

Stråledoser ved PET-veiledet intensitetsmodulert stråleterapi av lungekreft: ESR/alanin-dosimetri i et antropomorf fantom

Jørund Graadal Svestad



MASTEROPPGAVE

Biofysikk og medisinsk fysikk

Fysisk institutt, Universitetet i Oslo

Juni 2013

© Jørund Graadal Svestad

2013

Stråledoser ved PET-veiledet intensitetsmodulert stråleterapi av lungekreft: ESR/alanin-dosimetri i et antropomorf fantom

Jørund Graadal Svestad

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Forord

Denne oppgaven er utført ved gruppen for biofysikk og medisinsk fysikk, Fysisk institutt, Universitetet i Oslo og Kreftklinikken ved Ullevål Universitetssykehus, avdeling for medisinsk fysikk.

Veiledere for oppgaven har vært Eirik Malinen, Ingerid Skjei Knudtsen og Eli Olaug Hole. Alle fortjener en stor takk for utfyllende tilbakemeldinger, konstruktive innspill og ellers generell hjelp underveis i arbeidet.

Jeg vil også takke Erlend Peter Skaug Sande og Bernt Louni Rekstad ved Ullevål Universitetssykehus for uvurderlig hjelp til doseplanlegging og bestråling i tillegg til utfyllende svar på alle mine spørsmål.

Til slutt vil jeg takke Andre Krivokapic for god opplæring på ESR-laboratoriet.

Oslo, mai 2013

Jørund Graadal Svestad

Sammendrag

¹⁸FDG-PET-avbildning før behandling av pasienter med lokalavansert lungekreft identifiserer både pasienter med dårlig prognose og hvilke områder i primærtumor som ikke responderer metabolsk på behandling. Disse områdene er lokalisert i den delen av lungekreftsvulsten med høyt FDG-opptak før behandling. Den prediktive rollen til FDG-PET i identifisering av lungekreftpasienter med en risiko for tilbakefall, har muliggjort en ny behandlingsstrategi innenfor stråleterapi der de mest metabolsk aktive delene av tumor kan doseeskaleres. En slik behandling involverer intensitetsmodulert stråleterapi (IMRT) med stor modulasjon av strålefeltene. Doseberegningsalgoritmer kan vise svakheter under slike forhold og det er derfor vesentlig å verifisere hvorvidt planlagt dose kan levers nøyaktig.

I denne oppgaven har et antropomorf lungefantom blitt konstruert på bakgrunn av CT-bilder av en lungekreftpasient. Gjennom hele fantomet ble det laget totalt 101 sylinderiske kaviteter til ESR/alanin-dosimetre. IMRT-behandlingsplaner basert på PET/CT-bilder av nevnte lungekreftpasient ble planlagt i doseplanskjemaet Eclipse og overført til lungefantomet der dosefordelingen ble beregnet med doseberegningsalgoritmen AAA. Et eskalerings-volum (BT_V – Biological Target Volume) ble definert som de deler av tumor med SUV større enn 50 % av SUV_{max}. Det ble utarbeidet ulike typer behandlingsplaner, både med planlagt homogen dose til hele tumor (PTV) og med eskalert dose til deler av tumor (BT_V), samt ulike bestrålingsenergier. Bestråling av lungefantomet ble utført med en Varian Trilogy lineærakselerator utstyrt med en 120 bladars Millennium mangebladskollimator. Ved hver bestråling ble en kalibreringsserie bestående av 3×5 dosimetre bestrålt med doser på 1, 3, 5, 7 og 9 Gy. Avlesning av alanindosimetrene ble gjort med et EleXsyS 560 Super X ESR-spektrometer og de målte dosene ved ESR-spektroskopi ble sammenlignet med de planlagte dosene fra behandlingsplanene.

Ved sammenligning av målt og planlagt dose ble dosimetrene delt inn i fire kategorier ut i fra plassering i fantomet: BT_V, PTV (ekskludert BT_V), lungevev og ikke-spesifikt bløtev. For behandlingsplanene planlagt med homogen dose til hele PTV var de gjennomsnittlige relative forskjellene mellom målt og planlagt dose (\pm 1. standardavvik) henholdsvis $-1,6 \pm 2,26\%$, $-0,35 \pm 2,24\%$, $0,31 \pm 7,62\%$ og $7,02 \pm 31,9\%$. Tilsvarende verdier for behandlingsplanene planlagt med eskalert dose til BT_V var $-0,65 \pm 2,70\%$, $-0,23 \pm 3,42\%$, $0,37 \pm 10,2\%$ og $9,48 \pm 41,3\%$. Basert på resultatene av denne studien, vil det for nevnte doseplanskjema,

beregningsalgoritme og stråleleveringsapparatur ikke medføre større dosimetriske unøyaktigheter ved behandling der det er planlagt eskalert dose til deler av tumor kontra mer konvensjonelle planer planlagt med homogen dose til hele tumor. En behandling planlagt med eskalert dose til deler av tumor kan leveres pasient med høy dosimetrisk nøyaktighet. Selv om noen større avvik er observert mellom målt og planlagt dose, er disse stort sett lokalisert i ikke-spesifikt bløtvev som mottar svært lave doser og er derfor antakelig ikke klinisk relevante

Abstract

For patients with locally advanced lung cancer, ^{18}FDG -PET imaging prior to treatment identifies both patients with poor prognosis and which areas of the primary tumor that do not respond metabolically to treatment. These areas are located on the high FDG uptake areas prior to treatment. The predictive role of FDG-PET in identifying lung cancer patients at risk of relapse has opened for a new treatment strategy in radiotherapy where the most metabolic parts of the tumor may be dose escalated. Such treatment involves intensity modulated radiotherapy (IMRT) with a high degree of beam modulation. Dose calculation algorithms may show deficiencies under such conditions, and it is thus pivotal to verify whether the planned dose is correctly delivered.

In this thesis, an anthropomorphic thorax phantom was constructed based on CT images of a lung cancer patient. A total of 101 cylindrical cavities for ESR/alanine dosimeters were made throughout the phantom. IMRT treatment plans based on PET/CT images of the given patient were planned in the Eclipse treatment planning system and transferred to the thorax phantom where the dose distribution was calculated using the AAA algorithm. Within the tumor, a boost volume was defined (biological target volume, BTV) using a cut-off value of 50 % of SUV_{\max} . Various types of treatment plans were prepared, including plans scheduled with homogenous dose to the whole tumor (PTV) and plans scheduled with a boost dose to parts of the tumor (BTV), as well as various irradiation energies. Irradiation of the phantom was carried out using a Varian Trilogy linear accelerator equipped with a 120 leaf Millennium multileaf collimator. At each irradiation, a calibration series of 3×5 dosimeters was irradiated with doses of 1, 3, 5, 7 and 9 Gy. Readout of the alanine dosimeters was performed at an EleXsyS 560 Super X ESR spectrometer and the measured doses by ESR spectroscopy were compared with the planned doses from the treatment plans.

The phantom dose points were separated into four region categories: BTV, PTV (excluding BTV), lung tissue and nonspecific soft tissue. For treatment plans scheduled with homogenous dose to PTV, the mean relative differences in point doses (± 1 standard deviation) between measurement and plan were $-1,6 \pm 2,26 \%$, $-0,35 \pm 2,24 \%$, $0,31 \pm 7,62 \%$ and $7,02 \pm 31,9 \%$, respectively. Corresponding values for treatment plans scheduled with escalated dose to BTV were $-0,65 \pm 2,70 \%$, $-0,23 \pm 3,42 \%$, $0,37 \pm 10,2 \%$ and $9,48 \pm 41,3 \%$. The findings of this study indicate that to deliver an escalated dose to parts of the tumor

will not entail greater dosimetric inaccuracies than more conventional plans scheduled with a homogenous dose to the whole tumor with the given planning system, computational algorithm and delivery system. A treatment plan scheduled with escalated dose to parts of the tumor can be delivered with high dosimetric accuracy. Although some discrepancies are observed between measurements and calculations, these are mostly seen in non-specific soft tissue receiving very low doses and are most likely not clinically relevant.

Liste over forkortelser

LET – Linear Energy Transfer

CSDA – Continuous Slowing Down Approximation

ESR – Elektron Spin Resonans

EPR – Elektron Paramagnetisk Resonans

KERMA – Kinetic Energy Released per Mass

CPE – Charged Particle Equilibrium

CT – Computertomografi

CBCT – cone-beam Computertomografi

HU – Hounsfield Unit

PET – Positronemisjonstomografi

FDG – Fluordeoksyglukose

MLC – Multi Leaf Collimator

ICRU – International Commission on Radiation Units & Measurements

BT_V – Biological Target Volume

GT_V – Gross Tumor Volume

CT_V – Clinical Target Volume

IT_V – Internal Target Volume

PT_V – Planning Target Volume

PR_V – Planning organ at risk Volume

DVH – Dosevolumhistogram

AAA – Analytical Anisotropic Algorithm

IMRT – Intensity-Modulated Radiation Therapy

VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy

PDIP – Portal Dose Image Prediction

PMMA – Polymethylmetakrylat

IDL – Interactive Data Language

LiFo - Litiumformat

Innhold

1	INNLEDNING	1
2	TEORETISK BAKGRUNN	4
2.1	IONISERENDE STRÅLING	4
2.1.1	<i>Fotonvekselvirkning</i>	5
2.1.2	<i>Elektronvekselvirkning</i>	8
2.2	ELEKTRON SPINN RESONANS.....	10
2.3	STRÅLINGSdosimetri	12
2.3.1	<i>Dosimetriske størrelser og sammenhenger</i>	12
2.3.2	<i>Doseavsetning fra fotonstråling ved grenseflater mellom ulike medier</i>	14
2.3.3	<i>ESR/alanin-dosimetri</i>	15
2.4	COMPUTERTOMOGRAFI	17
2.4.1	<i>Grunnleggende prinsipper</i>	18
2.4.2	<i>Oppbygning og virkemåte</i>	20
2.5	POSITRONEMISJONSTOMOGRAFI.....	22
2.5.1	<i>Grunnleggende prinsipper</i>	22
2.5.2	<i>Kvantifisering av opptak – SUV</i>	24
2.5.3	<i>¹⁸FDG-PET</i>	25
2.6	EKSTERN STRÅLETERAPI	25
2.6.1	<i>Lineærakseleratoren</i>	26
2.6.2	<i>Definisjon av volum og marginer</i>	28
2.6.3	<i>Dybdedosefordeling for fotonfelt</i>	29
2.6.4	<i>Computerbaserte doseberegninger</i>	31
2.6.5	<i>Dosevolumhistogram</i>	32
2.6.6	<i>Intensitetsmodulert stråleterapi</i>	33
3	MATERIALER OG METODE.....	35
3.1	PASIENT- OG BILLEDGRUNNLAG	35
3.2	FANTOM OG DOSIMETRE	36
3.3	BEHANDLINGSPLANLEGGING	38
3.3.1	<i>Definisjon og inntegning av volumer</i>	39
3.3.2	<i>Behandlingsplaner pasient</i>	40
3.3.3	<i>CT-scan av fantom</i>	42
3.3.4	<i>Behandlingsplaner fantom</i>	43
3.3.5	<i>Verifikasjonsplaner</i>	46
3.4	BESTRÅLING.....	47

3.5 ESR-MÅLINGENE	49
3.5.1 <i>Opptak</i>	49
3.5.2 <i>Avlesning av spektre</i>	50
3.5.3 <i>Kalibreringskurver og doseberegnninger</i>	50
3.6 DATAANALYSE.....	51
3.6.1 <i>Avlesning planlagte av doser fra doseplan ved bruk av IDL</i>	51
3.6.2 <i>Sammenligning av målte og planlagte doser</i>	52
3.6.3 <i>Usikkerhetsestimer</i>	52
4 RESULTATER OG ANALYSE.....	54
4.1 BEHANDLINGSPLAN F1: 6MV, ESKALERT DOSE	54
4.1.1 <i>Optimalisering</i>	54
4.1.2 <i>Verifikasjonsplan</i>	56
4.1.3 <i>Doseberegninger</i>	56
4.2 BEHANDLINGSPLAN F2: 6MV, HOMOGEN DOSE.....	64
4.2.1 <i>Optimalisering</i>	64
4.2.2 <i>Verifikasjonsplan</i>	66
4.2.3 <i>Doseberegninger</i>	66
4.3 BEHANDLINGSPLAN F3: 15 MV, ESKALERT DOSE.....	75
4.3.1 <i>Optimalisering</i>	75
4.3.2 <i>Verifikasjonsplan</i>	76
4.3.3 <i>Doseberegninger</i>	77
4.4 BEHANDLINGSPLAN F4: 15 MV, HOMOGEN DOSE.....	81
4.4.1 <i>Optimalisering</i>	81
4.4.2 <i>Verifikasjonsplan</i>	82
4.4.3 <i>Doseberegninger</i>	83
4.5 BEHANDLINGSPLAN F5: 6 MV, ESKALERT DOSE, VMAT	86
4.5.1 <i>Optimalisering</i>	86
4.5.2 <i>Verifikasjonsplan</i>	88
4.5.3 <i>Doseberegninger</i>	89
5 DISKUSJON OG KONKLUSJON.....	93
5.1 VURDERING AV BEREGNINGSALGORITME OG DOSIMETRI	94
5.1.1 <i>AAA-algoritmen</i>	94
5.1.2 <i>Bruken av antropomorf lungefantom</i>	96
5.1.3 <i>Presisjon i ESR/alanin-dosimetri</i>	97
5.2 GENERELLE TREKK VED OPTIMALISERINGSRESULTATENE	101
5.3 VERIFIKASJONSRESULTATENE.....	102
5.4 SAMMENLIGNING AV DE ULIKE BEHANDLINGSPLANENE	102

5.4.1	<i>6 MV vs. 15 MV</i>	102
5.4.2	<i>VMAT vs. konvensjonell IMRT</i>	104
5.4.3	<i>Eskalert dose vs. homogen dose</i>	106
5.5	KONKLUSJON	107
5.6	FORSLAG TIL FREMTIDIG ARBEID	108
	REFERANSER	110
	VEDLEGG A: DOSIMETERPOSISJONER I LUNGEFANTOMET	118
	VEDLEGG B: KALIBRERINGSKURVER OG REGRESJONSSTATISTIKK.....	128
	VEDLEGG C: VERDIER BRUKT TIL UTREGNING AV KONFIDENSINTERVALLENE FOR DE MÅLTE DOSEVERDIENE	136
	VEDLEGG D: VERDIER FOR MÅLTE OG PLANLAGTE DOSER, KONFIDENSINTERVALL OG PEAK-TO-PEAK-VERDIER	137

1 Innledning

Lungekreft er en aggressiv sykdom og den ledende årsaken til kreftdødsfall både blant menn og kvinner på verdensbasis. Flere personer dør av lungekreft enn av tykktarms-, bryst- og prostatakreft til sammen (Zeller, 2007). Selv om overlevelsesraten har økt noe de siste årene, er prognosene fortsatt dårlige. I perioden 2006-2010 var overlevelsen for lungekreftpasienter i Norge fem år etter diagnostidspunkt 11,7 % for menn og 16,4 % kvinner. Dette skyldes i stor grad at sykdommen oppdages sent og at kurativ behandling ikke er mulig (Krefregisteret, 2012). Forskning og utvikling av nye behandlingsstrategier for å øke kurasjonsraten kan derfor ha stor betydning for denne pasientgruppen.

Lungekreft deles vanligvis inn i to hovedtyper: ikke-småcellet lungekreft (omtrent 85 % av alle lungekrefttilfeller) og småcellet lungekreft (omtrent 15 %) (Herbst et al., 2008). Videre deles ikke-småcellet lungekreft inn i fire sykdomsstadier: I stadium 1 befinner kreftcellene seg kun i lungen og har ikke spredd seg til lymfeknuter. I stadium 2 har kreftcellene spredd seg til nærliggende lymfeknuter. I stadium 3 har kreftcellene spredd seg til nærliggende vev. I stadium 4 har kreftcellene spredd seg til andre deler av kroppen. Ved behandling av lungekreftpasienter, er både type lungekreft og sykdomsstadium, i tillegg til tumorlokalisasjon og pasientens generelle helse, viktige faktorer som må tas hensyn til. De vanligste behandlingsformene inkluderer kirurgi, kjemoterapi og stråleterapi, enten alene eller i kombinasjon (Eldridge, 2012).

Mer enn halvparten av pasientene diagnostisert med ikke-småcellet lungekreft mottar strålebehandling på et eller annet tidspunkt (Eldridge, 2012). I kombinasjon med kirurgi kan stråleterapi enten gis i forkant av operasjon for å minske tumor og gjøre operasjonen mer effektiv, eller det kan gis i ettermat for å fjerne eventuelle tumorceller som ikke var mulig å fjerne med operasjon. Pasienter, som av en eller annen grunn er inoperable, blir ofte tilbuddt stråleterapi alene eller i kombinasjon med kjemoterapi. For pasienter med ikke-småcellet lungekreft befinner 25-40 % seg i sykdomsstadium 3 ved diagnostidspunkt (Bülzebruck et al., 1992). De fleste av disse er ikke kandidater for kirurgi og blir som oftest behandlet med en kombinasjon av kjemoterapi og strålebehandling (Govindan, 2003). Til tross for denne behandlingen får majoriteten av pasientene tilbakefall og dør av sykdommen innen to år fra diagnostidspunktet (Choy et al., 2005).

Ved diagnostisering, stadioinndeling og behandlingsplanlegging av lungekreftpasienter har bruken av positronemisjonstomografi (PET) kombinert med computertomografi (CT) blitt standard praksis i industriland (Mac Manus & Hicks, 2012). CT-bilder viser anatomiske strukturer i kroppen ved å skille mellom tettheten for ulike organer og vev, mens PET-bilder visualiserer metabolsk aktivt vev, slik som mange typer kreftsvulster. Ved PET får pasienten injisert en radioaktiv væske som inneholder biomolekyler merket med en positronmitter (tracermolekyler). Pasienten plasseres i et ringdetektorsystem som registrerer emitterte fotoner fra positronannihilasjoner. Ved hjelp av rekonstruksjonsalgoritmer kan fotonregistreringene benyttes til å danne bilder som viser biologisk aktivt vev i kroppen. Det vanligste tracermolekylet er ^{18}F -FDG (fluordeoksyglukose). Mange typer kreftsvulster akkumulerer store mengder FDG sammenlignet med normalvev (Hall & Giaccia, 2012) og intensiteten i PET-bildet kan dermed brukes til å lokalisere en svulst. Ved behandling av lungesvulster har behandlingsplanlegging gjort på bakgrunn av PET/CT-bilder kontra bare CT-bilder vist store forskjeller som antyder at bruken av PET både gir bedre definisjon av tumorvolumer og minsker dosene til risikoorganer, som typisk er lungene, spiserør og hjerte (Mac Manus & Hicks, 2012).

For pasienter diagnostisert med ikke-småcellet lungekreft, er som nevnt tilbakefall etter strålebehandling et betydelig problem (Abramyuk et al., 2009). Ofte er deler av tumorcellene resistente og overlever behandlingen. Ved sammenligning av PET-bilder før og etter stråleterapi har man funnet ut at pasienter som ikke responderer metabolsk på behandling, det vil si som fremdeles har restopptak av FDG i tumor etter behandling, har dårligere prognose enn pasienter som responderer (Aerts, 2009). Flere studier har også vist at områdene i en kreftsvulst som får tilbakefall etter strålebehandling, er lokalisert i de områdene med høyt FDG-opptak før behandling (van Elmpt et al., 2012; Aerts et al., 2009; Abramyuk et al., 2009). Med andre ord, pasienter med stråleresistent lungekreft og de stråleresistente områdene i tumor kan identifiseres med FDG-PET. Department of Radiation Oncology (MAASTRO) ved Maastricht University Medical Centre i Nederland, har lang erfaring med FDG-PET av lungekreftpasienter. I en klinisk studie startet i 2010 (clinicaltrials, 2013), randomiseres pasientene til én av to armer. Pasientene i den ene armen gis eskalert dose til hele tumor, mens pasientene i den andre armen gis eskalerte doser til de deler av tumor med et høyt FDG-opptak før behandling. De antar at den sistnevnte metoden vil minske sjansene for tilbakefall etter behandling (van Elmpt et al., 2012).

Ved innføring av nye behandlingsstrategier i stråleterapi er det viktig å undersøke om man faktisk oppnår de ønskede dosenivåene i pasient. Teoretiske doseberegninger, som ligger til grunn for all doselevering innen stråleterapi, er utfordrende ved svulster i lungene. Problemets er tetthetsgradientene som oppstår mellom lungevev, vanlig bløtvev og bein, og hvordan dette påvirker fluensen av sekundær ioniserende stråling. Dette kan også skape problemer når man skal gi lokal doseeskalering med intensitetsmodulert stråleterapi. Intensitetsmodulert stråleterapi (IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy) er en teknikk der bruken av multiple inhomogene strålefelt skal gi en mer presis doselevering i pasient, og på den måten skåne risikoorganer, mens tumor får høye nok doser.

Hovedformålet med denne oppgaven har vært å undersøke hvilke stråledoser som blir gitt i en behandlingsplanlegging hvor man eskalerer dosen til deler av tumor basert på FDG-intensitet i bildet og å sammenligne disse dosene med de planlagte dosene før behandling. Dette ble gjort ved å konstruere et antropomorf lungefantom basert på CT-bilder av en reell lungekreftpasient fra Maastricht. Fantomet ble konstruert slik at alanindosimetre (stråledetektorer) kunne plasseres i lungesvulsten og i vevet rundt. Deretter ble intensitetsmodulert stråleterapi planlagt ved hjelp av PET/CT-bilder av den samme lungekreftpasienten og planleggingssoftware ved Ullevål Universitetssykehus. For å ha et sammenligningsgrunnlag, ble det utarbeidet ulike typer behandlingsplaner, både med planlagt homogen dose til hele tumor og med eskalert dose til deler av tumor, samt ulike bestrålingsenergier. Bestrålingene ble gjennomført med en lineærakselerator ved Ullevål Universitetssykehus. Alanindosimetrene ble så avlest ved ESR-laboratoriet ved Fysisk Institutt, Universitetet i Oslo og stråledosene ble estimert og sammenlignet med de planlagte dosene fra behandlingsplanleggingen. Hypotesen er at ønsket dose skal kunne leveres til pasienten uten store avvik, og dose målingene vil enten bekrefte eller avkrefte dette. Prosjektet et er samarbeid mellom Avdeling for medisinsk fysikk ved Oslo Universitetssykehus, gruppen for biofysikk og medisinsk fysikk ved Universitetet i Oslo og stråleterapiklinikken i Maastricht.

2 Teoretisk bakgrunn

2.1 Ioniserende stråling

Ioniserende stråling karakteriseres ved evnen til å løsrive elektroner fra atomer slik at det dannes ioner. Energien som må til for å ionisere et atom ligger typisk i området 4-25 eV (Attix, 2004).

Studien og bruken av ioniserende stråling startet med oppdagelsene av røntgenstråler og naturlig radioaktivitet på 1890-tallet¹ (Podgorsak, 2010), og ioniserende stråling ble innen kort tid brukt i medisinsk praksis (Attix, 2004). Siden den gang har det skjedd en enorm teknologisk utvikling, og i dag er ioniserende stråling et uvurderlig verktøy for medisinsk diagnostisering og behandling.

Ioniserende stråling kan deles inn i to typer/grupper:

1. *Direkte ioniserende stråling.* Dette er hurtige, ladde partikler som leverer sin energi til materie direkte gjennom mange små coulomb-vekselvirkninger langs partikkelenes bane. Slik partikelstråling kan være elektroner eller positroner som sendt ut fra atomkjerner kalles henholdsvis β^- - og β^+ -stråling. Stammer elektronene fra kollisjoner mellom ladde partikler kalles de δ -stråling. Direkte ioniserende stråling kan også være tunge ladde partikler. Disse inkluderer protoner, deuteroner (deuteriumkjerner), tritoner (tritiumkjerner), α -partikler (heliumkjerner) i tillegg til flere andre tunge ladde kjerner, samt pioner (π^- -partikler).
2. *Indirekte ioniserende stråling.* Dette er røntgenfotoner (bremsestråling og karakteristisk stråling), γ -fotoner og nøytroner; uladde partikler som overfører sin energi i en toveisprosess. Først blir energien overført til ladde partikler i materien ved relativt få kraftige vekselvirkninger. De ladde partiklene avsetter så energien gjennom coulomb-vekselvirkninger.

¹ Røntgenstråler ble oppdaget av Wilhelm C. Röntgen i 1895, og naturlig radioaktivitet ble oppdaget av A. Henri Becquerel i 1896.

Av disse ulike stråletypene er det fotoner og elektroner som står sentralt i denne oppgaven. Deres vekselvirkning med materie vil derfor beskrives i korte trekk. For en mer utfyllende beskrivelse henvises det til lærebøker om temaet, eksempelvis *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry* (Attix, 2004) og *Radiation Physics for Medical Physicists* (Podgorsak, 2010).

2.1.1 Fotonvekselvirkning

Fotoner kan vekselvirke med materie på flere ulike måter og alt ettersom hvilken vekselvirkningstype som inntreffer, vil fotonet overføre ingenting, deler av, eller all sin energi til mediet det passerer gjennom. Sannsynligheten for at en bestemt vekselvirkning skal inntreffe, avhenger av energien til fotonet ($h\nu$) i tillegg til tettheten (ρ) og atomnummeret (Z) til absorbatormaterialet.

Den totale sannsynligheten per lengdeenhet for at en vekselvirkning skal inntreffe, er betegnet ved *den lineære attenuasjonskoeffisienten* μ , typisk uttrykt i cm^{-1} eller m^{-1} . Denne koeffisienten finner vi igjen i den eksponentielle modellen for fotonattenuasjon, der antall fotoner N en viss dybde x i materialet er gitt ved:

$$N = N_0 e^{-\mu x} \quad (2.1)$$

der N_0 er antall fotoner ved inngangen til materialet ($x = 0$). Her er det viktig å påpeke at N ikke inneholder spredte fotoner, kun fotoner som ikke har vekselvirket. Ved å dele μ på tettheten til absorbatormateriale ρ , får vi en resulterende koeffisient (μ/ρ) som er uavhengig av tettheten. μ/ρ kalles *masseattenuasjonskoeffisienten* og er en mer fundamental koeffisient enn den lineære ettersom tettheten er faktorisert ut og avhengigheten av materialet kun involverer den atomære sammensetningen (Khan, 2010). μ/ρ er typisk uttrykt i cm^2/g eller m^2/kg .

To andre sentrale størrelser er *energiooverføringskoeffisienten*, μ_{tr} og *energiabsorpsjonskoeffisienten*, μ_{en} . Når en fotonstråle går gjennom et materiale, vil fraksjonen av fotonenergien som blir overført som kinetisk energi til ladde partikler per lengdeenhet være gitt av μ_{tr} , definert som:

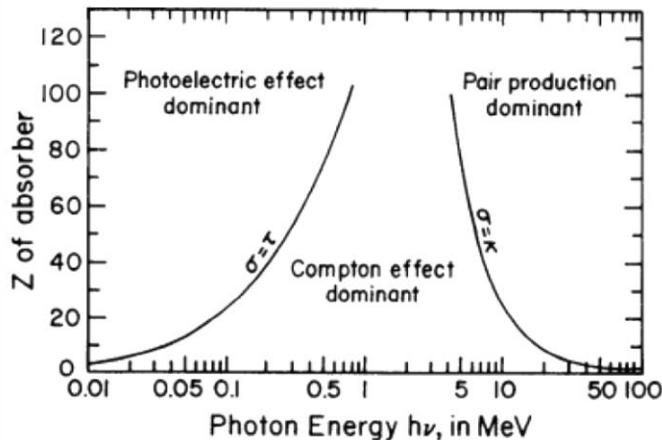
$$\mu_{tr} = \frac{\bar{E}_{tr}}{h\nu} \mu \quad (2.2)$$

der \bar{E}_{tr} er den gjennomsnittlige energien overført til ladde partikler per vekselvirkning og $h\nu$ er fotonenergien. *Masseenergioverføringskoeffisienten* er gitt som μ_{tr}/ρ . Elektronene satt i bevegelse av de innkommende fotonene kan tape sin energi på to forskjellige måter. Enten ved inelastiske kollisjoner med elektroner i materialet, eller som bremsestråling ved kjernevekselvirkninger. Bremsestrålingen forsvinner vekk fra det lokale volumet og blir ikke inkludert i kalkuleringen av den lokalt absorberte dosen. Energiabsorpsjonskoeffisienten er definert som

$$\mu_{en} = \mu_{tr}(1 - g) \quad (2.3)$$

der g er fraksjonen energi til sekundærpartikler som tapes som bremsestråling i materiet. Som tidligere, *masseabsorpsjonskoeffisienten* er gitt som μ_{en}/ρ .

I strålingsfysikken deles fotonvekselvirkninger inn i fem typer: Comptoneffekt, fotoelektrisk effekt, parproduksjon, Rayleighspredning og fotonukleære vekselvirkninger (Attix, 2004). Av disse er det de tre første som er viktigst, ettersom de resulterer i energioverføringer til elektroner. Figur 2.1 viser i hvilke områder de ulike vekselvirkningene dominerer for ulike verdier av $h\nu$ og Z . Kurvene viser hvor to vekselvirkninger er like sannsynlige. Vi ser at fotoelektriske effekt er dominerende ved lave energier, comptoneffekten tar over ved midlere energier og parproduksjon ved høyere energier. For lav-Z-medium er comptoneffekten dominerende i et veldig bredt område.



Figur 2.1: Figuren viser i hvilke områder hver av de tre hovedtypene fotonvekselvirkninger dominerer. Kurvene viser for hvilke verdier av Z og $h\nu$ to vekselvirkninger er like sannsynlig (Attix, 2004).

Comptoneffekten beskriver tilfellet der et foton med energi $h\nu$ kommer inn og kolliderer med et løst bundet elektron. Elektronet antas ubundet og stasjonært. Fotonet vil overføre deler av sin energi som kinetisk energi til elektronet. Etter kollisjonen vil elektronet ha en bevegelse i en retning θ i forhold til fotonets innkommende retning med kinetisk energi T . Fotonet vil være spredt en vinkel φ , med en ny, lavere energi $h\nu'$. Masseattenuasjonskoeffisienten for comptoneffekten betegnes med σ/ρ .

I et comptonstøt kan ikke et foton miste all sin energi. Det kan det imidlertid gjøre ved å vekselvirke med et tett bundet elektron i det som er kjent som den fotoelektriske effekt. Fotonet absorberes fullstendig og avgir all sin energi til et tett bundet elektron som løsrives. For at en slik vekselvirkning skal forekomme, må fotonet ha en minimumsenergi lik bindingsenergien til elektronet. Elektronet som løsrives etterlater seg et tomrom som fylles opp ved at et elektron fra et energinivå lenger ut i atomet faller innover. Energiforskjellen mellom de to energinivåene kan sendes ut på to forskjellige måter. Enten som karakteristisk røntgenstråling, eller den kan brukes til å løsrive et løst bundet elektron, da kalt *augerelektron*. En kombinasjon av de to metodene er også mulig.

Masseattenuasjonskoeffisienten for fotoelektrisk effekt er betegnet med τ/ρ

Den siste av de tre hovedtypene for vekselvirkning er parproduksjon. Dette er en absorpsjonsprosess der et foton opphører å eksistere og gir opphav til et elektron og et positron. Dette kan bare skje i et coulombfelt, vanligvis i nærheten av en atomkjerne. Minimumsenergien fotonet må ha for at parproduksjon skal kunne forekomme, er den

samlede hvileenergien til et elektron og et positron: $2m_0c^2 = 1,022 \text{ MeV}$.

Masseattenuasjonskoeffisienten for parproduksjon betegnes med κ/ρ . Et spesialtilfelle av parproduksjon kan forekomme hvis et foton kommer inn i coulombfeltet til et elektron. Fotonet kan da opphøre å eksistere og gi opphav til et elektron og et positron. Deler av energien kan imidlertid også overføres til elektronet som har gitt opphav til coulombfeltet. Et slikt tilfelle kalles *triplettproduksjon*.

Den totale masseattenuasjonskoeffisienten for fotonvekselvirkninger, hvis vi utelater fotonukleære vekselvirkninger, er gitt som

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{\tau}{\rho} + \frac{\sigma}{\rho} + \frac{\kappa}{\rho} + \frac{\sigma_R}{\rho} \quad (2.4)$$

Her er altså τ/ρ bidraget fra fotoelektrisk effekt, σ/ρ fra comptoneffekten, κ/ρ fra pardannelse og σ_R/ρ fra rayleighspredning. Rayleighspredning er bare av betydning ved svært lave fotonenergier, og blir ofte neglisjert ved energier brukt i stråleterapi.

2.1.2 Elektronvekselvirkning

Fotoner vekselvirker relativt sjeldent og overfører all sin energi i noen få vekselvirkningsprosesser. For elektroner, og ladde partikler generelt, er det annerledes. Grunnet dets coulombfelt vil et elektron vekselvirke med et eller flere av elektronene eller kjernen til omtrent hvert eneste atom det passerer. De fleste av disse vekselvirkningene vil føre til kun små energioverføringer. En ladd partikkel med energi på 1 MeV vil typisk gjennomgå $\sim 10^5$ vekselvirkninger før det faller til ro (Attix, 2004).

