaande figuren: Figuur 18 tot Figuur 20 blijkt dat de gedetecteerde en voorspelde tumorposities zeer slecht overeenkomen, hun gemiddelde afwijking in de laterale richting bedraagt 7,33 mm, longitudinaal is dit 6,54 mm en voor de verticale richting bedraagt deze 5,26 mm. Gemiddeld genomen wijkt voor deze simulatie de tumorpositie dus 6,38 mm af van de gedetecteerde positie, wat ruim boven de grens van 3 mm ligt.

Ook zijn zowel in Figuur 18, Figuur 19, als in Figuur 20 gaten te zien in de blauwe curve van de gedetecteerde tumorposities. Dit betekent dat in de drie verschillende bewegingsrichtingen de tumor niet kon worden gedetecteerd gedurende de hele ademhalingscyclus. Zo blijkt dat het letsel tussen 2,56 s en 3,84 s niet werd gedetecteerd in de drie bewegingsrichtingen, alsook tussen 4,80 s en 5,44 s voor de laterale en longitudinale richting. Deze tijdspanne komt overeen met de eerste inademing van de patiënt, weergegeven in Figuur 21. Tijdens de tweede inademing van de patiënt wordt de tumor echter wel gedetecteerd, al dan niet op dezelfde locatie als de voorspelde tumorpositie.

Dit is een duidelijk voorbeeld van een slechte simulatie. De betreffende patiënt zal dus niet in aanmerking komen voor een markerless behandeling.

Overzicht huidige accuraatheid

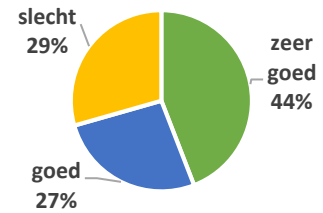
Om de huidige accuraatheid van markerless tumor tracking te bestuderen zijn meerdere data nodig. Zo werden tijdens deze studie simulatiegegevens van 13 verschillende patiënten gebruikt met een totaal van 34 verschillende simulaties. Het is namelijk zo dat soms meerder simulaties per patiënt werden uitgevoerd. Na analoge verwerking van deze data werden volgende resultaten bekomen betreffende de accuraatheid van de volgnauwkeurigheid, respectievelijk per simulatie en per patiënt.

- Per simulatie

Tabel 2 en Figuur 22 visualiseren de huidige accuraatheid betreffende een goede overeenkomst van gedetecteerde en voorspelde tumorposities. Uit dit overzicht blijkt dat 29% van de simulaties slecht was, 27% verkreeg een goede overeenkomst en voor de overige 44% werd een zeer goede overeenkomst bekomen. Over het algemeen wordt voor 71% van de uitgevoerde simulaties dus een goed resultaat bekomen.

Tabel 2: overzicht detectienauwkeurigheid per simulatie

	Aantal	Percentage
Zeer goed (gemiddeld verschil < 1mm)	15	44,12 %
Goed (gemiddeld verschil 1mm-3mm)	9	26,47 %
Slecht (gemiddeld verschil > 3mm)	10	29,41 %



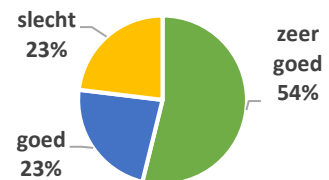
Figuur 22: overzicht detectienauwkeurigheid per simulatie

- Per patiënt

Wanneer hetzelfde overzicht wordt gemaakt per patiënt in plaats van per simulatie, worden Tabel 3 en Figuur 23 bekomen. Hieruit blijkt dat van een totaal van 13 patiënten, voor 54% de simulatie als zeer goed beschouwd kan worden. Bovendien wordt voor nog eens 23% van de patiënten een goede volgnauwkeurigheid bekomen en slechts in 23% van de gevallen wordt een slechte detectienauwkeurigheid vastgesteld.

Tabel 3: overzicht detectienauwkeurigheid per patiënt

	Aantal	Percentage
Zeer goed (gemiddeld verschil < 1mm)	7	53,85 %
Goed gemiddeld verschil 1mm-(3mm)	3	23,08 %
Slecht (gemiddeld verschil > 3mm)	3	23,08 %



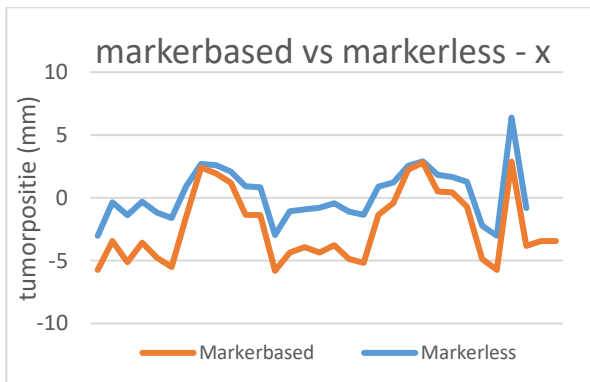
Figuur 23: overzicht detectienauwkeurigheid per patiënt

Uit deze resultaten kan worden afgeleid dat de huidige accuraatheid op basis van simulaties betreffende markerless tumor tracking goed is. Voor een overgrote meerderheid van 71% en 77% van respectievelijk de geanalyseerde simulaties en patiënten wordt een goede overeenkomst bekomen.

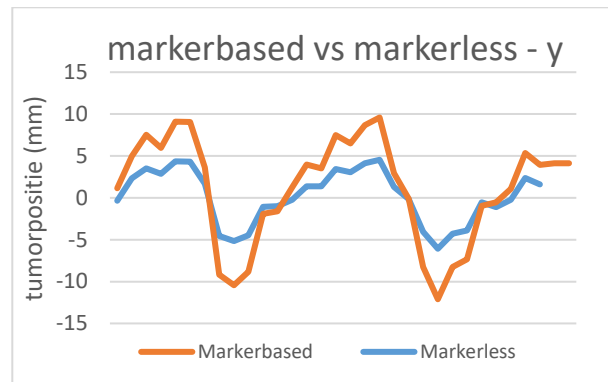
3.1.2 Analyse op basis van markerbased beelden

De reeds bestaande röntgenbeelden van 8 verschillende patiënten die een markerbased behandeling kregen worden hier geanalyseerd. Zowel de gedetecteerde markerbased tumorlocaties met het plaatje als surrogaat van de tumor, alsook en de voorspelde tumorlocaties aan de hand van de markerbased instellingen worden uitgezet.

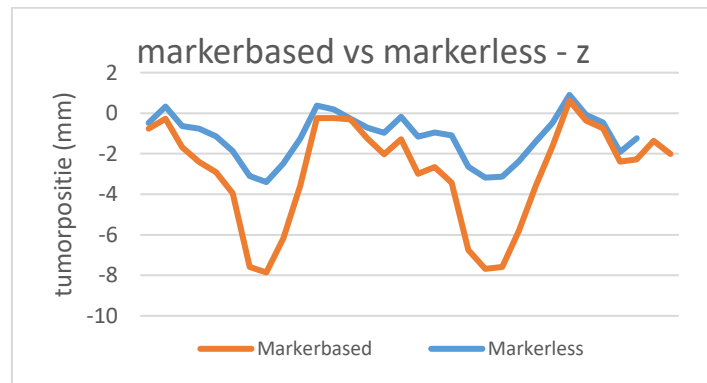
Ter illustratie wordt in Figuur 24 tot Figuur 26 slechts een vergelijking uitgezet van één patiënt, in de drie verschillende bewegingsrichtingen. De resultaten van de overige 7 patiënten werden eveneens uitgezet in functie van de tijd en worden weergegeven in Annex A: Haalbaarheidsstudie in bijlage. Wel wordt in Tabel 4 een overzicht van de afwijkingen van de 7 andere patiënten weergegeven.



Figuur 24: vergelijking markerbased vs markerless tumordetectie: x-richting



Figuur 25: vergelijking markerbased vs markerless tumordetectie: y-richting



Figuur 26: vergelijking markerbased vs markerless tumordetectie: z-richting

Uit Figuur 24, Figuur 25 en Figuur 26 kan worden afgeleid dat de tumorposities die werden bekomen via markerbased en markerless instellingen voor deze patiënt vrijwel goed overeenkomen. De gemiddelde afwijking in de x-, y- en z-richting bedraagt respectievelijk 2,70 mm, 0,56 mm en 0,78 mm. Globaal genomen bedraagt het gemiddeld tumordetectieverschil voor deze patiënt dus 1,35 mm, wat zich ruim onder de grens van 3 mm bevindt.

Tabel 4 geeft een overzicht weer van de afwijkingen voor respectievelijk de x-, y- en z-richting, voor de 8 verschillende patiënten. Het verloop van de tumordetectie van patiënt 1 is weergegeven in bovenstaande figuren: Figuur 24 tot Figuur 26. Uit deze tabel kan worden afgeleid dat over het algemeen de markerbased en markerless tumorposities goed overeenkomen. Er is eveneens geen significant verschil tussen de afwijkingen in de laterale, longitudinale en verticale richting, deze bedragen gemiddeld respectievelijk 2,24 mm, 2,23 mm en 1,78 mm. De globale gemiddelde afwijking bedraagt 2,08 mm, hoewel vooral patiënt 8 bijdraagt tot deze waarde. Wanneer patiënt 8 (rood gekleurd in de tabel) als *outlier* wordt beschouwd en dus niet in rekening wordt gebracht, wordt voor de overige 7 patiënten een gemiddelde afwijking van 1,52 mm bekomen.

Tabel 4: overzicht tumorpositieverschil markerless vs markerbased voor 8 verschillende patiënten

Patiënt	dx (mm)	dy (mm)	dz (mm)	Gemiddelde afwijking (mm)
1	2,70	0,56	0,78	1,35
2	1,13	2,37	5,36	2,95
3	1,38	1,62	0,49	1,16
4	2,17	1,37	1,69	1,74
5	1,95	1,18	0,24	1,12
6	2,16	2,23	0,52	1,63
7	1,12	0,48	0,47	0,69
8	5,30	8,06	4,70	6,02
Gemiddeld	2,24	2,23	1,78	2,08

Hieruit kan geconcludeerd worden dat de huidige accuraatheid van markerless tumor tracking op basis van reeds bestaande markerbased beelden ook zeer goed is. Voor 7 van de 8 bestudeerde patiënten wordt namelijk een goede nauwkeurigheid bekomen.

