

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Programa de Residência em Física Médica - Radioterapia

FELIPE RODRIGUES BARRETO

**Dosimetria in vivo 2D por retroprojeção utilizando EPID em pacientes de
próstata**

Rio de Janeiro

2019

FELIPE RODRIGUES BARRETO

Dosimetria in vivo 2D por retroprojeção utilizando EPID em pacientes de próstata

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência em Física Médica - Radioterapia

Orientador: Thiago Bernardino da Silveira

Rio de Janeiro

2019

FELIPE RODRIGUES BARRETO

**Dosimetria in vivo 2D por retroprojeção utilizando EPID em pacientes de
próstata**

Avaliado e Aprovado por:

Thiago Bernardino da Silveira

Saulo Santos Fortes

Leonardo Peres da Silva

Data: 19/02/2019

Rio de Janeiro

2019

RESUMO

Este trabalho avaliou a viabilidade de se realizar dosimetria in vivo 2D por retroprojeção em pacientes com câncer de próstata utilizando um dispositivo eletrônico de imagem portal (EPID) combinado a um método previamente validado para cálculo de dose no isocentro, e verificar se esta nova metodologia seria capaz de detectar variações significativas na entrega de dose. Fluências transmitidas pelo paciente durante o tratamento foram coletadas de 9 pacientes. Todos os tratamentos e imagens foram realizados em um acelerador linear Trilogy equipado com um detector de silicone amorfo modelo aS500-II e um *On-Board Imager* (OBI). Juntamente com uma tomografia *Cone Beam* (CBCT) adquirida no mesmo dia de tratamento e as fluências irradiadas diretamente no portal para a verificação pré-tratamento, um modelo previamente validado de cálculo de dose 1D foi utilizado para se calcular a distribuição 2D de dose no plano do isocentro. Desvios entre a dose esperada e a dose medida foram avaliados utilizando uma análise gamma (5%, 3 mm). Um conjunto de dados com 456 campos adquiridos em 68 datas de aquisição foi avaliado. A aprovação média da análise gamma para todos os campos foi de 95,4% e 79% dos campos tiveram aprovação superior a 90%. Ao considerar sessões de tratamento, 84% destas tiveram aprovações médias superiores a 90%. Uma revisão detalhada nos dados das sessões com aprovação média inferior a 90% demonstrou que variações no volume e conteúdo do reto era uma fonte frequente de variações na entrega de dose. A adaptação proposta neste trabalho demonstrou a viabilidade de se utilizar uma rotina automatizada por meio de scripts em Matlab. Grandes alterações na entrega de dose não foram identificadas, embora a metodologia tenha demonstrado sensibilidade suficiente para detectar alterações na entrega de dose devido à variabilidade no volume do reto dos pacientes.

Palavras-chave: dosimetria in vivo, radioterapia, câncer de próstata.

ABSTRACT

This work assesses the viability of performing 2D in vivo back-projection dosimetry for prostate cancer patients using an Electronic Portal Imaging Device (EPID) combined with a previously validated method for isocenter dose calculation, and verify whether this methodology could identify deviations in dose delivery. Transmitted field fluencies were collected using an EPID during treatment sessions of ten prostate cancer patients. All treatments and images were performed using a Trilogy linear accelerator equipped with an amorphous silicon EPID model aS500-II and On-Board Imager (OBI). Together with a Cone Beam Computer Tomography (CBCT) acquired at the same day as treatment and the fluencies directly irradiated over the EPID for the treatment plan quality assurance, a 1D previously validated mathematical model was utilized to calculate the 2D dose distribution of each field orthogonal plane that contains the isocenter. Deviations between the delivered and planned doses were evaluated utilizing a gamma analysis (5%, 3mm). A dataset of 476 fields acquired from 73 acquisition dates was evaluated. Gamma analysis mean approval rate of all fields was $95.0 \pm 8.2\%$, and 78% of the fields had approval rates superior to 90%. When considering treatment sessions, 82.8% of the acquisition dates had mean field approval superior to 90%. A detailed inspection on the acquisition dates whose mean approval rate was inferior to 90% revealed that a common source of error was differences on patients' rectum volume. The proposed adaptation of a previously implemented method for 1D in vivo back-projected dosimetry to a 2D approach through a streamline workflow of Matlab scripts was successfully achieved. No major dose delivery changes were observed in the utilized dataset. Nevertheless, the methodology showed enough sensitivity to detect changes in dose delivery, especially those related to volume changes in patients rectum.

