

Samenvatting

Voor veilige en effectieve radiotherapie behandelingen is het nauwkeurig berekenen en bepalen van de dosis zowel in absolute waarde als in ruimtelijke positie (dosimetrie) een voorwaarde; zonder een accurate behandelingen kan tumorcontrole niet worden bereikt, en kunnen er zelfs ernstige complicaties optreden, waarvan sommige zelfs dodelijk zouden kunnen zijn. Wereldwijd baseert elk radiotherapie instituut zijn referentie dosimetrie op de ionisatiekamer als de ‘gouden standaard’ dosis detector, waarvan de kalibratie traceerbaar is naar een nationaal metrologisch instituut.

In zowel de routinematige klinische praktijk als in onderzoek en ontwikkeling kan de ionisatiekamer in bepaalde meet geometrieën niet gebruikt worden door zijn inflexibiliteit en afmetingen. Nadelen zijn de grootte van de ionisatiekamer, de beperkte ruimtelijke resolutie en het onvermogen om de ionisatiekamer makkelijk in fantomen te positioneren. Als gevolg hiervan wordt de ionisatiekamer alleen gebruikt in relatief eenvoudige bestralingsgeometrieën, zoals een water fantoom of in homogene kunststof fantomen.

Filmdosimetrie is ongeveer 25 jaar geleden geïntroduceerd als een van de alternatieven om deze beperkingen van de ionisatiekamer te overwinnen. De grote voordelen van film zijn de 2D geïntegreerde dosis informatie, de hoge ruimtelijke resolutie, het vermogen om het in bepaalde vormen te snijden en de flexibiliteit om film in bijna alle (inhomogene) water- en water-equivalente (plastic) fantomen te plaatsen. Bij filmdosimetrie meet je de verandering van lichttransmissie per filmpixel na bestraling. Dit signaal per film pixel wordt uitgedrukt als optische dichtheid en moet omgezet worden naar een dosiswaarde middels een kalibratiecurve.

Bij radiotherapie is bepaald, gebaseerd op een dosis-effectcurve met een γ -waarde van 2, dat de vereiste totale dosis nauwkeurigheid minder dan 3,5% 1 SD moet zijn. De totale dosis nauwkeurigheid is de nauwkeurigheid over de gehele dosimetrie keten, d.w.z. van het kalibreren van de ionisatiekamer in het nationale standaardlaboratorium tot aan de totale dosis die aan de patiënt wordt toegediend. Om dergelijke dosis nauwkeurigheid te behalen zijn dosisdetectoren nodig met een meetonzekerheid van minstens 2-3 keer kleiner dan deze nauwkeurigheid eis. Voor filmdosimetrie in de klinische praktijk is dit een uitdaging.

De afgelopen 2 decennia is filmdosimetrie als relatief onbekend meetinstrument beter gekarakteriseerd en onovertroffen in zijn ruimtelijke resolutie en flexibiliteit gebleken.

Aangezien water het gewenste medium voor metingen is en de ionisatiekamer de "gouden standaard dosisdetector" is, worden de film karakteristieken ook in water bepaald en (indien mogelijk) vergeleken met ionisatiekamer gegevens.

Filmdosimetrie in radiotherapie: de zilverbromide film

Zilverbromide film was 25 jaar geleden de enige beschikbare optie voor diagnostische en radiotherapeutische toepassingen. Het is gebaseerd op de straling geïnduceerde overgang van het zilverbromide AgBr molecuul in metallisch zilver (Ag). Om het latente beeld zichtbaar te maken is een chemische ontwikkeling en fixatie nodig. Destijds werden commerciële ontwikkelmachines gebruikt in radiologie afdelingen.

In dit proefschrift werd zilverbromide film gebruikt bij metingen aan de CGR Sagittaire lineaire versneller met een "scanning elektronenbundel" systeem. In hoofdstuk II werd de stabiliteit van deze machine onderzocht en werden de invoerdata voor behandelingsberekening (planning) gemeten. Het eerste praktische probleem bij zilverbromide film was om de film in een waterfantom parallel aan de bundel-as uit te lijnen. De film moest hiervoor in een licht dichte envelop worden geseald, in een donkere kamer, waarbij helaas kleine luchtholten tussen de film en de envelop achter bleven. Bovendien maakte het sealen het lastiger om de filmrand precies op het wateroppervlak uit te lijnen. Het gevolg hiervan was een onzekerheid in de filmpositie, waardoor de nauwkeurigheid van de bundel data nadelig werd beïnvloed. De luchtholten verstoren de dosisverdeling zodanig dat de filmresultaten over de eerste 5 mm moesten worden weggelaten.

Bij in gebruik name van een planningssysteem moet de dosis berekeningen ervan worden getoetst. Een van de bundel parameters was de verbreding van de elektronenbundel met toenemende diepte- en veldgrootte die o.a. afhankelijk was van de constructie van de elektronen applicator (tubus). Het berekeningsmodel van de elektronenbundel moest worden verbeterd om een nauwkeuriger behandel plan bij uitdagende casussen nauwkeurig te kunnen berekenen (hoofdstuk IV).