3.2 Fantoomstudie

Voordat de fantoomstudie is uitgevoerd, werd getracht de verschillende parameters betreffende de beeldkwaliteit te optimaliseren doormiddel van trial-en-error. Standaardwaarden omtrent de beeldinstellingen zijn 120 kV, 160 mA en 10 ms. Door te variëren in deze waarden, met name verhoging en/of verlaging van spanning en stroom, blijkt uiteindelijk dat verandering van deze parameters naar 100 kV, 100 mA en 10 ms de meest ideale instellingen geven voor visualisatie van een longtumor. Hiermee wordt dan ook verder gewerkt tijdens de gehele fantoomstudie.

3.2.1 Vergelijking detectie markerbased – markerless

Het onderzoek omtrent de vergelijking van tumordetectie tussen markerbased en markerless instellingen is uitgevoerd voor drie verschillende ademhalingspatronen op het fantoom: een typisch snelle, typisch trage en onregelmatige ademhaling. Deze ademhalingscyclus wordt telkens eveneens uitgezet in functie van de tijd. Alle bekomen grafieken hieromtrent zijn toegevoegd in bijlage: Annex B: Fantoomstudie.

Tabel 5 geeft een overzicht weer van de resultaten van de bekomen gemiddelde afwijking per ademhalingsstype, per instelling en per bewegingsrichting. Tabel 6 vat vervolgens de belangrijkste gegevens van Tabel 5 nog eens samen, met name het absolute gemiddelde van de markerbased en markerless instellingen, ongeacht het ademhalingsstype en de bewegingsrichting.

Tabel 5: overzicht afwijking tumordetectie voor verschillende ademhalingspatronen: markerbased vs. markerless instellingen

Ademhaling	Instellingen	dx (mm)	dy (mm)	dz (mm)	Gemiddelde afwijking (mm)
Snel	Markerbased	0,293	0,502	0,046	0,280
	Markerless	0,220	0,782	0,227	0,393
Traag	Markerbased	0,014	0,274	0,045	0,111
	Markerless	0,078	0,897	0,077	0,351
Onregelmatig	Markerbased	0,037	0,301	0,052	0,130
	Markerless	0,185	0,413	0,345	0,306

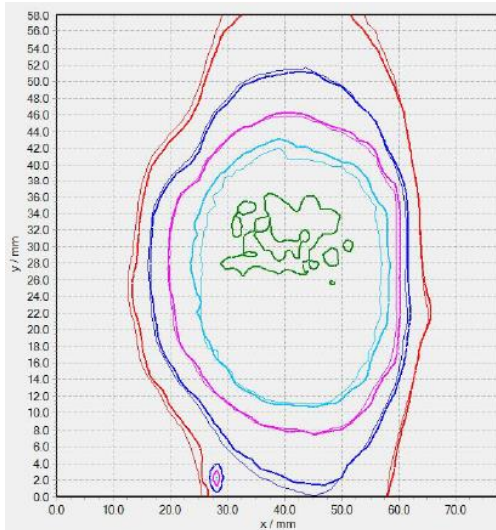
Tabel 6: overzicht gemiddelde afwijking tumorposities – ongeacht het ademhalingsstype en de bewegingsrichting

Instellingen	Gemiddelde afwijking - alle ademhalingstypes
Markerbased	0,174 mm
Markerless	0,350 mm

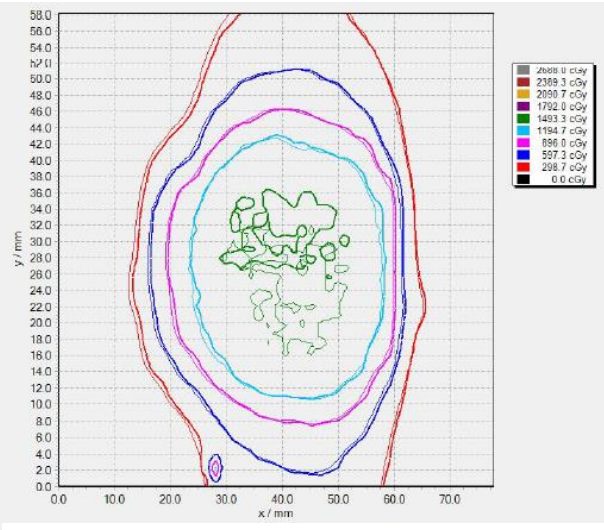
Uit deze overzichten van Tabel 5 en Tabel 6 kan worden afgeleid dat de gemiddelde afwijking tussen gedetecteerde en voorspelde tumorpositie via markerbased instellingen over het algemeen kleiner is dan deze via markerless instellingen. Zo wordt hiervoor gemiddeld een verschil van 0,174 mm bekomen, terwijl deze waarde voor markerless instellingen dubbel zo groot is, met name 0,350 mm. Deze laatste ligt echter wel nog steeds binnen de aanvaardbare grenzen voor een goede overeenkomst, waaruit besloten kan worden dat het verschil in tumordetectie tussen markerless en markerbased instellingen aanvaardbaar is.

3.2.2 Vergelijking dosis markerbased – markerless

Onderstaande figuren: Figuur 27 en Figuur 28 geven de isodoselijnen weer van respectievelijk een markerbased en markerless tumordetectie voor een typisch snelle ademhaling. Hieruit kan reeds worden afgeleid dat er nagenoeg geen verschil is tussen dosisaflevering met behulp van de markerbased en markerless aanpak.

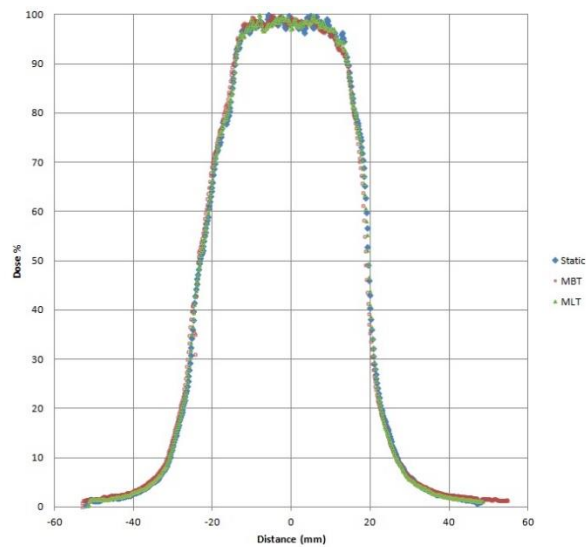


Figuur 27: weergave isodoselijnen van de markerbased tumordetectie voor een typisch snelle ademhaling



Figuur 28: weergave isodoselijnen van de markerless tumordetectie voor een typisch snelle ademhaling

Figuur 29 visualiseert vervolgens het dosisprofiel van zowel de statische referentie, alsook van de markerbased en markerless tracking van de onregelmatige ademhaling. Ook hieruit kan worden geconcludeerd dat de dosisafgiftes van een markerbased en een markerless behandeling zeer goed overeenkomen, aangezien de drie curves nagenoeg geen verschil vertonen.



Figuur 29: vergelijking MLT- en MBT- dosisprofiel met de statische referentie

Onderstaande Tabel 7 geeft tot slot een samenvatting weer van de resultaten die werden bekomen tijdens deze studie omtrent het vergelijken van de afgeleverde dosis via markerbased en markerless instellingen. Zo wordt voor de 3 verschillende ademhalingstypes het bekomen resultaat uit de filmdosimetrie weergegeven zowel voor markerbased tracking (MBT), als voor markerless tracking (MLT). Ook het statisch dosis centrum wordt weergegeven in de tabel, deze waarde geldt als referentiewaarde waarmee de andere waarden worden vergeleken.

Tabel 7: samenvattende tabel: vergelijking dosis via markerbased en markerless instellingen

Ademhaling	Tracking methode	Gamma 3%/ 3mm	Gamma 2%/ 2mm	Gamma 1%/ 1mm	Gamma 0,5%/ 0,5mm	Statisch dosis centrum (cGy)	Film dosis centrum (cGy)	Dosis-verschil centrum (%)
Typisch traag	MBT	99,90	99,88	99,04	77,76	1524,3	1520,6	-0,2
	MLT	99,91	99,91	99,81	82,37		1540,0	1,0
Typisch snel	MBT	99,91	99,90	99,15	76,09		1533,8	0,6
	MLT	99,91	99,91	99,79	84,47		1542,5	1,2
Onregelmatig	MBT	99,91	99,90	99,04	77,71		1557,5	2,2
	MLT	99,91	99,91	99,74	80,14		1533,3	0,6

Uit deze tabel kan eveneens worden afgeleid dat er nagenoeg geen verschil is tussen tracking via de markerbased instellingen en de markerless instellingen. Slechts vanaf gamma 0,5%/0,5 mm werd een verschil bekomen waarbij de markerless tracking steeds grotere waarden geeft dan de markerbased tracking.

3.3 Eerste behandelde patiënten

Tot dusver werden reeds drie patiënten behandeld met de markerless technologie. De behandeling voor deze drie patiënten was identiek, ze werden bestraald met een voorgeschreven dosis van 48 Gy in vier fracties: 4x12Gy, op 80% isodosis en een maximale dosis in het GTV van ± 64 Gy.

Onderstaande Tabel 8 geeft een overzicht weer van de bekomen resultaten voor elk van deze drie patiënten per fractie. Eveneens het GTV in de cranio-caudale richting wordt weergegeven voor iedere patiënt, alsook de tumorbeweging aan de hand van fluoroscopie en 4D-CT voor deze y-richting. De laatste kolommen van deze tabel geven tot slot het gemiddelde verschil tussen de gedetecteerde en de voorspelde tumorposities weer voor zowel de laterale (LAT), de longitudinale (CC = cranio-caudale), als de verticale (AP = anterior-posterior) richting, met bijhorende standaardafwijking.