Keywords: in vivo dosimetry, radiation therapy, prostate cancer.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	METODOLOGIA.....	11
3	RESULTADOS E DICUSSÃO.....	14
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	17
	REFERÊNCIAS.....	17

Introdução

A dosimetria in vivo (IVD) é um método robusto para realizar uma avaliação global da distribuição da dose, portanto, para detectar diferenças clinicamente relevantes entre as doses planejadas e aplicadas. Vários detectores e métodos, como dosímetros termoluminescentes (TLDs), dosímetros luminescentes opticamente estimulados (OSLDs) e filmes têm sido usados para IVD passiva, enquanto diodos e transistores de semicondutores de campo de óxido de metal (MOSFETs) podem fornecer IVD em tempo real (MIJNHEER *et al.*, 2013). Os TLDs, OSLs e filmes são técnicas bem estabelecidas para DIV, mas requerem equipamentos extras para leitura e um tempo mínimo (de horas a dias) entre a exposição e a leitura da dose. Os diodos e MOSFETs permitem medições de dose durante o tratamento com grande sensibilidade e simples instrumentação, embora apresentem um tempo de vida limitado e um alto custo relativo (JORNET *et al.*, 2004).

Os dispositivos eletrônicos de imagem portal (EPID) têm sido tradicionalmente usados para adquirir imagens para verificar o posicionamento do paciente durante as sessões de tratamento. No entanto, estudos sobre propriedades de dosimetria de EPID mostraram sua capacidade de medir distribuições de dose 2D, incluindo distribuições de dose complexas criadas por técnicas de radioterapia de intensidade modulada (IMRT). O número de instituições de tratamento equipadas com o detector de painel plano de silício amorfo tradicional para verificação de pré-tratamento aumentou dramaticamente nos últimos anos (VAN ELMPT *et al.*, 2008). Além disso, a possibilidade de medir distribuições complexas de dose 2D de alta resolução deu origem a um tipo promissor de IVD com metodologia muito mais simples em comparação com os métodos mencionados anteriormente.

A dosimetria por transmissão com EPID consiste em determinar a dose administrada em um fantoma ou paciente usando imagens de transmissão adquiridas no EPID. O principal objetivo do método é reconstruir a dose dentro de uma representação digital do paciente. A tomografia por feixe cônico (CBCT) adquirida após o posicionamento do paciente oferece uma representação digital precisa para a retroprojeção. O objetivo primário do método é determinar a dose entregue em um único ponto, como o isocentro, ou em um plano específico ou volume 3D reconstruído. Entretanto, quanto maior o volume da dose a ser

determinado, mais complexo se torna o modelo matemático necessário para a reconstrução. Silveira et al. (SILVEIRA; CERBARO; ROSA, 2017) propuseram um algoritmo 1D para retroprojetar doses transmitidas ao isocentro de técnicas de gantry estático baseadas em medidas empíricas em água sólida associadas ao processo de deconvolução de imagens adquiridas pelo EPID. O método mostrou-se acurado, mostrando diferenças entre EPID e câmaras de ionização medidas em doses inferiores a 2% em 91,5% dos casos para energias de 6 e 10 MV.

Apesar dos esforços no desenvolvimento de novos métodos e simplificações para IVD de retroprojeção usando o EPID, ele permanece subutilizado devido à complexidade de seus modelos. A maioria das soluções implementadas é desenvolvida individualmente nas instituições e ajustada apenas para uso local. O processamento do computador geralmente requer uma análise offline que dificulta seu uso na identificação de erros em tempo real. Portanto, métodos mais simples usando software acessível e amplamente utilizado poderiam, potencialmente, facilitar a implementação generalizada da IVD de retroprojeção. O objetivo deste trabalho foi avaliar a viabilidade da realização da dosimetria de retroprojeção 2D in vivo para pacientes com câncer de próstata utilizando EPID combinado com um método previamente validado para o cálculo da dose de isocentro (SILVEIRA; CERBARO; ROSA, 2017) e verificar se esta metodologia identificar diferenças na entrega da dose em comparação com o tratamento planejado.