Type elektronvekselvirkning avhenger av avstanden mellom den lineære banen til elektronet før vekselvirkning og sentrum i atomet det passerer. Er denne avstanden mye større enn den klassiske atomradien, får vi såkalte myke kollisjoner som resulterer i små energioverføringer som kan føre til eksitasjon av atomet eller i enkelte tilfeller ionisasjon. Er avstanden omtrent den samme som den klassiske atomradien, får vi såkalte harde kollisjoner. Her vil innkommende elektron reagere med orbitalelektroner og overføre relativt store energimengder. Elektronet som frigjøres (et δ -elektron) vil kunne ha stor nok energi til selv og eksitere og ionisere atomer. Et elektron fra et indre skall som dyrtes ut, vil det på samme måte som for fotoelektrisk effekt falle et elektron innover og energiforskjellen vil

sendes ut som karakteristisk røntgenstråling og/eller augerelektroner. Er avstanden mye mindre enn den klassiske atomradien, vil vekselvirkning hovedsakelig skje med atomkjernen. I de fleste av disse tilfellene vil elektronet spres elastisk, og bare miste nok energi til at bevegelsesmengden er bevart. I noen få prosent av tilfellene vil imidlertid elektronet spres inelastisk, resulterende i signifikant energitap som vil sendes ut som bremsestråling.

Som et mål på energitapet til elektroner (og andre ladde partikler) er begrepet *stopping power*² innført. Dette er definert som det forventede energitapet per lengdeenhet, dT/dx . På samme måte som for attenuasjonskoeffisienten for fotoner, deler vi også her på absorbatortettheten ρ for å få en uavhengighet av tettheten. Denne størrelse kalles *mass stopping power*, $dT/\rho dx$.

Mass stopping power kan skrives som en sum av to ledd:

$$\frac{dT}{\rho dx} = \left(\frac{dT}{\rho dx} \right)_c + \left(\frac{dT}{\rho dx} \right)_r \quad (2.5)$$

Det første ledet kalles *mass collision stopping power* og uttrykker energitapet fra kollisjoner. Det andre ledet kalles *mass radiative stopping power* og uttrykker strålingstapet.

Enkelte δ -elektroner vil kunne frakte energi et signifikant stykke vekk fra vekselvirkningspunktet. Skal en estimere avsatt energi i et lite område, vil stopping power overestimere denne energien. Derfor er begrepet *restricted stopping power* innført, også kjent som *LET – Linear Energy Transfer*. Dette er fraksjonen collision stopping power som inkluderer alle myke kollisjoner samt de harde kollisjonene som resulterer i δ -elektroner med energi mindre enn en grenseverdi Δ .

Rekkevidden \mathfrak{R} til en partikkel er definert som forventningsverdien til veilengden partikkelen tilbakelegger før den faller til ro (Attix, 2004). I motsetning til for fotoner, er det for elektroner og andre ladde partikler mulig å approksimere denne rekkevidden. Ved å ta utgangspunkt i en såkalt Continuous Slowing Down Approximation (CSDA)-modell, der det antas en kontinuerlig energiavsetning langs partikelbanen, kan CSDA-rekkevidden skrives som:

² Av mangel på et godt norsk uttrykk, brukes stopping power i denne oppgaven.

$$\mathfrak{R}_{CSDA} = \int_0^{T_0} \left(\frac{dT}{\rho dx} \right)^{-1} dT \quad (2.6)$$

der T_0 er utgangsenergien til partikkelen. Det lengste dypet elektronet vil nå innover i mediet, vil oftest være langt mindre enn CSDA-rekkevidden på grunn av mye spredning.

2.2 Elektron Spinn Resonans

Elektron Spinn Resonans (ESR), også kjent som Elektron Paramagnetisk Resonans (EPR), er en teknikk som baserer seg på paramagnetiske stoffers absorpsjon av elektromagnetisk stråling under påvirkning av et eksternt magnetfelt (Brustolen & Giamello, 2009). I dette kapittelet beskrives den mest grunnleggende ESR-teorien som er nødvendig for å forstå ESR/alanin-dosimetri beskrevet i kapittel 2.3.3. For en grundigere gjennomgang henvises det til lærebøkene *Principles and Applications of ESR Spectroscopy* (Lund et al., 2011) og *Electron Paramagnetic Resonance – A Practitioner’s Toolkit* (Brustolon & Giamello, 2009).

Et paramagnetisk stoff kjennetegnes ved at det inneholder atomer, molekyler eller ioner med uparrede elektroner (frie radikaler). Elektronets spinn, \vec{S} , gir opphav til et magnetisk moment, $\vec{\mu}_e$, der sammenhengen mellom de to er gitt ved³:

$$\vec{\mu}_e = -g\mu_B \vec{S} \quad (2.7)$$

Her er g den såkalte g-faktoren (2,002319 for et fritt elektron) og μ_B er Bohrmagnetonet gitt ved $eh/4\pi m_e$, der e er elektronets ladning, m_e er elektronets masse og h er Plancks konstant. Et elektron plassert i et eksternt magnetfelt \vec{B} , vil ha en energi knyttet til elektronspinnet som er avhengig av det magnetiske momentets orientering i rommet i forhold til magnetfeltretningen. Denne energien er gitt ved:

$$E = -\vec{\mu}_e \cdot \vec{B} = g\mu_B \vec{S} \cdot \vec{B} \quad (2.8)$$

Valg av referancesystem for elektronspinnet er vilkårlig, og det kan velges slik at spinnets z-akse ligger parallelt med magnetfeltet. Ligningen for energien blir da:

³ I denne oppgaven betegnes vektorer med fet skrift og pil over.

$$E = g\mu_B B_0 S_z \quad (2.9)$$

der B_0 er intensiteten til det magnetiske feltet. Vi tar nå med i betraktingen at elektronet kan ha to spinntilstander, vanligvis angitt med symbolene α og β . Under påvirkning av et eksternt magnetfelt, vil disse to tilstandene tilsvare orienteringen av det magnetiske momentet henholdsvis parallelt og antiparallelt med magnetfeltretningen. z-komponenten av spinnet har da verdiene $+\frac{1}{2}$ for α -tilstanden og $-\frac{1}{2}$ for β -tilstanden. Energien kan da skrives som:

$$E = \pm \frac{1}{2} g\mu_B B_0 \quad (2.10)$$

Denne splittingen av energinivåer i et ytre magnetisk felt kalles *Zeeman-effekten* og vekselvirkningen mellom et elektrons magnetiske moment og et eksternt magnetfelt kalles *elektron Zeeman vekselvirkning*. En overgang mellom de to energinivåene kan induseres ved å utsette spinnsystemet for elektromagnetisk stråling med energi $h\nu$ som tilsvarer energidifferansen ΔE mellom de to tilstandene. Dette leder oss til den fundamentale ligningen i ESR:

$$h\nu = \Delta E = g\mu_B B_0 \quad (2.11)$$

Dette fenomenet er kjent som *resonans*. Uten tilstedevarelsen av et eksternt magnetfelt, vil elektronspinnene i en paramagnetisk prøve være rettet i en vilkårlig retning og netto magnetisering er null. Er systemet påvirket av et eksternt magnetfelt og i termodynamisk likevekt med omgivelsene, vil spinnene fordele seg mellom tilstandene α og β slik at det er en liten overvekt i den laveste energitilstanden (β -tilstanden). Forholdet mellom antall spinn i tilstand α (N_α) og β (N_β), er gitt ved Boltzmannfordelingen:

$$\frac{N_\alpha}{N_\beta} = e^{\Delta E/kT} \quad (2.12)$$

der k er boltzmanns konstant og T er absoluttemperaturen til omgivelsene. Når systemet utsettes for elektromagnetisk stråling med energi ΔE , vil det induseres overganger begge veier, fra α til β og fra β til α . Sannsynligheten for de to overgangene er den samme, og overvekten av spinn i β -tilstanden vil derfor føre til flere overganger fra β til α enn motsatt,

altså en større absorpsjon enn emisjon av den elektromagnetiske strålingen. Det er denne nettoabsorpsjonen som måles og gir opphav til ESR-spekteret.

For å oppnå resonans er det mulig å variere styrken på det eksterne magnetfeltet mens frekvensen til den elektromagnetiske stråling holdes konstant, eller det motsatte, frekvensen holdes konstant og magnetfeltet varieres. Vanligvis er det frekvensen som holdes konstant (Lund et al., 2011).

2.3 Strålingsdosimetri

Strålingsdosimetri tar for seg det å måle den absorberte dosen i materie som et resultat av vekselvirkning med ioniserende stråling. Det er utviklet et stort antall dosimetriske målemetoder med ulike fordeler og ulemper og ulike bruksområder. I denne studien brukes ESR-dosimetri og beskrivelsen av ulike dosimetrimetoder vil derfor være begrenset til denne metoden. I tillegg beskrives grunnleggende dosimetriske størrelser og sammenhenger, samt doseavsetning i grenseflater mellom to ulike medier.

2.3.1 Dosimetriske størrelser og sammenhenger

Størrelsene og sammenhengene i dette delkapittelet er hentet fra Attix, 2004 og Kahn, 2010.

Fluens og differensiert fluens

Vi tenker oss et strålefelt som treffer en kule med et tverrsnittareal da , som er definert å være det største arealet tverrsnittet kan ha. Tverrsnittet står ortogonalt på strålefeltet slik at arealet er like stort uavhengig av feltets innfallsretning. *Fluensen* er definert som forventet antall partikler dN per areal da :

$$\Phi = \frac{dN}{da} \quad (2.13)$$

Fluensen kan også deles opp i små energiintervall. Dette gir oss *differensiert fluens*:

$$\Phi_T = \frac{d\Phi}{dT} \quad (2.14)$$

Φ_T er antall partikler per energi og areal i energiintervallet $[T, T + dT]$ som treffer kulen.

Energifluens

Energifluens er definert som:

$$\Psi = \frac{dE}{da} \quad (2.15)$$

der dE er forventningsverdien til den totale energien til innkommende stråling.

Sammenhengen mellom energifluens og differensiert fluens kan skrives som:

$$\Psi = \int_0^{T_{max}} T \Phi_T dT \quad (2.16)$$

For tilfellet der vi kun har monoenergetiske partikler med energi T er energifluens gitt ved:

$$\Psi = T \Phi \quad (2.17)$$

KERMA

KERMA (Kinetic Energy Released per Mass) er definert som forventningsverdien av den totale energien overført fra indirekte ioniserende stråling til ladde partikler ($d\epsilon_{tr}$) innenfor et volumelement med masse dm og er relatert til energifluensen ved sammenhengen:

$$K = \frac{d\epsilon_{tr}}{dm} = \Psi \frac{\mu_{tr}}{\rho} \quad (2.18)$$

Videre deles kerma i to komponenter:

$$K = K_c + K_r \quad (2.19)$$

Her er K_c *kollisjonskerma* og viser til andelen energi sekundærpartikler avsetter lokalt i kollisjoner og K_r viser til andelen energi som fraktes vekk ved bremsestråling.

Kollisjonskerma kan relateres til energifluensen ved sammenhengen:

$$K_c = \Psi \frac{\mu_{en}}{\rho} \quad (2.20)$$

Absorbert dose

Absorbert dose er definert som den absorberte energien $d\epsilon$ i et volumelement med masse dm :

$$D = \frac{d\epsilon}{dm} \quad (2.21)$$

ϵ er summen av den totale energien som kommer inn i volumelementet subtrahert med energien som forlater volumelementet. I tilfeller der antall ladde partikler av bestemt type og energi som kommer inn i et volumelement er identisk med antall som forlater volumelementet, har vi såkalt ladd partikkels likevekt (*CPE – Charged Particle Equilibrium*). Under CPE vil relasjonen mellom absorbert dose og kollisjonskerma være gitt ved:

$$D = K_c \quad (2.22)$$

2.3.2 Doseavsetning fra fotonstråling ved grenseflater mellom ulike medier

For fotonbestråling gjennom et homogent medium vil beregninger av dosefordelingen ikke by på store vanskeligheter. For områder i nærheten av grenseflater mellom ulike medier er dosefordelingen mer kompleks, og flere ulike metoder for å kalkulere denne fordelingen har blitt foreslått (Werner et al., 1990).

Problemet med dosekalkuleringer i grenseflateområder, er påvirkningen de to mediene har på fluensen av sekundærelektroner. Som beskrevet i kapittel 2.1.1 vil sannsynligheten for ulike fotonvekselvirkninger og sekundærelektronene dette fører med seg, være sterkt avhengig av tetthet og atomnummer til absorbatormateriale. Dette fører til en kompleks elektronfluens i grenseflateområder. Vi tenker oss en jevn fotonfluens over to medier A og B med ulik tetthet og atomnummer. Langt fra grenseflaten mellom de to mediene vil fluensen av sekundærelektroner i A bestå av forover- og bakoverspredte elektroner løsrevet i A, og i B bestå av forover- og bakoverspredte elektroner løsrevet i B. Her kan vi anta CPE og doseberegninger vil ikke være vanskelig. Problemet oppstår i områder der vi har sekundærelektroner fra begge medier. Elektronfluensen vil da bestå av forover- og bakoverspredte elektroner fra det ene mediet i tillegg til forover- eller bakoverspredte elektroner fra det andre mediet. Både CSDA-rekkevidden og forholdet mellom forover- og

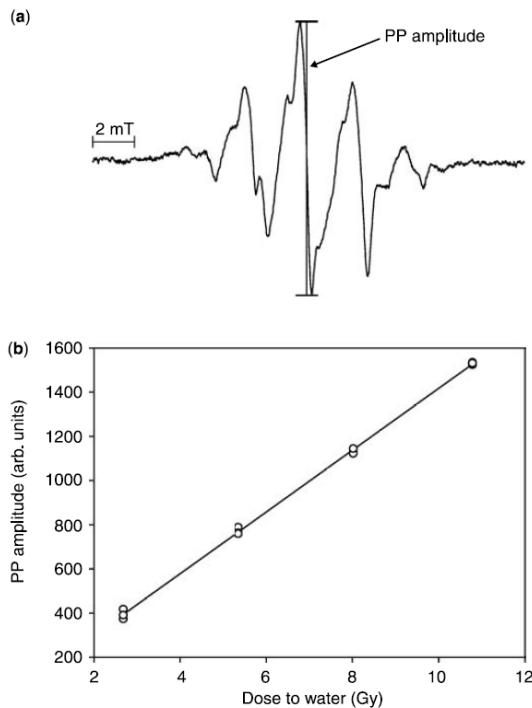
bakoverspredning avhenger av mediet elektronene ble løsrevet i. Vi har da en situasjon der vi ikke kan anta CPE, og kalkulering av dosefordelingen kan by på vanskeligheter.

Modeller for dosefordeling i regioner der vi ikke kan anta elektronlikevekt, er avgjørende for nøyaktige doseplaner som skal utføres på lunger, beinmarg, kranium og ryggmarg (Werner et al., 1987).

2.3.3 ESR/alanin-dosimetri

Dosimetriske målemetoder baserer seg på målinger av responsen i et strålefølsomt materiale (dosimeter), etter eksponering for ioniserende stråling. I ESR-dosimetri er det dannelsen av frie radikaler som måles. Dannelsen av frie radikaler i biomolekyler står svært sentralt i studien av strålingseffekter på levende vev siden de her spiller en nøkkelrolle i prosessene som leder til biologiske skader på cellenivå. De aller fleste frie radikaler er svært ustabile og har kort levetid. I tørre og krystalliske stoffer kan imidlertid radikalene være stabile over lang tid og det er mulig å måle mengden radikaler som dannes. Spesielt dannelsen av frie radikaler i aminosyrer har vist seg å være svært godt egnet til bruk i ESR-dosimetri (Regulla & Deffner, 1982).

Som beskrevet i kapittel 2.2, er det absorpsjon av elektromagnetisk stråling som måles og danner grunnlaget for ESR-signalet. Et typisk ESR-spekter består av den førstederiverte av absorpsjonskurven som en funksjon av magnetfeltet. Figur 2.2a viser et eksempel på et slikt spekter. Arealet under kurven er proporsjonalt med antall frie radikaler i prøven og antall frie radikaler er proporsjonalt med absorbert dose. Altså er arealet under kurven proporsjonalt med absorbert dose. Istedentfor å regne ut arealet, er det også mulig å måle *peak-to-peak*-verdier. Dette er avstanden mellom topp og bunn til en absorpsjonslinje. Et spekter består typisk av flere absorpsjonslinjer, avhengig av antall forskjellige radikaler i den bestrålte prøven og strukturen til de ulike radikalene. For ESR/alanin-dosimetri blir som oftest peak-to-peak-verdien til hovedlinjen i spekteret målt og sammenlignet med en kalibreringskurve. Kalibreringskurven blir laget ved å måle peak-to-peak-verdier for flere identiske dosimetre bestrålt med kjente doser i det aktuelle doseområdet. Figur 2.2b viser en typisk kalibreringskurve.



Figur 2.2: (a) ESR-spekteret til et alanindosimeter (80% L- α -alanin og 20% polyetylen) bestrålt med en dose på ca 10 Gy ved bruk av ^{60}Co - γ -stråling. (b) Peak-to-peak-amplituden plottet mot absorbert dose for 12 alanindosimtere (3 ved hver dose) bestrålt med ^{60}Co - γ -stråling (Malinen, 2003).

En fordel med ESR-dosimetri framfor en rekke andre dosimetriske metoder er at den er ikke-destruktiv, det vil si at avlesningen ikke påvirker dosimeteret på noen måte. Dette betyr at det kan foretas flere doseavlesninger på samme dosimeter og dosimeteret kan lagres som dokumentasjon.

For å få presise ESR-resultater, er det en rekke krav og faktorer som må tas hensyn til. Som allerede nevnt bør signalene være proporsjonale med absorbert dose. I tillegg bør dose-respons-forholdet avhenge lite av faktorer som bestrålingstemperatur, strålingskvalitet, doserate, dosenivå, strålingsenergi og LET-verdi. Er det en signifikant avhengighet av en av disse faktorene, må denne fastslås og korrigeres for. De frie radikalene bør være stabile over tid, uavhengig av faktorer som lagringstemperatur, lysstyrke og luftfuktighet. Det er også ønskelig med et høyt radikalutbytte og få absorpsjonslinjer i spekteret. Begge disse faktorene øker signal-støy-forholdet. For medisinsk bruk er det også ønskelig at dosimetermaterialet responserer på ioniserende stråling på samme måte som vev. Materialet bør være vannekvivalent ettersom vann er den aksepterte referansen i klinisk dosimetri.

En rekke ulike studier har vist at aminosyren L- α -alanin egner seg meget godt til bruk i ESR-dosimetri (Regulla & Deffner, 1982; Hansen et al., 1987; Sleptchonok et al., 2000; Bradshaw et al., 1962). Denne aminosyren har mange fysiske egenskaper som er ønskelig for et ESR-dosimeter. Alanin har en atomsammensetning som gjør den nærmest vannekvivalent i forhold til energiabsorpsjon. Radikalutbyttet er høyt og radikalene som produseres er relativt stabile. Fadingen er under normale laboratorieforhold under 1 % i året (Sleptchonok et al., 2000). Dose-respons-forholdet er lineært i området ~ 1 Gy - 10^4 Gy (Regulla & Deffner, 1982), og det er relativt lav avhengighet av doserate, strålingsstyrke og strålingsenergier over 150 keV (Brustolen & Giamello, 2009).

Lyseksposering, spesielt ultrafiolett lys, har en tendens til å påvirke signalene i faststoffdosimetre. For alanindosimetre er dette imidlertid ikke noe stort problem. Det har blitt vist at en eksponering på fire uker under normale laboratorielysforhold (lysstyrke på 1000 lux) ikke påvirker ESR-signalet. Ved eksponering i fullt dagslys vil det kunne skje en redusering i radikalkonsentrasjonen, men dette vil ikke være merkbart for etter ca. 10 dager (Regulla & Deffner, 1982).

Det finnes flere typer alanindosimetre, blant annet filmdosimetre og dosimetre i pilleform. Den vanligste typen dosimetre er formet som små piller ved bruk av en eller annen form for bindingsmateriale. Pillen inneholder da 5 – 20 % av bindingsmateriale, for eksempel parafin (Hansen et al., 1987).

2.4 Computertomografi

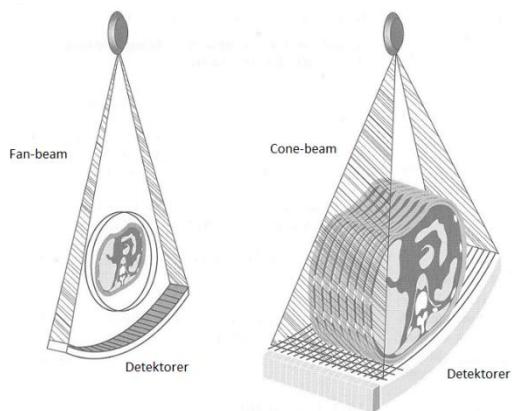
Computertomografi (CT) er en medisinsk avbildningsteknikk som gir en tredimensjonal fremstilling av anatomien i kroppen. Prinsippene for CT ble første gang beskrevet av den engelske ingeniøren Sir Godfrey Hounsfield i 1972 og samme år utviklet han den første CT-scanneren (Hounsfield, 1973). For denne oppfinnelsen ble Hounsfield, sammen med fysikeren Allan M. Cormack, tildelt nobelprisen i medisin i 1979. I dag finnes det CT-scannere på de aller fleste moderne sykehus. Teorien i dette kapittelet er i all hovedsak basert på bøkene *Introduction to Medical Imaging* (Smith & Webb, 2011) og *Computed Tomography – Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications* (Kalender, 2000).

2.4.1 Grunnleggende prinsipper

Det grunnleggende prinsippet bak CT er at den todimensjonale strukturen til et objekt kan, ved hjelp av egnede billeddrekonstruksjonsmetoder, rekonstrueres fra en serie med endimensjonale projeksjoner tatt fra ulike vinkler. For hver projeksjon måles den totale attenuasjonen til røntgenstrålen ved å sammenligne intensiteten til strålen før og etter å ha passert objektet.

For å rekonstruere et bilde med akseptabel kvalitet, er det nødvendig å registrere et tilfredsstillende høyt antall projeksjonsverdier i alle retninger. For tidlige CT-scannere ble attenuasjonen målt stegvis ved først å flytte strålingskilden og detektor lineært i en angulær posisjon og måle intensiteten enten ved diskrete punkter eller kontinuerlig. Projeksjoner ble så målt for etterfølgende angulære posisjoner.

Dagens CT-scannere roterer kontinuerlig istedenfor stegvis, og består av flere detektorer som muliggjør enten en vifteform ("fan-beam") eller kjegleform ("cone-beam") på strålefeltet, illustrert i figur 2.3. En kort beskrivelse av noen av de mer moderne scannmetodene følger senere i dette kapittelet.



Figur 2.3: Figuren illustrerer bruken av vifteformet strålefelt (fan-beam) og kjegleformet strålefelt (cone-beam) i CT-scan. Ved fan-beam brukes én rekke med detektorer, mens ved cone-beam brukes flere rekker (Dowsett et al., 2006. Modifisert).

Projeksjonsverdiene tatt opp i et CT-scan danner grunnlaget for billeddannelsen. Et CT-bilde kan ses på som en 3-dimensjonal matrise det hvert element i matrisen svarer til en gitt verdi av attenuasjonskoeffisienten $\mu(x, y)$. For å finne den ukjente fordelingen av attenuasjonskoeffisienten, må det utføres en invers transformasjon. Den enkleste formen å

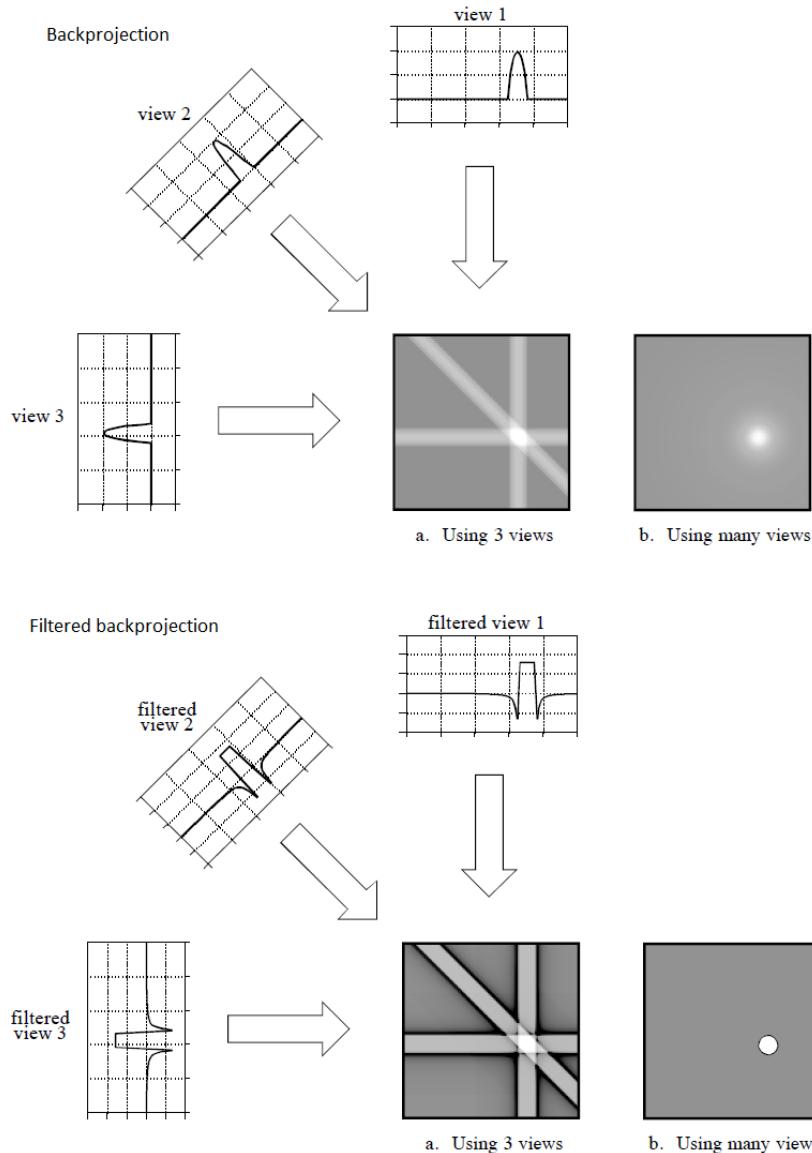
gjøre dette på, er ved bruk av algebraiske rekonstruksjonsteknikker. Dette går rett og slett ut på å løse et gitt antall lineære ligninger med et gitt antall ukjente verdier. Hver ligning er en summasjon av attenuasjonskoeffisientene langs en linje, og den totale summen er den målte projeksjonsverdien.

Dagens CT-bilder består typisk av en 512×512 -matrise, og algebraiske rekonstruksjonsteknikker vil da være altfor tidkrevende og heller ikke gi tilfredsstillende billedkvalitet. Den dominerende rekonstruksjonsteknikken i dag er såkalt *filtrert tilbakeprojeksjon*. Utgangspunktet er en tom bildematrise. For enkel tilbakeprojeksjon blir hver projeksjonsverdi addert til alle billedelementene langs retningen den ble målt. På denne måten bidrar attenuasjonen i hver enkel detalj til billedeinformasjon langs hele projeksjonsretningen. Resultatet er et uskarpt bilde. Løsningen er å legge på et matematisk høypassfilter som forsterker og forminsker signalene i grensene mellom objekter. Prosessen kalles *konvoluering* og innebærer en multiplikasjon av en filtermatrise med dataene som skal tilbakeprojiseres. Figur 2.4 illustrerer billedekonstruksjon med og uten konvoluering.

Som beskrevet ovenfor er det den romlige fordelingen av attenuasjonskoeffisienten $\mu(x, y)$ som måles i CT. Denne er svært avhengig av røntgenenergi og derfor ikke veldig egnet skal man sammenligne CT-bilder tatt med ulik spenning (på røntgenrøret) og ulik filtrering. Derfor blir de beregnede attenuasjonskoeffisientene vist som såkalte *CT-tall* i forhold til attenuasjonskoeffisienten til vann. Enheten for CT-tall er HU (Hounsfield units). For et vilkårlig vev med attenuasjonskoeffisient μ , er CT-tall gitt ved:

$$HU = \frac{\mu - \mu_{vann}}{\mu_{vann}} \times 1000 \quad (2.23)$$

der μ_{vann} er attenuasjonskoeffisienten i vann. CT-tallskalen er definert ut fra to punkter, vann (0 HU) og luft (-1000 HU) som er fikserte punkter og uavhengig av energi. Jo større tetthet et materiale har, desto høyere CT-tall har det. I øvre del av skalaen finner vi bein som har CT-tall i området 1000-3000 HU avhengig av tettheten. Lungevev og fett har negative verdier, grunnet deres lave tetthet. Bløtvev som nyrer, bukspyttkjertel, blod og lever har verdier i området 0-100.



Figur 2.4: Figuren illustrerer billedrekonstruksjon av et CT-bilde ved bruk av enkel tilbakeprosjeksjon (øverst) og ved bruk av filtrert tilbakeprojeksjon (nederst) (Smith, 1997).

2.4.2 Oppbygning og virkemåte

Beskrevet på en simplifisert måte så består en CT-enhet av et pasientbord og en *gantry* (figur 2.5), der gantry inneholder et røntgenrør og detektorer plassert diametralt ovenfor hverandre. Røntgenrøret produserer røntgenfotoner ved å akselerere elektroner over en spenning mot et target på typisk 80-140 kV. Før fotonene treffer pasienten, blir de filtrert og kollimert for å oppnå ønsket energi og geometri på strålefeltet. Detektorene har som oppgave å konvertere fotonintensiteten til elektriske signaler, forsterke disse og gjøre om fra analog til digital form.



Figur 2.5: En Siemens Somatom Perspective CT-scanner. Pasientbord beveges i z-retning, mens røntgenrør og detektorer plassert inne i gantry roterer i xy-planet. Figuren er hentet fra www.siemens.com.

Under et CT-opptak roterer gantry rundt pasienten i xy-planet, mens pasientbordet beveges i z-retning (longitudinalt). På denne måten tas det opp snittbilder gjennom pasienten, perpendikulært på z-aksen. Tidligere var det vanlig å ta opp enkle snitt sekvensielt, såkalt *aksiale* opptak. I et aksialt opptak ligger pasienten i ro mens røntgenrøret og detektorene roterer rundt. Etter opptak av et snitt, stoppes rotasjonen og pasienten forflyttes en liten avstand i z-retning før et nytt opptak starter. Det skjer altså ingen bestråling mens pasienten beveger seg. En slik opptaksmetode krever relativt mye tid og i dag brukes i stor grad såkalt helikal/spiral opptaksteknikk. Her beveges pasienten kontinuerlig gjennom gantry mens røntgenrør og detektorer roterer. På denne måten har scanntiden blitt redusert betraktelig.

Effektiviteten til helikal CT økes ytterligere ved å inkludere flere detektorrader i z-retning. Ved å forandre kollimeringen slik at strålefeltet danner en kjegleform (cone-beam) framfor en vifteform (fan-beam), vil det være mulig å gjøre opptak av flere snitt per rotasjon (*mulit-slice*) istedenfor bare ett (*single-slice*). Dette kalles cone-beam CT (CBCT). Den økte effektiviteten dette medfører, gjør at et større volum kan scannes i løpet av en gitt tid, eller et gitt volum kan scannes i løpet av kortere tid. Moderne multidetektor-CT-systemer kan ha opptil 320 detektorrader (Smith & Webb, 2011).

2.5 Positronemisionstomografi

Positronemisionstomografi (PET) er en nuklearmedisinsk billeddiagnostisk teknikk som benytter positronmitterende radioaktive nukliser til å visualisere metabolsk aktivt vev i kroppen. Slik informasjon har vist seg å være svært verdifull i sykdomsdiagnostisering og behandlingsplanlegging. Spesielt innenfor kreftdiagnostikk har PET blitt et uvurderlig hjelpemiddel for lokalisering av tumorer og søken etter eventuelle metastaser. Grunnen til dette henger sammen med kreftcellers ofte svært aktive metabolisme sett i forhold til friske celler. I dette kapittelet følger en beskrivelse av de grunnleggende prinsippene i PET, samt en kort framstilling av ^{18}FDG -PET. Mye av stoffet tar utgangspunkt i lærebøkene *Essentials of Nuclear Medicine Imaging* (Mettler & Guiberteau, 2006) og *Radiobiology for the Radiologist* (Hall & Giaccia, 2012).

2.5.1 Grunnleggende prinsipper

Produksjon av positronmitterende radionukliser skjer vanligvis i en syklotron ved å bombardere stabile kjerner med protoner, deuteriumkjerner eller heliumkjerner. På den måten skapes et overskudd av protoner i kjernen og den radioaktive nuklidens vil desintegrasjon ved utsendelse av positroner. De fem mest brukte positronmitterende isotopene er vist i tabell 2.1 sammen med tilhørende fysiske egenskaper.

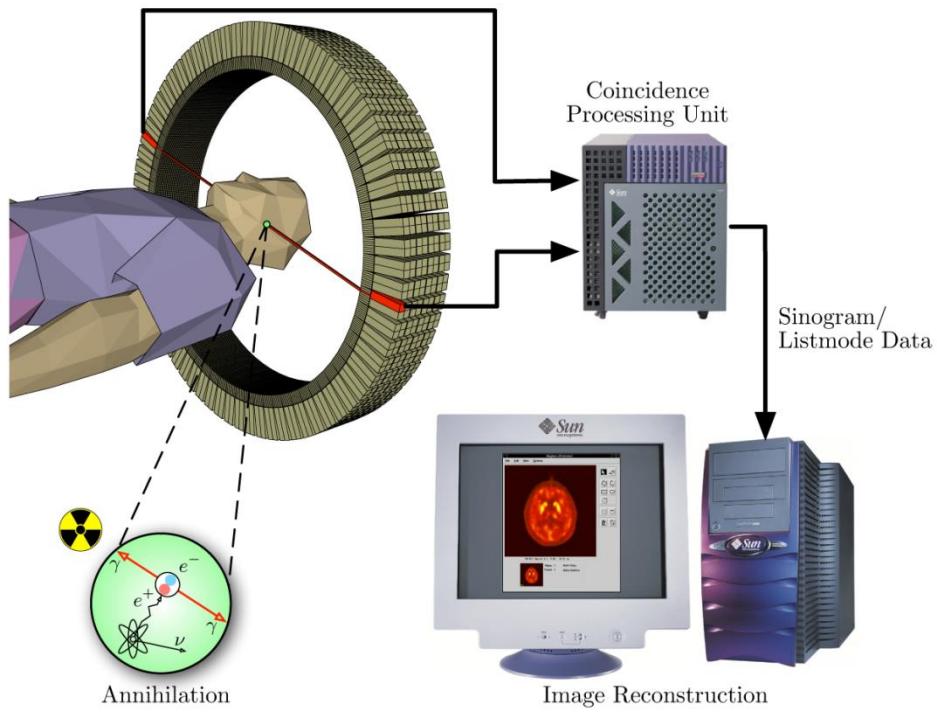
Tabell 2.1: De fem mest brukte isotopene i PET. β^+ -fraksjonen er fraksjonen av desintegrasjoner som faktisk resulterer i utsendelse av et positron.