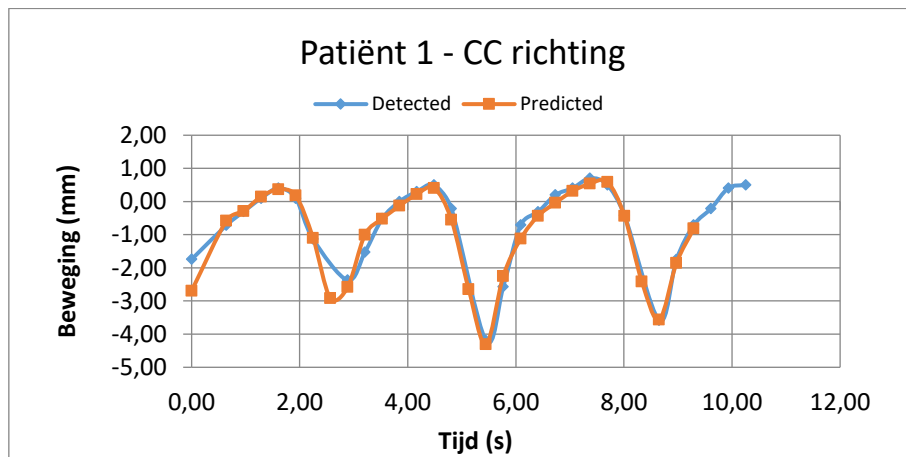
Tabel 8: overzicht resultaten reeds behandelde patiënten met de markerless techniek

Patiënt nr	Tumor-locatie	GTV (cc)	Simulatie/ fractie nr	Tumor- beweging fluoroscopie CC (mm)	Tumor- beweging 4D-CT CC (mm)	Gemiddelde verschil tussen gedetecteerde en voorspelde tumorposities		
						LAT (mm)	CC (mm)	AP (mm)
1	Linker long, onderste lob	5,86	Simulatie	4,89	4,6	0,09 \pm 0,21	-0,02 \pm 0,33	0,04 \pm 0,13
			Fractie 1	4,90		0,02 \pm 0,21	0,08 \pm 0,25	0,00 \pm 0,25
			Fractie 2	4,61		0,02 \pm 0,14	0,19 \pm 0,73	0,00 \pm 0,16
			Fractie 3	5,20		-0,03 \pm 0,02	0,00 \pm 0,48	-0,01 \pm 0,20
			Fractie 4	5,39		0,01 \pm 0,15	-0,06 \pm 1,17	0,00 \pm 0,19
2	Linker long, onderste lob	4,24	Simulatie	0,82	3,1	0,00 \pm 0,14	0,01 \pm 0,11	0,01 \pm 0,14
			Fractie 1	0,72		0,02 \pm 0,17	0,00 \pm 0,13	0,00 \pm 0,15
			Fractie 2	0,41		0,00 \pm 0,17	0,00 \pm 0,07	0,02 \pm 0,15
			Fractie 3	0,61		-0,03 \pm 0,25	0,01 \pm 0,08	-0,04 \pm 0,21
			Fractie 4	0,31		0,03 \pm 0,25	-0,01 \pm 0,08	0,01 \pm 0,15
3	Rechter long, bovenste lob	3,25	Fractie 1	4,52	5,2	0,11 \pm 0,67	0,04 \pm 0,65	0,19 \pm 1,73
			Fractie 2	4,66		0,17 \pm 1,18	0,02 \pm 0,49	0,16 \pm 0,93
			Fractie 3	5,02		-0,34 \pm 0,75	0,28 \pm 1,10	-0,13 \pm 0,73

Hieruit kan worden geconcludeerd dat de tumorbeweging per fractie steeds zeer goed overeenkomt met de simulatie. Voor patiënt 3 wordt geen simulatie weergegeven en zijn gegevens van slechts 3 fracties voorhanden. Dit komt enerzijds doordat de simulatie van patiënt 3 helaas niet werd teruggevonden en anderzijds doordat de vierde fractie is geleverd met behulp van een ITV aanpak, waarbij het niet mogelijk is om een 4D-model met de markerless techniek te reconstrueren. De ademhaling van deze derde patiënt was namelijk zeer onregelmatig. Voor de eerste drie fracties is het desondanks deze onregelmatige ademhaling toch gelukt om het 4D-model te construeren, maar voor de vierde fractie waren er te veel niet-gedetecteerde tumorposities, waardoor constructie van het model onmogelijk bleek. Vandaar dat deze laatste fractie werd toegediend met behulp van een ITV plan.

Onderstaande figuren visualiseren de correlatiemodellen van de drie behandelde patiënten. Dit telkens voor de eerste fractie en voor de cranio-caudale richting. Het verloop in de laterale en de anterior-posterior richting van deze fractie wordt voor de drie patiënten weergegeven in bijlage: Annex C: Eerste behandelde patiënten. De correlatiemodellen voor de overige 3 fracties verlopen uiteraard analoog.

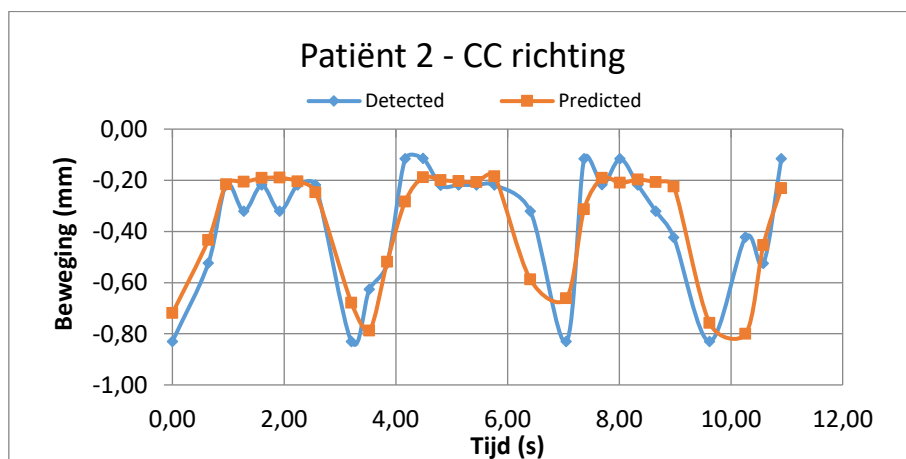
Patiënt 1



Figuur 30: correlatiemodel patiënt 1 - fractie 1 - CC richting

Figuur 30 geeft het correlatiemodel in de CC-richting van patiënt 1 weer dat werd opgesteld voor het leveren van de eerste fractie. Hieruit kan worden afgeleid dat het gemiddelde verschil tussen de gedetecteerde en voorspelde positie minimaal is, zoals ook uit Tabel 8 blijkt. Deze gemiddelde afwijking tussen gedetecteerde en voorspelde tumorposities bedraagt namelijk $0,08 \pm 0,25$ mm.

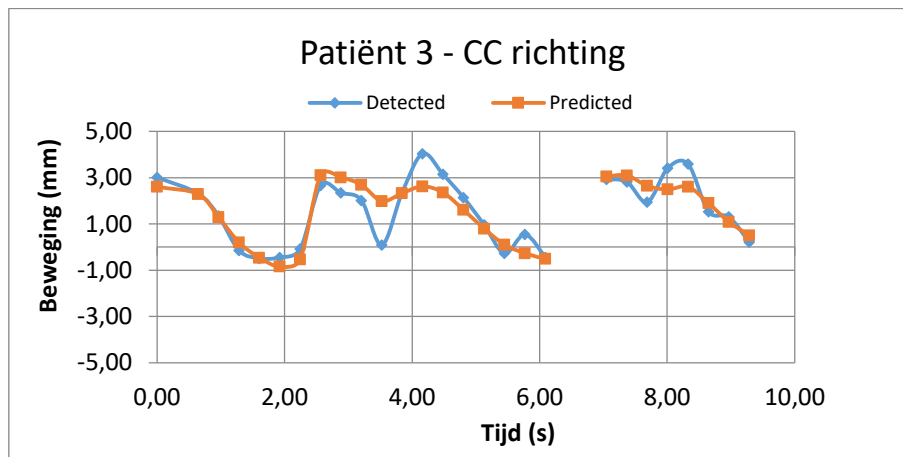
Patiënt 2



Figuur 31: correlatiemodel patiënt 2 - fractie 1 - CC richting

Figuur 31 visualiseert vervolgens het correlatiemodel in de CC-richting van de tweede patiënt, voor de eerste fractie. Ook hier is een zeer goede overeenkomst waarneembaar met een gemiddelde afwijking van $0,00 \pm 0,13$ mm, zoals aangegeven in Tabel 8.

Patiënt 3



Figuur 32: correlatiemodel patiënt 3 - fractie 1 - CC richting

Figuur 32 geeft tot slot het correlatiemodel in de CC-richting voor de derde behandelde patiënt weer, eveneens van de eerste fractie. Wederom is een goede overeenkomst zichtbaar tussen voorspelde en gedetecteerde waarden met een gemiddelde afwijking van $0,04 \pm 0,65$ mm tussen de voorspelde en gedetecteerde tumorpositie. Wel is hier een gat waarneembaar tussen 6 en 7 s. Dit wijst op het niet detecteren van de tumor gedurende dit tijdsinterval en is te wijten aan de eerder vermelde onregelmatige ademhaling van deze patiënt.

Conclusie

Na het uitvoeren van dit onderzoek kunnen verschillende conclusies getrokken worden betreffende een behandeling met behulp van markerless tumor tracking.

Ten eerste blijkt uit de haalbaarheidsstudie dat voor slechts 29% van alle uitgevoerde simulaties een slechte overeenkomst wordt bekomen betreffende de gedetecteerde en voorspelde tumorposities voor een markerless behandeling. De overige 71% van de simulaties gaf een goede overeenkomst, 44% resulteert zelfs in een zeer goede gelijkheid. Per patiënt worden gelijkaardige resultaten bekomen, hoewel het percentage waarbij een zeer goede detectienaauwkeurigheid wordt verkregen stijgt naar 54%, daarenboven worden de simulaties bij 23% van de patiënten nog beschouwd als goed. Bij slechts 23% van de patiënten wordt een slecht resultaat bekomen. Dit betekent dat voor 77% van de patiënten de markerless-behandeling zou kunnen worden uitgevoerd, terwijl dit op basis van de simulaties 71% is.