Metodologia

Todos os tratamentos e imagens adquiridas foram realizadas usando um acelerador linear Trilogy (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) usando feixes de fótons de 6 ou 10 MV. O acelerador foi equipado com um modelo de colimador multileaf Millenium 120, um silício amorfo EPID modelo aS500-II e On-board Imager (OBI). O EPID possui uma área de detecção no nível isocentro de 40x30 cm² e gera imagens com resolução de 512x384 pixels. O modo de aquisição de imagens EPID utilizado foi aquele especificamente projetado e calibrado para a dosimetria portal, denominado imagem integrada. Instantâneos a uma taxa de 9,5 quadros / segundo foram capturados e depois que o feixe parou, todos os quadros foram processados para compor uma única imagem digital, já convertida em dose por uma unidade arbitrária chamada Unidade de Calibração. Detalhes sobre esta calibração

dosimétrica e características do detector são fornecidos em outro lugar (VAN ESCH; DEPUYDT; HUYSKENS, 2004).

A distribuição da dose 2D foi calculada com base no formalismo proposto por Silveira et al. (SILVEIRA; CERBARO; ROSA, 2017), adaptado para uma abordagem pixel por pixel para cada plano ortogonal de campo que contém o isocentro. O algoritmo foi totalmente escrito em linguagem MATLAB (Math Works Inc., Natick, MA). O princípio básico de funcionamento do algoritmo foi utilizar imagens dosimétricas adquiridas com o EPID posicionado na saída do campo de radiação após sua interação com o paciente e compará-lo com a dose de referência prevista calculada pelo sistema de planejamento do tratamento (TPS). A modelagem matemática leva em conta a atenuação exponencial, compensando efeito de distância pela lei do inverso do quadrado e corrigindo três fenômenos de interação de espalhamento durante a trajetória do feixe até a detecção do feixe no EPID: espalhamento dentro do EPID, contribuição de espalhamento no EPID causada por ar entre paciente e detector e espalhamento dentro do paciente. O posicionamento padrão do EPID para todas as medidas foi a uma distância do detector de fonte de 150 cm e as imagens foram adquiridas com aproximadamente 0,5 mm de resolução espacial. As variáveis de entrada para a retroprojeção da dose foram as medidas de EPID sem o paciente (verificação pré-tratamento), as doses transmitidas medidas no EPID durante o tratamento e as informações anatômicas fornecidas pelo CBCT. O processamento de dados através do algoritmo é resumido abaixo, aplicado para cada campo de tratamento:

1. Deconvolução da imagem EPID e conversão absoluta de dose, com e sem paciente;
2. Cálculo da contribuição do espalhamento no EPID causado pelo espaço entre paciente e detector;
3. Cálculo da fluência da dose primária no EPID;
4. Cálculo dos comprimentos dos caminhos de entrada e saída dentro do paciente usando o CBCT;
5. Cálculo da dose primária na profundidade do isocentro, corrigindo a fluência da dose primária por fatores de distância e atenuação;
6. Cálculo da contribuição da dispersão dependente da largura dentro do paciente;
7. Cálculo da contribuição da dispersão dependente da intensidade;

8. Quantificação da dispersão total no interior do paciente;
9. Cálculo da dose final como a soma das contribuições de dose primária e dispersão.

Os planos de dose reconstruídos foram comparados com a dose calculada pelo TPS para cada campo, realizando uma análise gamma global implementada em Matlab usando um limiar de 20%, 5% de diferença absoluta e uma distância de 3 mm (DTA) (LOW *et al.*, 1998). Um limite de 5% de diferença de dose foi selecionado com base na tolerância recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o parto (Radiotherapy Risk Profile, 2008), e um DTA de 3 mm foi selecionado com base na rotina de pré-tratamento da instituição. Um pixel foi considerado aprovado quando seu valor gama era inferior ou igual a um. Para dados in vivo, uma suavização gaussiana ($\sigma = 2$) foi aplicada à imagem calculada antes da análise gama. Uma série de fluências (campo quadrado, composição de filtros dinâmicos e padrões de MLC) foram irradiadas em filmes radiocrômicos posicionados entre duas placas de 5 cm de água sólida para garantir o desempenho do algoritmo no ambiente in vitro (dados não mostrados aqui) antes de sua aplicação em dados in vivo.