Radioaktiv nuklide	Fysisk halveringstid	β^+ -fraksjon (%)	Maksimal og gjennomsnittlig positronenergi (MeV)	Maksimal og gjennomsnittlig β^+ -rekkevidde i vann (mm)
^{11}C	20,3 min	99,8	0,960 og 0,320	4,1 og 1,1
^{13}N	10 min	100	1,198 og 0,432	5,1 og 1,5
^{15}O	124 sek	99,9	1,732 og 0,696	7,3 og 2,5
^{18}F	110 min	97	0,634 og 0,202	2,4 og 0,6
^{82}R	75 sek	96	3,356 og 1,385	14,1 og 5,9

Prinsippet for PET går ut på å plassere disse radioaktive nuklidene i molekyler som deltar aktivt i kroppens metabolisme. Molekylene, kalt tracer-molekyler, blir injisert i pasienten før PET-opptaket. Inne i pasienten vil et emittert positron bevege seg en kort distanse fra

oppriinnelsesstedet og gradvis miste energi til mediet det beveger seg i. Når nesten all energi er tapt, vil positronet reagere med et elektron i en annihileringsprosess. I denne prosessen vil positronets og elektronets samlede masse konverteres til energi i form av to 511 keV fotoner. Grunnet bevaringslovene for bevegelsesmengde vil fotonene sendes ut i hver sin retning med en vinkelsepasjon på 180° . Små avvik fra 180° kan imidlertid forekomme dersom positron/elektron-paret har noe bevegelsesmengde før annihileringen.

Deteksjon av fotonene skjer ved hjelp av flere sett detektorringer plassert rundt pasienten. Hvis to fotoner detekteres innenfor et kort tidsvindu, vil det antas at de stammer fra samme annihilatingsprosess og at annihileringen skjedde på en linje mellom de to detektorposisjonene. Tidsvinduet er typisk på 6-12 nanosekunder, avhengig av detektorsystem. De nyeste PET-scannerne har detektorer og rekonsruksjonsalgoritmer som kan ta hensyn til tidsforskjellen i fotondeteksjon på grunn av forskjellig tilbakelagt veilengde og disse detektorene har en tidsoppløsning på noen hundre pikosekund (Cherry, 2006). Ved et tilstrekkelig stort antall slike deteksjoner, kan et bilde rekonstrueres ved hjelp av iterative rekonsruksjonsalgoritmer. Prinsippet for iterativ rekonsruksjon går ut på at det først blir gjort et estimat over den radioaktive fordelingen $a^*(x, y)$ (ofte et blankt eller uniformt gråtonebilde). Det blir så kalkulert hvilke projeksjonsdata som ville blitt målt for den radioaktive fordelingen i dette estimatet. De estimerte projeksjonsdataene blir så sammenlignet med de faktiske projeksjonsdataene $a(x, y)$. Basert på forskjellene i estimerte og målte projeksjonsverdier blir det estimerte bildet justert og prosessen repeteres. Etter et gitt antall repetisjoner vil det estimerte bildet vise en radioaktiv fordeling som er nær den faktiske fordelingen (innenfor grensene til detektorsystemet) (Phelps, 2006). PET-bildet vil da være en avbildning av konsentrasjonen av den positronemitterende nukliden i kroppen. Figur 2.6 viser en skjematisk fremstilling av bildedannelsesprosessen i PET.



Figur 2.6: Skjematisk fremstilling av de grunnleggende trinnene i bildedannelsesprosessen i PET. Den radioaktive isotopen emitterer et positron som beveger seg en liten strekning før det reagerer med et elektron og annihilerer. Energien transportereres vekk som fotoner og detekteres av flere detektoringer plassert rundt pasienten. Ligger de detekterte fotonene innenfor tids vinduet, lagres informasjonen og brukes i bilderekonstruksjonen. Figuren er hentet fra en.wikipedia.org.

2.5.2 Kvantifisering av opptak – SUV

Et viktig element i PET-avbildning er kvantifisering av opptak av radiotraceren innenfor et interessevolum. SUV (Standarized Uptake Value) er et semikvantitatittiv mål der radioaktiv konsentrasjon i et volumelement ses i forhold til den totale injiserte aktiviteten og kroppsvekt til pasient:

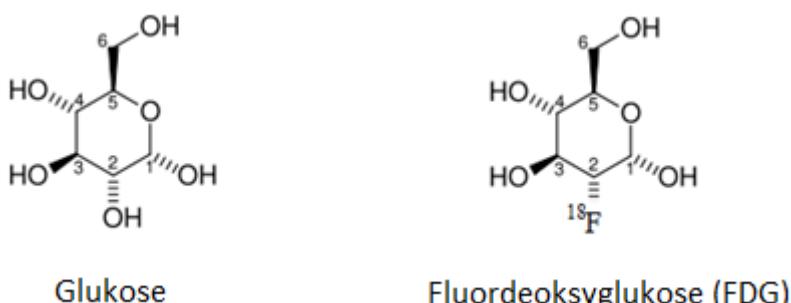
$$\text{SUV} = \frac{\text{Radioaktiv konsentrasjon}}{\text{Injisert aktivitet/Kroppsvekt}} \quad (2.24)$$

Selv om SUV påvirkes av mange faktorer, både fysiske, biologiske og tekniske, som bidrar til usikkerhet og problemer med reproducertbarhet, er størrelsen likevel standard for kvantifisering av radioaktivt opptak i PET-bilder (Hall & Giaccia, 2012). For ¹⁸FDG-PET er det påvist en klar sammenheng mellom SUV-verdi i primærtumor før behandling og prognose for pasienter med ikke-småcellet lungekreft (Downey et al., 2004; Paesmans et al., 2010).

2.5.3 $^{18}\text{FDG-PET}$

Det dominerende tracermolekylet brukt i klinisk PET-avbildning i dag er glukoseanalogen ^{18}F -fluordeoksyglukose (FDG). Glukose er en svært viktig energikilde i kroppen og mange kreftceller bruker store mengder glukose i sin metabolisme. ^{18}F -FDG skiller seg fra glukose ved at en hydroksylgruppe i 2. posisjon er erstattet med ^{18}F (figur 2.7). To åpenbare fordeler ved bruken av ^{18}F er den relativt lange halveringstiden og lave positronenergien (jfr. tabell 2.1). Lang halveringstid betyr bedre tid fra produksjon i syklotron til injeksjon og mulighet for helkroppsscan. Lav positronenergi betyr kort rekkevidde, noe som er med på å gi bedre oppløsning i bildet.

Etter injeksjon vil FDG fraktes i blodet og tas opp i cellene ved hjelp av transportproteiner i cellemembranen. I cellen vil FDG gjennomgå første del av glyklysen⁴ som er fosforylering; en fosfatgruppe hektes på FDG-molekylet. Grunnet den manglende hydroksylgruppen (som er erstattet med ^{18}F) vil ikke FDG kunne gjennomføre de neste stegene i glyklysen. FDG vil heller ikke kunne forlate cellen gjennom diffusjon på grunn av fosfatgruppens ladning. FDG vil derfor akkumuleres i glykoseaktive celler og ikke skilles ut før ^{18}F desintegrerer. Områder med stort opptak av FDG, som for eksempel kreftvev, vil da fremkomme som sterkt intense i et PET-bilde.



Figur 2.7: Strukturformel for glukose (venstre) og fluordeoksyglukose (høyre). I fluordeoksyglukose er hydroksylgruppen i 2. posisjon byttet ut med fluorisotopen ^{18}F . Figuren er hentet fra en.wikipedia.org.

2.6 Ekstern stråleterapi

Ekstern stråleterapi er en omfattende prosess som inneholder mange ulike elementer fra diagnostisering til behandling. I dette kapittelet beskrives utstyr, begreper, karakteristikker og

⁴ Glyklyse er prosessen der glukose brytes ned og det frigjøres energi.

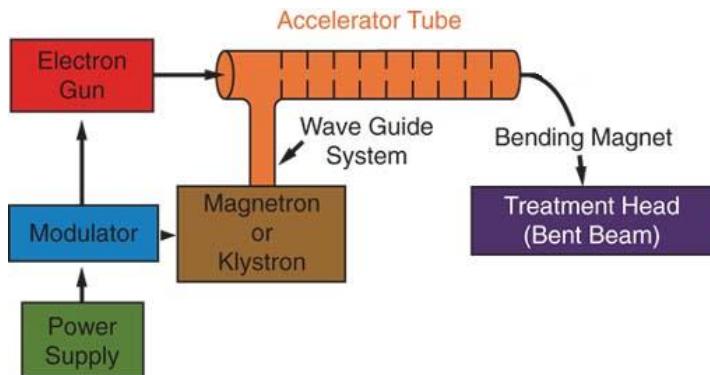
metoder som alle er sentrale i denne prosessen. Mye av stoffet i kapittelet er basert på læreboka *Handbook of Radiotherapy and Physics – Theory and Practice* (Mayles et al., 2007).

2.6.1 Lineärakseleratoren

I konvensjonelle røntgenrør er den typisk oppnåelige maksimumsenergien til fotonene i området 300-500 keV. Slike energier er nyttige i bestråling av hud eller overflatiske tumorer. For mer dyptliggende tumorer er det imidlertid nødvendig med strålingsenergier i MeV-området (megaelektronvolt-området). Fordelen med høyenergetisk stråleterapi er både den økte rekkevidden til strålepartiklene samt det faktum at maksimumsdosen blir levert i større dyp, noe som muliggjør skåning av friskt overflatevev. I dag er det hovedsakelig lineärakseleratorer som blir brukt til generering av høyenergetisk stråling i MeV-området.

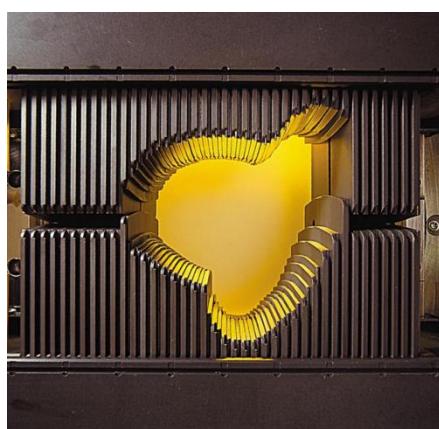
Kjernekomponenten i en lineärakselerator er et avlangt, sylinderformet metallrør der elektroner blir akselerert gjennom å vekselvirke med et mikrobølgefelt. De akselererte elektronene kan enten brukes direkte til pasientbehandling, eller de kan brukes til å produsere røntgenfotoner ved å la dem kolidere med et *target*. Foruten et akseleratorrør består lineärakseleratoren av en rekke komponenter med ulike funksjoner. Figur 2.8 viser et blokdiagram av de viktigste komponentene. En strømforsyning leverer strøm til en modulator. I modulatoren dannes høye spenningsimpulser som sendes videre til en elektronkanon og en magnetron eller klystron. Pulsede mikrobølger produseres i magnetron/klystron og fraktes inn i akseleratorrøret via en bølgeleder. Akseleratorrøret er bygget opp av sirkulære plater som deler det opp i kaviteter, og avhengig av oppbygning vil røret enten gi stående eller vandrende mikrobølger. Begge typer er i bruk. I elektronkanonen genereres elektroner, som synkront med de pulsede mikrobølgene sendes inn i akseleratorrøret, der de akselereres opp mot lyshastigheten. Grunnet plassrestriksjoner blir lineärakseleratorer som oftest konstruert slik at akseleratorrøret er montert ortogonalt med ønsket stråleretning. Det er derfor nødvendig med et avbøyningssystem. Dette består av magneter som bøyer elektronene 90° eller 270° . Dersom det er røntgenstråling som skal brukes, vil elektronene etter å ha blitt avbøyd treffe et target i hodet på lineärakseleratoren slik at det dannes fotoner. Fotonene passerer så et utjevningsfilter for å gi en mer uniform stråleprofil. Er det elektroner som er den ønskede strålingstypen, blir target og utjevningsfilter

erstattet med en spredningsfolie som sørger for at den smale elektronstrålen (noen få mm) spres til et større felt.



Figur 2.8: Blokkskjema som viser de viktigste komponentene i en lineærakselerator (Kahn, 2010. Modifisert).

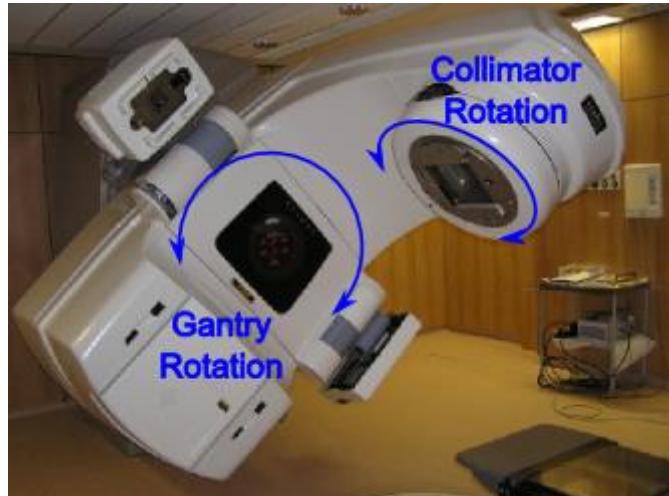
Før strålefeltet treffer pasienten, passerer det et sett med kollimatorer, samt et ionekammer. Som oftest er det plassert en primærkollimator rett etter targetet som skjermer strålingen og filtrerer bort spredt stråling. Etter primærkollimatoren og eventuelt et utjevningsfilter, er det plassert et ionekammer som hele tiden kontrollerer doseraten fra apparaturen. Etter ionekammeret er det plassert en sekundærkollimator som former feltet. De mest moderne sekundærkollimatorene er såkalte mangebladskollimatorer (MLC – Multi Leaf Collimator). Disse tillater mange forskjellige feltformer ved at hvert enkelt blad i kollimatoren kan bevege seg inn og ut av strålefeltet. Figur 2.9 viser et eksempel på en mangebladskollimator.



Figur 2.9: Eksempel på en mangebladskollimator fra Varian Medical Systems. Figuren er hentet fra varian.mediaroom.com.

Alle komponentene i en lineærakselerator er plassert inne i en *gantry* som er konstruert slik at den kan rotere 360° rundt pasienten. På denne måten kan strålebehandling gis fra mange ulike

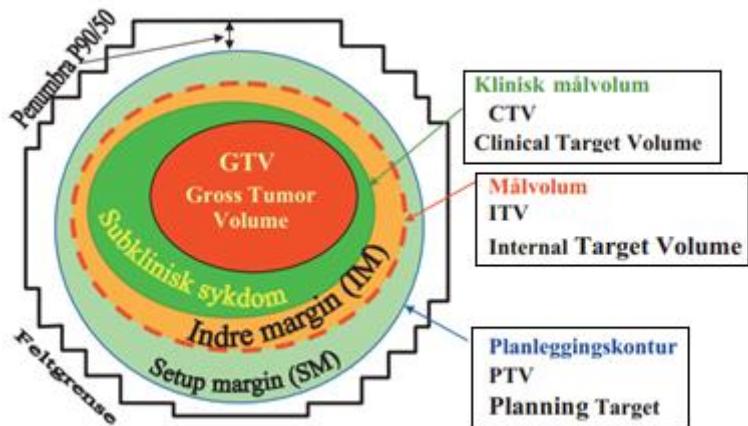
vinkler. Krysningspunktet mellom strålefeltets sentralakse og gantrys rotasjonsakse kalles *isosenter* og er et fiksert punkt i rommet. Figur 2.10 viser en lineærakselerator og illustrerer rotasjonen.



Figur 2.10. Lineærakseleratoren. Pilene illustrerer rotasjonsretning. Figuren er hentet fra www.drlouder.com.

2.6.2 Definisjon av volum og marginer

Alle volumer og marginer i stråleterapi av kreft er definert ut fra ICRU (International Commission on Radiation Units & Measurements) sin standard (ICRU, 1993; ICRU, 1999). *Gross Tumor Volume* (GTV) er den synlige delen av en malign vekst. GTV blir vanligvis bestemt på grunnlag av CT-bilder eller en kombinasjon CT og andre bildemodaliteter. *Clinical Target Volume* (CTV) består av GTV i tillegg til omkringliggende vev der en antar at det befinner seg tumorceller, såkalt mikroskopisk tumorvolum, som ikke kan fastslås ut fra billedgrunnlaget. *Internal Target Volume* (ITV) består av CTV pluss en indre margin som tar høyde for organbevegelser. *Planning Target Volume* (PTV) inkluderer CTV, indre margin og en setup-margin (innstillingsmargin) som tar hensyn til innstillingsusikkerheter. Dette kan for eksempel være pasientbevegelse under bestråling eller usikkerheter i feltinnstillinger. *Risikoorganer* er til slutt definert som organer med en slik strålefølsomhet at dosene fra en behandlingsplan kan være signifikante i forhold til toleransen, noe som kan medføre at behandlingsplanen må endres. Figur 2.11 illustrerer de ulike volumene og marginene.



Figur 2.11: Oversikt over volumer og marginer brukt i stråleterapi (NRPA, 2003).

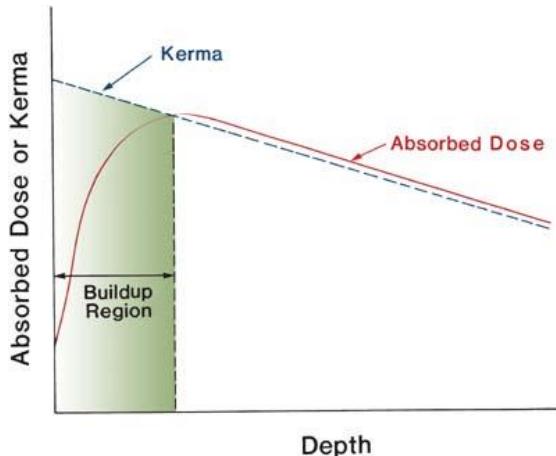
2.6.3 Dybdedosefordeling for fotonfelt

Dose build-up⁵

Dybdedosekurver for alle høyenergetiske røntgenstråler viser et karakteristisk fenomen kalt *build-up*, som henviser til det faktum at den absorberte dosen et lite stykke under huden er større enn hva den er ved overflaten. Dette er en fordel i klinisk stråleterapi ved behandling av tumorer som ikke ligger i hudoverflaten. Store stråledoser kan gis til disse tumorene samtidig som friskt overflatevev får lave nok doser til at det ligger innenfor toleransegrensene.

Årsaken til at vi får en slik build-up kan forklares med teorien beskrevet i kapittel 2.1: Absorbert dose fra røntgenstråler kommer ikke direkte fra røntgenfotonene, men fra sekundærelektroner. Ved høye røntgenenergier vil sekundærelektronene primært bestå av relativt fremoverspredte comptonelektroner med stor hastighet som vil frakte energi et stykke vekk fra vekselvirkningspunktet. Elektronfluensen, og da også den absorberte dosen, vil øke innover til et maksimumspunkt som omtrentlig tilsvarer rekkevidden til elektronene. Kerma vil imidlertid være på et maksimum ved hudoverflaten og synke kontinuerlig med økende dyp. Figur 2.12 viser et skjematisk plot som illustrerer build-up-fenomenet.

⁵ Bruker uttrykket *build-up* da dette ofte brukes på norsk også.



Figur 2.12: Skjematisk plot av absorbert dose og kerma som funksjon av dybde. Build-up-regionen er området fra overflaten og inn til maksimumspunktet for absorbert dose (Kahn, 2010).

Faktorer som påvirker dybdedosen

Etter maksimumspunktet vil absorbert dose synke med dybden innover i et medium. Dette på grunn av den avtagende fotonfluensen som både kommer av økende avstand til strålekilden⁶ og attenuasjon av primærfotoner som enten spres eller absorberes (jfr. ligning 2.1). Den totale dybdedosefordelingen avhenger av flere faktorer som strålingsenergi, feltstørrelse, kilde-hud-avstand og vevssammensetning i pasient.

Økende strålingsenergi vil først og fremst flytte maksimumspunktet til et større dyp. Det vil imidlertid også ha mye å si for hvilke type vekselvirkninger som dominerer. I biologisk vev, for energier opp til omrent 15 MV, vil attenuasjon primært skje gjennom comptoneffekten og vil derfor avhenge av elektrontettheten. Ved større energier vil parproduksjon bli mer dominerende og det vil derfor være en større avhengighet av atomnummeret til mediet.

Feltstørrelsen spiller en viktig rolle for den såkalte prosentdybdedosen. Dette er dosen i et gitt dyp sett i forhold til en referansedybde (som regel dosen til huden eller maksimumsdosen). Ettersom feltstørrelsen øker, vil doseraten langs stråleaksen øke ettersom den vil inkludere flere spredte fotoner fra andre deler av det bestrålte volumet. For små strålefelt er spredningsbidraget lite og endrer seg ikke mye som funksjon av dybde. For større felt er imidlertid bidraget større og siden bidraget fra spredt stråling øker med økende dyp vil prosentdybdedosen øke med økende feltstørrelse.

⁶ Fotonfluensen er omvendt proporsjonal med avstanden til strålingskilden kvadrert.

Prosentdybdedosen påvirkes også av avstanden mellom strålingskilde og hudoverflate på pasient (kilde-hud-avstand). Det kan vises at prosentdybdedosen øker med økende kilde-hud-avstand (Kahn, 2010; Mayles et al., 2007). Dette er en viktig faktor i klinisk behandling. Siden prosentdybdedosen avgjør hvor stor dose som kan gis på et bestemt dyp i forhold til huddosen eller maksimumsdosen, er det ønskelig å ha kilde-hud-avstand så stor som mulig. Imidlertid avtar fotonfluensen med avstanden, så derfor blir kilde-hud-avstanden satt slik at både prosentdybdedosen og fotonfluensen har akseptable verdier. For behandling av dyptliggende tumorer med megavoltbestråling er minimum anbefalt kilde-hud-avstand 80 cm (Kahn, 2010).

2.6.4 Computerbaserte doseberegninger

Kompleksiteten i mekanismene for doseavsetning i pasienter gjør det til en utfordrende oppgave å beregne den totale dosefordelingen til en pasient under strålebehandling. En rekke ulike matematiske algoritmer har blitt utviklet og implementert i de forskjellige doseplansystemene for klinisk bruk. Algoritmen brukt under doseplanlegging i denne oppgaven er *the Analytical Anisotropic Algorithm (AAA)* implementert i doseplansystemet *Eclipse* (Varian Medical Systems) som brukes ved Ullevål Universitetssykehus.

I likhet med flere andre matematiske algoritmer brukt i doseplansystemer, tar AAA utgangspunkt i *spredekjerner*. En spredeskjerne er en matematisk beregnet dosefordeling rundt et vekselvirkningspunkt og blir kalkulert ut fra Monte Carlo-simulering i et homogent medium (som regel vann) (Ahnensjö & Aspradakis, 1999). Slike simuleringer blir kjørt ved en rekke fotonenergier slik at det bygges opp en stor database av monoenergetiske spredeskjerner. På denne måten spares simuleringstid ved utarbeidelse av en doseplan.

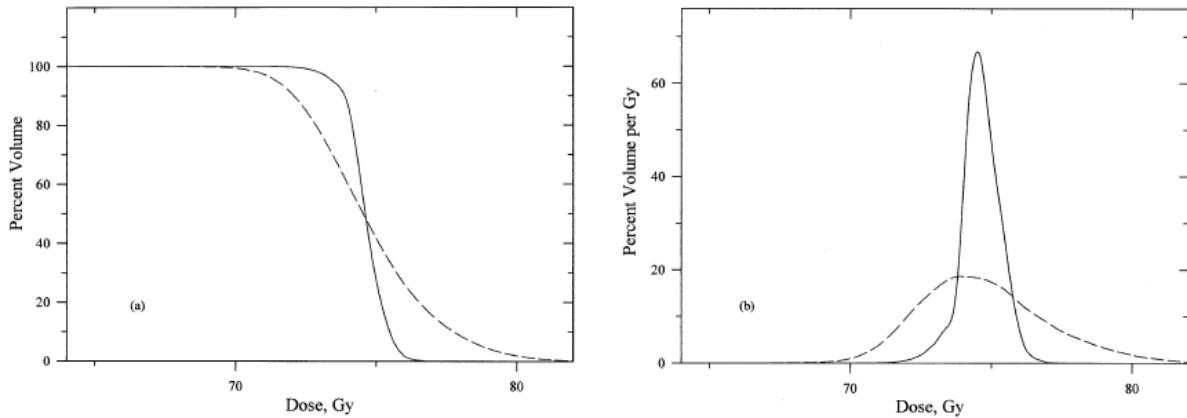
AAA består av to hovedkomponenter: en konfigurasjonsmodul og en doseberegningsmodul. Konfigureringsmodulen brukes til å fastsette grunnleggende fysiske parametere som benyttes til å karakterisere fluens og energispekter til strålefeltet, samt karakteristiske spredningsegenskaper for fotoner og elektroner i vannekvalent medium. Disse parameterne blir preprogrammert med Monte Carlo-simuleringer og modifisert til å matche det faktiske strålefeltet under konfigureringsfasen (Sievinen et al., 2005).

Dosekalkuleringene baserer seg på separate konvolueringer av primærfotoner, spredte sekundærfotoner (hovedsakelig fra utjevningsfilter og primærkollimator) og comptonspredte elektroner fra hodet på lineærakseleratoren. Det kliniske strålefeltet deles opp i mange mindre stråler og pasientvolumet deles i en 3D-matrice bygd opp av voxler. På bakgrunn av CT-bilder blir hver voxel gitt en verdi for gjennomsnittlig elektrontetthet. Dosen avsatt fra primærfotoner og sekundærfotoner beregnes ved å bruke de prekalkulerte monoenergetiske spredekjernene. For hver voxel langs hver stråle blir det konstruert en polyenergetisk spredekjerne ved superposisjon av monoenergetiske spredekjerner. Energifordelingen blir så konvertert til en dosefordeling ved å dele på den lokale elektrontettheten. For å beregne dosefordelingen fra comptonspredte elektroner fra hodet på lineærakseleratoren, blir først en elektronfluens modulert som en konvolvering av primærfluensen og en gaussisk fordeling. Deretter blir den avsatte dosen kalkulert ved en konvolvering av elektronfluensen og en ny gaussisk fordeling. Den endelige dosefordelingen blir til slutt kalkulert ved superposisjon av dosefordelingen fra primærfotoner, sekundærfotoner og comptonelektroner for hver stråle (Esch et al., 2006). AAA korrigerer for vevsheterogeniteter i hele det 3-dimensjonale nabolaget til et vekselvirkningspunkt ved radiografisk skalering. Det vil si at den skalerer dosefordelingen i forhold til tettheten i mediet i alle retninger i en fotonspredekjerne.

2.6.5 Dosevolumhistogram

Volumkalkuleringer i en behandlingsplan gir store mengder informasjon om dosefordelingen som kan være vanskelig å tolke og evaluere ut fra isodosekurver⁷ i ulike snitt. En nyttig og mye brukt metode for å få en enkel oversikt over dosefordeling, er å framstille den tredimensjonale dosefordelingen grafisk ved å se på den avsatte dosen innenfor et bestemt volum av interesse. En slik grafisk presentasjon kalles dosevolumhistogram (DVH). Det finnes to typer DVH: *differensielt* og *kumulativt*. Et differensielt DVH viser den relative andelen av et bestemt volum som har fått en viss dose som funksjon av dose. Et kumulativt DVH viser den relative andelen av et bestemt volum som har fått en dose lik eller større enn en viss dose som funksjon av dose. Av de to er kumulative DVH mest brukt. Figur 2.13 viser eksempler på begge de to typene. Typiske bruksområder der DVH er et viktig hjelpemiddel kan være sammenligning av ulike doseplaner, sjekk av uniform dosefordeling innenfor bestemt volum eller kontroll av doserestriksjoner til risikoorganer.

⁷ Isodosekurver er kurver som binder sammen punkter med samme dosenivå.



Figur 2.13: Dosevolumhistogram. Figuren viser et tilfelle der to behandlingsplaner er sammenlignet ved bruk av kumulativt DVH (venstre) og differensielt DVH (høyre) (Luxton et al., 2004).

2.6.6 Intensitetsmodulert stråleterapi

I tradisjonell stråleterapi blir det brukt strålefelt som har en tilnærmet homogen stråleintensitet. Intensitetsmodulert stråleterapi (IMRT – Intensity-Modulated Radiation Therapy) er en behandlingsteknikk der strålefeltene ikke bare formes geometrisk ved bruk av MLC; innenfor hvert felt varierer også stråleintensiteten. Dette muliggjør en mer presis tilpasning av den totale tredimensjonale dosefordelingen i pasient.

Optimalisering

Optimaliseringsprosessen av en doseplan i IMRT er en såkalt invers planleggingsprosess. Prinsippet for en invers planlegging går ut på at en ønsket dosedeponering i form av ulike restriksjoner for maksimum- og minimumsdoser til forskjellige volumer blir registrert i doseplansystemet. Noen parametere fastsettes på forhånd for at optimaliseringstiden holdes på et akseptabelt nivå. Slike parametere er typisk strålingstype, strålingsenergi, antall strålefelt og retning på strålefeltene. Under selve optimaliseringsprosessen vil doseplansystemet kjøre gjennom ulike kombinasjoner av de ikke-fastsatte parameterne, der målet vil være å minimere en såkalt *kostfunksjon*. Et eksempel på en kvadratisk kostfunksjon av dose er gitt ved:

$$C = \sum_i^N I_i (D_i - D_i^P)^2 \quad (2.25)$$

der D_i er den kalkulerte dosen i den i 'te voxelen (på et tidspunkt i optimaliseringen) og D_i^P er den foreskrevne dosen til den i 'voxelen. I_i er en faktor som gjør det mulig å vekte

betydningen av samsvar mellom foreskrevne dose og kalkulert dose i hver voxel (Mayles et al., 2007). En kostfunksjon har bare ett globalt minimum. Under en optimaliseringsprosess vil imidlertid funksjonen ha flere lokale minimum. For å unngå å bli ”fanget” i et slikt lokalt minimum, må systemet akseptere enkelte forandringer som øker kostfunksjonen. En optimaliseringsprosess kalt *simulated annealing* har blitt utviklet for nettopp dette. I denne prosessen vil enhver endring som minsker kostfunksjonen aksepteres, mens endringer som øker kostfunksjonen vil aksepteres med en viss sannsynlighet. Ved starten av optimaliseringsprosessen er denne sannsynligheten satt relativt høy slik at mange endringer aksepteres. Etter hvert vil sannsynligheten synke, slik at færre og færre endringer aksepteres. På denne måten vil et stort antall muligheter utføres og den endelige doseplanen vil forhåpentligvis være akseptabel i forhold til de gitte restriksjonene.

Strålevering

Etter at doseplansystemet har kommet fram til en akseptabel doseplan, skal lineærakseleratoren levere denne doseplanen til pasient. Flere ulike metoder for intensitetsmodulert strålevering har blitt utviklet de siste 20 årene. Noen har vist seg å være for upraktiske til å kunne brukes, noen er fortsatt i utviklingsfasen, og noen er i klinisk bruk (Mayles, 2007). Ved bestråling programmeres MLC-bladene til å levere planlagt IMRT-behandling. Dette kan gjøres på tre måter. Hvert strålefelt kan settes sammen av flere statiske underfelt der hvert underfelt har ulik MLC-konfigurasjon. Statisk strålefelt innebærer at det ikke skjer noen bestråling når kollimatorbladene beveger seg fra en posisjon til en annen. Denne trinnvise feltformingen vil gi et totalfelt med en ikke-homogen stråleintensitet. Det er også mulig å levere IMRT ved at kollimatorbladene beveger seg samtidig som strålingen gis; en såkalt dynamisk strålevering. En tredje teknikk er VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy). Dette er en dynamisk prosess der ikke bare kollimatorbladene beveger seg under bestråling. I tillegg roterer også gantry uavbrutt rundt pasienten så lenge bestrålingen pågår. På denne måten kan behandlingstiden reduseres betraktelig og problemer med pasientbevegelse under bestråling vil begrenses.

3 Materialer og metode

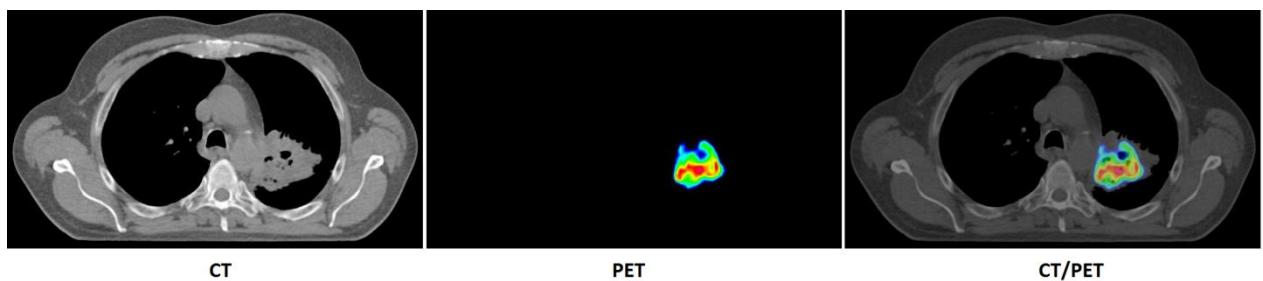
I denne studien har totalt fem behandlingsplaner blitt planlagt basert på PET/CT-bilder av en lungekreftpasient som har deltatt i den pågående studien ved stråleterapienheten i Maastricht (van Elmpt et al., 2012). De ulike planene har blitt tilpasset lungefantomet som er modellert etter lungekreftpasienten, og fantomet, inkludert alanindosimetre, har blitt bestrålt.