Wat de resultaten van de analyse op basis van de markerbased beelden betreft, wordt eveneens een zeer goede overeenkomst bekomen voor 7 van de 8 beschouwde patiënten, met een gemiddelde afwijking van 1,52 mm. Voor slechts 1 patiënt wordt een slecht resultaat van gemiddeld 6,02 mm verschil tussen markerbased en markerless tumorposities bekomen.

Vervolgens blijkt uit de fantoomstudie enerzijds dat de beeldparameters 100 kV, 100 mA en 10 ms de meest ideale instellingen zijn voor visualisatie van een longtumor.

Anderzijds werd tijdens deze fantoomstudie ook het verschil tussen de gedetecteerde en voorspelde tumorpositie met behulp van markerless en markerbased instellingen onderzocht. Hieruit blijkt dat deze gemiddelde afwijking voor markerbased instellingen van 0,174 mm ongeveer dubbel zo klein is als de bekomen gemiddelde afwijking via markerless instellingen van 0,350 mm. Deze laatste waarde ligt echter wel nog steeds binnen de aanvaardbare grenzen voor een goede overeenkomst, waaruit besloten kan worden dat het verschil in tumordetectie tussen markerless en markerbased instellingen aanvaardbaar is.

Ook werd tijdens dit deel van het onderzoek een vergelijkende studie uitgevoerd tussen de afgeleverde dosis met markerbased instellingen en markerless instellingen. Hieruit is gebleken dat er nagenoeg geen verschil is tussen beide tracking-technieken. De afgeleverde dosis via markerbased instellingen is dus ongeveer gelijk aan deze via markerless instellingen, wat een gunstig gegeven is voor de markerless techniek.

Tot slot is het zo dat de drie patiënten die tot dusver werden behandeld met de markerless tumortracking techniek een geslaagde behandeling achter de rug hebben. Dit blijkt uit de uitstekende overeenkomst van hun tumorbeweging, per fractie en vergeleken met de simulatie.

De resultaten die tijdens dit onderzoek werden behaald wijzen op een reeds goede werking van de markerless tumor tracking techniek. Toch is er eveneens nog veel ruimte voor verbetering van deze innovatieve techniek. Verder onderzoek voor het optimaliseren van de markerless bestraling is dus zeer aangeraden, om ervoor te kunnen zorgen dat longbehandelingen in de toekomst met zo weinig mogelijk schade aan gezond weefsel kunnen worden uitgevoerd.

Bibliografie

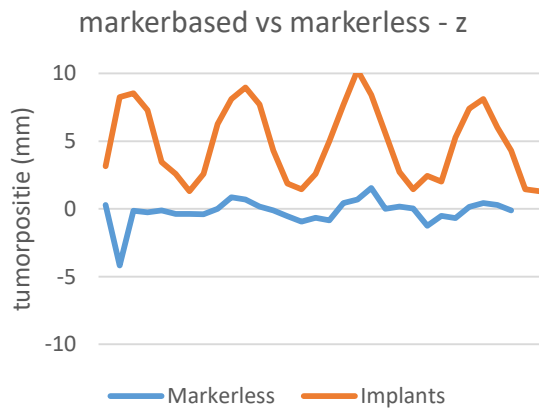
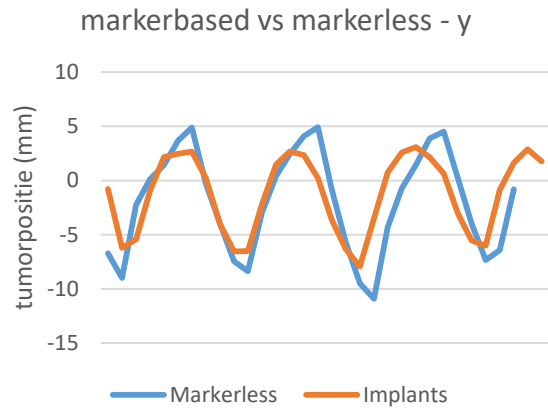
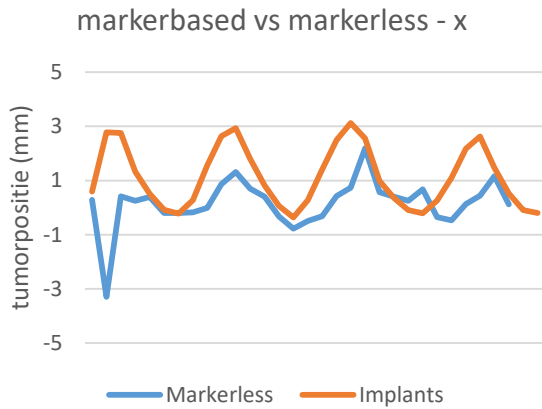
- [1] Universitair Ziekenhuis Brussel, „Radiotherapie,” UZB, 2018. [Online]. Available: <http://www.uzbrussel.be/u/view/nl/130827-Wat+doen+we.html>. [Geopend 6 12 2018].
- [2] K. Poels, Verification of real-time tumor tracking on the Vero system: bridging the gap, Brussel: VUBPRESS, 2015.
- [3] E. Stefanie, J. Alexander, T. Adrianna, S. S. Luisa, R. Oliver, K. Stephan, M. Guckenberger en S. Tanadini-Lang, „Radiotherapy and Oncology - A comparison of respiratory motion-management techniques based on 4D dose calculations,” Elsevier, University Hospital Zurich, 2017.
- [4] International Agency for Research on Cancer (IARC), „Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” Lyon, France, 2018.
- [5] R. Hannah en R. Max, „Causes of Death,” Our World in Data, February 2018. [Online]. Available: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>. [Geopend 15 november 2018].
- [6] Stichting tegen kanker, „Kanker in cijfers,” Stichting tegen kanker, 19 oktober 2018. [Online]. Available: <https://www.kanker.be/alles-over-kanker/kanker-cijfers>. [Geopend 15 november 2018].
- [7] M. Bracke, F. Lardon, P. Vandenberghe en K. Vanderkerken, Kanker biomedisch bekeken, Nederland: De Boeck, 2015.
- [8] Stichting tegen kanker, „Longkanker - Behandelingen,” Stichting tegen kanker, 2018 oktober 10. [Online]. Available: <https://www.kanker.be/alles-over-kanker/alle-types-kanker/longkanker/behandelingen>. [Geopend 15 november 2018].
- [9] Stichting tegen kanker, „Behandeling van kanker,” Stichting tegen kanker, 7 december 2017. [Online]. Available: <https://www.kanker.be/alles-over-kanker/behandelingen-van-kanker>. [Geopend 15 november 2018].
- [10] V. Francis, „Developing Quality Assurance Procedures for Gated Volumetric Modulated Arc Therapy in Stereotactic Ablative Radiation Therapy,” University of British Columbia, Vancouver, 2014.
- [11] K. Harada, „Evaluation of the motion of lung tumors during stereotactic body radiation therapy (SBRT) with four-dimensional computed tomography (4DCT) using real-time tumor-tracking radiotherapy system (RTRT),” Physica Medica, Japan, 2016.
- [12] Y. Kwong, A. O. Mel, G. Wheeler en J. M. Troupis, „Four-dimensional computed tomography (4DCT): A review of the current status and applications,” *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, nr. 59, pp. 545-554, 2015.
- [13] J. D. Cox, J. Y. Chang en R. Komaki, in *Image-Guided Radiotherapy of Lung Cancer*, New York, informa healthcare, 2007, p. 85.
- [14] A. K. Berthelsen, J. Dobbs, E. Kjellen, T. Landberg, T. R. Möller, P. N. L. Specht en A. Wambersie, „What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice,” *Cancer imaging*, vol. 7, pp. 104-116, 8 juni 2007.
- [15] R. Vlado en J. Matjaz, „Multileaf collimator in radiotherapy,” Ljubljana, Institute of Oncology, Ljubljana, 2004.
- [16] J. W. Wong, „Electronic Portal Imaging Devices (EPID),” in *Encyclopedia of Radiation Oncology*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2013.

- [17] Y. Suzuki, K. Takahashi, M. Yamada, S. Kaneko, M. Yoshida en K. Toyama, „The Challenge of Innovative Cancer Treatments -Development of High-precision Dose Delivery Features-,” Mitsubishi Heavy Industries Technical Review, 2014.
- [18] Vero, „Brochure-Vero-SBRT,” Vero GmbH, Duitsland.
- [19] Y. ZH, L. SH, B. P, Z. L en D. L, „A comparison of tumor motion characteristics between early stage and locally advanced stage lung cancers,” *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, vol. 2012, nr. 5 juni, p. 104, 2012.
- [20] P. J. Keall, G. S. Mageras, J. M. Balter, R. S. Emery en K. M. Forster, „The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76,” Virginia Commonwealth University, USA, 2006.
- [21] P. Geraud en A. Houle, „Respiratory Gating for Radiotherapy: Main Technical Aspects,” Hindawi Publishing Corporation , 2013.
- [22] S. Dieterich, K. Cleary, W. D'Souza, M. Murphy, K. H. Wong en P. Keall, „Locating and targeting moving tumors with radiation beams,” *MedPhys*, 2008.
- [23] Qualisys, „Super-spherical markers,” Qualisys motion capture systems , [Online]. Available: <https://www.qualisys.com/hardware/accessories/passive-markers/super-spherical-markers/>. [Geopend 19 april 2019].
- [24] Quasar, *Programmable Respiratory Motion Phantom - Software Users Guide*, Modus Medical Devices Inc., 2012.
- [25] P. Papaconstadopoulos, G. Hegyi, J. Seuntjes en S. Devic, „A protocol for EBT3 radiochromic film dosimetry using reflection scanning,” *Med. Phys.*, 2014.
- [26] S. Devic, J. Seuntjens, E. Sham, E. B. Podogorsak, C. R. Schmidlein, A. S. Kirov en C. G. Soares, „Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner,” *Med. Phys.*, 2005.
- [27] Erasmus MC, „Behandeling van longtumoren - Cyberknife,” 2017. [Online]. Available: <https://www.erasmusmc.nl/radiotherapie/patientenzorg/specialistischebehandelingen/longcyber/>. [Geopend 29 november 2018].
- [28] modusQA, „State-of-the-art breathing simulator using patient respiratory waveforms,” Quasar, [Online]. Available: <https://modusqa.com/motion/phantom>. [Geopend 15 maart 2019].