Hoofdstuk III richt zich op de scannende fotonen en elektronenbundels van de Scanditronix MM50 scanning racetrack microtron. Hierbij wordt de nauwkeurigheid van zilverbromide film als nauwkeurige dosis detector verder onderzocht. Vanuit de theorie was de niet-water equivalentie van deze film bekend en werden oplossingen aangedragen om hiermee om te

gaan. Er zijn experimenten uitgevoerd om de energie afhankelijkheid van film te bepalen als een functie van veldgrootte en fantoomdiepte. Later werd filmdosimetrie op deze machine gebruikt om de dosis in aangrenzende elektronen- en fotonvelden te bepalen.

In de periode hierna kwam de instabiliteit van het film ontwikkeling en fixatieproces naar voren. Voor diagnostische toepassingen waren deze variaties in optische dichtheid minder relevant. Voor radiotherapie echter wel, want kleine variaties in het ontwikkelproces heeft grote invloed op het aantal Ag atomen die in de film wordt omgezet, waardoor een variatie in optische dichtheid wordt geïntroduceerd die geen verband houdt met een dosisvariatie. Een goed gedefinieerd werkproces hielp deze variantie in één meetsessie te beheersen, maar gaf geen gelijkwaardige resultaten over meerdere sessies. Dit vereiste uitgebreide film kalibratie metingen bij elke sessie om de optimale dosis nauwkeurigheid te behouden. In hoofdstuk VI is een praktische methode ontwikkeld om het extra werk te beperken.

Film dosimetrie in radiotherapie: de EBT-gafchromic film

Tien jaar geleden kwam een einde aan het gebruik van zilverbromide film op de meeste radiotherapie afdelingen. Met de introductie van digitale 2D-meetapparatuur voor diagnostische technieken verdwenen namelijk de nauwkeurige ontwikkelmachines voor zilverbromide film. Alternatieve digitale systemen, zoals 2D ionisatie kamer en 2D diode arrays, plastic scintillatie detectoren en 3D gel dosimetrie werden ontwikkeld. Echter, deze systemen kunnen niet concurreren tegen film in ruimtelijke resolutie, fantoom flexibiliteit en stabiliteit.

Ondertussen werd een nieuwe generatie film, genaamd radiochromic (GafChromic) film, van het type EBT-type (Extended Beam Therapy) geïntroduceerd als opvolger voor zilverbromide film. GafChromic film is gebaseerd op door straling geïnduceerde overgang van monomeren naar polymeren. Grote voordelen van GafChromic film over zilverbromide film is dat de film niet hoeft te worden ontwikkeld, uit bijna water equivalent materiaal bestaat ($Z_{\text{eff}} = 7.46$ voor film versus $Z_{\text{eff}} = 7.42$ voor water), geen energieafhankelijkheid vertoont, in daglicht kan worden gebruikt, en direct in water kan worden gebruikt. Het digitaliseren van de film door goedkope standaard commerciële scanners lijkt ook veelbelovend. Daarom is in hoofdstuk VII de totale nauwkeurigheid in absolute dosis onderzocht voor dit eerste EBT-filmtype. De

resultaten wijzen op aanzienlijke verbeteringen in vergelijking met de ervaring met zilverbromide film.

Helaas verdween plots de productie faciliteit voor EBT film en de vervangende productie faciliteit kon geen vergelijkbare consistentie leveren in de concentratie monomeren per pixel evenals een constante filmdikte. Deze beperking werd aangepakt door het toevoegen van een kleurstof aan de kristallen in een constante verhouding met de monomeren: EBT-2 film.

Met de transmissie flatbed scanner kan elke filmpixel worden uitgelezen in zijn rode, groene en blauwe kleurkanaal. De rode en groene signalen zijn direct gerelateerd aan de hoeveelheid geïnduceerde polymeren, en dus de dosis. De kleurstof, vooral zichtbaar in het blauwe kleurkanaal, is ongevoelig voor dosis. Uitgaande van het feit dat de kleurstof goed gemengd wordt met de monomeren tijdens het fabricageproces, kan het blauwe kleurkanaal daarom worden gebruikt om te corrigeren voor variatie in filmdikte en de monomeer concentratie. In de praktijk wordt deze methode de "triple color" correctie methode genoemd; deze correctie methodiek wordt gehinderd door het feit dat ook in het blauwe kanaal een zeer kleine doch duidelijke dosisrespons aanwezig is t.g.v. polymeervorming.