Dosimetrene har blitt avlest ved ESR-laboratoriet ved Fysisk Institutt, Universitet i Oslo.

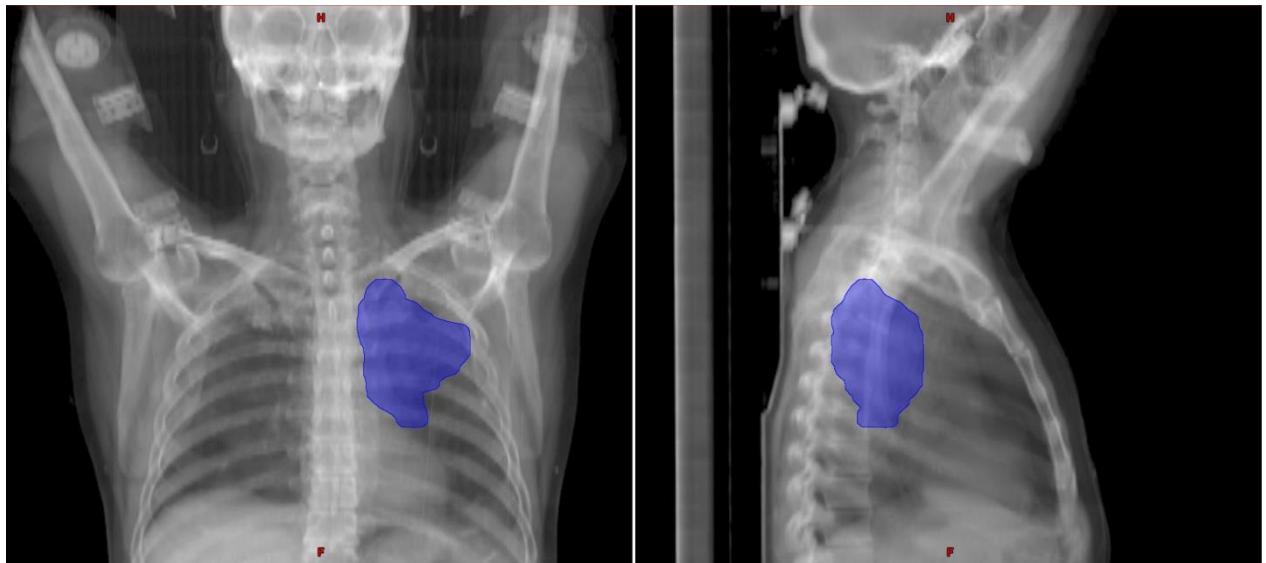
Stråledosene til hvert enkelt dosimeter har så blitt estimert og sammenlignet med planlagte dosene fra behandlingsplanene. I dette kapittelet beskrives utstyret brukt i studien og metodene brukt for behandlingsplanlegging, bestråling og doseberegninger.

3.1 Pasient- og billedgrunnlag

PET/CT-bildene brukt som grunnlag i denne studien er av en 53 år gammel mann på 90 kg med ikke-småcellet lungekreft stadium 3 (T3N3M0). Tumor sitter plassert i øvre halvdel av venstre lunge og har en omtrentlig størrelse på 300 cm^3 (PTV-volum). Figur 3.1 viser PET/CT-bilder av et valgt snitt i pasienten, omtrent midt i tumor. Figur 3.2 viser rekonstruerte CT-bilder av hele det scannede pasientvolumet. Bildene er tatt på en PET/CT-scanner av typen Siemens Biograph 40.



Figur 3.1: PET/CT-bilder av pasienten brukt som grunnlag for behandlingsplanleggingen. Alle de tre bildene er av samme snitt. Venstre: CT-bilde. Midten: PET-bilde. Høyre: Fusjon av de to bildene, der begge er vektet 50 %. Intensiteten i PET-bildene er vist i en blå-rød-skala der blå tilsvarer en aktivitet på omtrent 9000 Bq/ml og rød tilsvarer en aktivitet på omtrent 21000 Bq/ml.



Figur 3.2: Rekonstruerte CT-bilder i sagittalt (høyre) og koronalt (venstre) plan av hele det scannede pasientvolumet. Det blå volumet er PTV.

For PET-avbildningen er det injisert 205 MBq ^{18}FDG . Det er ikke oppgitt nøyaktig tid mellom injeksjon og billeddotptak, men det er brukt standardprotokoller som tilsier et tidsintervall på minimum en time. Bildene er rekonstruert med en standard tredimensjonal rekonstruksjonsalgoritme kalt OSEM2i21s (Ordered Subsets Expectation Maximization, 2 iterations, 21 subsets). Bildematrissene inneholder 168×168 elementer med en pikselstørrelse på 4,07 mm. Snittykkelsen er på 2,025 mm. Det har blitt benyttet 1 bed, det vil si at det kun er gjort opptak over 1 detektorbredde, tilsvarende 16,2 cm i pasientens lengderetning.

CT-bildene er tatt med en rørspenning på 120 kV, har en 512×512 billeddmatrise, pikselstørrelsen er på 0,98 mm og snittykkelsen er på 3 mm. Bilderekonstruksjonen er gjort med et B19-rekonstruksjonsfilter. Dette er et såkalt skarpt rekonstruksjonsfilter som forsterker høyfrekvente signaler. Dette gir god detaljoppløsning, men går på bekostning av kontrastoppløsningen.

3.2 Fantom og dosimetre

Fantomet brukt i denne studien er et antropomorf lungefantom bestående av bløtvevs- og lungevevsekvivalent materiale, basert på CT-bilder av lungekreftpasienten beskrevet i forrige kapittel. Konturer av bløtvev (inkludert tumor) og lungevev ble tegnet inn i CT-bildene og brukt som mal av verkstedet på Radiumhospitalet for utskjæring av strukturer i 1:1 størrelse. Fantomet er satt sammen av en hoveddel tilsvarende 13,2 cm av pasienten i longitudinal

retning, bestående av totalt elleve ulike snitt à 1,2 cm. Hvert av snittene er satt sammen av tre 4 mm identiske seksjoner bestående av bløtvevs- og lungevevsmateriale. For å oppnå realistiske forhold med tanke på spredt stråling, har fantomet i tillegg en topp- og en bunndel bestående av kun bløtvevsmateriale. Begge delene er satt sammen av ti identiske 5 mm tykke plater. Som bløtvevsekvivalent er det brukt *polystyren* med en tetthet $\rho = 1,06 \text{ g/cm}^3$. Materialnavn oppgitt av fantomprodusent er Vikureen PS sort 840 Matt og Vikureen PS hvit 744 Matt for henholdsvis topp/bunn- og hoveddelen. Som lungevevsekvivalent er det brukt *polyuretan* med tetthet $\rho = 0,25 \text{ g/cm}^3$ og materialnavn Ebazell 260. Figur 3.3 viser eksempler på de enkelte snittene i fantomet og hvordan det ser ut ferdig montert.

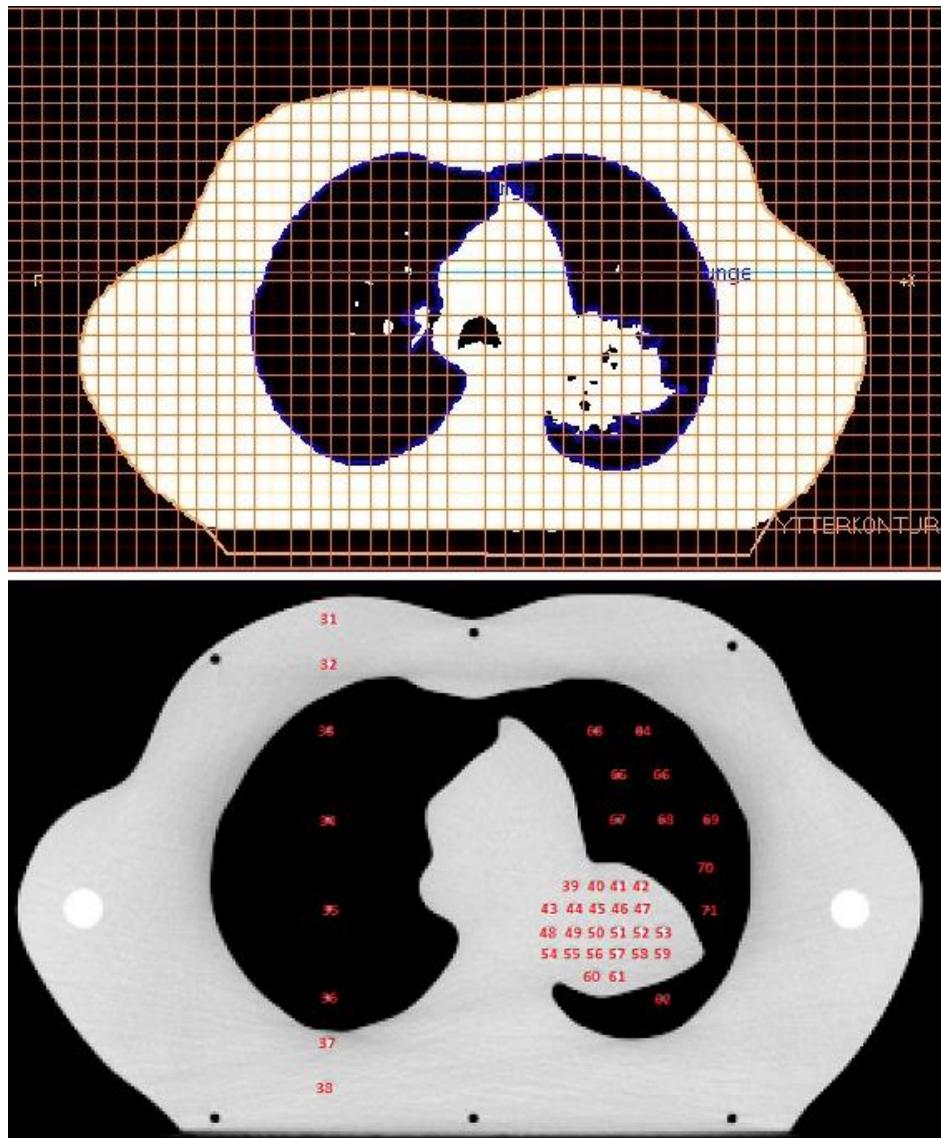


Figur 3.3: Figuren viser oppbygning av lungefantomet. Bildet til venstre og i midten viser sammensetningen av de ulike snittene i fantomet. Bildet til høyre viser det sammensatte fantomet.

Gjennom hele fantomet er det laget totalt 101 sylinderiske kaviteter til alanin-dosimetre. Topp- og bunndel inneholder 8 kaviteter (2 kaviteter i hver av de fire platene nærmest hoveddelen), hver med en dybde på 2,5 mm. De resterende 85 kavitetene er spredt utover i de forskjellige snittene i hoveddelen, med en overvekt i de snittene der tumor dekker et stort areal. Dybden på disse er 6,5 mm. Figur 3.4 viser CT-bilder i samme snitt av pasient og fantom, med dosimeterposisjoner markert i fantom-snittet. Snittet vist er det med flest dosimetre. De resterende fantomsnittene med alle dosimeterposisjonene er vist i vedlegg A. Dosimetrene er nummerert fra 1 til 101 utfra posisjon i fantomet. Det er også blitt laget et sett med staver i samme materialer som fantomet (diameter 5 mm, høyde 4 mm). Disse ble brukt til å fylle igjen kavitetene etter at dosimetrene var plassert.

Alanindosimetrene brukt i denne studien er sylinderiske og har en høyde på 2,5 mm og en diameter på 5 mm. De er levert av Gamma Service Produktbestrahlung GmbH (Leipzig, Tyskland). Dosimetrene inneholder (etter vekt) 96 % alanin og 4 % bindemiddel (type

bindemiddel ikke oppgitt av produsent). De har en gjennomsnittlig masse (± 1 . standardavvik) på $64,6 \pm 0,4$ mg. Produktnummer for dosimetrene er ES 200-2106.



Figur 3.4: Øverst: CT-bilde av pasient. Kvadratene i rutenettet er $1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$. Nederst: CT-bilde av det samme snittet i fantomet med dosimeterposisjoner avmerket.

3.3 Behandlingsplanlegging

De ulike behandlingsplanene for pasient/lungefantom i denne studien, ble utarbeidet i doseplansystemet *Eclipse*, versjon 10.0 (Varian Medical Systems) ved Ullevål Universitetssykehus. Dosefordelinger ble beregnet med den matematiske algoritmen *Analytical Anisotropic Algorithm* (AAA), versjon 10.0.28, som er en implementert del av Eclipse.

For å få behandlingsplanene mest mulig klinisk relevante, ble all behandlingsplanlegging først gjort på bakgrunn av PET/CT-bilder av pasient. Etter at de ulike planene var ferdigstilt, ble de overført og justert til CT-bilder av lungefantomet. Under følger en detaljert beskrivelse av de ulike trinnene i doseplanleggingen.

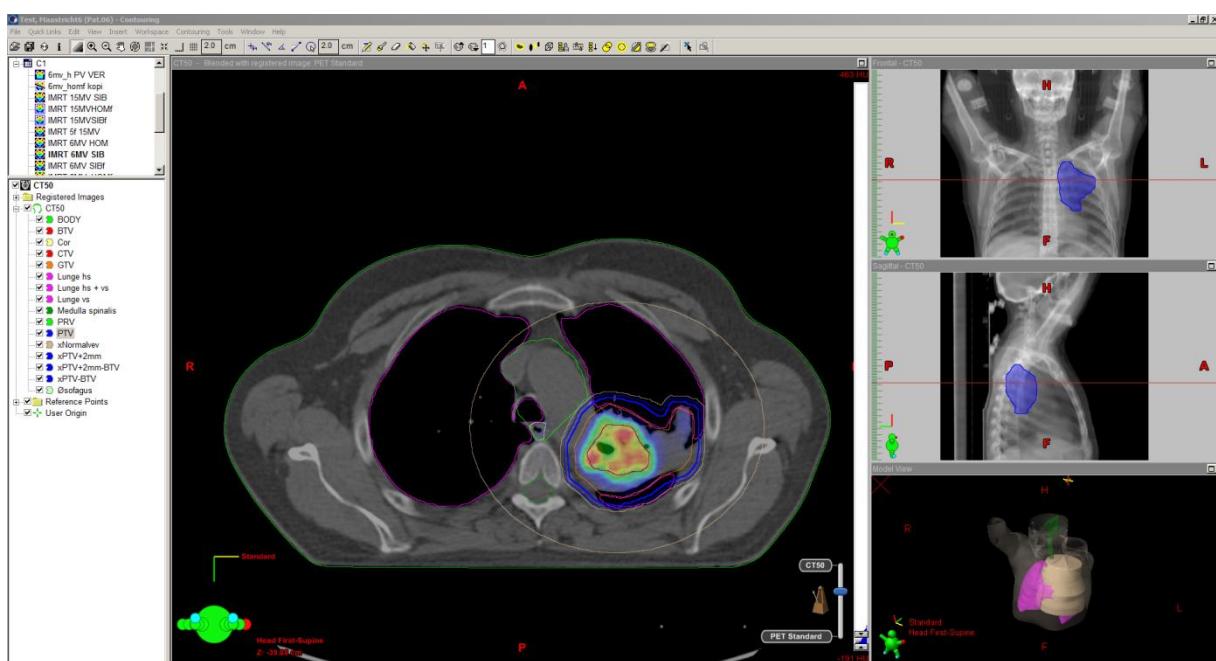
3.3.1 Definisjon og inntegning av volumer

På pasientbildene var det i utgangspunktet ikke tegnet inn noen volumer. Det var derfor nødvendig å tegne inn konturer til de ulike volumene som skulle brukes i den videre doseplanleggingen (figur 3.5). Volumene ble definert med utgangspunkt i relevante mål- og normalvevsvolumer benyttet av van Elmpt et al. (van Elmpt et al., 2012). For de ulike tumorvolumene ble PET-bildene benyttet for inntegning og for risikoorganer og hjelpevolumer ble CT-bildene benyttet. Følgende volumer ble tegnet inn:

- **BTV:** Biological target volumet (BTV) ble definert til å være de områder i tumor som hadde en $SUV \geq 50\%$ av SUV_{max} . Dette ble gjort automatisk i Eclipse etter å ha lest av SUV_{max} .
- **GTV:** GTV ble tegnet inn manuelt i hvert enkelt snitt.
- **PTV:** PTV ble tegnet inn automatisk ved å legge til en 5 mm margin i alle retninger på GTV.
- **Lunger:** Lungene ble automatisk segmentert ut ved en predefinert metode i Eclipse som tar utgangspunkt i en terskelverdi for CT-tall der alle piksler med verdier under terskelverdien ble definert som lunger
- **Helkropp:** Volum som dekket hele kroppen. Dette ble også segmentert automatisk ved bruk av en predefinert metode i Eclipse.
- **Hjerte:** Hjertet ble tegnet inn manuelt etter veiledning fra andre pasientbilder der hjertet var tegnet inn.
- **Spiserøret:** Spiserøret ble tegnet inn manuelt etter veiledning fra andre pasientbilder der spiserøret var tegnet inn.
- **Ryggmarg:** Ryggmargen ble først tegnet inn ved en automatisk segmentering, før det ble justert noe manuelt.
- **Normalvev:** Dette er et normalvevhjelpevolum som ble lagt inn for å dekke deler av det normalvevet som ikke allerede var definert av de andre volumene. Det ble

konstruert en hul cylinder, der hulrommet i midten dekket ‘PTV + 2mm’ (se under). Sylinderen dekket et stort område rundt tumor, der hele volumet (bortsett fra tumorvolumene) ble definert som normalvev.

- **‘PTV + 2 mm’:** Dette volumet ble tegnet inn automatisk ved å legge til en 2 mm margin i alle retninger på PTV. Dette volumet ble definert slik at det under optimaliseringsprosessen skulle bli lettere for systemet å oppfylle krav om minimumsdoser til PTV.
- **PTV-BTV:** Dette er hele PTV ekskludert BTV.
- **‘PTV + 2mm – BTV’:** Volum definert av samme grunn som ‘PTV + 2mm’.
- **PRV:** *Planning organ at risk volume* (PRV) dekker mediastinale strukturer som spiserør, store årer og deler av hjertet.



Figur 3.5: Skjermbilde fra kontureringssvinduet i Eclipse. Bildet til venstre viser et aksialt PET/CT-snitt av pasient med de ulike konturene tegnet inn. Bildet øverst til høyre og i midten til høyre viser rekonstruerte CT-bilder i sagittalt og koronalt plan av hele det scannede pasientvolumet. Det blå volumet i disse bildene er PTV. Bildet nederst til høyre er en 3D-modell av pasientvolumet.

3.3.2 Behandlingsplaner pasient

Det ble utarbeidet to IMRT-behandlingsplaner med utgangspunkt i pasientbildene; én med eskalert dose til BTV (heretter kalt p1) og én med homogen dosedistribusjon i PTV, inkludert BTV (heretter kalt p2). For begge planene ble det benyttet 5 koplanare felt med gantryvinkler

på henholdsvis 30°, 60°, 120°, 180° og 330°. Strålingstype ble satt til 6 MV fotoner for alle felt.

Da feltkonfigurasjon, strålingstype og strålingsenergi var fastslått, kunne ønsket dosedeponering bestemmes. Det ble for begge planer foreskrevet en totaldose til PTV på 76,8 Gy gitt over 24 fraksjoner (3,2 Gy per fraksjon). Den videre doseplanleggingen ble gjort i optimaliseringsvinduet i Eclipse. Her ble det satt restriksjoner på nedre og øvre dosegrenser for de forskjellige volumene. For en nedre dosegrense, ble det satt en minimumsprosentandel av et bestemt volum som skulle motta en dose over en gitt verdi. Tilsvarende ble det for en øvre grense satt en maksimumsprosentandel av et bestemt volum som skulle motta en dose over en gitt verdi. Plan p1 ble planlagt med en eskalert dose til BTV, ved å sette en nedre dosegrense for BTV og en nedre og en øvre dosegrense for ‘PTV + 2 mm – BTV’. For plan p2 ble det planlagt en homogen dose til PTV (inkludert BTV) ved å sette en nedre og øvre dosegrense for ‘PTV + 2 mm’. Her ble det også satt en nedre grense for GTV. Dosegrenser for normalvevsvolume ble satt likt i de to planene. Tabell 3.1 og 3.2 viser de ulike dosegrensene for henholdsvis plan p1 og p2.

Tabell 3.1: Restriksjoner for maksimum- og minimumsdoser for de ulike volumene i plan p1. Eksempelvis skal maksimalt 1 % av ‘PTV + 2 mm – BTV’ ha en dose over 70 Gy og minimum 99 % skal ha en dose over 65 Gy.

Type volum	Grense	Volumandel (%)	Dose (Gy)
BTV	Nedre	98	82
‘PTV + 2 mm – BTV’	Øvre	1	70
‘PTV + 2 mm – BTV’	Nedre	99	65
PRV	Øvre	0,1	76
Lunger	Øvre	50	20
Spiserør	Øvre	80	40
Nomalhev	Øvre	1	70,2
Ryggmarg	Øvre	0,1	49
Hjerte	Øvre	50	35

Tabell 3.2: Restriksjoner for maksimum- og minimumsdoser for de ulike volumene i plan p2. Eksempelvis skal maksimalt 1 % av ‘PTV + 2 mm’ ha en dose over 78 Gy og minimum 99 % skal ha en dose over 76 Gy.

Type volum	Grense	Volumandel (%)	Dose (Gy)
GTV	Nedre	100	77
PTV + 2 mm	Øvre	1	78
PTV + 2 mm	Nedre	99	76
PRV	Øvre	0,1	76
Lunger	Øvre	50	20
Spiserør	Øvre	80	40
Nomalvev	Øvre	1	70,2
Ryggmarg	Øvre	0,1	49
Hjerte	Øvre	50	35

For alle restriksjonene ble det også satt en bestemt prioritering i form av en tallverdi mellom 0 og 120. Dette er en metode som gjør det mulig å spesifisere hvilke krav det er spesielt viktig at systemet oppfyller. For de to pasientplanene, ble alle restriksjoner satt med en prioriteringsverdi på 50, med unntak av den nedre grensen for GTV i plan p2 som ble gitt en prioriteringsverdi på 100.

Da alle restriksjoner og prioriteringer var satt, ble optimaliseringsprosessen startet. Etter endt optimalisering, ble det gjort en vurdering på hvorvidt dosefordelingen i de to planene var akseptabel i forhold til de forhåndssatte doserestriksjonene. De ferdigstilte, akseptable planene kunne så overføres til fantomet.

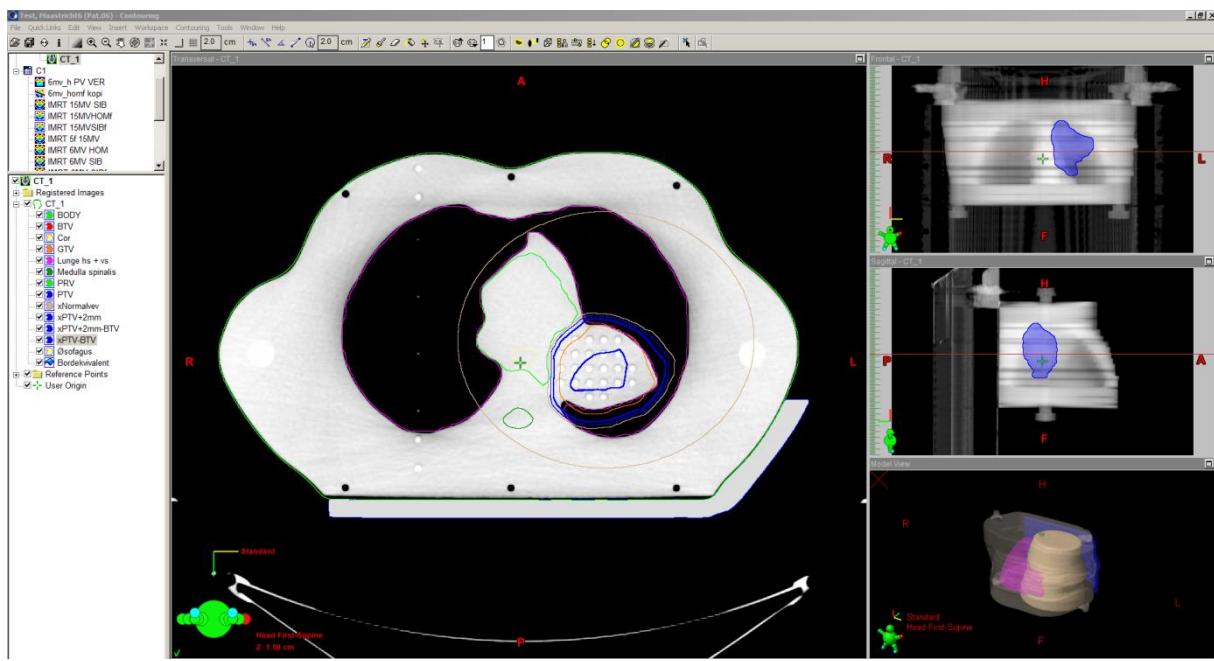
3.3.3 CT-scan av fantom

Før CT-opptak av fantomet, ble det plassert alanindosimetre og staver i alle kavitetene. Det ble tatt utgangspunkt i en lungeprotokoll på en LightSpeed RT16 CT-scanner (GE Medical Systems) på Kreftsentret ved Ullevål Universitetssykehus. CT-bildene ble tatt med helikalt opptak og en rørspenning på 120 kV. Det ble benyttet automatisk dosemodulering med NI (noise index) satt til 10, som er standard i pasientprotokollen. Dette tilsvarer en dose på CTDIvol = 39,43 mGy. Bilderekonstruksjonen er gjort med et Standard rekonstruksjonsfilter, 512 × 512 billedmatrise, pikselstørrelse 1,27 mm og snittykkelse 2,5 mm. CT-bildene ble overført til Eclipse for videre behandlingsplanlegging.

Dosimetrene plassert i fantomet under CT-opptaket, var de samme som ble brukt ved den første fantombestrålingen. Dette innebærer at disse dosimetrene fikk tilleggsdoser fra CT-opptaket. Disse dosene antas imidlertid som så små (i mGy-området) at de ikke vil påvirke de endelige dosene etter bestråling i noen nevneverdig grad.

3.3.4 Behandlingsplaner fantom

Før behandlingsplanene kunne overføres fra pasient til lungefantom, var det nødvendig å definere de samme volumene i fantomet som var definert i pasient. De fleste volumene ble kopiert direkte over fra pasientbildene til fantombildene uten noe form for modifikasjon. Dette gjelder følgende volumer: BTV, GTV, PTV, ‘PTV + 2mm’, PTV- BTV, ‘PTV + 2 mm – BTV’, spiserør og normalvev. For lungene og helkropp ble det kjørt en ny automatisk segmentering for fantombildene på samme måte som de ble gjort for pasientbildene. Hjertet og ryggmarg ble kopiert over og justert noe for å passe til fantombildene. Blant annet ble deler av hjerte som overlappet med lungevolumet fjernet. PRV ble kopiert over og justert relativt mye. Også her var det en viss overlapp med lungevolumet som måtte justeres ved å klippe bort de deler av PRV som lå i lungene. Figur 3.6 viser et skjermbilde av kontureringsvinduet i Eclipse tilsvarende det i figur 3.5, men med konturer tegnet inn i fantom og ikke pasient.



Figur 3.6: Skjerm bilde fra konturerings vinduet i Eclipse. Bildet til venstre viser et aksialt CT-snitt av fantomet med de ulike konturene tegnet inn. Bildet øverst til høyre og i midten til høyre viser rekonstruerte CT-bilder i sagittalt og koronalt plan av hele det scannede fantomet. Det blå volumet i disse bildene er PTV. Bildet nederst til høyre er en 3D-modell av fantomet.

Da de ulike volumene var tegnet inn i fantombildene, ble de to pasientplanene overført til fantomet. For plan p1 (kalt f1 i fantomet) ble det kjørt en ny optimalisering med nøyaktig de samme doserestriksjonene som ble brukt for pasient. For plan p2 (kalt f2 i fantomet) ble det kjørt en ny optimalisering med noen forandringer i doserestriksjonene. Det ble i tillegg laget to nye planer (heretter kalt f3 og f4), der f3 er en kopi av f1 og f4 er en kopi av f2, men der strålingsenergien er satt til 15 MV fotoner for alle felter. Det ble for begge 15 MV-planene kjørt med de samme doserestriksjonene som de tilsvarende 6 MV-planene. Tabell 3.3 og 3.4 viser de ulike dosegrensene for henholdsvis plan f1/f3 og f2/f4.

Tabell 3.3: Restriksjoner for maksimum- og minimumsdoser for de ulike volumene i plan f1 (6 MV) og f3 (15 MV).

Type volum	Grense	Volumandel (%)	Dose (Gy)
BTV	Nedre	98	82
PTV + 2 mm – BTV	Øvre	1	70
PTV + 2 mm – BTV	Nedre	99	65
PRV	Øvre	0,1	76
Lunger	Øvre	50	20
Spiserør	Øvre	80	40
Normalvev	Øvre	1	70,2
Ryggmarg	Øvre	0,1	49
Hjerte	Øvre	50	35

Tabell 3.4: Restriksjoner for maksimum- og minimumsdoser for de ulike volumene i plan f2 (6 MV) og f4 (15 MV).

Type volum	Grense	Volumandel (%)	Dose (Gy)
PTV + 2 mm	Nedre	99	73
PTV + 2 mm	Nedre	50	76,8
PTV + 2 mm	Øvre	1	80
PTV + 2 mm	Øvre	50	76,8
PRV	Øvre	0,1	76
Lunger	Øvre	50	20
Spiserør	Øvre	80	40
Normalvev	Øvre	1	70,2
Ryggmarg	Øvre	0,1	49
Hjerte	Øvre	50	35

Etter endt optimalisering kunne dosestatistikken leses av og sammenlignes med de forhåndssatte doserestriksjonene for å se om planene oppfylte de ønskede kravene.

Det ble også utarbeidet en VMAT-behandlingsplan (heretter kalt f5) av medisinsk fysiker Bernt Louni Rekstad ved Ullevål Universitetssykehus. For denne planen ble det satt noen andre doserestriksjoner enn det ble gjort ved de øvrige planene og prioriteringsverdiene for de ulike restriksjonene ble satt noe mer variert. Tabell 3.5 viser de ulike dosegrensene samt prioriteringsverdiene for plan f5. Strålingstype for denne planen var 6 MV fotoner.

Tabell 3.5: Restriksjoner for maksimum- og minimumsdoser for de ulike volumene i plan f5. Tabellen viser også prioriteringsverdier for de ulike restriksjonene.

Type Volum	Grense	Volumandel (%)	Dose (Gy)	Prioritering
BTV	Nedre	100	95	120
BTV	Øvre	0	105	80
PTV + 2mm – BTV	Nedre	100	76,8	120
PTV + 2mm – BTV	Øvre	0	83	70
PRV	Øvre	0	76	50
Lunger	Øvre	30	40	0
Spiserør	Øvre	50	25	50
Spiserør	Øvre	0	55	50
Ryggmarg	Øvre	0	40	80
Hjerte	Øvre	5,1	23	0

3.3.5 Verifikasjonsplaner

For alle de fem behandlingsplanene, ble det også laget en verifikasjonsplan. Dette er en måte å sjekke om en dosefordeling i pasient/fantom stemmer overens med planlagt dosefordeling i Eclipse. Man tar utgangspunkt i den originale IMRT-planen i Eclipse, og genererer en verifikasjonsplan. Denne planen har samme antall felter, samme energi, samme doserate og samme MLC-bevegelser som de originale feltene. Gantryvinkel blir imidlertid satt til 0° for alle feltene. Videre beregnes dosefordelingen i et plan for hvert av feltene, noe som gir oss en såkalt PDIP (Portal Dose Image Prediction) for hvert felt, altså en forventet dosefordeling i et gitt plan. Under bestrålingen kjøres verifikasjonsplanen felt for felt med gantry i 0°, med kun en PV-plate i feltet. En PV-plate er en detektorplate som vanligvis brukes for å ta bilder for posisjonering før og under behandling. Den målte dosefordelingen i et plan kan så sammenlignes med den beregnede dosefordelingen i samme plan (PDIP'en). Dette gjøres i programmet Portal Dosimetry. Analysen foregår ved en såkalt gamma-evaluering der punktene i det målte PV-bildet sammenlignes med de tilsvarende punktene i den beregnede PDIP'en. Gammaverdien beskriver hvor godt et punkt tilfredsstiller gitte kriterier for forskjell i dosenivå og avstand til et gitt dosenivå. Resultatene sammenlignes felt for felt, og ut fra gitte kriterier blir resultatet godkjent/ikke godkjent. Kriteriene som brukes som standard ved Ullevål Universitetssykehus er følgende:

- Mer enn 95 % av alle evaluerte punkter skal ha en gammaverdi under 1.
- Gjennomsnittlig gammaverdi for alle evaluerte punkter skal være mindre enn 0,6.

- Andelen evaluerte punkter som har en gammaverdi over 2 skal være under 1 %.

Grunnen til at det står evaluerte punkter, er fordi man vanligvis kutter ut en del av punktene i "bildet" en sitter igjen med etter å ha kjørt et felt. Detektoren kan for eksempel registrere dose i et hjørne fra spredt stråling selv om feltet treffer sentralt på detektoren. Det er da ofte hensiktsmessig å ikke evaluere dette punktet da dette nødvendigvis ikke er relevant i forhold til å vurdere hvorvidt IMRT-bestrålingen gikk etter planen. Eksempelvis setter man derfor gjerne grenser for nedre dosenivå, eller for avstanden fra feltgrensen eller lignende, for ikke å ta med irrelevante punkter i beregningen.