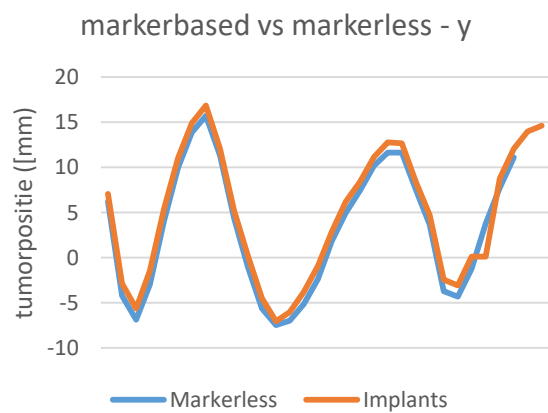
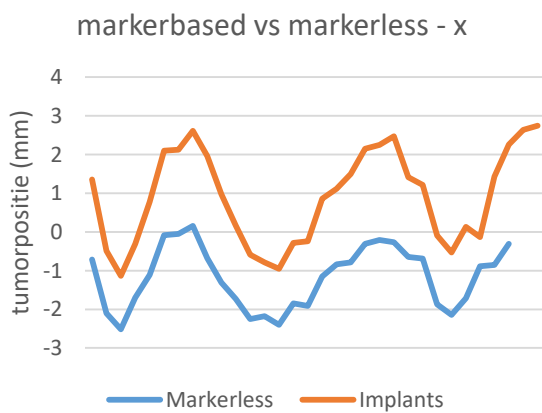
Bijlagen

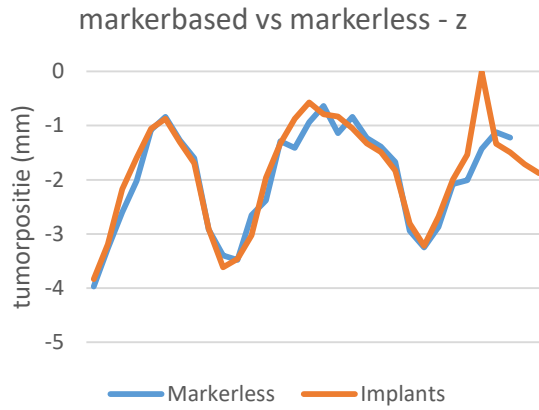
Annex A: Haalbaarheidsstudie

Patiënt 2

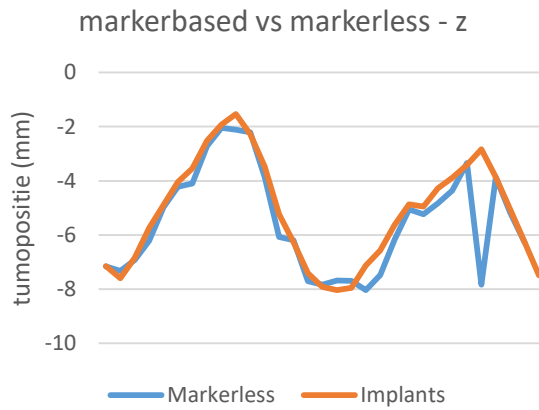
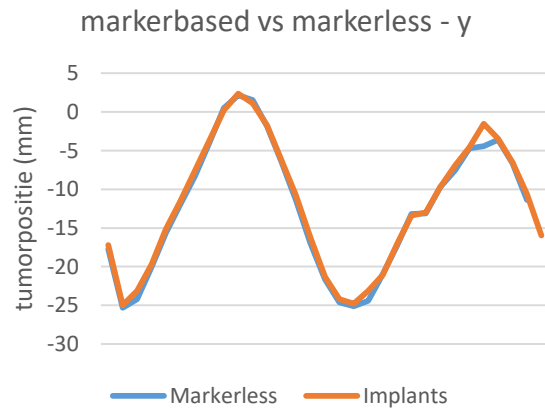
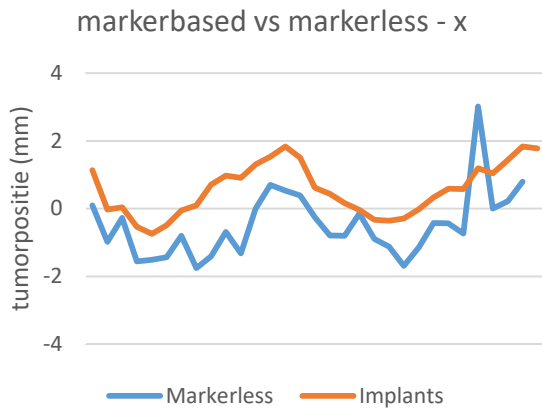


Patiënt 3

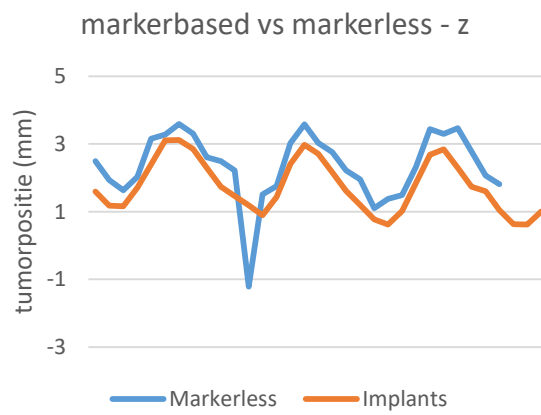
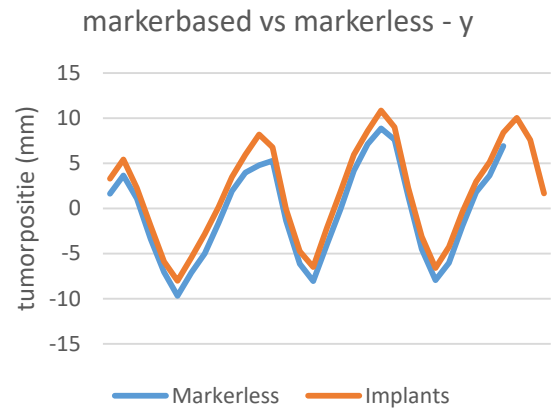
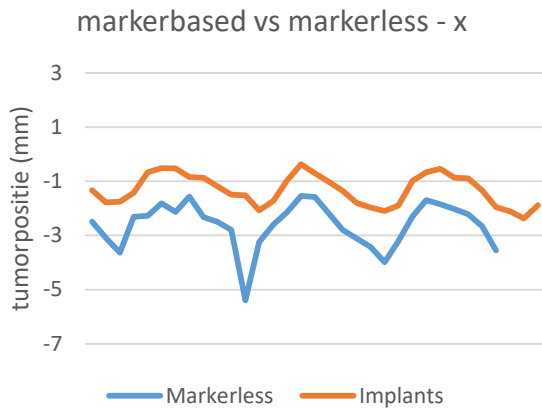




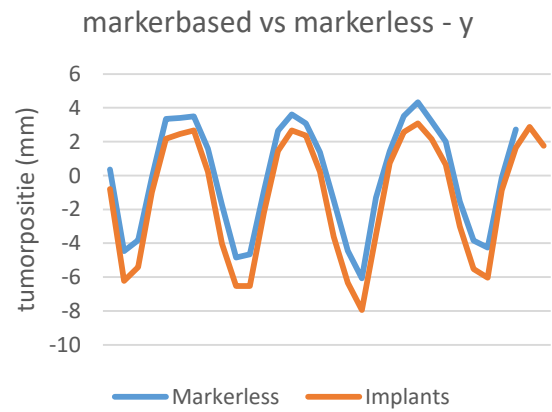
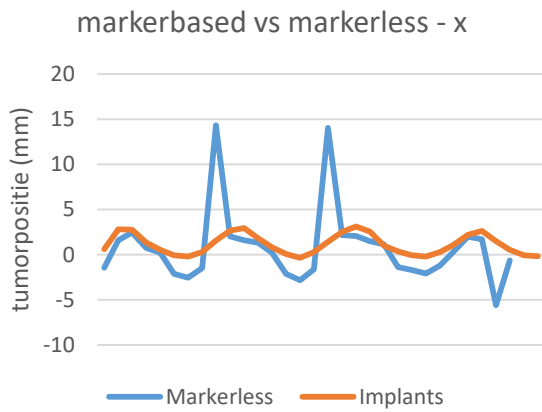
Patiënt 4