Os campos de tratamento do câncer de próstata foram selecionados para se avaliar a metodologia devido a sua prevalência na rotina clínica e características particulares. Os tratamentos de próstata são geralmente planejados usando 7 campos de gantry estático com radiação modulada de intensidade (IMRT). Para a maioria dos pacientes, o tamanho dos campos não ultrapassa 10x10 cm², e o isocentro geralmente está localizado dentro do volume da próstata, ambas sendo condições críticas para minimizar erros e melhorar a qualidade dos cálculos de dose in vivo devido ao tamanho do detector. Além disso, as diferenças no volume do reto e da bexiga entre as sessões de tratamento e as condições de planejamento do tratamento são uma fonte comum de variabilidade no fornecimento da dose.

Nove pacientes tratados entre 2016 e 2017 com dose prescrita variando de 66 a 74 Gy foram selecionados. Todos os planos de tratamento foram realizados utilizando um Eclipse TPS (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), versão 8.6 e 13.6 (atualizado em outubro de 2016), sem correção de heterogeneidade, conforme realizado na rotina da instituição. O tratamento dos pacientes foi planejado usando 5 a 7 campos estáticos da IMRT, quatro com energia nominal de 6 MV e cinco com 10 MV. Cada paciente teve 5 a 10 aquisições registradas, resultando em um total de 68

conjuntos de dados que renderam 456 campos de tratamento. Todos os sujeitos deram consentimento informado de acordo com os procedimentos aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa Institucional (protocolo número 1.556.593).

Durante os dias de tratamento, quando os dados foram adquiridos, os técnicos de radioterapia alinharam os pacientes com marcadores cutâneos e realizaram duas aquisições de imagens de quilovoltagem ortogonais para garantir o posicionamento correto do paciente, tomando como referência as radiografias reconstruídas digitalmente a partir da tomografia computadorizada de planejamento. Em seguida, foi realizada uma aquisição de CBCT e não foram feitos mais ajustes na posição da mesa / paciente, garantindo que o centro de imagem do CBCT correspondesse ao isocentro tratado. Apesar da impossibilidade de visualizar a localização da próstata em imagens de quilovoltagem ou megavoltagem, esta continua sendo uma prática comum em se utilizar alinhamento ósseo para o posicionamento do paciente em instituições que não estão equipadas com um OBI, ou que a carga do paciente não viabiliza aquisições diárias de CBCT. Os dados são reportados como média \pm desvio padrão.

Resultados e discussão

Um fluxo de scripts Matlab foi desenvolvido para automatizar a análise, o que permitiu que cada data de aquisição fosse totalmente processada em menos de 3 minutos em um laptop comum com interação mínima do usuário. A análise do conjunto de dados revelou que a taxa média de aprovação na análise gama de todos os campos foi de $95,4 \pm 7,5\%$ e 79% dos campos tinham taxas de aprovação superiores a 90%. A maioria dos campos teve aprovação entre 98 a 100%, conforme mostrado na Figura 1.