3.4 Bestråling

Alle bestrålingene ble utført ved Ullevål Universitetssykehus med en Varian Trilogy lineærakselerator utstyrt med en 120 bladers Millennium mangebladskollimator. Utstyret er produsert av Varian Medical Systems.

Før hver fantombestråling, ble en kalibreringsserie bestående av 15 dosimetre bestålt med doser på 1, 3, 5, 7 og 9 Gy⁸. Dette ble gjort i et standard vannkalibreringsfantom bestående av polymethylmetakrylat (PMMA) med et volum på $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$, levert av Physikalisch Technische Werkstatte, Freiburg, Tyskland. Under bestråling var fantomet fylt med vann. Dosimetrene (tre og tre samtidig for hvert dosenivå) ble plassert i en holder av PMMA og senket ned i fantomet. En skisse av dosimeterholderen er vist i figur 3.7. For kalibreringene til plan f1, f2 og f5 ble dosimetrene plassert i 5 cm dybde i fantomet, avstand fra kilde til overflate var 95 cm og strålingsenergi var 6 MV. Tilsvarende verdier for kalibreringene til plan f3 og f4 var henholdsvis 10 cm, 90 cm og 15 MV. Dette er i henhold til gjeldende prosedyrer for kalibrering på avdelingen. Alle kalibreringsbestrålinger ble gjort med et $10 \times 10 \text{ cm}^2$ felt.

Siden gantry sto i 90° under kalibreringsbestrålingene, innebærer dette at strålingen måtte gå gjennom en tynn plate av PMMA (3 mm) før den passerte vannet. PMMA ($\rho = 1,19 \text{ g/cm}^3$) absorberer noe mer stråling enn vann, og det var derfor nødvendig å justere opp de senere

⁸ Nøyaktige usikkerheter i kalibreringsdosene er vanskelig å tallfeste. Ved Ullevål Universitetssykehus blir det hvert kvartal kontrollert stråleutbytte ved alle doser på tilsvarende måte som det ble gjort i denne oppgaven. Det er sjeldent avviket er mer enn $\pm 1\%$ ved disse kontrollene. Det er derfor grunn til å tro at avviket ikke bør være mer enn $\pm 1\%$ ved kalibreringsbestrålingene utført i denne oppgaven.

utregnede doseverdiene med en såkalt fantomfaktor. For strålingsenergi på 6 MV ble det oppgitt at doseverdiene måtte justeres ved å dividere med 0,9979 og tilsvarende for 15 MV strålingsenergi måtte de divideres med 0,9984. Dette er standardverdier som brukes ved Ullevål Universitetssykehus for gjeldende kalibreringsfantom. Selv om disse justeringene ble gjort, er forskjellene fra de opprinnelige utregnede dosene så små at det ikke har noen praktisk konsekvens.

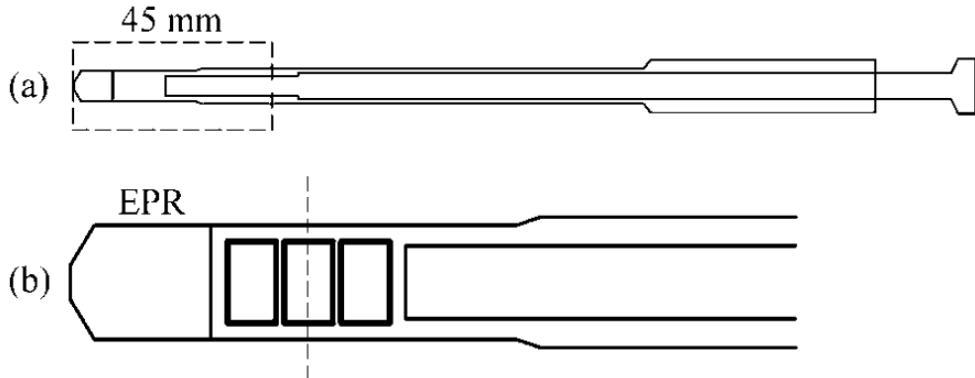
Det ble totalt gjennomført sju bestrålinger for de fem behandlingsplanene. For plan f1 og f2 ble det kjørt to bestrålinger per plan for å få litt mer data til den senere analysen. For plan f3, f4⁹ og f5 ble kjørt en bestråling per plan. Mellom hver bestråling, ble de bestrålte dosimetrene byttet ut med nye ubestrålte dosimetre.¹⁰

Ved bestrålingene av lungefantomet, ble fantomets posisjon justert manuelt slik at isosenterposisjon skulle stemme overens med doseplanene. I tillegg ble det for bestrålingene av plan f1, f2, f4 og f5 tatt en CBCT av fantomet etter at det var plassert i lineærakseleratoren. Dette ble gjort for å sjekke fantomposisjonen i lineærakseleratoren opp mot behandlingsplanene og eventuelt kjøre en automatisk tilpasning der det var nødvendig. Det ble ikke funnet store avvik i fantomposisjon, og de automatiske tilpasningene var svært små (1-2 mm). For den andre bestrålingen av plan f1 ble det observert en liten rotasjon av fantomet i forhold til behandlingsplanen. Denne rotasjonen ble imidlertid vurdert som ubetydelig liten og ble derfor ikke justert. Grunnet en feil i systemet, var det ikke mulig å ta CBCT for bestrålingen av plan f3. Dette bør imidlertid ikke føre til store feilkilder, da justeringene for de andre planene var minimale (1-2 mm).

Ved alle bestrålinger ble det kun gitt to av de foreskrevne tjuefire fraksjonene fra behandlingsplanene. Altså vil de beregnede dosene ved ESR-dosimetri (se neste kapittel) sammenlignes med 1/12 av dosene i behandlingsplanene. Mellom bestråling og ESR-opptak, ble alle dosimetre lagret i romtemperatur og utsatt for lite lys. De ble enten pakket inn i svart plast, og/eller lagret i mørke.

⁹ For plan f4 (15 MV, homogen), ble det under doseberegningen funnet ut at lungefantomet var plassert feil under bestrålingen i forhold til behandlingsplanen, noe som bidro til unaturlige store doseunøyaktigheter. Resultatene fra den første bestrålingen ble derfor forkastet da de ikke gir noe interessant informasjon annet enn at fantomet var plassert feil og det ble kjørt en ny bestråling.

¹⁰ Dosimeter nr. 97, nr. 99 og nr. 101 ble ikke ble byttet ut mellom de to bestrålingene for plan f1 grunnet vanskeligheter med å få de ut. Dette innebærer at det ikke var mulig å hente ut noen separate doseverdier for disse tre dosimetrene for de nevnte bestrålingene, men kun en samlet verdi for begge bestrålingene. I den senere analysen er det derfor brukt halvparten av disse doseverdiene.



Figur 3.7: Dosimeterholder av polymethylmetakrylat (PMMA) brukt ved bestråling av kalibreringsserier. (a) Hele dosimeterholderen. (b) Forstørrelse av den stippled delen i a. Viser plassering av dosimetre (Vestad et al., 2004. Modifisert).

3.5 ESR-målingene

3.5.1 Opptak

ESR-målingene ble utført under normale atmosfæriske forhold med et Bruker EleXsyS 560 Super ESR-spektrometer utstyrt med en Bruker ER041XG X-bånd mikrobølgebro. For alle målingene ble det benyttet en ER 4108 DR dobbel rektangulær kavitet (TE_{104}). En teflonpropp ble plassert i bunnen av kaviteten for å sikre optimal plassering av dosimeteret i magnetfeltet og identisk posisjon for alle dosimetrene. Dosimetrene ble plassert i et kvartsrør og senket ned i kaviteten over teflonproppen. For hvert dosimeter ble det tatt opp og addert fire 1. deriverte ESR-spekter der hvert spekter hadde en opptakstid på 20,97 s.

Spektrometerparameterne brukt under ESR-opptakene er gjengitt i tabell 3.6. Det ble brukt de samme parameterne under alle opptakene.

For alle de sju dosimeterseriene (én serie for hver av de sju bestrålingene), ble samme opptaksprosedyre benyttet. Det ble først gjort opptak av kalibreringsdosimetrene, deretter av dosimetrene fra lungefantomet, før det igjen ble gjort opptak av kalibreringsdosimetrene. For hver dosimeterserie ble dette alltid gjort på samme dag i løpet av en tidsperiode på 6-7 timer. Finjusteringer ("tuning") av kaviteten ble gjort for hvert dosimeteropptak.

Kalibreringsdosimetrene ble målt både før og etter opptak av lungefantomdosimetrene for å

redusere effekten av eventuelle variasjoner i spektrometersensitiviteten over en periode på flere timer.

Tabell 3.6: Instrumentelle ESR-parametere brukt i eksperimentene. Alle opptakene ble gjort under normale atmosfæriske forhold.

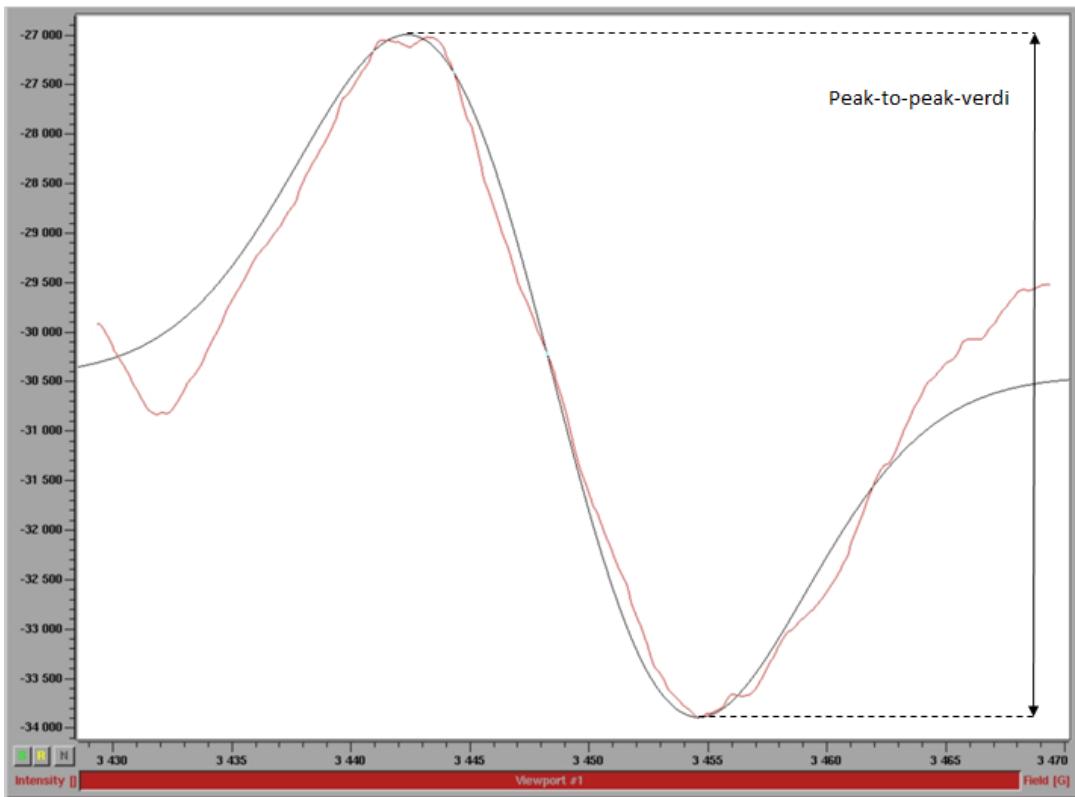
Parameter	Verdi
Mikrobølgeeffekt	10 mW
Mikrobølgefrekvens	9,66 GHz
Modulasjonsamplitude	1,1 mT
Modulasjonsfrekvens	100 kHz
Attenuasjon	13 dB
Opptaksbredde	4 mT
Opptakstid	20,97 s
Tidskonstant	655,36 ms
Antall adderte spektre	4

3.5.2 Avlesning av spektre

Peak-to-peak-amplituden for hovedlinjen i det 1. deriverte ESR-spekteret ble brukt som mål på mengden radikaler i hvert dosimeter – og dermed indirekte mål på dose. Amplituden avhenger av massen til de individuelle dosimetrene og peak-to-peak-amplitudene ble derfor justert ved å dividere på dosimeterets masse. Siden flere av doseverdiene var relativt små (under 1 Gy), var det i flere tilfeller et lavt signal-støy-forhold i spektrene. Dette gjorde at det for mange av spektrene ikke direkte kunne leses av peak-to-peak-verdier. Alle spektre ble derfor tilpasset manuelt med en 1. derivert gaussfunksjon før verdiene ble avlest. Ved avlesning ble områdene rundt topp- og bunnpunkt forstørret for mest mulig nøyaktig avlesning. Figur 3.8 illustrerer tilpasningen som ble gjort.

3.5.3 Kalibreringskurver og doseberegninger

Med utgangspunkt i de 30 avlesningene fra spektrene til kalibreringsdosimetrene (15 dosimetre, 2 opptak), ble det for hver dosimeterserie laget lineære kalibreringskurver på formen $y = ax + b$. Dette ble gjort ved bruk av Excel sin lineære regresjonsfunksjon. Dosene til lungefantomdosimetrene ble beregnet ut fra disse kalibreringskurvene. Alle kalibreringskurver og regresjonsstatistikk er vist i vedlegg B.



Figur 3.8: Eksperimentelt (rødt) og tilpasset (svart) ESR-spekter fra alanin. Tilpasningen er gjort ved en manuell tilpasning av en 1. derivert gaussfunksjon. Dosimeteret dette spekteret er hentet fra mottok en beregnet dose på omtrent 1,8 Gy.

3.6 Dataanalyse

3.6.1 Avlesning planlagte av doser fra doseplan ved bruk av IDL

IDL (Interactive Data Language, Exelis Visual Information Solutions) er et programmeringsspråk som er mye brukt i medisinsk billeddiagnostikk. I denne oppgaven er det brukt et program skrevet i IDL (versjon 6.3) av Eirik Malinen til å lese av planlagt doselevering fra de ulike behandlingsplanene. Programmet laster inn de forskjellige CT-snittene av lungefantomet, samt dosefordelingen fra de ulike behandlingsplanene i form av dosematriser der verdiene i et matriseelement tilsvarer en bestemt doseverdi. Dosematrisene blir så lagt oppå CT-snittene slik at dosefordelingen stemmer overens med behandlingsplanen.

Sammenligningsgrunnlaget vi har for dosefordelingen i en behandlingsplan er de målte dosene til alanindosimetrene. Det er derfor kun lest av doseverdier fra behandlingsplanene i de forskjellige posisjonene til dosimetrene. I IDL-programmet blir dette gjort for hvert enkelt dosimeter ved først å finne det CT-snittet der dosimeteret er tydeligst. Ved å velge en piksel i

dosimeteret, henter programmet automatisk ut doseverdien til denne pikselen, samt verdiene til fire mest intense (høyest CT-tall) nærliggende pikslene. Det blir også hentet ut doseverdier til piksler i samme posisjon fra snittet over og under. Den endelige doseverdien til dosimeteret regnes så ut ved gjennomsnittsdosen til alle pikslene med en vektning på 75 % for pikslene i hovedsnittet og 12,5 % for pikslene i snittet over og under. I tillegg til å avlese doseverdier, er det lagt inn en funksjon i programmet som regner ut et 95 % konfidensintervall for hver av de avleste doseverdiene.

Selv om dosimetrene har en høyde på 2,5 mm og snittykkelsen på CT-bildene også er 2,5 mm, blir det altså brukt informasjon fra tre forskjellige snitt for å finne doseverdien til et dosimeter. Grunnen til dette er at i CT-bildene er dosimetrene "smurt" litt utover slik at de er synlige i opptil tre snitt.

3.6.2 Sammenligning av målte og planlagte doser

For å sammenligne dosene avlest i IDL og de målte dosene ved ESR-dosimetre, ble alle doseverdier fra de forskjellige behandlingsplanene eksportert til Microsoft Excel 2010 for videre analyse. Dosimetrene ble delt inn i følgende kategorier ut i fra plassering i fantomet: BTV, PTV-BTV, lungevev og ikke-spesifikt bløtvev. Det ble så gjort analyser ved å se på forskjell i målte og planlagte doser innenfor de forskjellige kategoriene.

3.6.3 Usikkerhetsestimater

For doseverdier både avlest fra doseplan og beregnet ved ESR-dosimetri, er det valgt å bruke 95 % konfidensintervall som usikkerhetsestimater. Som allerede beskrevet, ble det for de avleste dosene fra behandlingsplanene automatisk regnet ut et 95 % konfidensintervall ved en innebygd funksjon i programkoden. For de beregnede dosene fra ESR-målingene, kan et konfidensintervall regnes ut ved følgende formel (Nagy, 2000):

$$X = X_0 \pm t_{n-2,P} \cdot \frac{s_{fit}}{b} \cdot \sqrt{\frac{1}{m} \cdot \frac{1}{n} \cdot \frac{(X_0 - X_{mean})^2}{\sum_{i=1}^n (X_i - X_{mean})^2}} \quad (3.1)$$

Her er X_0 den målte doseverdien, $t_{n-2,P}$ er Student koeffisienten for valgt sannsynlighet P (95 %), s_{fit} er standardfeilen for den lineære tilpasningskurven, b er stigningstallet for kurven, m

er antall gjentatte målinger for hvert dosimeter, n er antall kalibreringspunkter brukt for kalibreringskurven, X_{mean} er gjennomsnittsverdien av alle kalibreringspunktene X_i . Disse verdiene er vist i vedlegg C.

4 Resultater og analyse

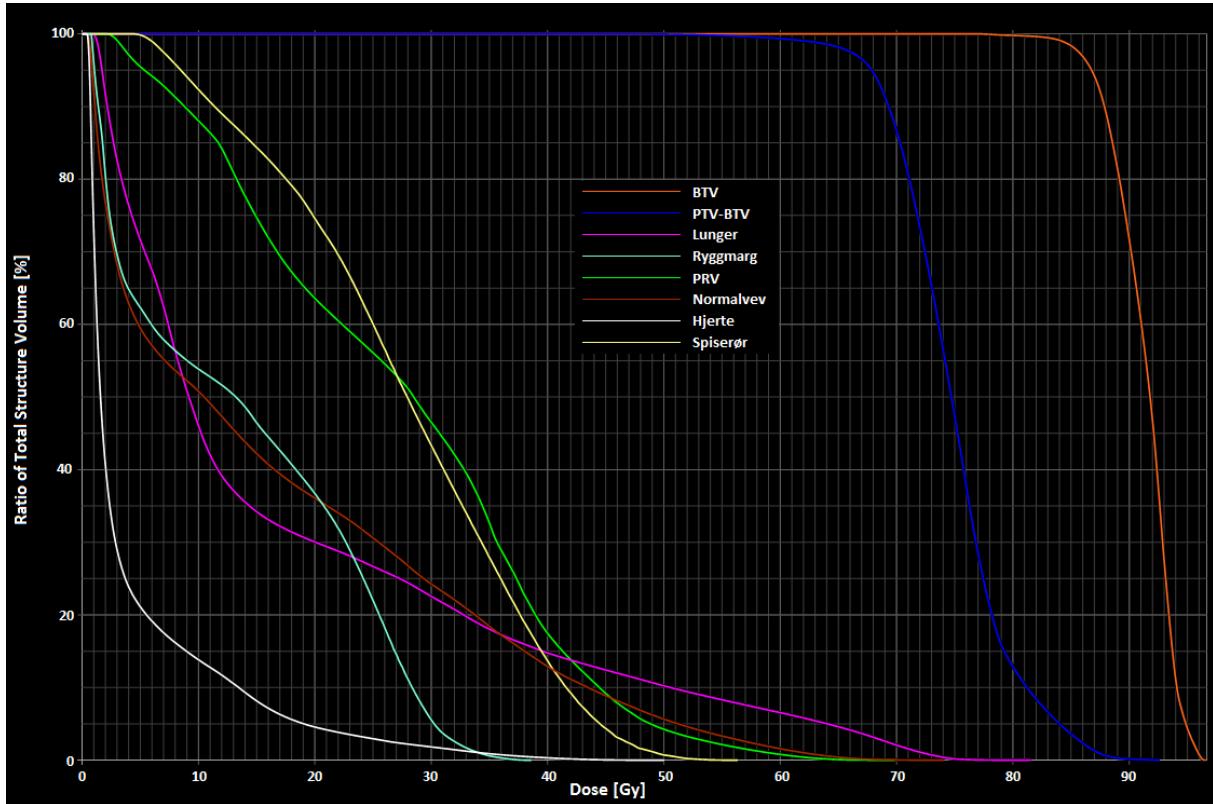
I denne studien har fem IMRT/VMAT-behandlingsplaner blitt planlagt og levert til lungefantomet (inkludert alanindosimetre). Dosene til de ulike dosimetrene har blitt målt og sammenlignet med de planlagte dosene fra de ulike behandlingsplanene. De viktigste resultatene i denne oppgaven er naturlig nok disse sammenligningene, men også resultater fra optimaliseringss prosessen og verifikasjonsplanen for hver enkelt behandlingsplan er interessante. I dette kapittelet presenteres derfor resultatene fra optimaliseringen, verifikasjonsplanen og sammenligningen av målte og avleste doser for hver enkelt behandlingsplan. Fullstendige, detaljerte datasett for alle målte og avleste doser er vist i vedlegg D.

Resultatene av doseberegningene presenteres i form av gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom de to. I tillegg er det vist korrelasjonsplott for målt vs. planlagt dose for hvert enkelt dosimeter og histogrammer som viser spredningen i dosedifferanser.

4.1 Behandlingsplan f1: 6MV, eskalert dose

4.1.1 Optimalisering

De ulike doserestriksjonene som ble satt i denne behandlingsplanen er vist i tabell 3.3, kapittel 3.3.4. Figur 4.1 viser kumulative dosevolumhistogrammer for alle volumene det ble satt doserestriksjoner på under optimaliseringen. Tabell 4.1 viser prosentvolumdoser for prosentandelen det ble satt restriksjoner på for de ulike volumene under optimaliseringen, samt gjennomsnittsdoser for BTV og PTV-BTV.



Figur 4.1: Dosevolumhistogrammer for behandlingsplan f1. Figuren viser dosevolumhistogrammer for alle volumene det ble satt doserestriksjoner for. Disse er: BTV, PTV-BTV, lunger, ryggmarg, PRV, normalvev, hjerte og spiserør.

Tabell 4.1: Beregnede prosentvolumdoser til volumene det ble satt doserestriksjoner for under optimaliseringen av plan f1. Her betyr eksempelvis 85,3 Gy for BTV [$D_{98\%}$] at 98 % av BTV har en planlagt dose større enn 85,3 Gy. Tabellen viser også gjennomsnittsdose til BTV og PTV-BTV.

Parameter	Dose (Gy)
Gjennomsnittlig dose BTV	91,3
BTV [$D_{98\%}$]	85,3
Gjennomsnittlig dose PTV – BTV	74,9
PTV – BTV [$D_{99\%}$]	62,3
PTV – BTV [$D_{1\%}$]	87,4
PRV [$D_{0,1\%}$]	64,7
Lunger [$D_{50\%}$]	9,20
Spiserør [$D_{80\%}$]	17,5
Normalvev [$D_{1\%}$]	62,1
Ryggmarg [$D_{0,1\%}$]	37,1
Hjerte [$D_{50\%}$]	1,60

For alle volumene, med unntak av PTV-BTV, er doserestriksjonene satt under optimaliseringen oppfylt, stort sett med relativt god margin. Målet med doserestriksjonene satt for PTV-BTV var at dette volumet skulle motta en relativt homogen dose i området 65-70 Gy. Dette har systemet ikke greid å oppfylle. Store deler av volumet har en planlagt levert dose betydelig høyere enn 70 Gy.

4.1.2 Verifikasjonsplan

Tabell 4.2 viser andelen evaluerte punkter med gammaverdi under 1, gjennomsnittlig gammaverdi for alle evaluerte punkter og andelen evaluerte punkter med gammaverdi over 2 for hvert av de fem feltene i behandlingsplan f1.

Tabell 4.2: Tabellen viser andelen evaluerte punkter med gammaverdi under 1 ($\text{Gamma} < 1$), gjennomsnittlig gammaverdi for alle evaluerte punkter (Gamma gj.) og andelen evaluerte punkter med gammaverdi over 2 ($\text{Gamma} > 2$), samt gjennomsnittet for alle verdiene. Verdiene gjelder for behandlingsplan f1.

	Felt					Gjennomsnitt
	1	2	3	4	5	
Gamma < 1	98,6 %	99,5 %	99,9 %	99,2 %	97,8 %	99,0 %
Gamma gj.	0,23	0,21	0,21	0,25	0,24	0,23
Gamma > 2	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Vi ser at alle verdier er godt innenfor de gitte kriteriene.

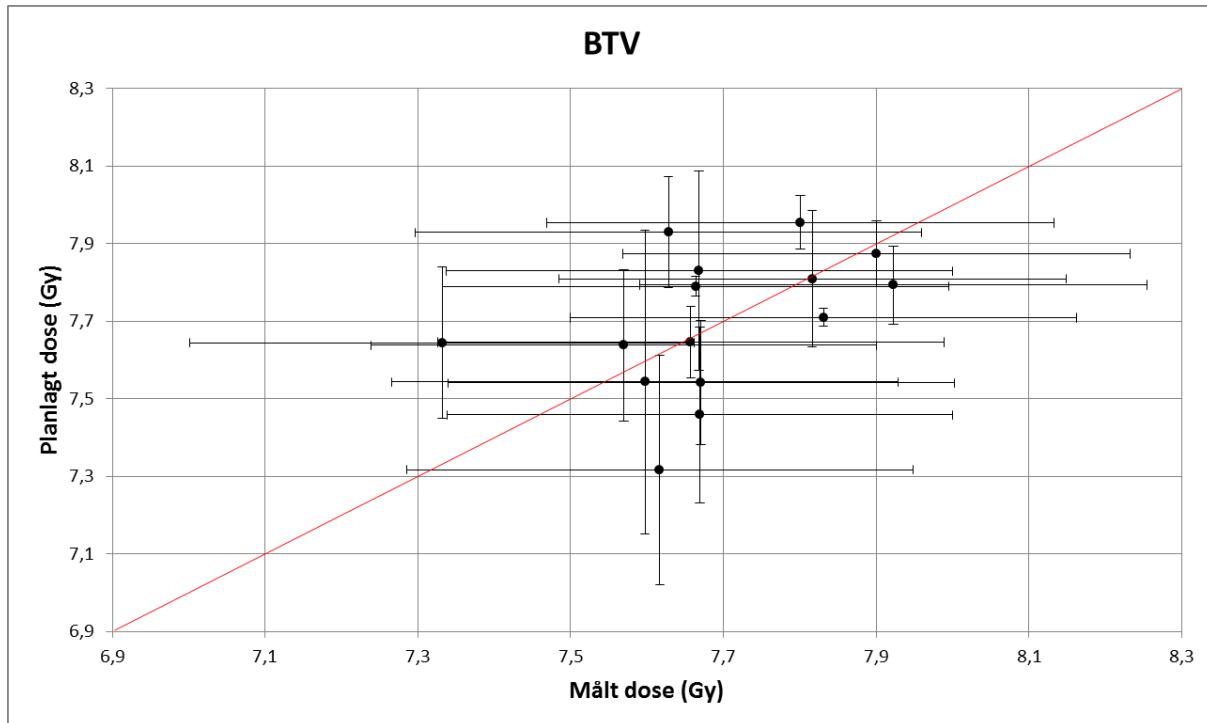
4.1.3 Doseberegninger

1. Bestrålning

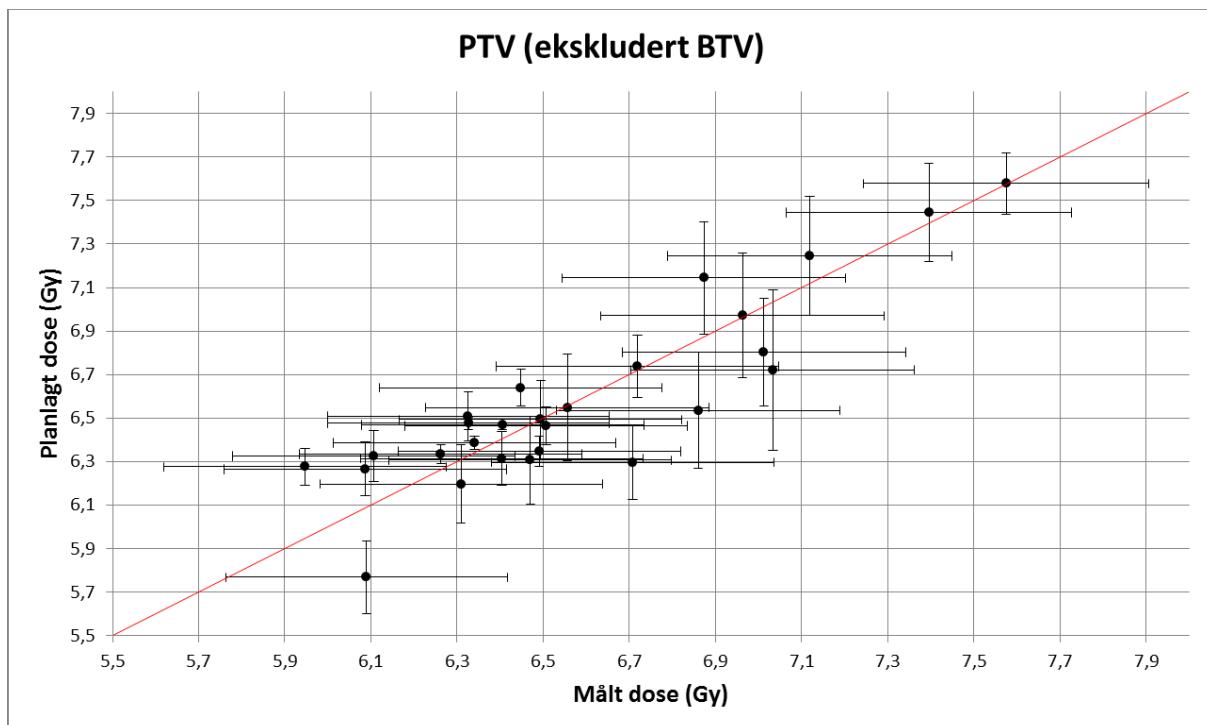
Tabell 4.3 viser gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom målt og planlagt dose innenfor hver dosimeterkategori. Alle verdiene er oppgitt med 1. standardavvik. Figur 4.2-4.5 viser korrelasjonsplot av målt vs. planlagt dose (inkludert usikkerhetsestimer) for de fire dosimeterkategoriene. Det er i tillegg lagt ved en lineær kurve i alle figurene som illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter. Figur 4.6 viser histogrammer over hyppigheten til ulike doseintervall for differansen mellom målt og planlagt dose for de fire dosimeterkategoriene.

Tabell 4.3: Gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom målt og planlagt dose (± 1 . standardavvik) for første bestråling av plan f1.