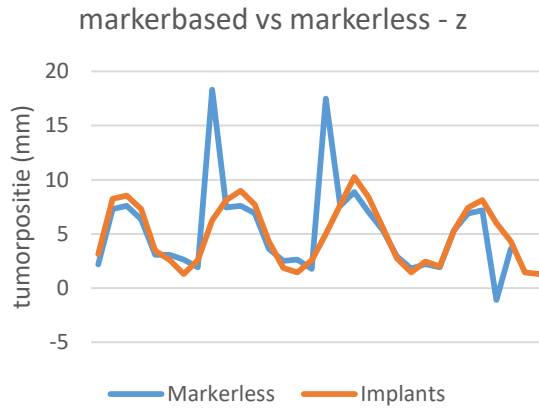


Patiënt 5

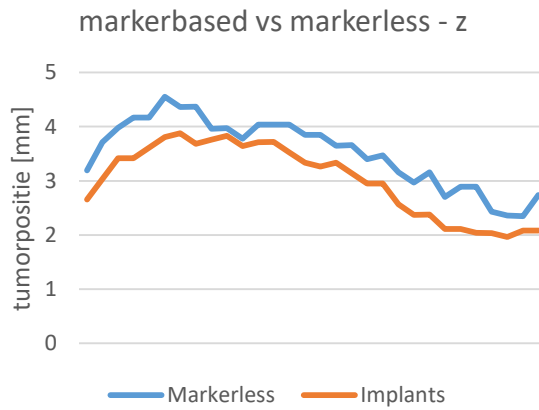
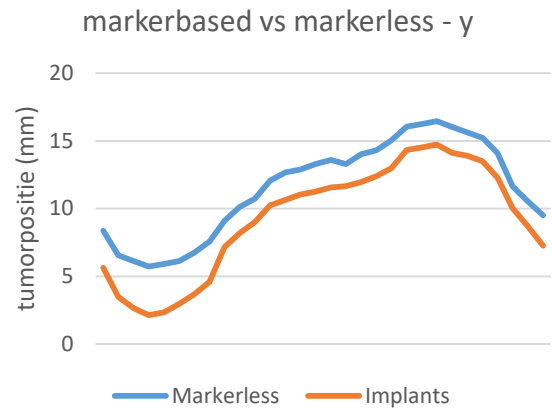
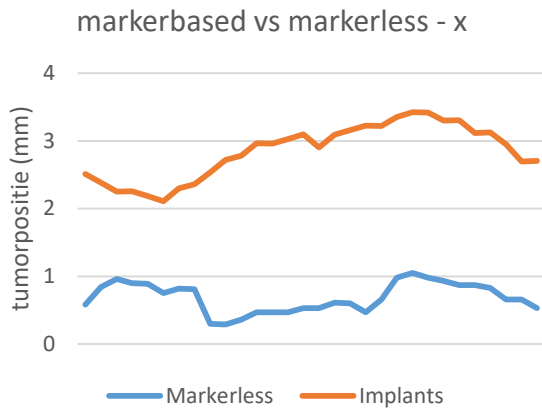


Patiënt 6

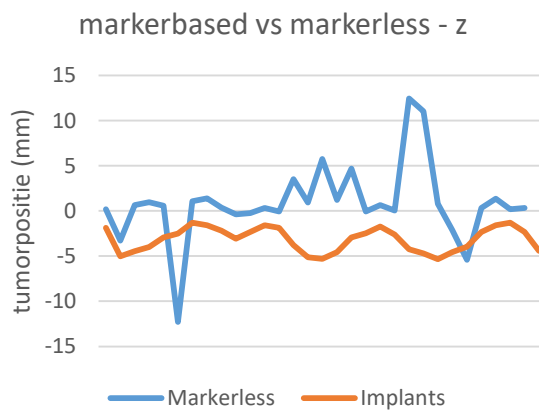
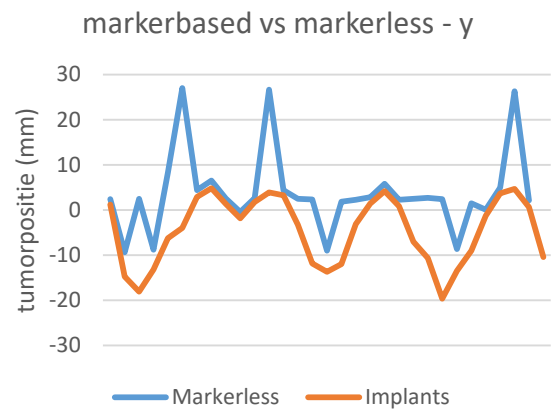
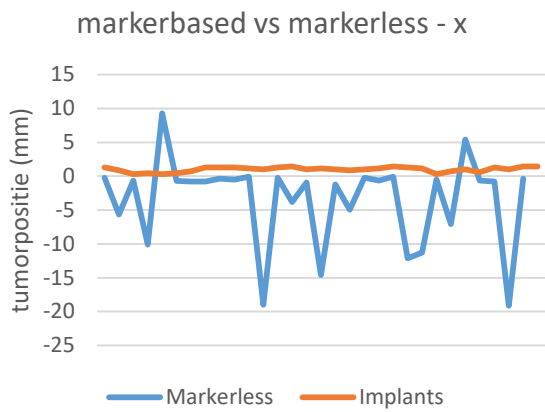




Patiënt 7



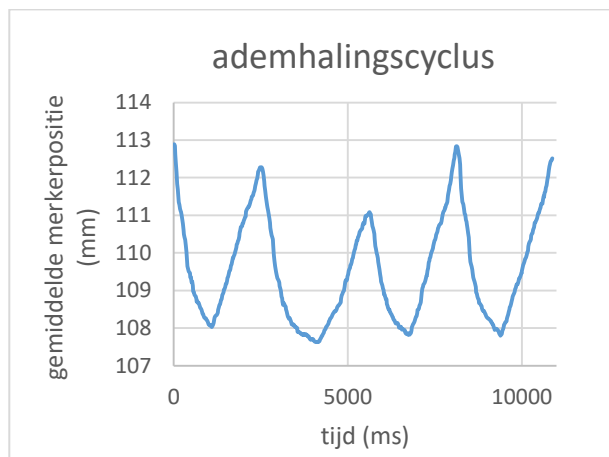
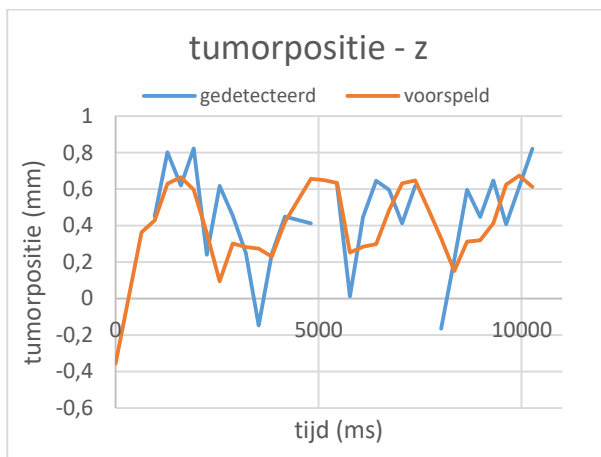
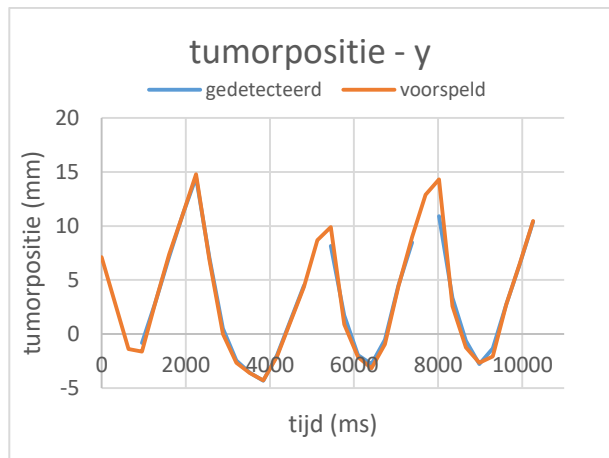
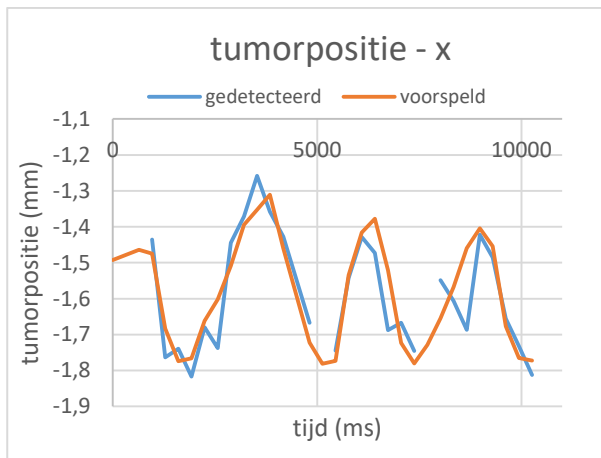
Patiënt 8



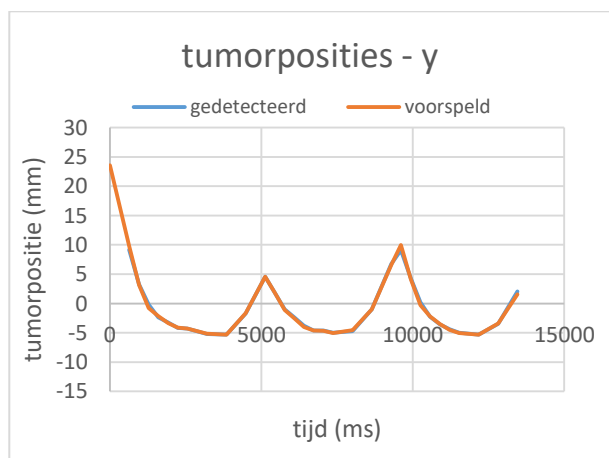
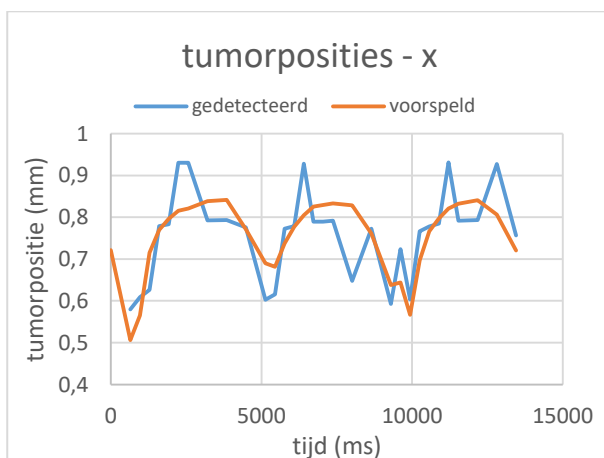
Annex B: Fantoomstudie