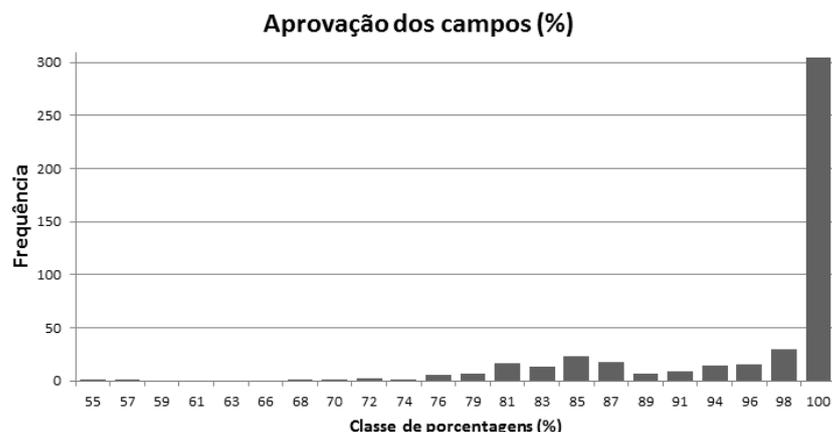


Figura 1. Histograma das classes de porcentagem de aprovação dos campos na análise gamma (5%, 3 mm) de 456 campos de tratamento.

Em relação às sessões de tratamento, 84% (n = 57) das datas de aquisição tiveram aprovação de campo média superior a 90%. Uma descrição detalhada do conjunto de dados é fornecida na Tabela 1. Nenhuma relação entre a taxa de aprovação e a energia do feixe foi observada.

Paciente	Número de aquisições	Técnica	Energia (MV)	Número de campos	Média±DP aprovação (%)
1	5	IMRT	10	7	95.7 ± 0.2
2	10	IMRT	6	7	91.8 ± 0.7
3	10	IMRT	6	7	98.5 ± 0.5
4	10	IMRT	10	5	98.0 ± 6.2
5	10	IMRT	6	7	85.2 ± 2.5
6	5	IMRT	6	7	99.9 ± 0.1
7	8	IMRT	10	7	97.8 ± 1.1
8	5	IMRT	10	7	99.6 ± 0.1
9	5	IMRT	10	7	100.0 ± 0.1

Tabela 1. Características do conjunto de dados utilizado no estudo.

Uma inspeção detalhada nas 11 datas de aquisição que apresentaram taxa média de aprovação inferior a 90% foi realizada. Não foram detectados erros de entrega de dose clinicamente significativos no conjunto de dados, embora diferenças interessantes pudessem ser detectadas. A Figura 2A mostra a visão do olho do feixe (BEV) de um campo IMRT sobre uma radiografia digitalmente reconstruída a partir da TC de planejamento, onde as linhas magenta e vermelha são os contornos do planejamento do reto e o gás observado no interior do reto com o CBCT no dia do tratamento, respectivamente. Como a correção de heterogeneidade não foi utilizada para o cálculo da dose, uma maior fluência foi registrada pelo EPID sobre a projeção onde o feixe de gases cruzados, resultando em uma área reprovada ($\gamma > 1$) na imagem gama correspondente (Figura 2B). A dose estimada na região contendo pixels reprovados foi 8,9% maior em comparação com a dose planejada.

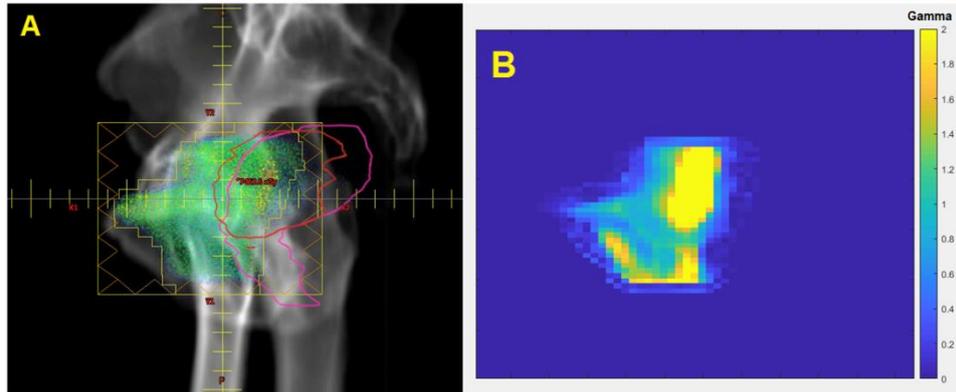


Figura 2. A) Visão do feixe (BEV) de um campo IMRT sobre uma radiografia digitalmente reconstruída a partir da TC de planejamento. Linhas magenta e vermelha são os contornos do planejamento do reto do reto e do gás observado no interior do reto no CBCT, respectivamente. B) Área reprovada ($\gamma > 1$) na imagem gamma.