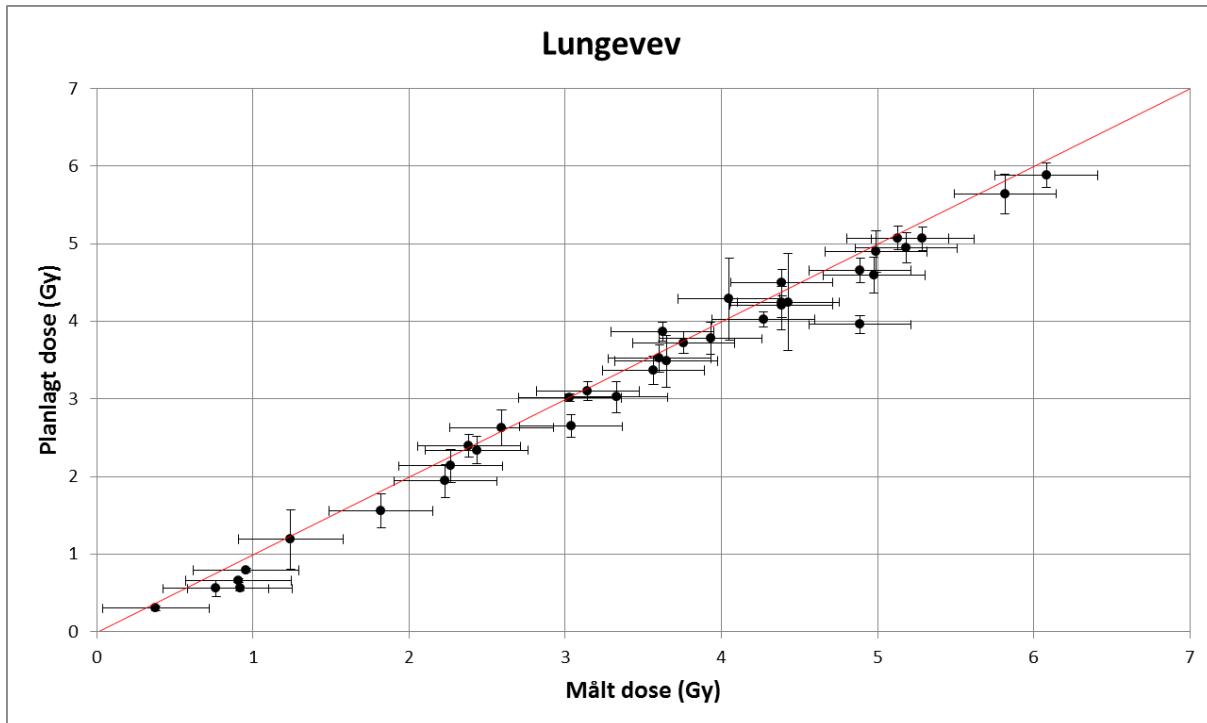
Dosimeterkategori	Gjennomsnittlig målt dose (Gy)	Gjennomsnittlig planlagt dose (Gy)	Gjennomsnittlig differanse (Gy)
BTV	$7,69 \pm 0,15$	$7,70 \pm 0,18$	$0,01 \pm 0,18$
PTV (ekskludert BTV)	$6,59 \pm 0,41$	$6,58 \pm 0,40$	$0,01 \pm 0,19$
Lungevev	$3,42 \pm 1,54$	$3,27 \pm 1,53$	$0,16 \pm 0,20$
Ikke-spesifikt bløtvev	$0,79 \pm 0,67$	$0,66 \pm 0,71$	$0,13 \pm 0,16$



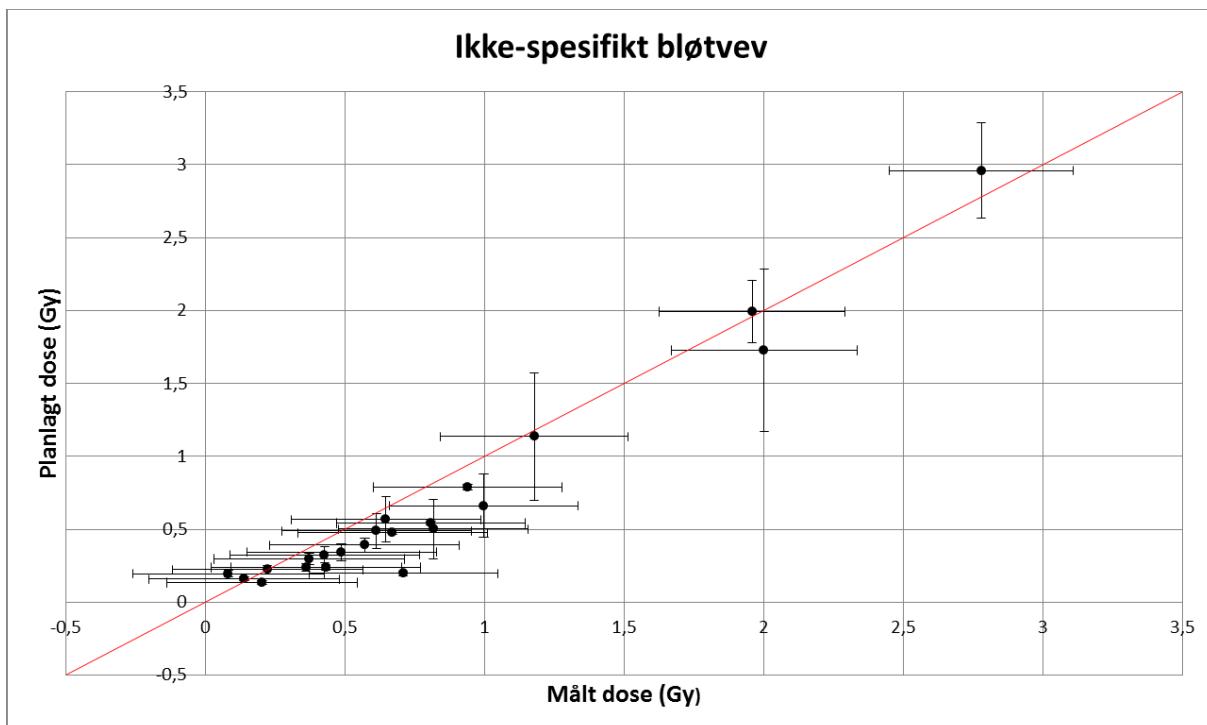
Figur 4.2: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i BTV for første bestråling av plan f1. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



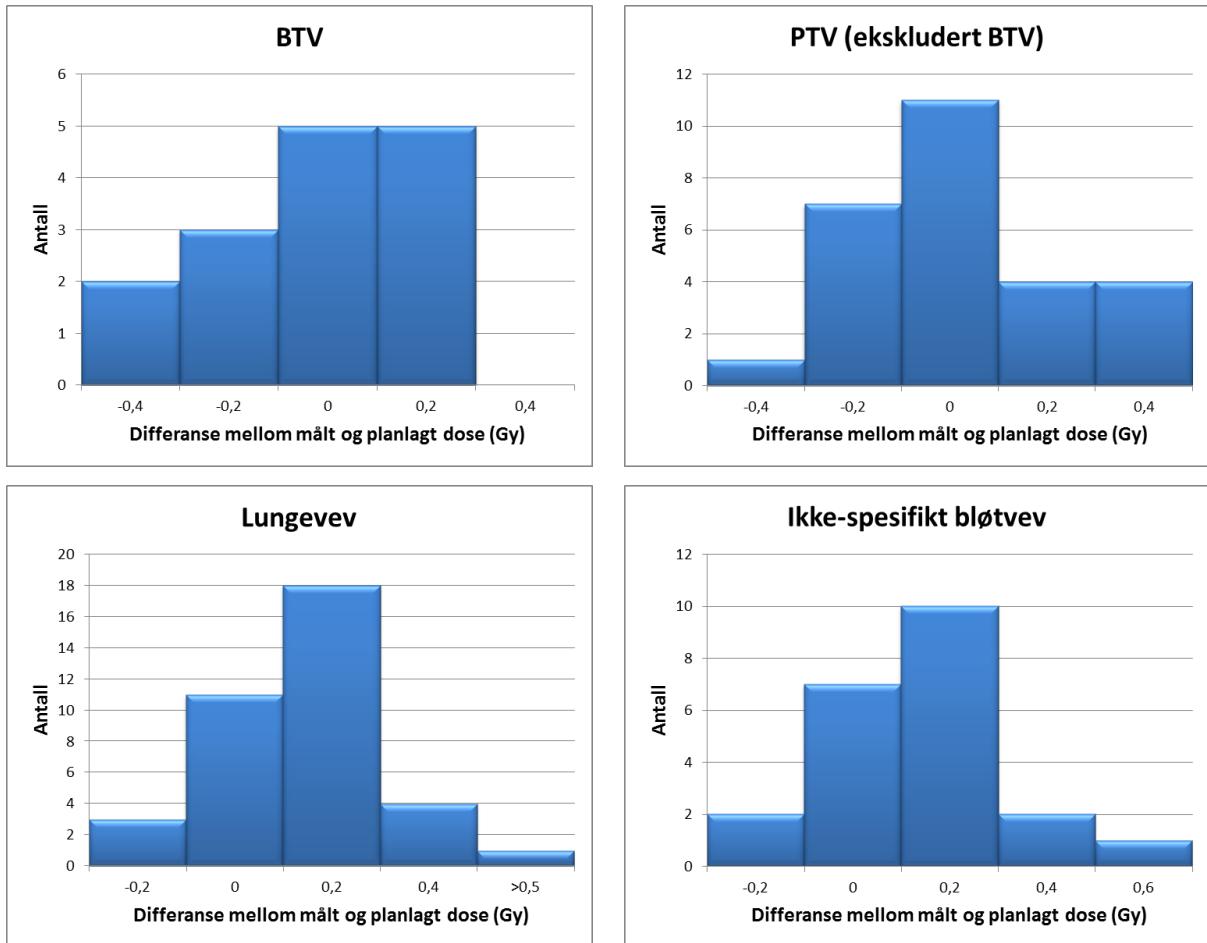
Figur 4.3: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i PTV (ekskludert BTV) for første bestråling av plan f1. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.4: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i lungevevet for første bestråling av plan f1. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.5: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i ikke-spesifikt bløtvev for første bestråling av plan f1. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.6: Histogram over hyppigheten til ulike doseintervall for forskjellen mellom målt og planlagt dose for de fire dosimeterkategoriene. Histogrammene gjelder for første bestråling av plan f1.

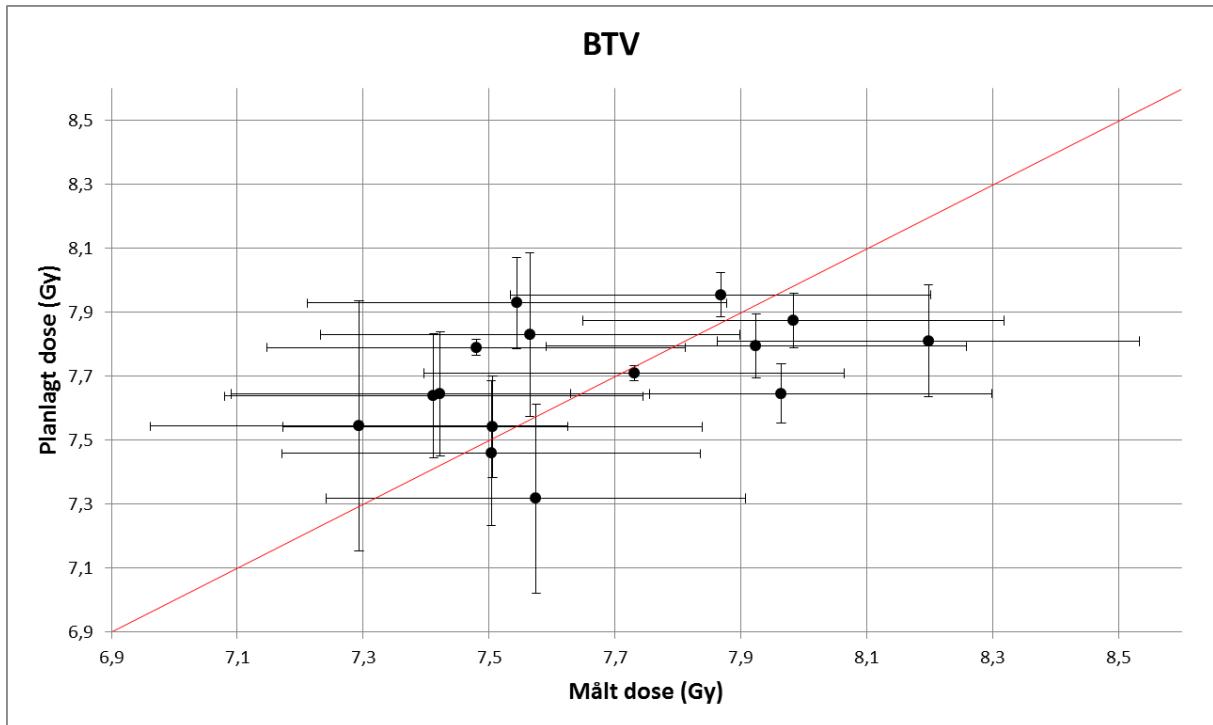
For BTV og PTV-BTV er det små differanser mellom planlagt og målt dose. Her er det heller ingen dosepunkter der usikkerhetsestimatene for målt og planlagt dose ikke overlapper (lest av fra konfidensintervall- og doseverdier, vedlegg D). For lungevev og ikke-spesifikt bløtvev (som har en overvekt av langt flere lavdosepunkter enn de to andre dosimeterkategoriene), er det noe større differanser. Her ser det ut til at målte doser systematisk ligger noe over planlagte doser. Både i korrelasjonsplottene og histogrammene ser vi dette tydelig. For korrelasjonsplottene ligger det fleste dosepunkter under den røde kurven (målte doseverdi høyere enn planlagt doseverdi), og for histogrammene ser vi en forskyvning mot positive verdier, altså flere dosepunkter med en høyere målt dose enn planlagt dose. Totalt er det her to dosepunkter (ett i lungevevet og ett i ikke-spesifikt bløtvev) der usikkerhetsestimatene for målt og planlagt dose ikke overlapper.

2. bestråling

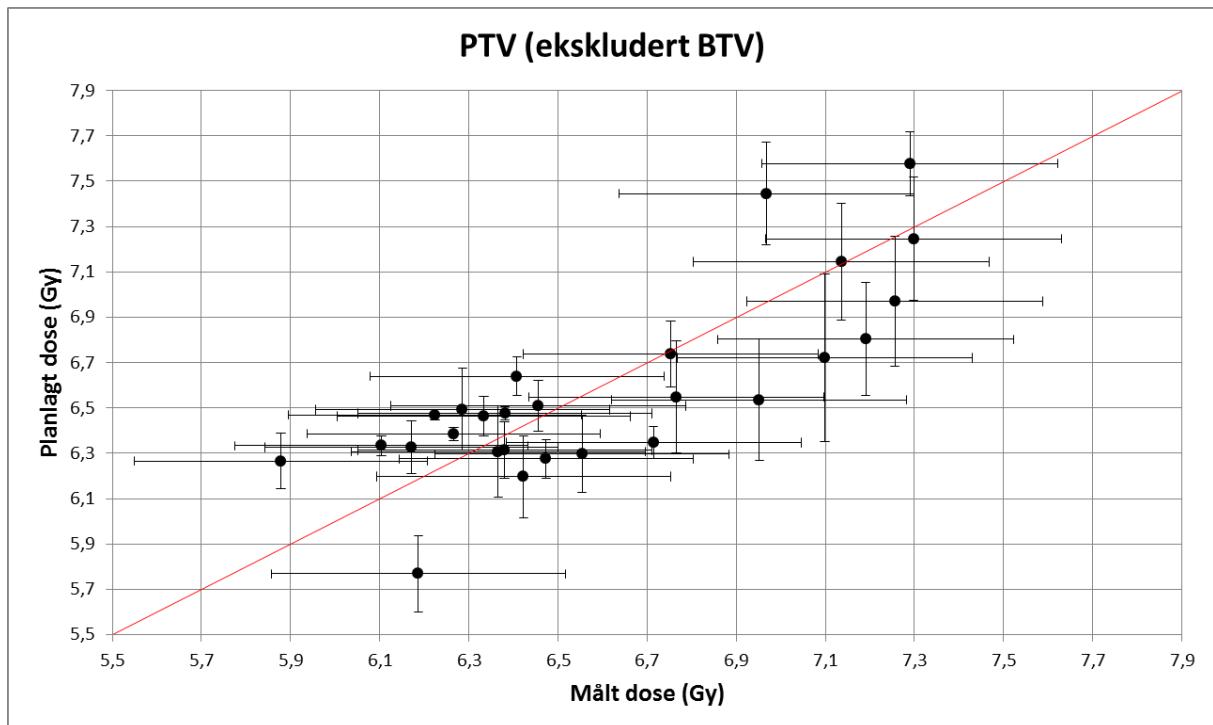
Tabell 4.4 viser gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom målt og planlagt dose innenfor hver dosimeterkategori. Alle verdiene er oppgitt med 1. standardavvik. Figur 4.7-4.10 viser korrelasjonsplot av målt vs. planlagt dose (inkludert usikkerhetsestimater) for de fire dosimeterkategoriene. Figur 4.11 viser histogrammer over hyppigheten til ulike doseintervall for differansen mellom målt og planlagt dose for de fire dosimeterkategoriene.

Tabell 4.4: Gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom målt og planlagt dose (\pm 1. standardavvik) for andre bestråling av plan f1.

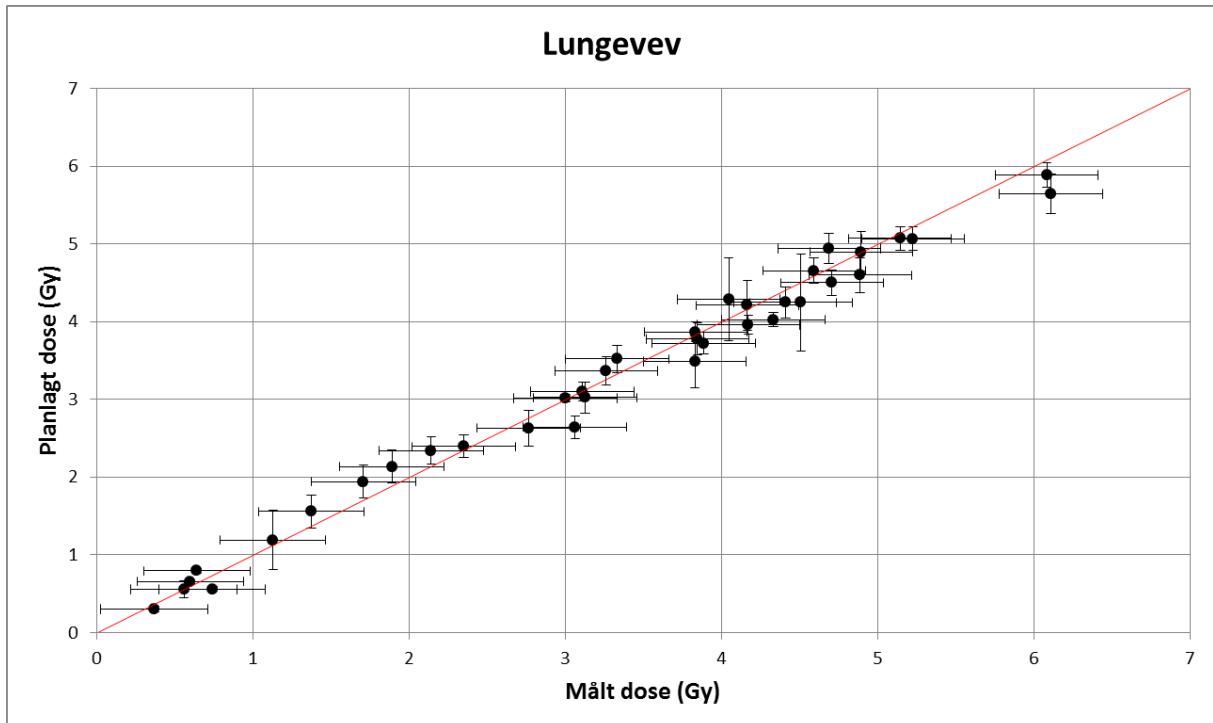
Dosimeterkategori	Gjennomsnittlig målt dose (Gy)	Gjennomsnittlig planlagt dose (Gy)	Gjennomsnittlig differanse (Gy)
BTV	$7,66 \pm 0,26$	$7,70 \pm 0,18$	$-0,03 \pm 0,24$
PTV (ekskludert BTV)	$6,60 \pm 0,41$	$6,58 \pm 0,40$	$0,03 \pm 0,26$
Lungevev	$3,31 \pm 1,61$	$3,27 \pm 1,53$	$0,05 \pm 0,19$
Ikke-spesifikt bløtvev	$0,71 \pm 0,62$	$0,66 \pm 0,71$	$0,05 \pm 0,18$



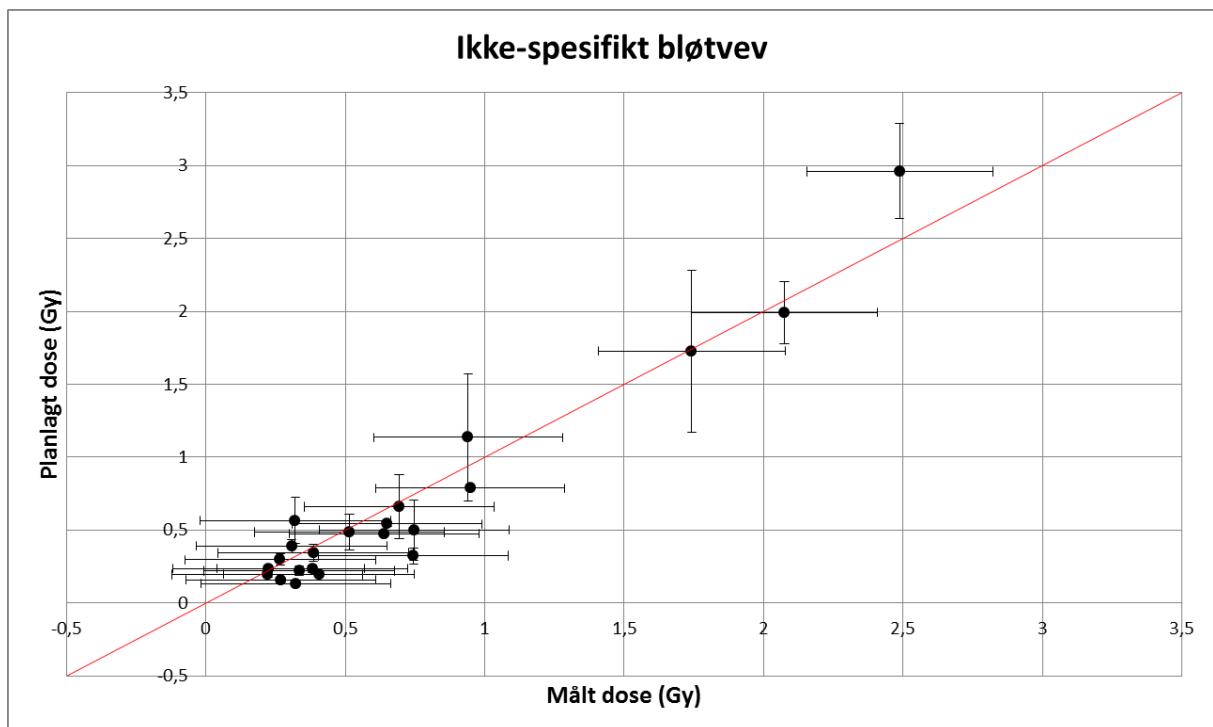
Figur 4.7: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i BTV for andre bestråling av plan f1. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



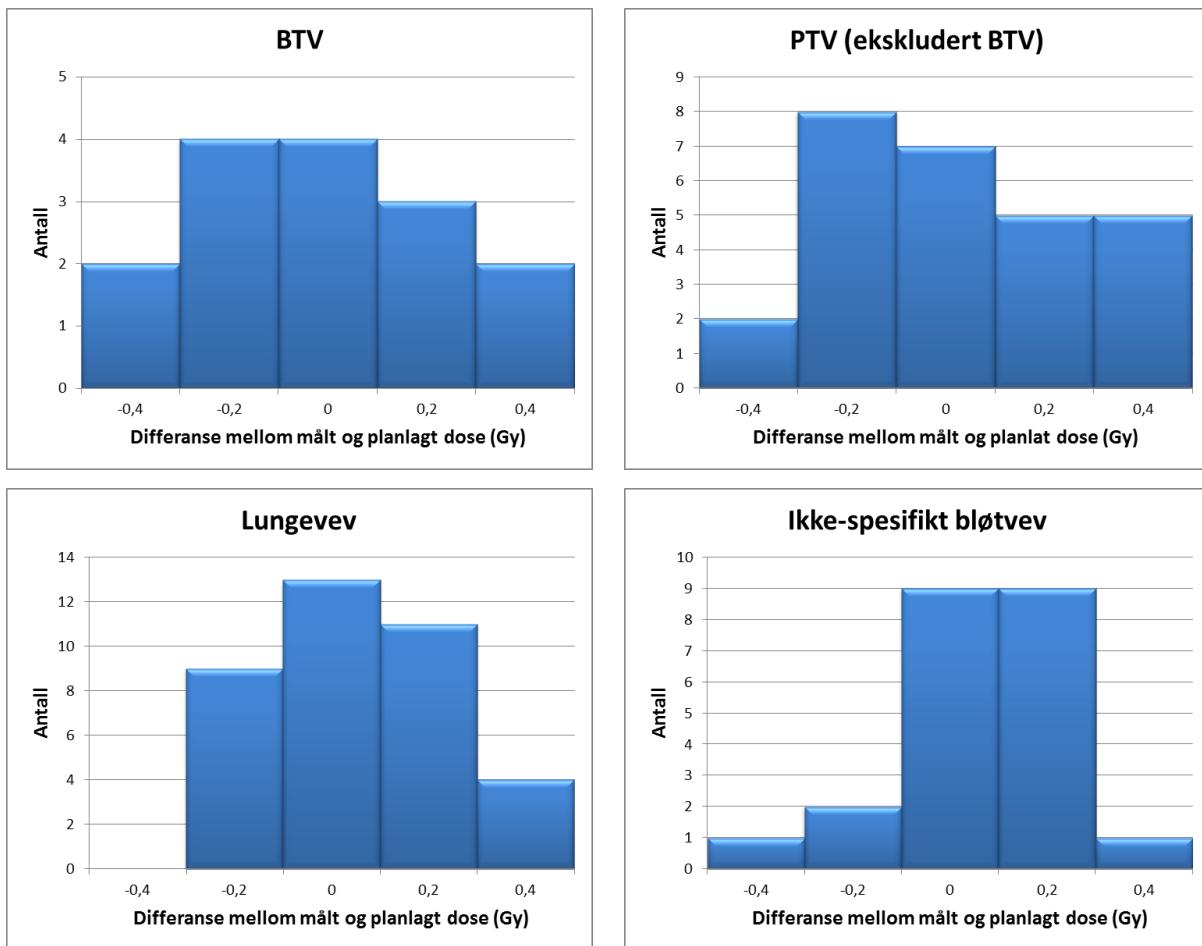
Figur 4.8: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i PTV (ekskludert BTV) for andre bestråling av plan f1. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.9: Korrelasjonsplott av målt og planlagt dose for dosimetrene i lungevev for andre bestråling av plan f1. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.10: Korrelasjonsplott av målt og planlagt dose for dosimetrene i ikke-spesifikt bløtvev for andre bestråling av plan f1. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.11: Histogram over hyppigheten til ulike doseintervall for forskjellen mellom målt og planlagt dose for de fire dosimeterkategoriene. Histogrammene gjelder for andre bestråling av plan f1.

Her er det differansene for BTV og PTV-BTV noe større sammenlignet med 1. bestråling (men generelt veldig liten differanse for begge bestrålinger), mens differansene for lungevev og ikke-spesifikt bløtvev er noe lavere. Tendensen observert for lave dose i den første bestrålingen med at målte doseverdier systematisk ligger noe over planlagte doser er ikke like tydelig her. Kun for doser under omtrent 1 Gy i ikke-spesifikt bløtvev kan den samme tendensen gjenkjennes. For alle dosepunkter er det kun ett dosepunkt i ikke-spesifikt bløtvev der usikkerhetsestimatene for målt og planlagt dose ikke overlapper.

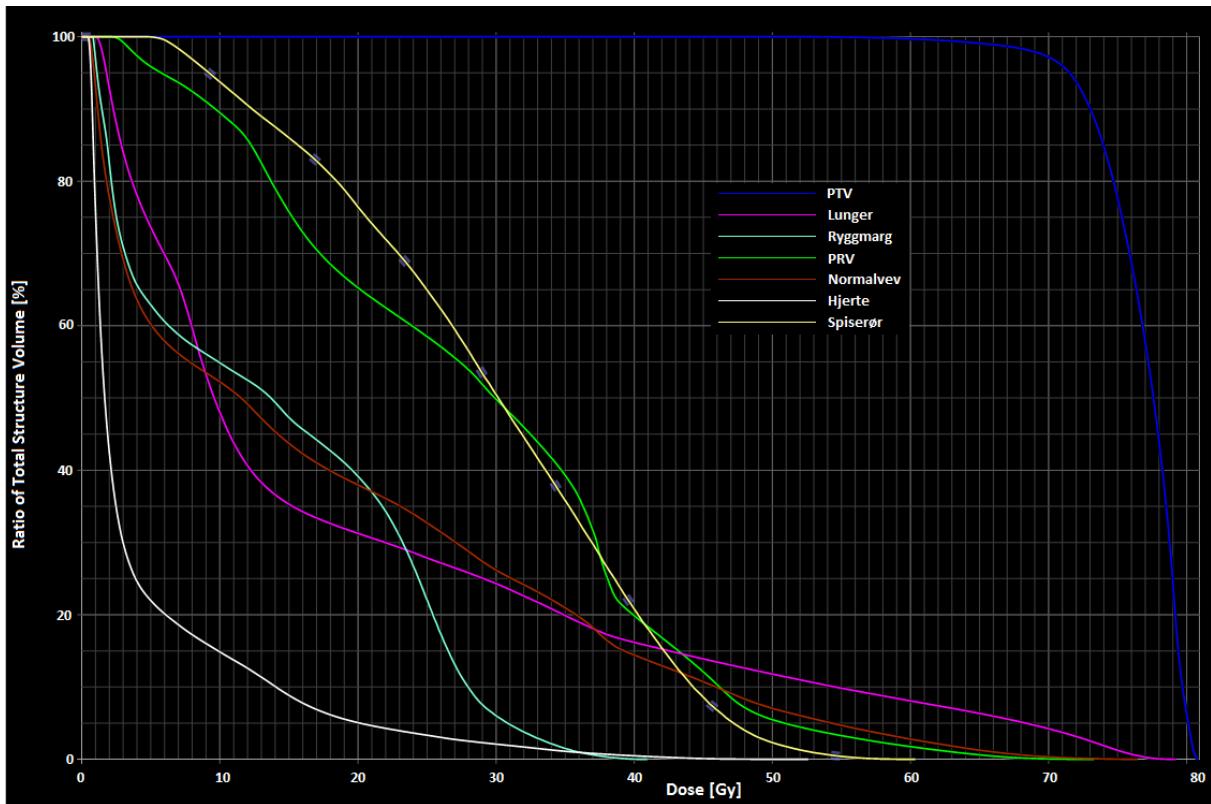
4.2 Behandlingsplan f2: 6MV, homogen dose

4.2.1 Optimalisering

De ulike doserestriksjonene som ble satt i denne behandlingsplanen er vist i tabell 3.4, kapittel 3.3.4. Figur 4.12 viser kumulative dosevolumhistogrammer for alle volumene det ble satt

doserestriksjoner på under optimaliseringen. Tabell 4.5 viser prosentvolumdoser for prosentandelen det ble satt restriksjoner på for de ulike volumene under optimaliseringen, samt gjennomsnittsdose for PTV.

For alle risikovolumer er doserestriksjonene satt under optimaliseringen oppfylt. Målet med doserestriksjonene for PTV, var å gi en mest mulig homogen dose rundt den foreskrevne totaldosen på 76,8 Gy. For den nedre dosegrensen på 99 % av PTV-volumet ligger den planlagte dosen (65,5 Gy) et stykke under doserestriksjonen satt under optimaliseringen (73 Gy).



Figur 4.12: Dosevolumhistogrammer for behandlingsplan f2. Figuren viser dosevolumhistogrammer for alle volumene det ble satt doserestriksjoner for. Disse er: PTV, lunger, ryggmarg, PRV, normalvev, hjerte og spiserør.

Tabell 4.5: Beregnede prosentvolumdoser til volumene det ble satt doserestriksjoner for under optimaliseringen av plan f2. Her betyr eksempelvis 65,5 Gy for PTV [D_{99%}] at 99 % av PTV har en planlagt dose større enn 65,5 Gy. Tabellen viser også gjennomsnittdosen til PTV.

Parameter	Dose (Gy)
Gjennomsnittlig dose PTV	76,8
PTV [D _{99%}]	65,5
PTV [D _{50%}]	77,6
PTV [D _{1%}]	80,5
PRV [D _{0,1%}]	69,0
Lunger [D _{50%}]	9,60
Spiserør [D _{80%}]	18,5
Normalvev [D _{1%}]	66,0
Ryggmarg [D _{0,1%}]	39,2
Hjerte [D _{50%}]	1,60

4.2.2 Verifikasjonsplan

Tabell 4.6 viser andelen evaluerte punkter med en gammaverdi under 1, gjennomsnittlig gammaverdi for alle evaluerte punkter og andelen punkter med gammaverdi over 2 for hvert av de fem feltene i behandlingsplan f2.

Tabell 4.6: Tabellen viser andelen evaluerte punkter med gammaverdi under 1 (Gamma < 1), gjennomsnittlig gammaverdi for alle evaluerte punkter (Gamma gj.) og andelen evaluerte punkter med gammaverdi over 2 (Gamma > 2), samt gjennomsnittet for alle verdiene. Verdiene gjelder for behandlingsplan f2.

	Felt					Gjennomsnitt
	1	2	3	4	5	
Gamma < 1	99,8 %	100 %	100 %	98,9 %	99,8 %	99,7 %
Gamma gj.	0,23	0,22	0,24	0,25	0,21	0,23
Gamma > 2	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Vi ser at alle verdier er godt innenfor de gitte kriteriene.