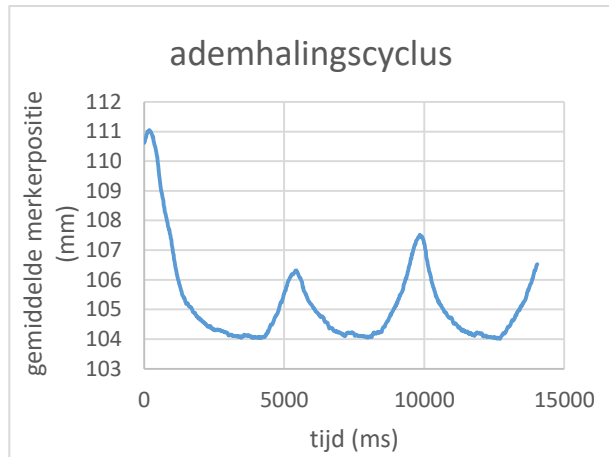
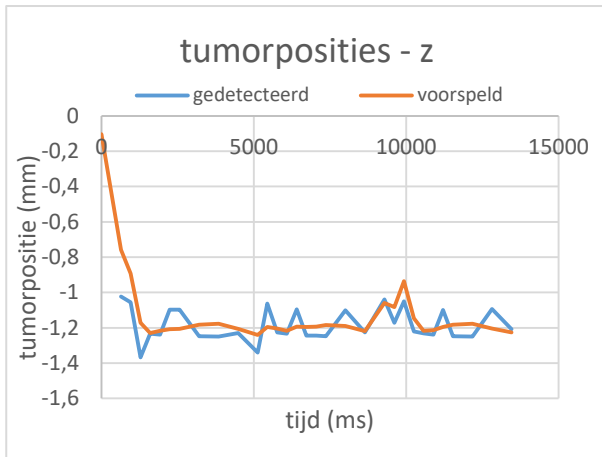
B.1 Markerless

Typisch snelle ademhaling

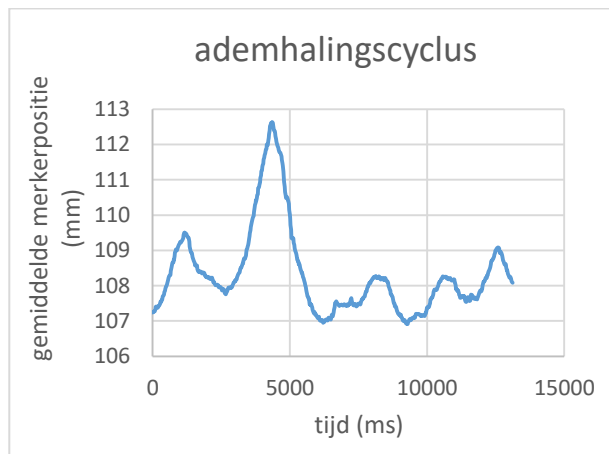
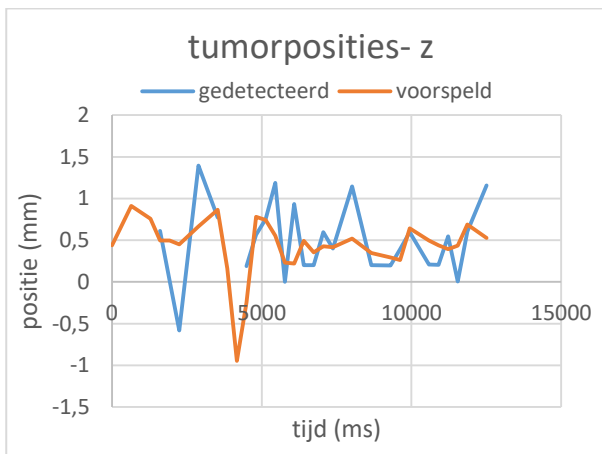
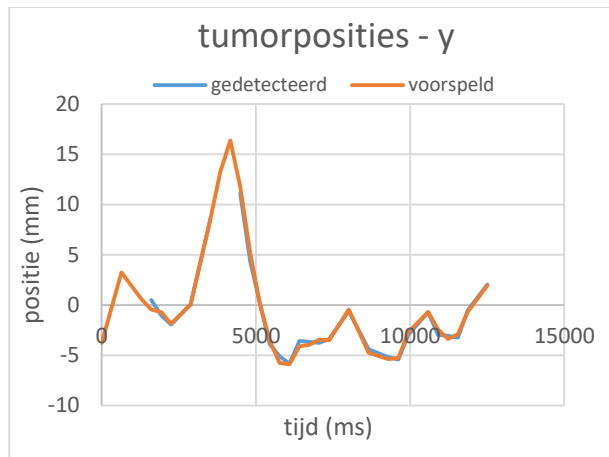
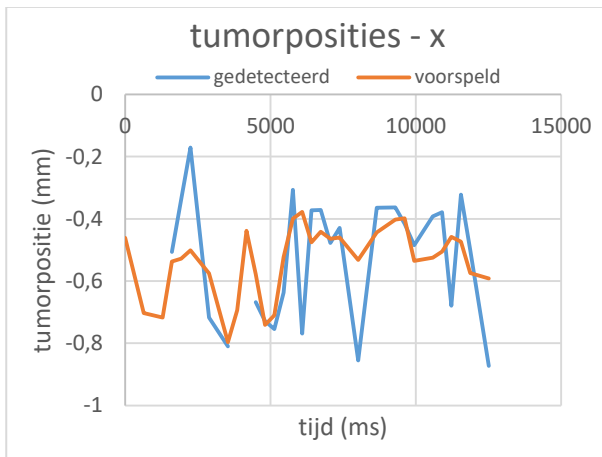


Typisch trage ademhaling



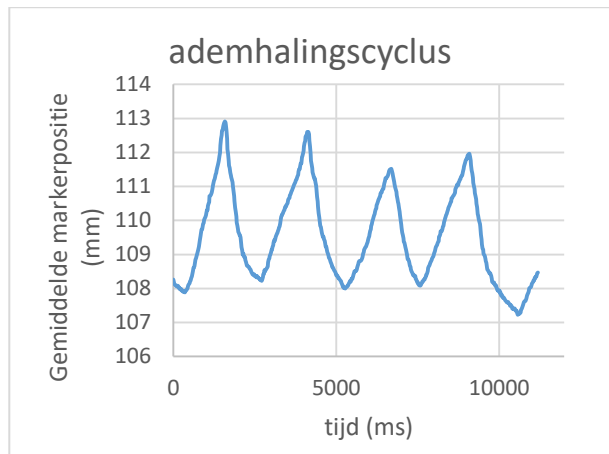
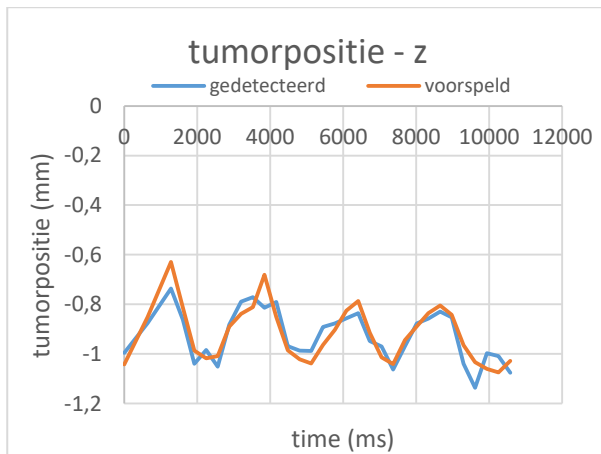
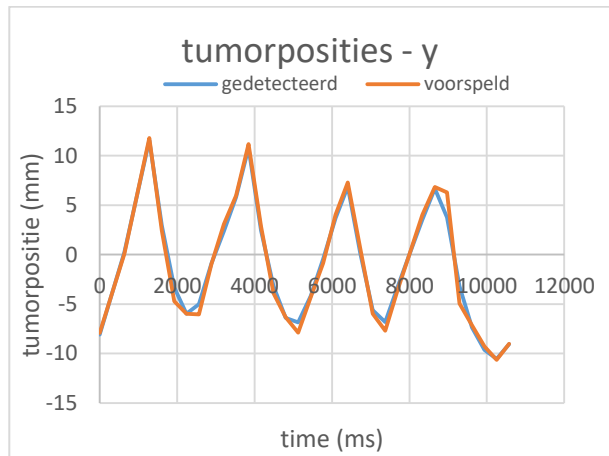
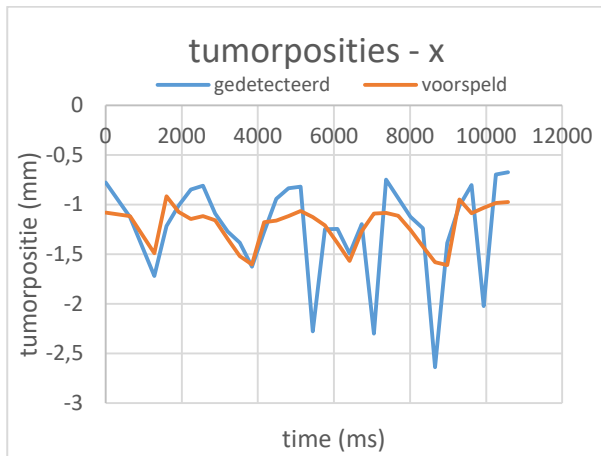


Onregelmatige ademhaling

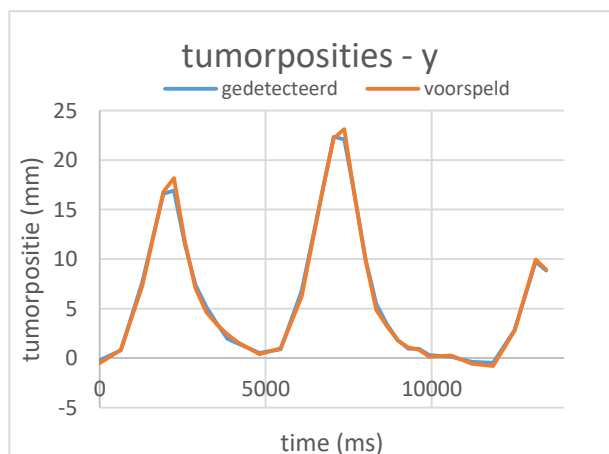
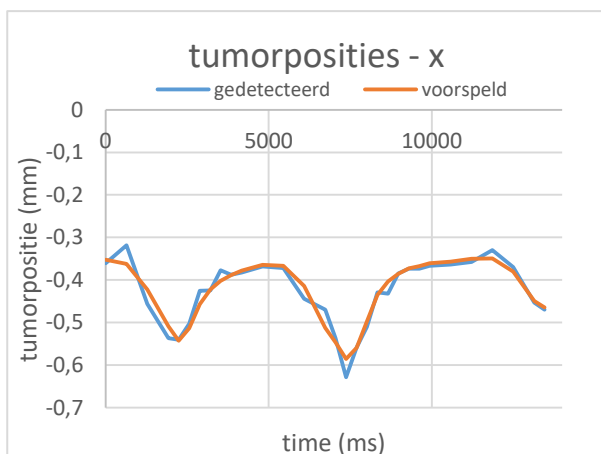