A principal meta da dosimetria in vivo é identificar diferenças de entrega de dose clinicamente relevantes, a fim de evitar eventos adversos e fornecer uma barreira de segurança adicional. Um dos objetivos deste trabalho foi desenvolver uma rotina simples e simplificada, a fim de viabilizar sua aplicação na rotina. Isto foi obtido através da utilização uma série de scripts em Matlab que exigiam uma entrada mínima do usuário. A radioterapia é um processo complexo que envolve tanto variáveis fisiológicas quanto de hardware, resultando, portanto, em uma ampla gama de incertezas que devem estar dentro de uma faixa controlada. A decisão de estabelecer um limiar de diferença de dose absoluta de 5% para a análise gama baseou-se na recomendação da OMS para entregar a dose dentro de uma margem de 5% da dose prescrita. O limiar permite uma margem mínima para as fontes esperadas de variabilidade, tais como variações da dose do eixo central ($\pm 2\%$) ou variações milimétricas no posicionamento do paciente, o que não resultaria em qualquer diferença no resultado do tratamento.

Uma análise 2D da entrega da dose fornece uma grande quantidade de informações adicionais em comparação com a quantificação 1D apenas no isocentro. Pode ser sensível a várias variáveis que podem potencialmente afetar a entrega da dose, entretanto tornando sua interpretação mais complexa. Alterações no contorno corporal que alteram o comprimento do feixe, como ganho ou perda de peso ao longo do tratamento, alterações acentuadas na dose do eixo central ou mesmo distorções na CBCT podem afetar os resultados da quantificação. Como exemplo, a Figura 2 mostra um campo no qual a dose do isocentro poderia ser classificada dentro da faixa normal, entretanto a região do reto era significativamente

diferente das condições de planejamento originais. A consistência do volume retal durante as sessões de radioterapia é um fator chave para aumentar a eficácia do tratamento e minimizar os efeitos colaterais, que podem ser melhorados com a adoção de protocolos envolvendo intervenções dietéticas, administração de laxantes e esvaziamento retal (McNair et al., 2014).

Considerações finais

A proposta de adaptação de um método previamente implementado para dosimetria in vivo 1D retroprojetada para uma abordagem 2D foi realizada com sucesso neste trabalho. Um fluxo de trabalho simplificado de scripts Matlab permitiu que os dados de uma data de aquisição fossem analisados em menos de 3 minutos com a entrada mínima do usuário. Não foram observadas alterações significativas na entrega da dose no conjunto de dados utilizados. No entanto, a metodologia mostrou sensibilidade suficiente para detectar mudanças na entrega de doses, especialmente aquelas relacionadas a alterações de volume do reto dos pacientes.

Referências

- JORNET, N. *et al.* Comparison study of MOSFET detectors and diodes for entrance in vivo dosimetry in 18 MV x-ray beams. *Medical Physics*, v. 31, n. 9, p. 2534–2542, 2004.
- LOW, D. A. *et al.* A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. p. 1–6, 1998.
- MIJNHEER, B. *et al.* In vivo dosimetry in external beam radiotherapy. *Medical Physics*, v. 40, n. 7, p. 1–19, 2013.
- Radiotherapy Risk Profile*. [S.l.]: WHO, 2008.
- SILVEIRA, T. B.; CERBARO, B. Q.; ROSA, L. A. R. A Simple Method To Back-Project Isocenter Dose of Radiotherapy Treatments Using EPID Transit Dosimetry. *Brazilian Journal of Radiation Sciences*, v. 03, p. 1–18, 2017.
- VAN ELMPT, W. *et al.* A literature review of electronic portal imaging for radiotherapy dosimetry. *Radiotherapy and Oncology*, v. 88, n. 3, p. 289–309, 2008.
- VAN ESCH, A.; DEPUYDT, T.; HUYSKENS, D. P. The use of an aSi-based EPID for routine absolute dosimetric pre-treatment verification of dynamic IMRT fields. *Radiotherapy and Oncology*, v. 71, n. 2, p. 223–234, 2004.