Een probleem met commerciële flatbed scanners is toename van de optische dichtheid voor pixels gelegen aan de zijkanten van het scan oppervlak, dat wil zeggen in de breedte richting van de scanner. In filmdosimetrie wordt dit het laterale scan effect genoemd. De oorsprong van dit effect wordt behandeld in hoofdstuk VIII. Het belangrijkste probleem is het ontwerp van flatbed scanners, die gericht is op de commerciële markt van het scannen van informatie (tekst, beeld) en niet ontworpen is voor accurate absolute dosimetrie. Om het vraagstuk op te lossen is een herontwerp vereist. Een alternatief is het gebruiken van zogeheten drumscanners, d.w.z. professionele scanners die in de reclamewereld gebruikt worden. Een eerste snelle pilot toont aan dat het laterale scan effect voor deze scanners inderdaad verdwijnt. Eerste tegenargument voor deze scanners is de kostprijs: 30 tot 50 k€ versus 1 tot 3 k€ voor een goede flatbed scanner. Intussen is in-huis correctie software ontwikkeld om te corrigeren voor het laterale scan effect. Tot nu toe is dit onvoldoende aangepakt door commerciële software pakketten.

Recent onderzoek gaat over een andere intrigerende observatie: het kleine verschil in de diepte dosis profiel in een waterfantom voor elektronen bundels, dat wil zeggen een relatieve diepte dosis verdeling, gemeten met de ionisatie kamer en diode versus radiochromic film. Om de herkomst van dit kleine verschil te begrijpen werden verschillende diepte-dosis curven

gemeten bij elektronenbundels van diverse energieën. Bij deze elektronen dosis verdelingen werd een uitstekende overeenkomst tussen ionisatie-, diode- en filmmetingen waargenomen van de dosismaximum diepte tot voorbij de dracht van de elektronen. Echter, er werd met film een systematische afwijking voor alle energieën waargenomen in het opbouwgebied; het kan worden verklaard door het verschil in verstrooiing van elektronen in film versus water (hoofdstuk IX).

De ervaring met de metingen aan elektronen diepte dosis verdelingen met behulp van radiochromic film leert ons dat de term "waterquivalentie" zorgvuldig moet worden beschouwd. Vanuit de theorie wordt eenieder geleerd dat een reading van een dosisdetector in essentie omgezet moet worden naar een dosis. Doch in de praktijk wordt een reading gelijk genomen aan een dosiswaarde, omdat dit goed opgaat voor relatieve ionisatiekamer metingen bij fotonen, en diodemetingen bij elektronen. Zorgvuldige analyse toont echter aan dat met deze attitude opgepast moet worden; de film-elektronenmetingen bevestigen dat beeld. Niettemin lijkt radiochromic film voor klinische toepassingen een krachtige 2D dosis detector te zijn die gebruikt kan worden om dosisberekeningen te verifiëren voor zowel standaard- als geavanceerde bestralingstechnieken zoals VMAT. Huidige absolute dosis nauwkeurigheid is beter dan 2.0% 1 SD, welke mogelijk nog kan worden verbeterd.

Ondanks dit succes is er in vele instituten nog steeds aarzeling om radiochromic film dosimetrie te implementeren. De belangrijkste reden is duidelijk: implementatie vereist arbeid en tijd om ervaring en kennis op te bouwen. Extra nadeel blijft het feit dat de radiochromic film als product nog steeds varieert in kwaliteit, en het gebrek aan een commercieel verwerkings-software pakket dat al deze variaties verhelpt.

Recente aanpassing aan de film, d.w.z. het veranderen van de 'aspect ratio' (verhouding lengte-breedte) van de kristallen, heeft een nieuwe EBT film generatie opgeleverd: Extended dose (EBT-XD) film, geïntroduceerd in 2015 met een dosis bereik tot 40 Gy.

Recent onderzoek naar radiochromic film heeft bijgedragen aan de kennis over het product en daarmee meer begrip en vertrouwen over het gedrag van film, en dus ook naar de toekomst van deze dosimetrische meetmethode. Nieuwe behandel technieken zoals het implementeren van MRI-geleide radiotherapie dan wel protontherapie zullen naar verwachting de waarde van film dosimetrie verder aantonen (waterequivalentie, ruimtelijke resolutie, fantoom flexibiliteit) maar ook nieuwe uitdagingen geven. Voor MRI is het de vraag of het polymerisatie proces afhankelijk is van het magnetische veld. Eerste eigen pilotmetingen en

zeer recente literatuur geeft aan dat dit zeer meevalt, en misschien zelfs verwaarloosbaar is. Voor protonetherapie is er een mismatch tussen de Bragg piek gemeten met ionisatie kamer en film; deze kan mogelijk gerelateerd worden aan de interactie fysica met materie en mogelijk met de polymerisatie reacties voor zeer laag-energetische protonen.

In het algemeen blijkt uit dit proefschrift dat radiochromic film een krachtig meetinstrument is geworden. Hoewel technische uitdagingen blijven, lijken ze in tegenstelling tot radiografische film oplosbaar. Als eindconclusie stellen we: radiochromic filmdosimetrie kan gebruikt worden als nauwkeurig 2D-dosis detector systeem!