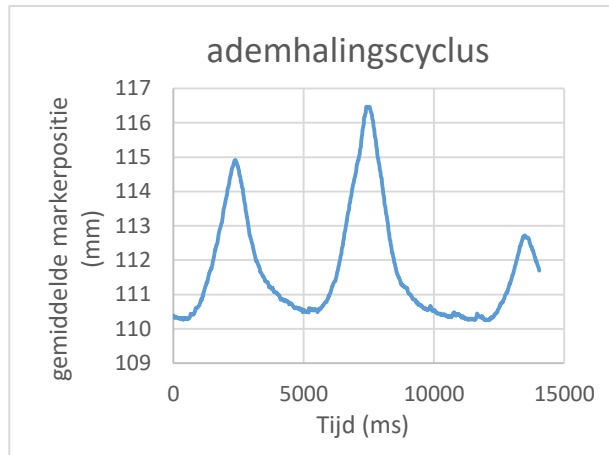
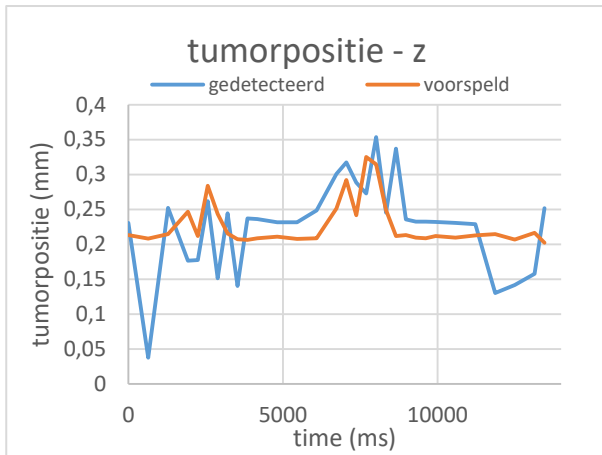
B.2 Markerbased

Typisch snelle ademhaling

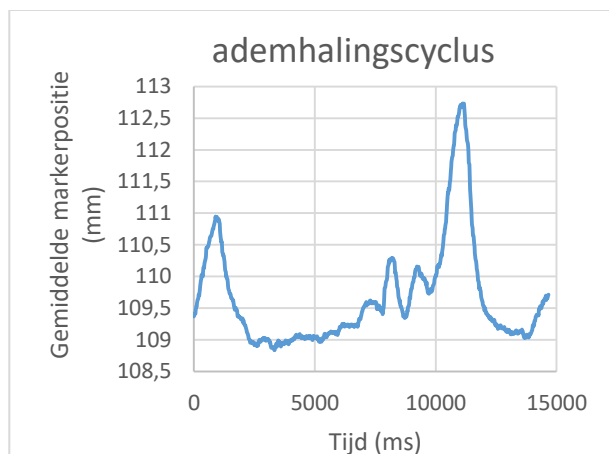
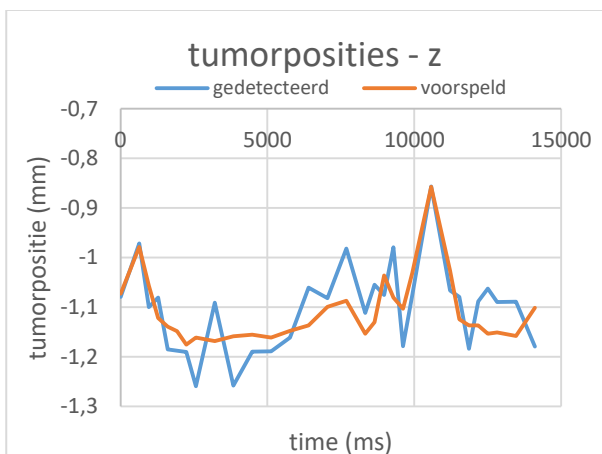
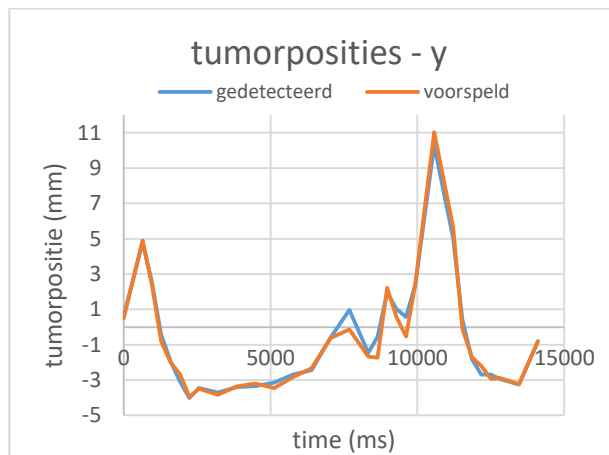
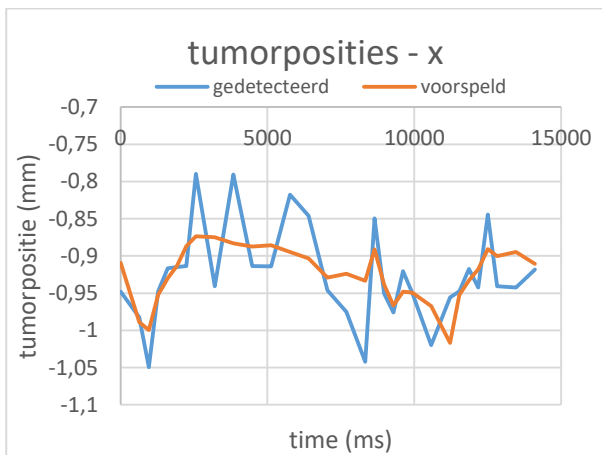


Typische trage ademhaling



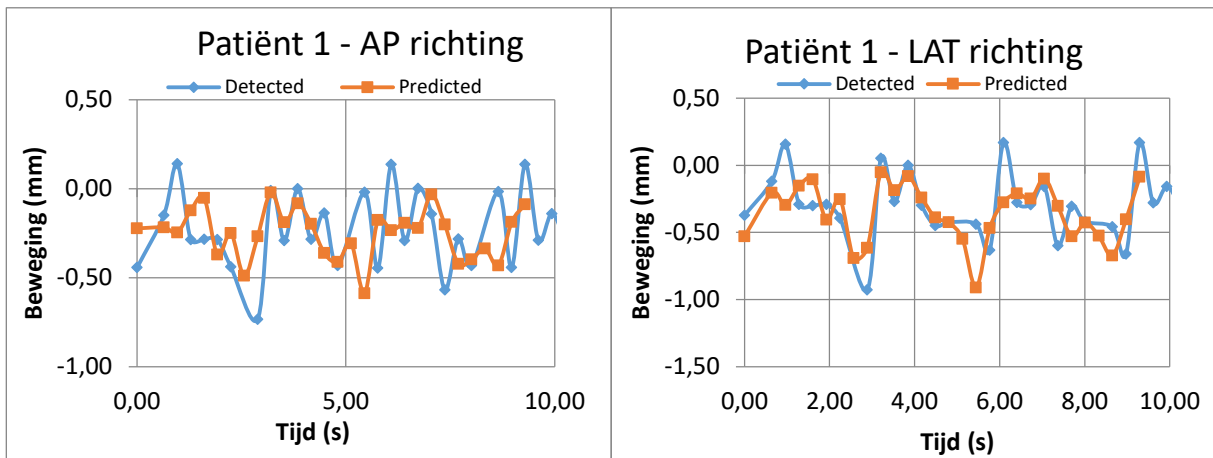


Onregelmatige ademhaling

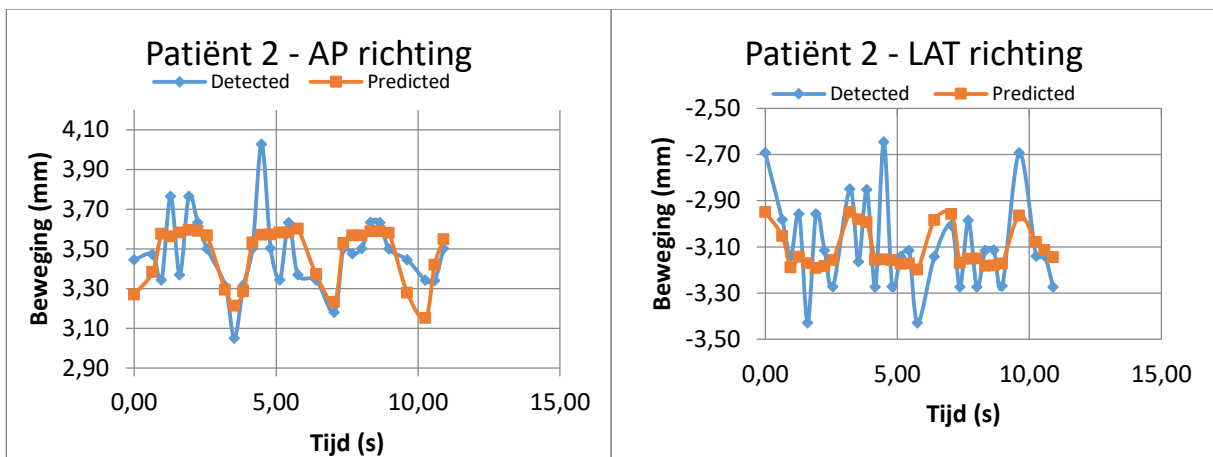


Annex C: Eerste behandelde patiënten

Patiënt 1



Patiënt 2



Patiënt 3