4.2.3 Doseberegninger

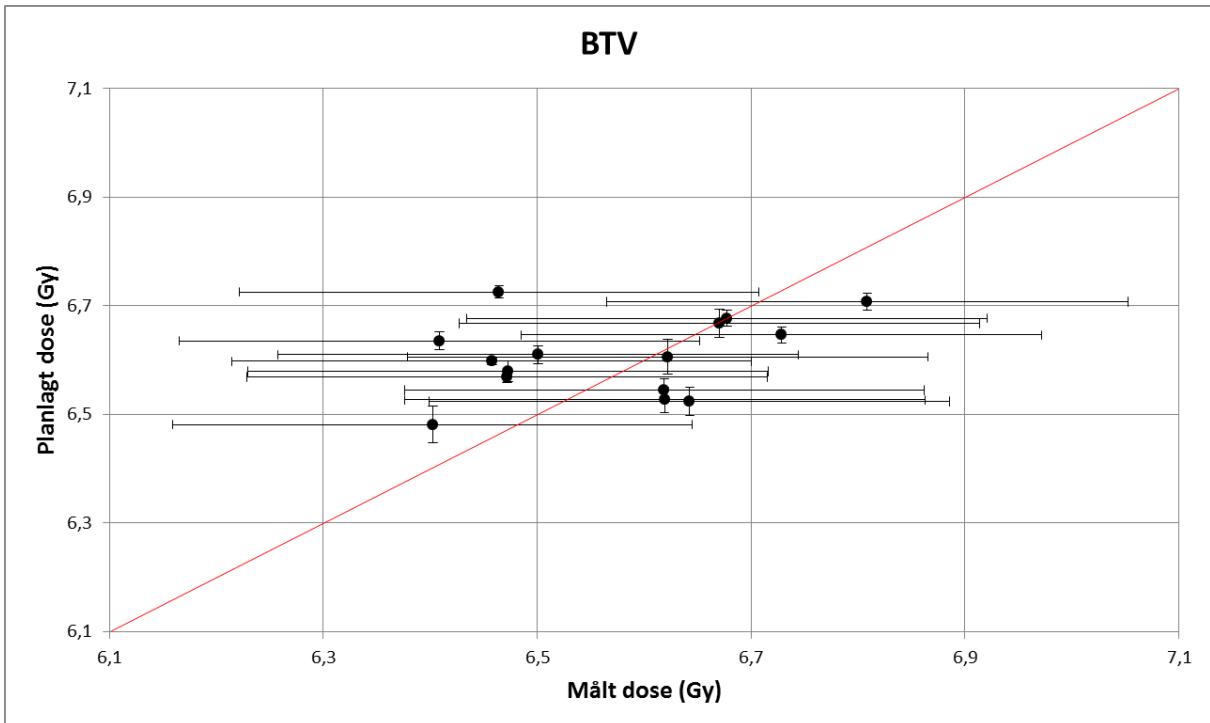
1. Bestråling

Tabell 4.7 viser gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom målt og planlagt dose innenfor hver dosimeterkategori. Alle verdier er oppgitt med 1. standardavvik. Figur 4.13-4.16 viser korrelasjonsplot av målt vs. planlagt dose

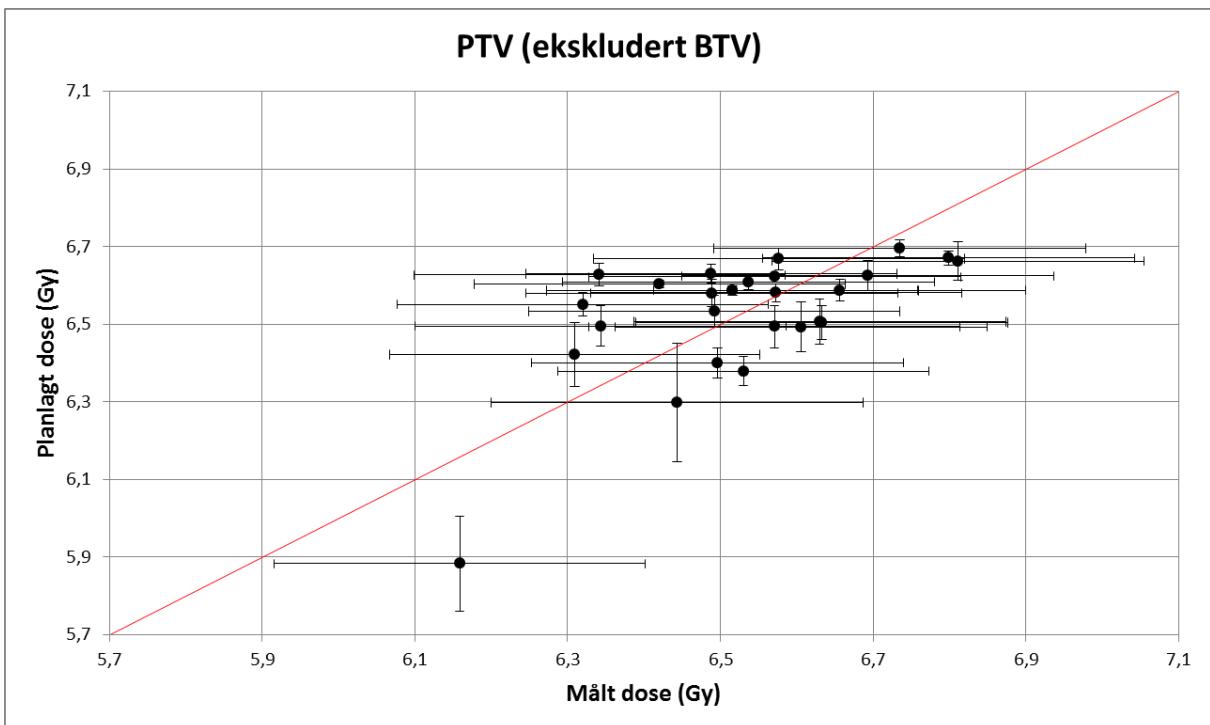
(inkludert usikkerhetsestimer) for de fire dosimeterkategoriene. Figur 4.17 viser histogrammer over hyppigheten til ulike doseintervall for differanse mellom målt og planlagt dose for de fire dosimeterkategoriene.

Tabell 4.7: Gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom målt og planlagt dose (± 1 . standardavvik) for første bestråling av plan f2.

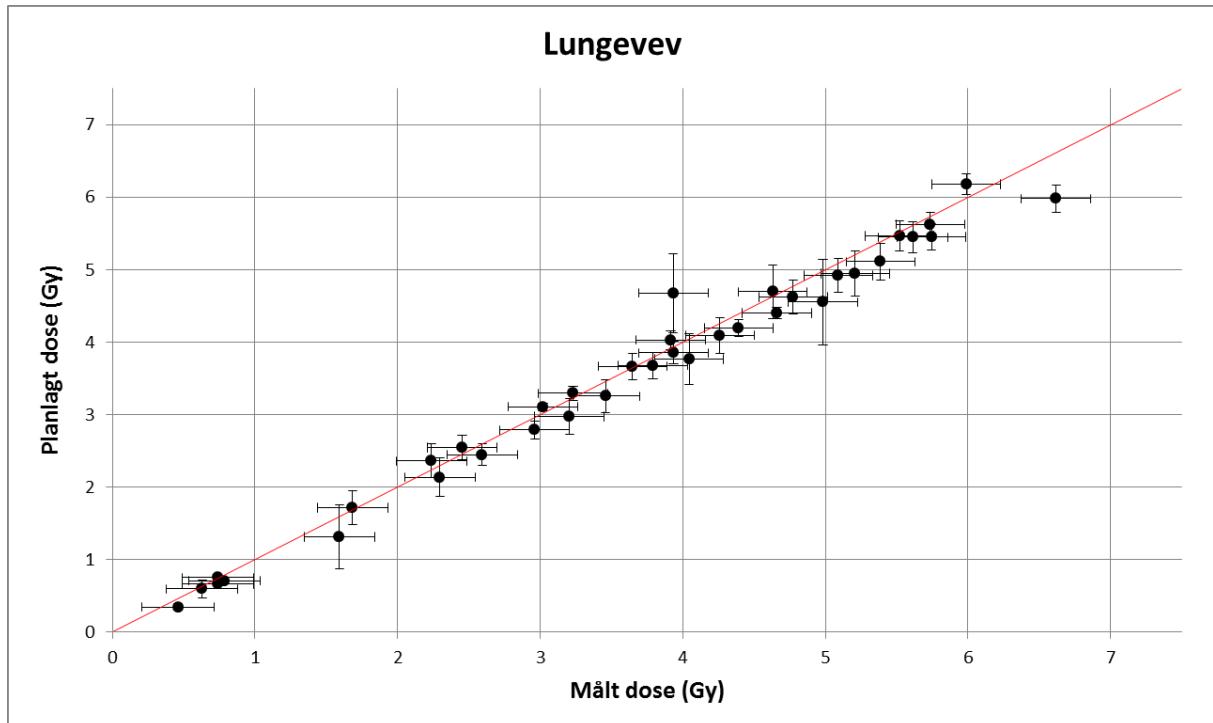
Dosimeterkategori	Gjennomsnittlig målt dose (Gy)	Gjennomsnittlig planlagt dose (Gy)	Gjennomsnittlig differanse (Gy)
PTV	$6,57 \pm 0,12$	$6,61 \pm 0,07$	$-0,03 \pm 0,12$
PTV (ekskludert BTV)	$6,53 \pm 0,15$	$6,53 \pm 0,16$	$0,00 \pm 0,14$
Lungevev	$3,62 \pm 1,70$	$3,52 \pm 1,66$	$0,10 \pm 0,22$
Ikke-spesifikt bløtvev	$0,80 \pm 0,62$	$0,75 \pm 0,79$	$0,04 \pm 0,29$



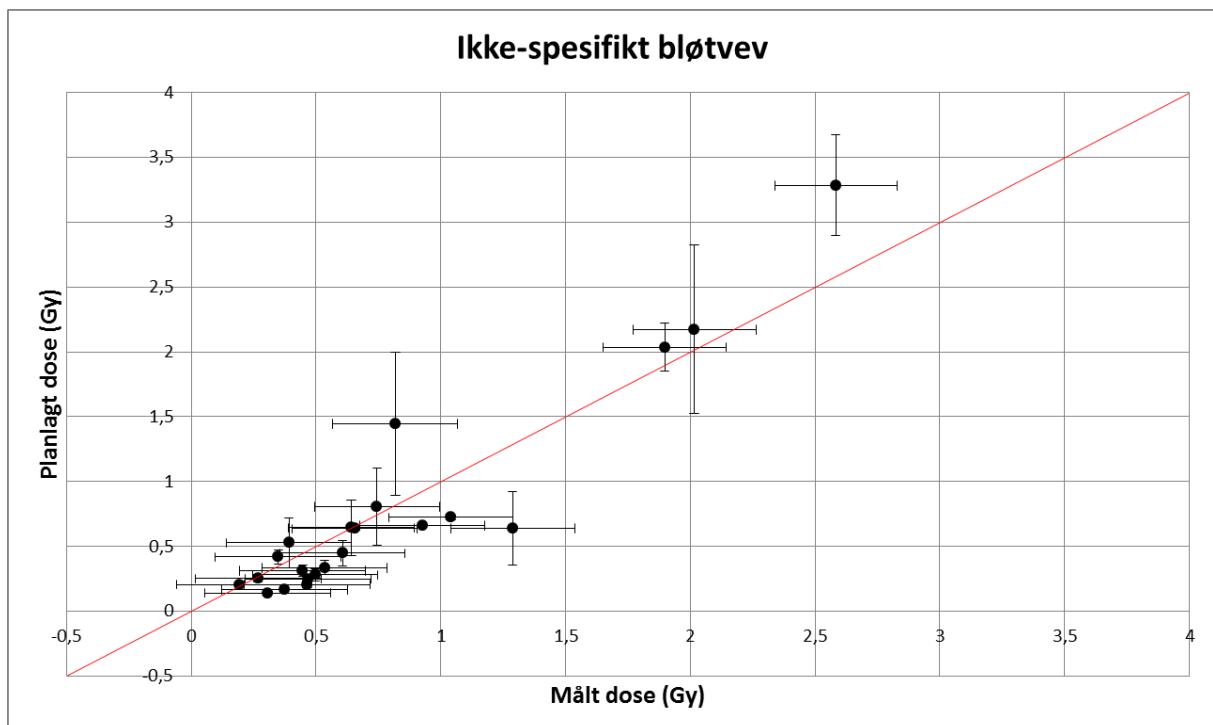
Figur 4.13: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i BTV for første bestråling av plan f2. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



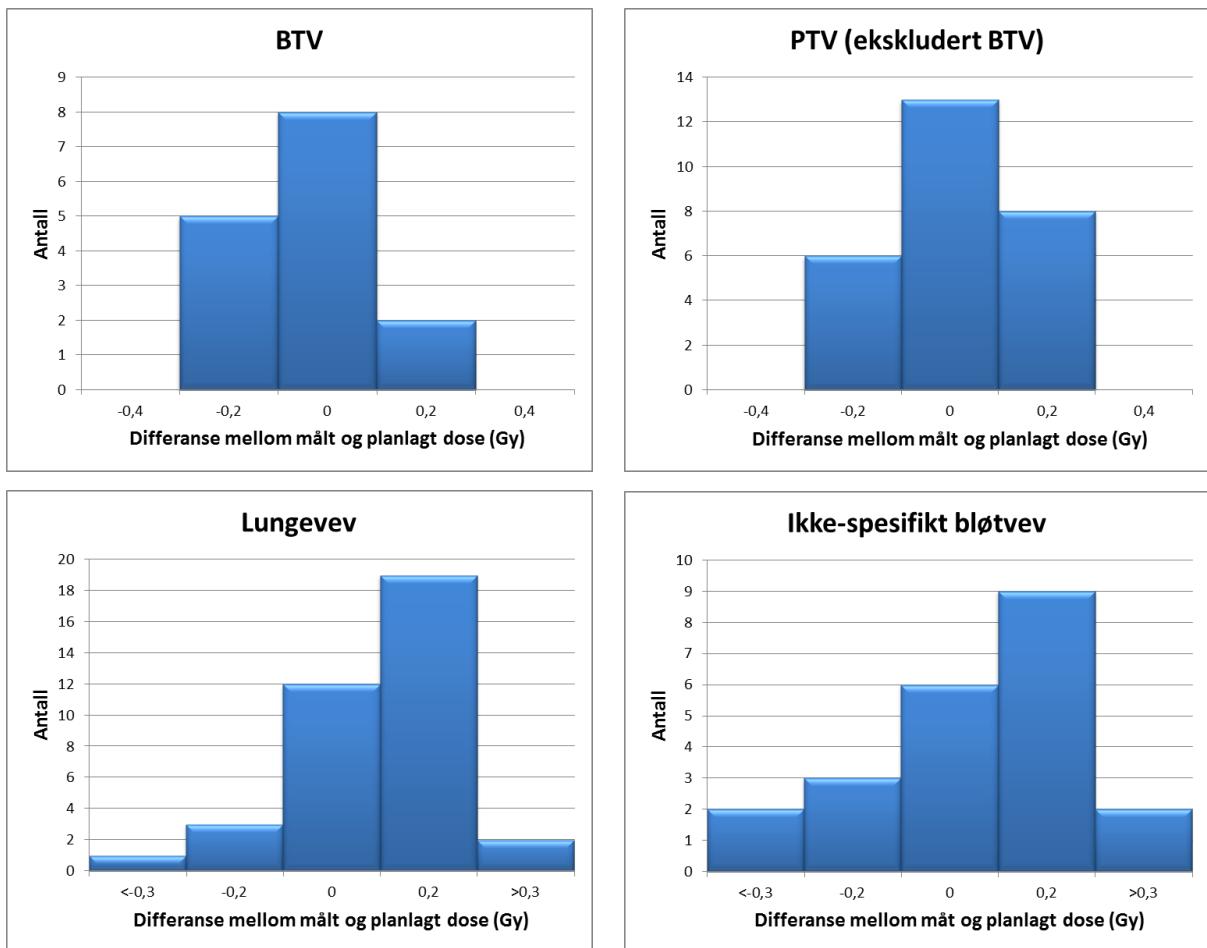
Figur 4.14: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i PTV (ekskludert BTV) for første bestråling av plan f2. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.15: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i lungevev for første bestråling av plan f2. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.16: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i ikke-spesifikt bløtvev for første bestråling av plan f2. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk hvert alle dosimeter.



Figur 4.17: Histogram over hyppigheten til ulike doseintervall for forskjellen mellom målt og planlagt dose for de tre dosimeterkategoriene. Histogrammene gjelder for første bestråling av plan f2.

For BTV og PTV-BTV er det små differanser. Det er to dosepunkter her (et i BTV og et i PTV-BTV) der usikkerhetsestimatene for målt og planlagt dose ikke overlapper. For lungevev og relativt lave doser i ikke-spesifikt bløtvev ser vi en svak tendens til at målte doser systematisk ligger noe over planlagte doser. Totalt for disse dosimeterkategoriene er det fem dosepunkter (ett i lungevev og fire i ikke-spesifikt bløtvev) der usikkerhetsestimatene for målt og planlagt dose ikke overlapper.

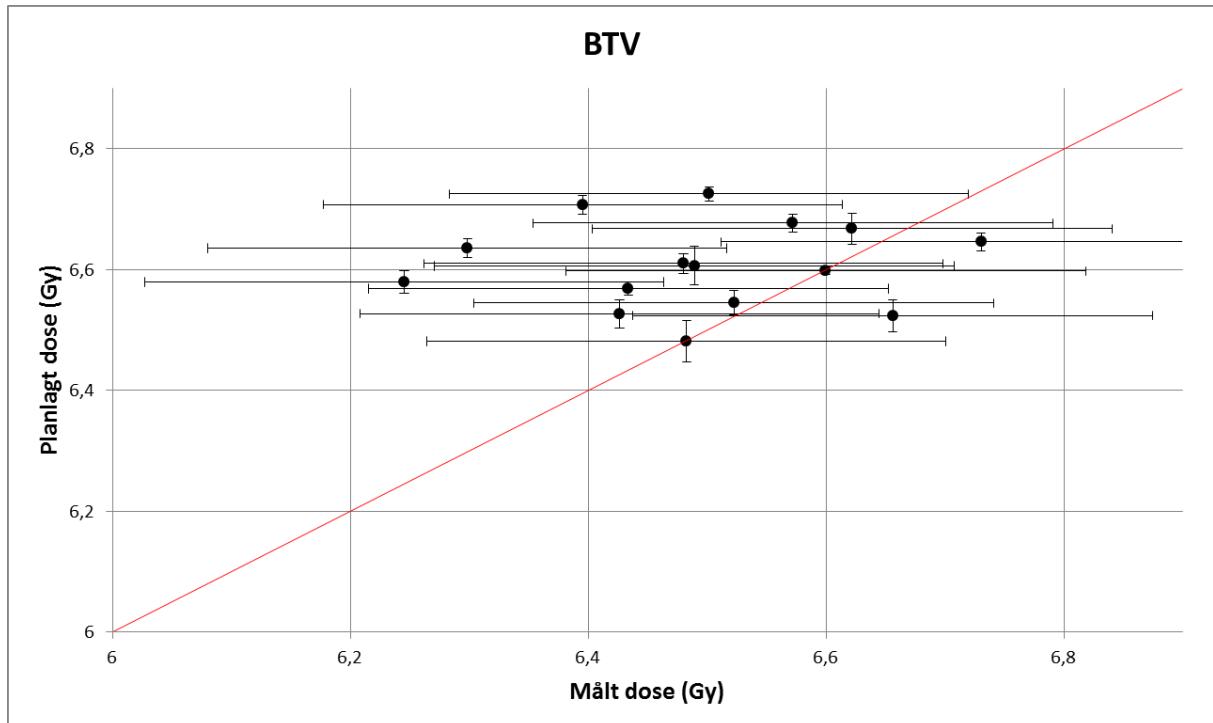
2. Bestråling

Tabell 4.8 viser gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom målt og planlagt dose innenfor hver dosimeterkategori. Alle verdier er oppgitt med 1. standardavvik. Figur 4.18-4.21 viser korrelasjonsplot av målt vs. planlagt dose (inkludert usikkerhetsestimer) for de tre dosimeterkategoriene. Figur 4.22 viser histogram

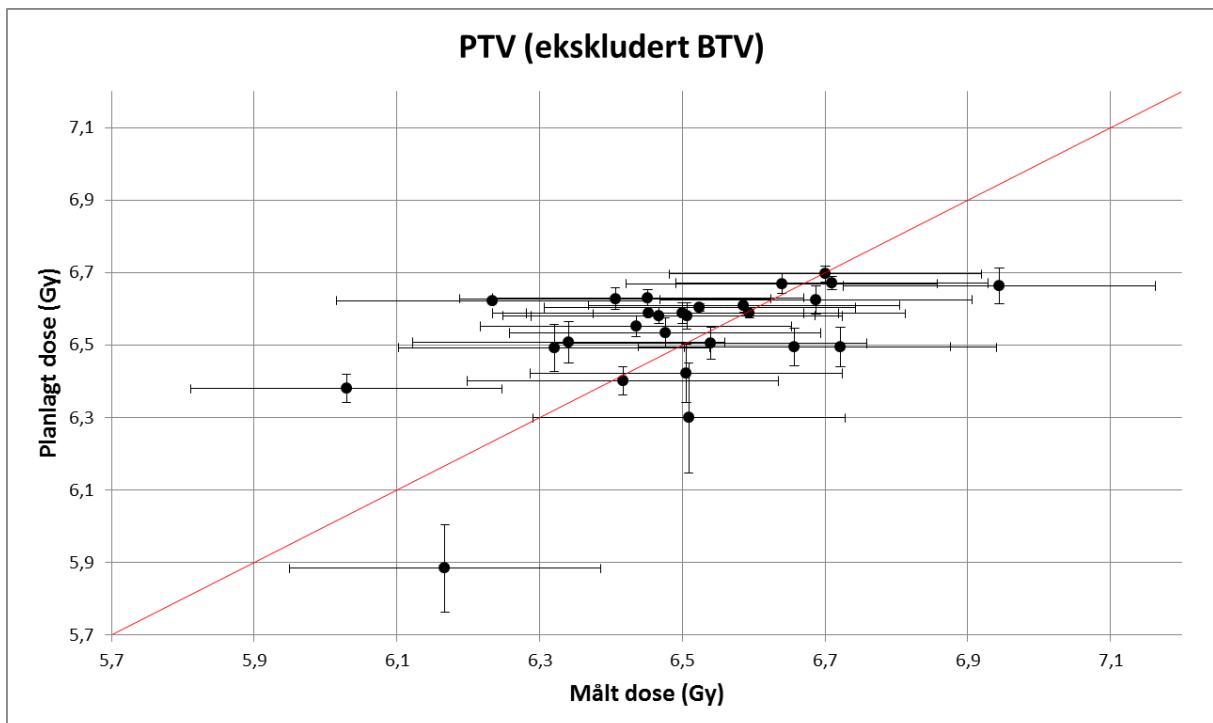
over hyppigheten til ulike doseintervall for differansen mellom målt og planlagt dose for de fire dosimeterkategoriene.

Tabell 4.8: Gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom målt og planlagt dose (± 1 . standardavvik) for andre bestråling av plan f2.

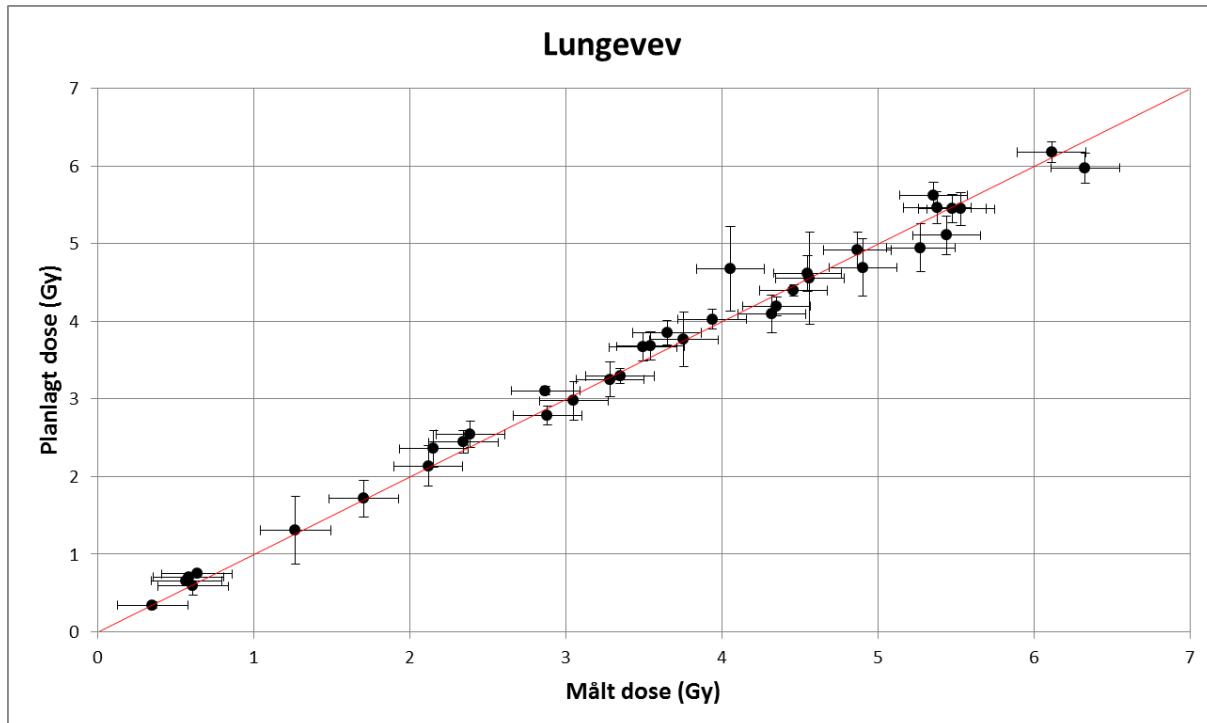
Dosimeterkategori	Gjennomsnittlig målt dose (Gy)	Gjennomsnittlig planlagt dose (Gy)	Gjennomsnittlig differanse (Gy)
BTV	$6,50 \pm 0,13$	$6,61 \pm 0,07$	$-0,11 \pm 0,14$
PTV (ekskludert BTV)	$6,50 \pm 0,19$	$6,53 \pm 0,16$	$-0,03 \pm 0,17$
Lungevev	$3,50 \pm 1,71$	$3,52 \pm 1,66$	$-0,02 \pm 0,18$
Ikke-spesifikt bløtvev	$0,69 \pm 0,68$	$0,75 \pm 0,79$	$-0,06 \pm 0,22$



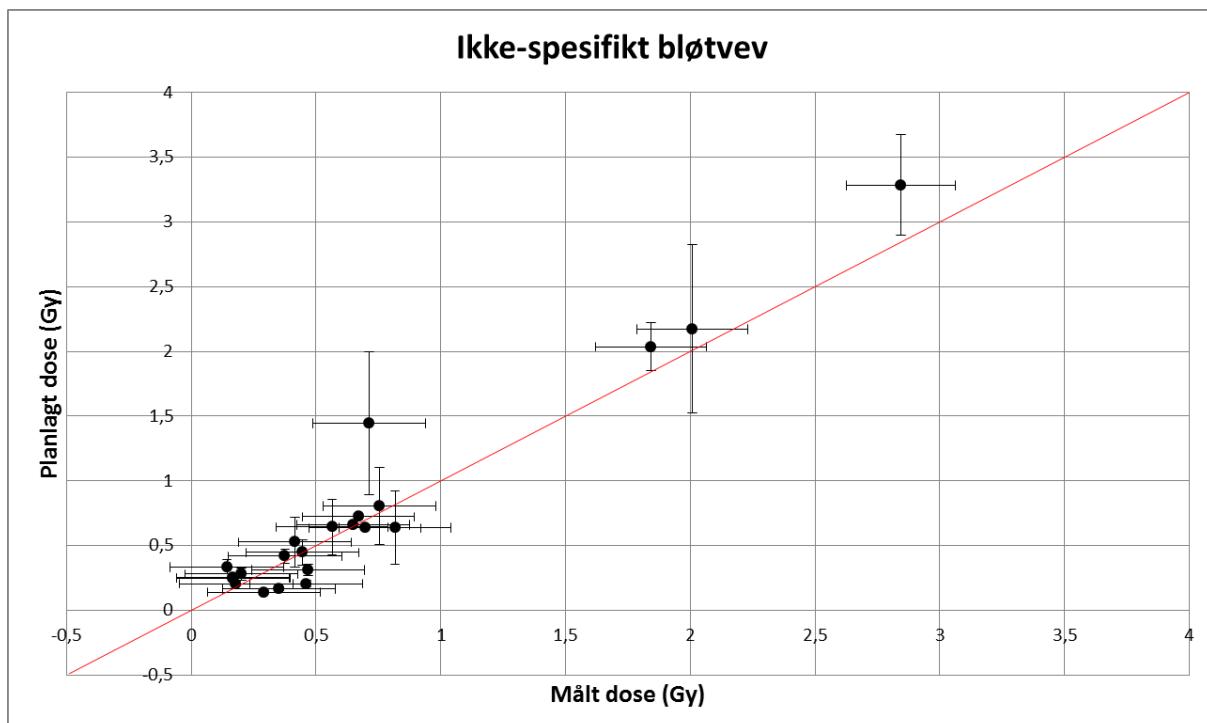
Figur 4.18: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i BTV for andre bestråling av plan f2. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



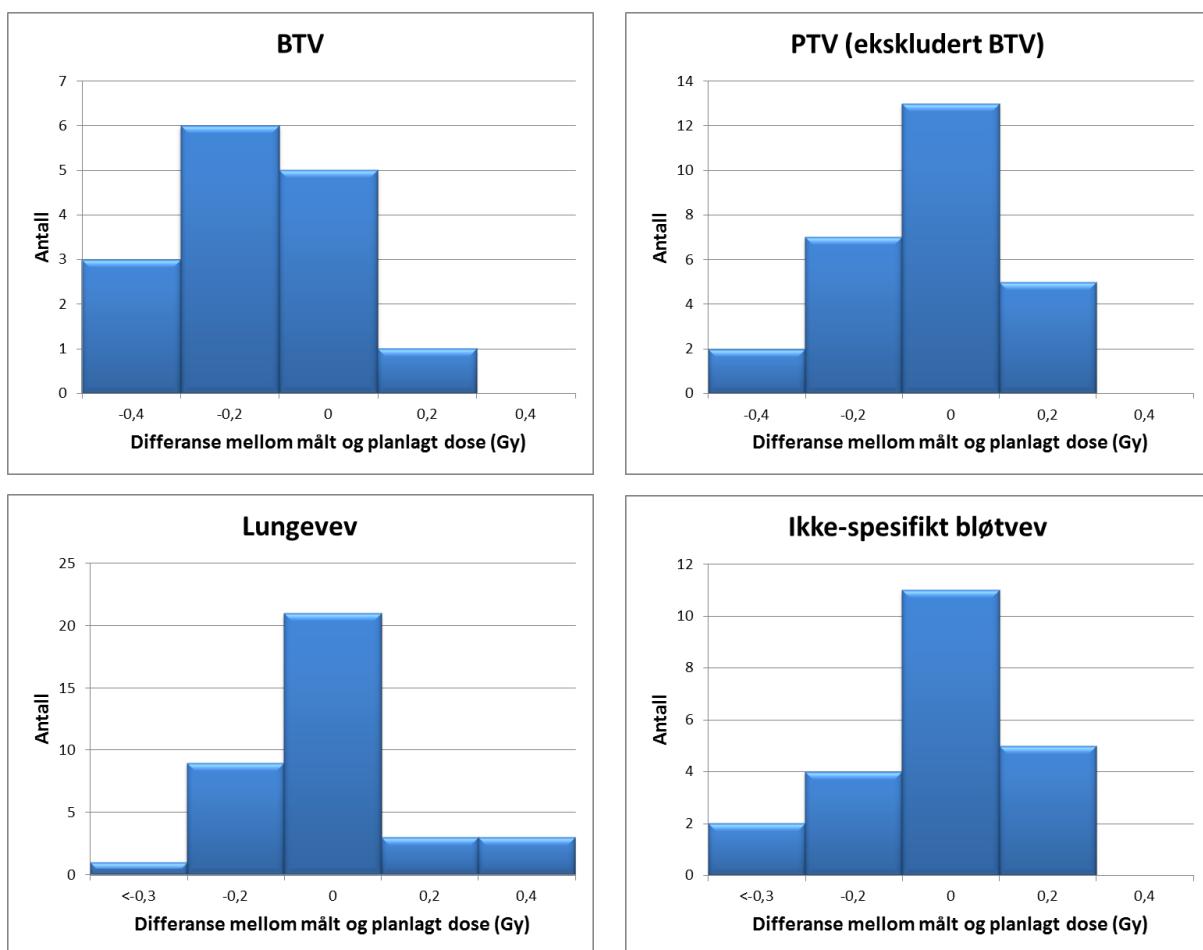
Figur 4.19: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i PTV (ekskludert BTV) for andre bestråling av plan f2. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.20: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i lungevev for andre bestråling av plan f2. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.21: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i ikke-spesifikt bløtvev for andre bestråling av plan f2. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



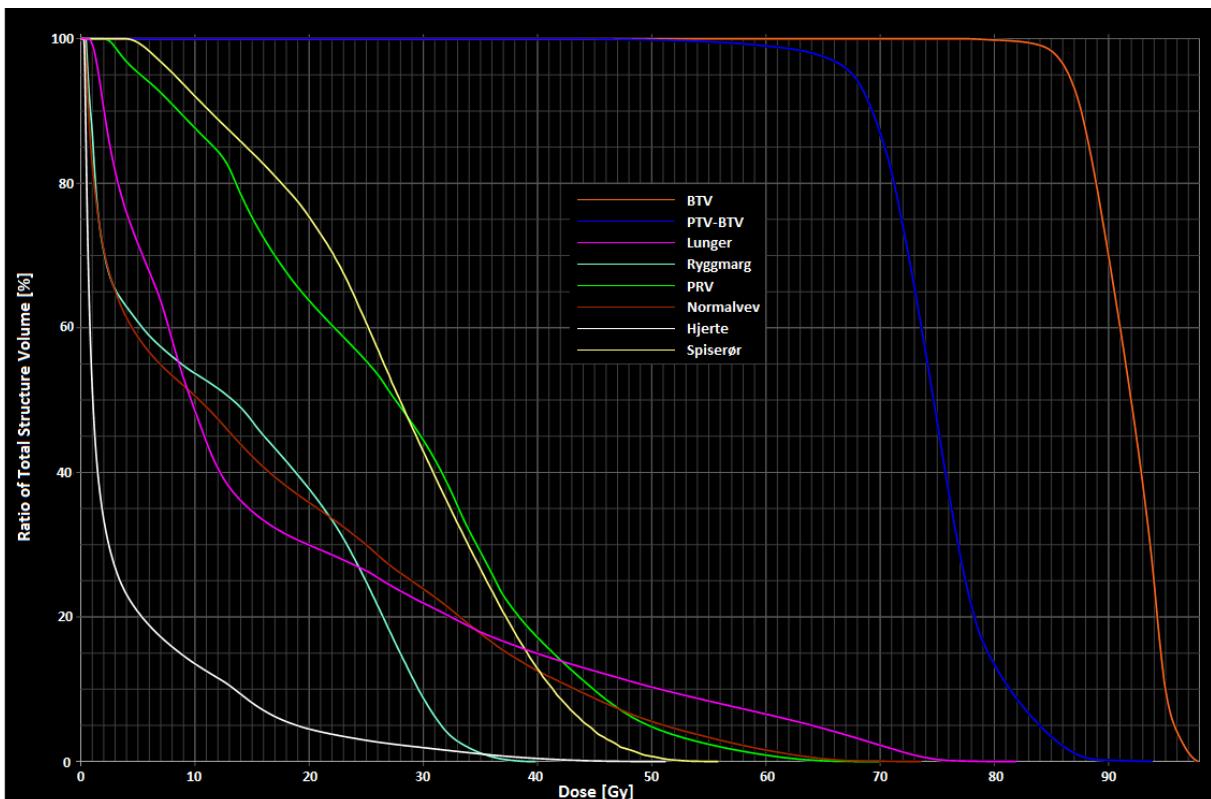
Figur 4.22: Histogram over hyppigheten til ulike doseintervall for forskjellen mellom målt og planlagt dose for de tre dosimeterkategoriene. Histogrammene gjelder for andre bestråling av plan f2.

Her er differansene i BTV og PTV-BTV noe større en tilfellet var for første bestråling. Dette kommer også til uttrykk ved at det er seks dosepunkter (tre i BTV og tre i PTV-BTV) der usikkerhetsestimatene for målt og planlagt dose ikke overlapper. Tendensen som tidvis ble observert i lungevev og ikke-spesifikt bløtvev ved de tre andre 6 MV bestrålingene, at målte doser systematisk lå noe over planlagte doser, kan ikke gjenkjennes her. Faktisk ligger de gjennomsnittlige målte dosene noe under de gjennomsnittlige planlagte dosene for denne bestrålingen, motsatt av hva tilfellet var for de tre andre 6 MV bestrålingene. Det er ett dosepunkt i ikke-spesifikt bløtvev der usikkerhetsestimatene ikke overlapper og ingen i lungene.

4.3 Behandlingsplan f3: 15 MV, eskalert dose

4.3.1 Optimalisering

De ulike doserestriksjonene som ble satt i denne behandlingsplanen er vist i tabell 3.3, kapittel 3.3.4. Figur 4.23 viser kumulative dosevolumhistogrammer for alle volumene det ble doserestriksjoner på under optimaliseringen. Tabell 4.9 viser prosentvolumdoser for prosentandelen det ble satt restriksjoner på for de ulike volumene under optimaliseringen, samt gjennomsnittsdoser for BTV og PTV-BTV.



Figur 4.23: Dosevolumhistogrammer for behandlingsplan f3. Figuren viser dosevolumhistogrammer for alle volumene det ble satt doserestriksjoner for. Disse er: BTV, PTV-BTV, lunger, ryggmarg, PRV, normallev, hjerte og spiserør.

Tabell 4.9: Beregnede prosentvolumdoser til volumene det ble satt doserestriksjoner for under optimaliseringen av plan f3. Her betyr eksempelvis 85,2 Gy for BTV [D_{98%}] at 98 % av BTV har en planlagt dose større enn 85,2 Gy. Tabellen viser også gjennomsnittsdose til BTV og PTV-BTV.

Parameter	Dose (Gy)
Gjennomsnittlig dose BTV	91,6
BTV[D _{98%}]	85,2
Gjennomsnittlig dose PTV – BTV	74,8
PTV – BTV [D _{99%}]	60,1
PTV – BTV [D _{1%}]	87,2
PRV [D _{0,1%}]	64,9
Lunger [D _{50%}]	9,60
Spiserør [D _{80%}]	17,6
Normalvev [D _{1%}]	62,0
Ryggmarg [D _{0,1%}]	38,1
Hjerte [D _{50%}]	1,0

For alle volumer, med unntak av PTV-BTV, er doserestriksjonene satt under optimaliseringen oppfylt, stort sett med relativt god margin. I likhet med plan f1 ser vi også her at systemet ikke har greid å oppfylle kravene til PTV-BTV. Generelt er det svært små forskjeller i prosentvolumdosene for den eskalerte 15 MV-planen sammenlignet med den eskalerte 6 MV-planen.

4.3.2 Verifikasjonsplan

Tabell 4.10 viser andelen evaluerte punkter med gammaverdi under 1, gjennomsnittlig gammaverdi for alle evaluerte punkter og andelen evaluerte punkter med gammaverdi over 2 for hvert av de fem feltene i behandlingsplan f3.

Tabell 4.10: Tabellen viser andelen evaluerte punkter med gammaverdi under 1 (Gamma < 1), gjennomsnittlig gammaverdi for alle evaluerte punkter (Gamma gj.) og andelen evaluerte punkter med gammaverdi over 2 (Gamma > 2), samt gjennomsnittet for alle verdiene. Verdiene gjelder for behandlingsplan f3.

	Felt					Gjennomsnitt
	1	2	3	4	5	
Gamma < 1	99,9 %	99,9 %	100 %	99,8 %	99,9 %	99,9 %
Gamma gj.	0,20	0,18	0,17	0,23	0,18	0,19
Gamma > 2	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

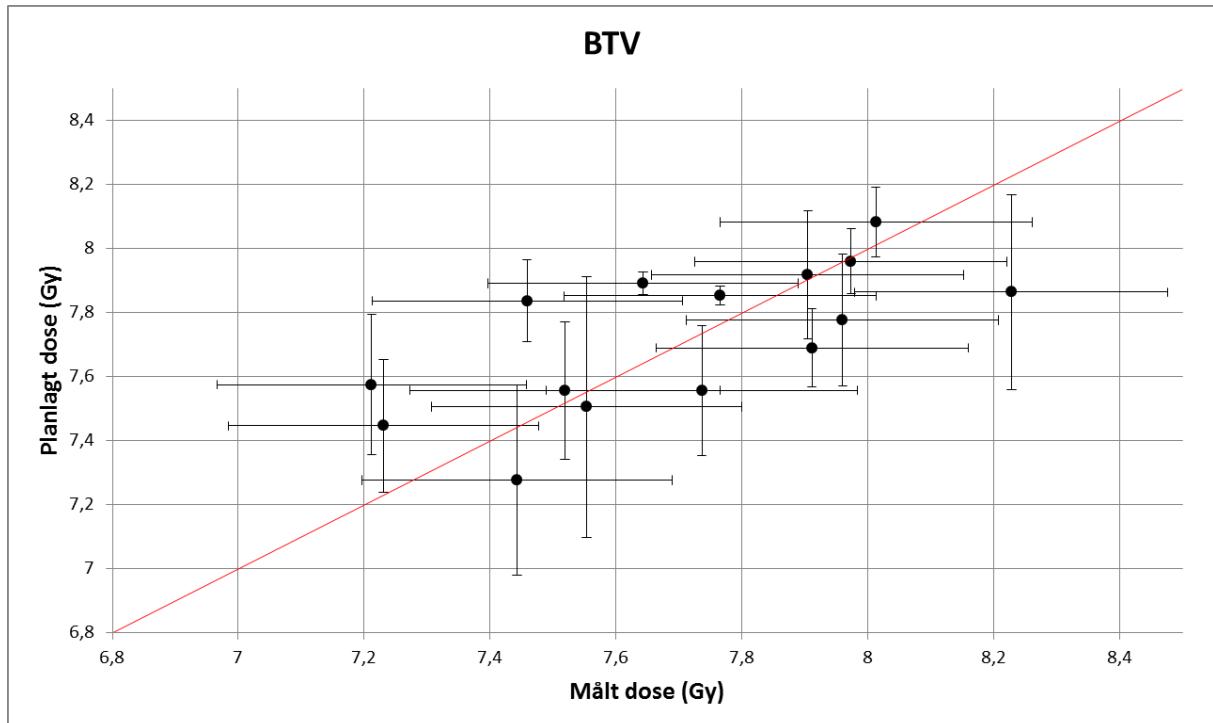
Vi ser at alle verdier er godt innenfor de gitte kriteriene.

4.3.3 Doseberegninger

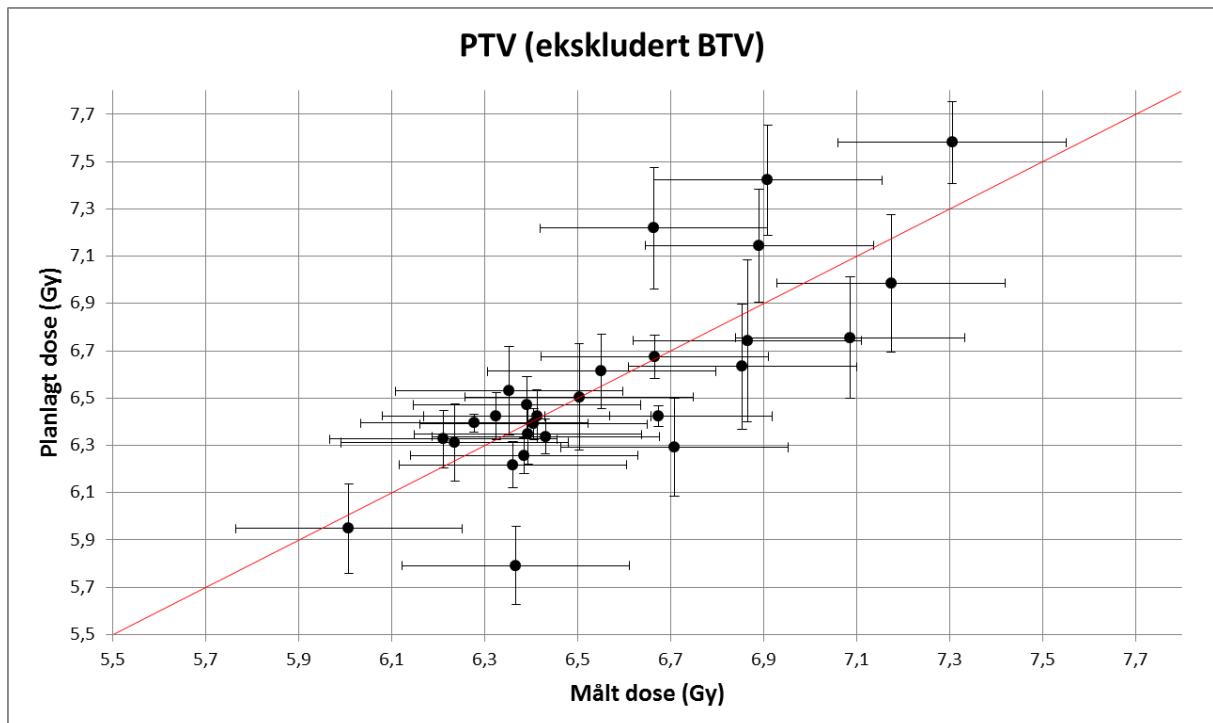
Tabell 4.11 viser gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom målt og planlagt dose innenfor hver dosimeterkategori. Alle verdier er oppgitt med 1. standardavvik. Figur 4.24-4.27 viser korrelasjonsplot av målt vs. planlagt dose (inkludert usikkerhetsestimater) for de fire dosimeterkategoriene. Figur 4.28 viser histogrammer over hyppigheten til ulike doseintervall for differansen mellom målt og planlagt dose for de fire dosimeterkategoriene.

Tabell 4.11: Gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom målt og planlagt dose (± 1 . standardavvik) for plan f3.

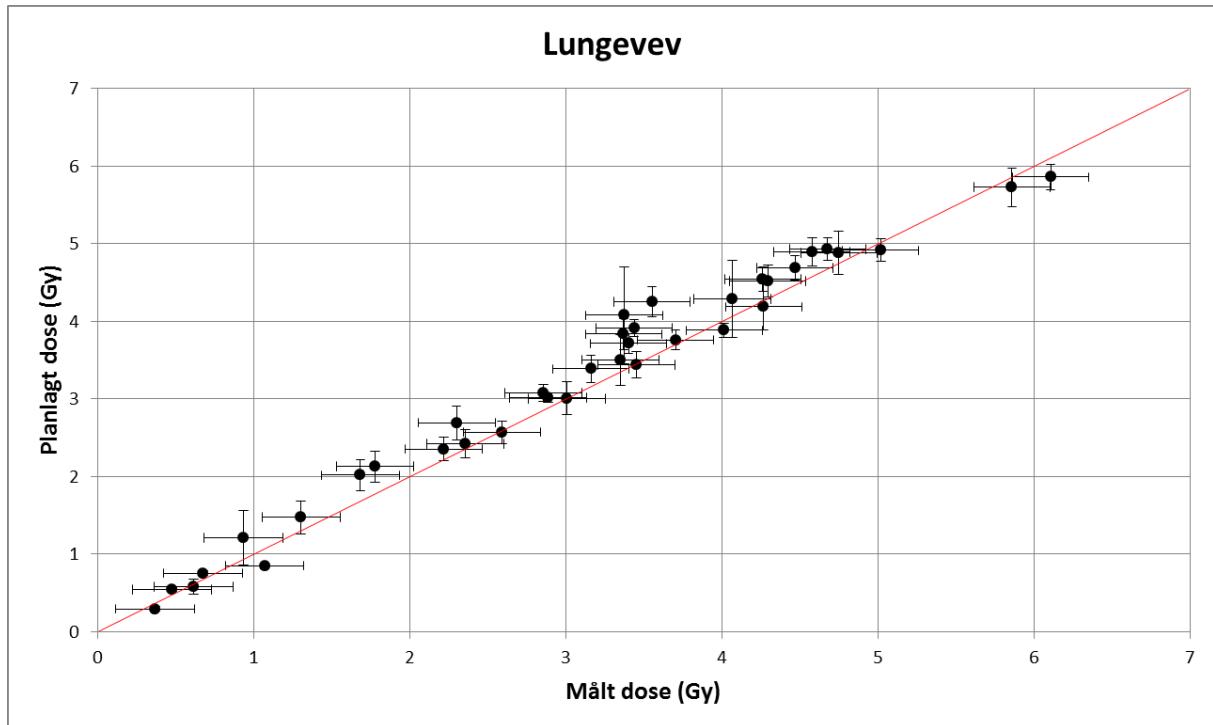
Dosimeterkategori	Gjennomsnittlig målt dose (Gy)	Gjennomsnittlig planlagt dose (Gy)	Gjennomsnittlig differanse (Gy)
BTM	$7,70 \pm 0,30$	$7,72 \pm 0,22$	$-0,02 \pm 0,22$
PTV (ekskludert BTM)	$6,57 \pm 0,32$	$6,56 \pm 0,41$	$0,01 \pm 0,24$
Lungevev	$3,09 \pm 1,50$	$3,25 \pm 1,51$	$-0,16 \pm 0,23$
Ikke-spesifikt bløtvev	$0,73 \pm 0,68$	$0,65 \pm 0,72$	$0,08 \pm 0,19$



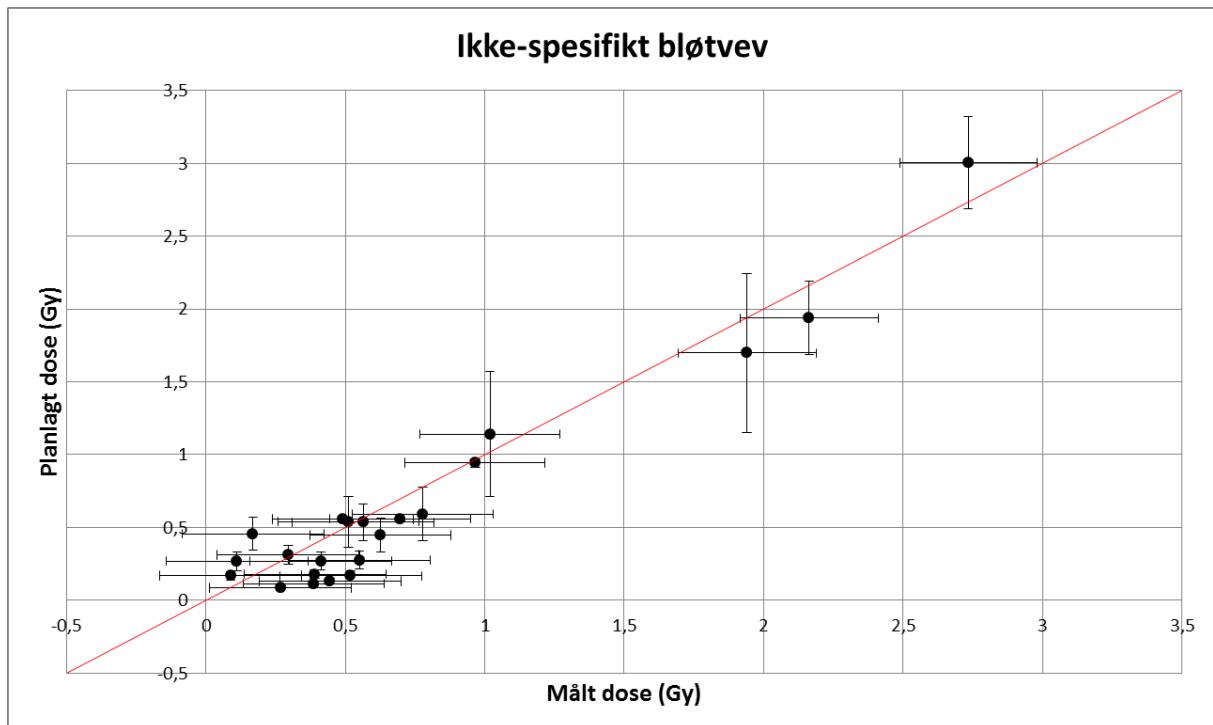
Figur 4.24: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i BTV for plan f3. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



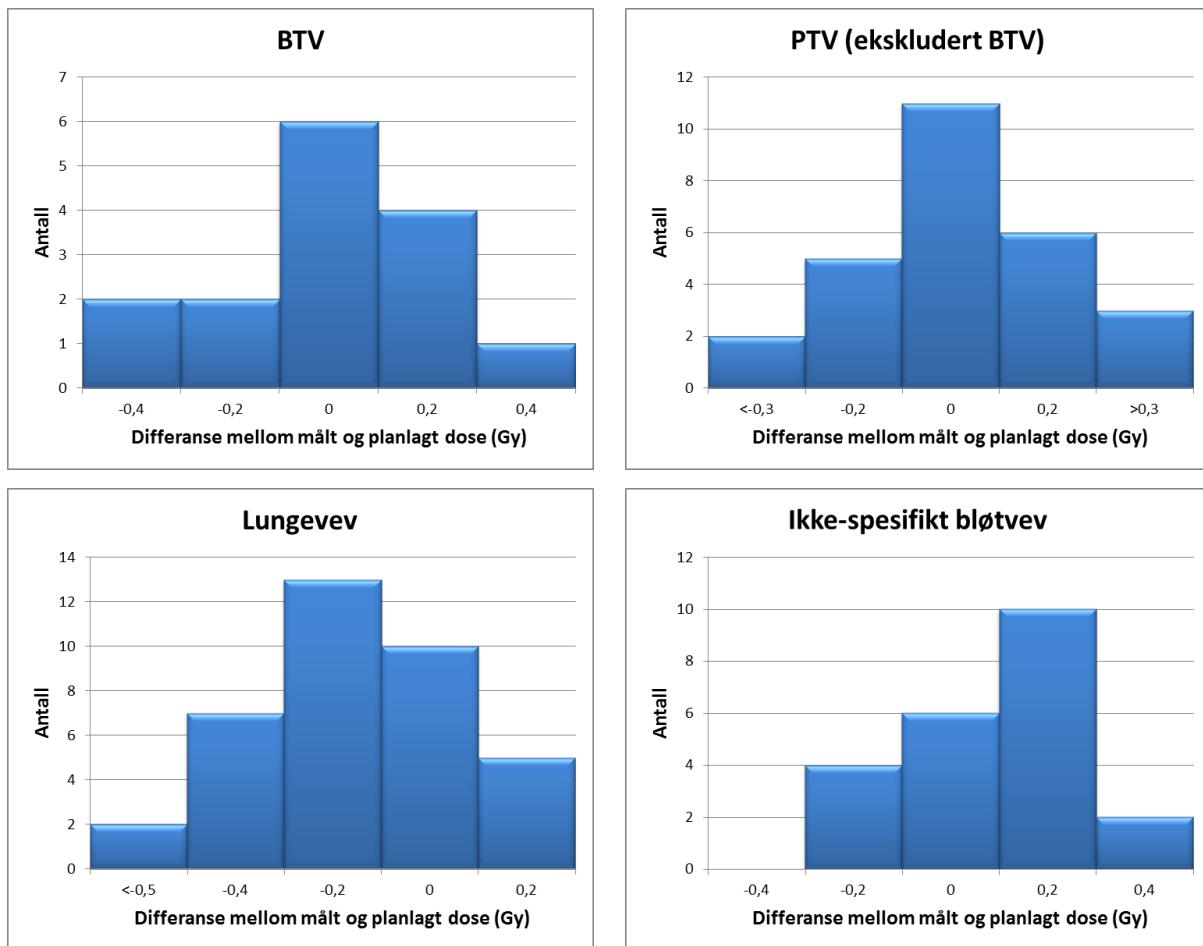
Figur 4.25: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i PTV (ekskludert BTV) for plan f3. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.26: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i lungevev for plan f3. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.27: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i ikke-spesifikt bløtvev for plan f3. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



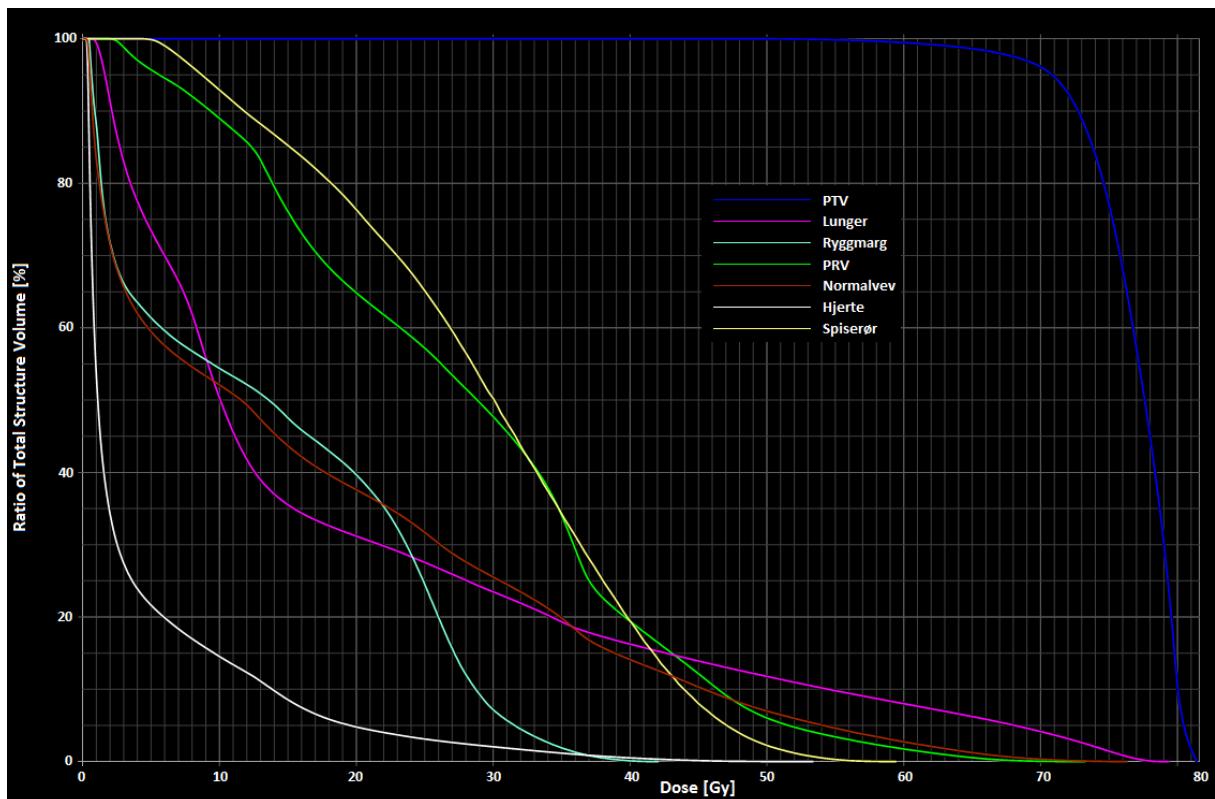
Figur 4.28: Histogram over hyppigheten til ulike doseintervall for forskjellen mellom målt og planlagt dose for de fire dosimeterkategoriene. Histogrammene gjelder for plan f3.

For BTV og PTV-BTV er det stort sett små differanser mellom målt og planlagt dose. Det er her totalt fire dosepunkter (ett i BTV og tre i PTV-BTV) der usikkerhetsestimatene for målt og planlagt dose ikke overlapper. For dosepunktene i lungevevet er det noe større differanser, og vi ser en tendens til at de målte doseverdiene systematisk ligger noe under de planlagt. For ikke-spesifikt bløtvev er det en svank tendens til at for lave doser (under 1 Gy) ligger målte doseverdier over planlagte verdier. Totalt er det her tre dosepunkter i lungevevet og tre i ikke-spesifikt bløtvev der usikkerhetsestimatene for målt og planlagt dose ikke overlapper.

4.4 Behandlingsplan f4: 15 MV, homogen dose

4.4.1 Optimalisering

De ulike doserestriksjonene som ble satt i denne behandlingsplanen er vist i tabell 3.4, kapittel 3.3.4. Figur 4.29 viser kumulative dosevolumhistogrammer for alle volumene det ble satt doserestriksjoner på under optimaliseringen. Tabell 4.12 viser prosentvolumdoser for prosentandelen det ble satt restriksjoner på for de ulike volumene under optimaliseringen, samt gjennomsnittsdose for PTV.



Figur 4.29: Dosevolumhistogrammer for behandlingsplan f4. Figuren viser dosevolumhistogrammer for alle volumene det ble satt doserestriksjoner for. Disse er: PTV, lunger, ryggmarg, PRV, normalvev, hjerte og spiserør.

Tabell 4.12: Beregnede prosentvolumdoser til volumene det ble satt doserestriksjoner for under optimaliseringen av plan f4. Her betyr eksempelvis 63,1 Gy for PTV [D_{99%}] at 99 % av PTV har en planlagt dose større enn 63,1 Gy. Tabellen viser også gjennomsnittdosen til PTV.

Parameter	Dose (Gy)
Gjennomsnittlig dose PTV	76,8
PTV [D _{99%}]	63,1
PTV [D _{50%}]	77,6
PTV [D _{1%}]	81,2
PRV [D _{0,1%}]	68,6
Lunger [D _{50%}]	10,1
Spiserør [D _{80%}]	18,2
Normalvev [D _{1%}]	66,0
Ryggmarg [D _{0,1%}]	40,0
Hjerte [D _{50%}]	1,10

For alle risikovolumer er doserestriksjonene satt under optimaliseringen oppfylt. I likhet med plan f2 ser vi at for den nedre dosegrensen for 99 % av PTV-volumet ligger den planlagte dosen (63,1 Gy) et stykke under doserestriksjonen satt under optimaliseringen (73 Gy). Generelt er det svært små forskjeller i prosentvolumdosene for denne planen der det er planlagt 15 MV strålingsenergi for alle felter kontra plan f2 der det er planlagt 6 MV strålingsenergi for alle felter.

4.4.2 Verifikasjonsplan

Tabell 4.13 viser andelen evaluerte punkter med gammaverdi under 1, gjennomsnittlig gammaverdi for alle evaluerte punkter og andelen evaluerte punkter med gammaverdi over 2 for hvert av de fem feltene i behandlingsplan f4.

Tabell 4.13: Tabellen viser andelen evaluerte punkter med gammaverdi under 1 (Gamma < 1), gjennomsnittlig gammaverdi for alle evaluerte punkter (Gamma gj.) og andelen evaluerte punkter med gammaverdi over 2 (Gamma > 2), samt gjennomsnittet for alle verdiene. Verdiene gjelder for behandlingsplan f4.

	Felt					Gjennomsnitt
	1	2	3	4	5	
Gamma < 1	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Gamma gj.	0,23	0,17	0,20	0,20	0,19	0,20
Gamma > 2	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

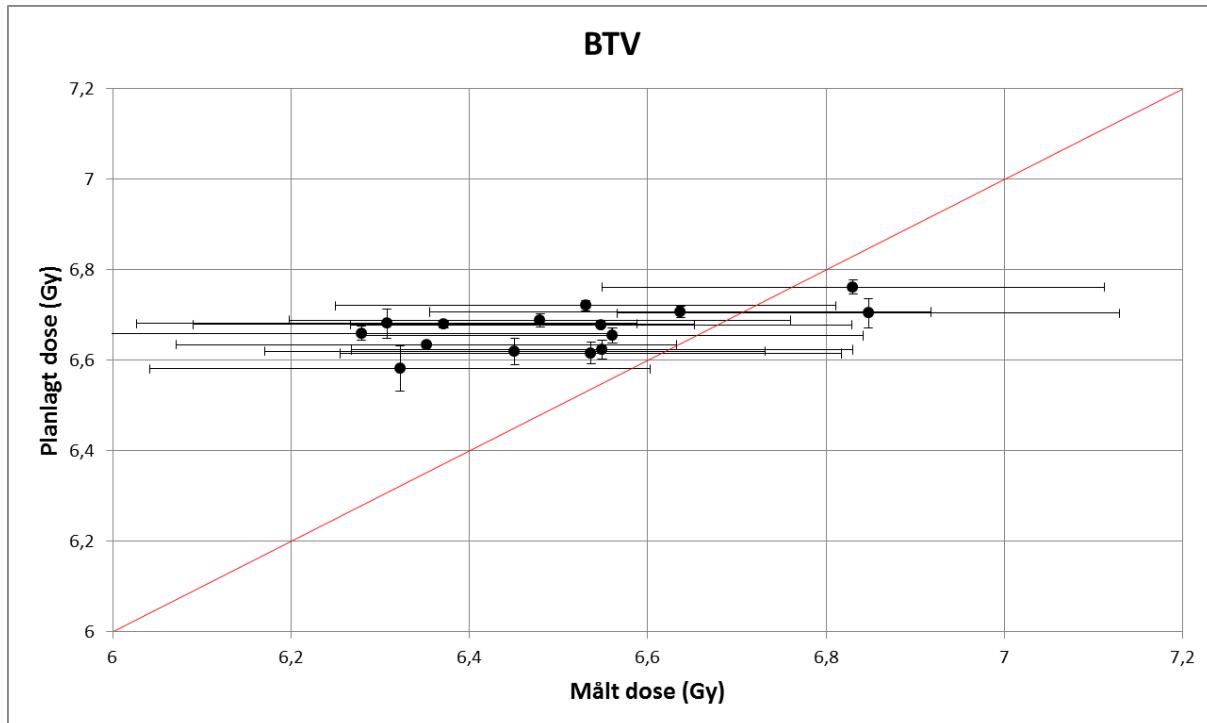
Vi ser at alle verdier er godt innenfor de gitte kriteriene.

4.4.3 Doseberegninger

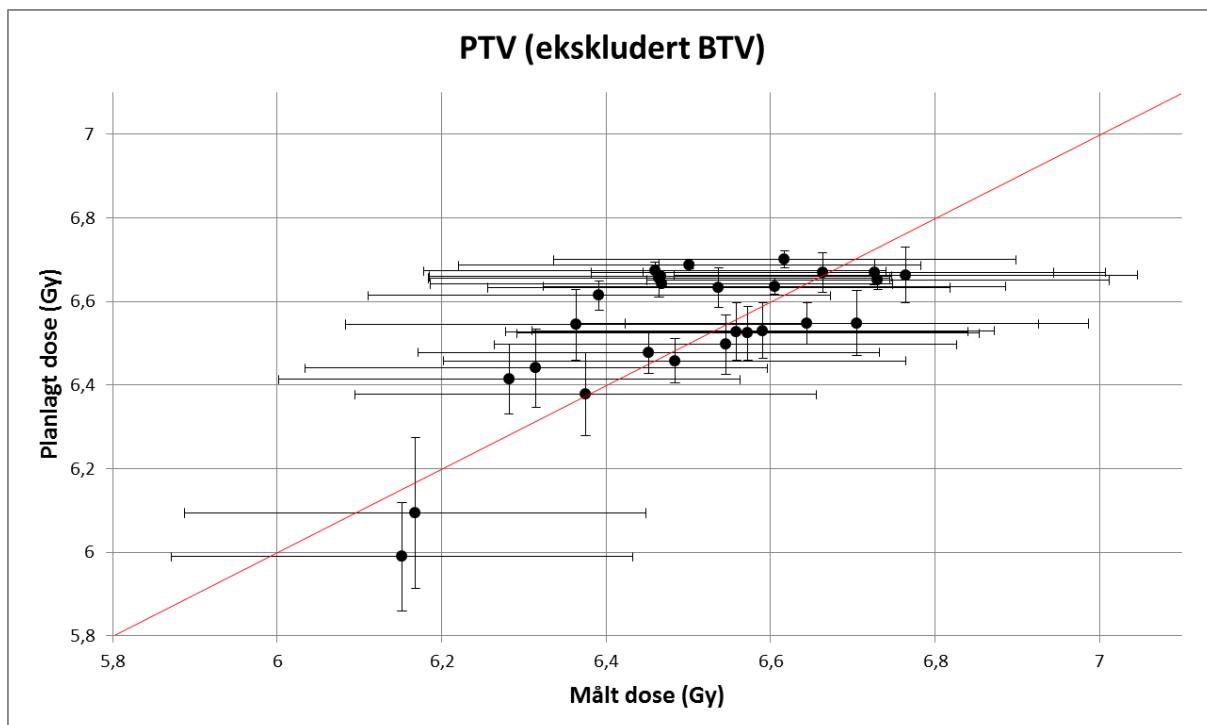
Tabell 4.14 viser gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom målt og planlagt dose innenfor hver dosimeterkategori. Alle verdier er oppgitt med 1. standardavvik. Figur 4.30-4.33 viser korrelasjonsplot av målt vs. planlagt dose (inkludert usikkerhetsestimater) for de tre dosimeterkategoriene. Figur 4.34 viser histogram over hyppigheten til ulike doseintervall for differansen mellom målt og planlagt dose for de fire dosimeterkategoriene

Tabell 4.14: Gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom målt og planlagt dose (± 1 . standardavvik) for plan f4.

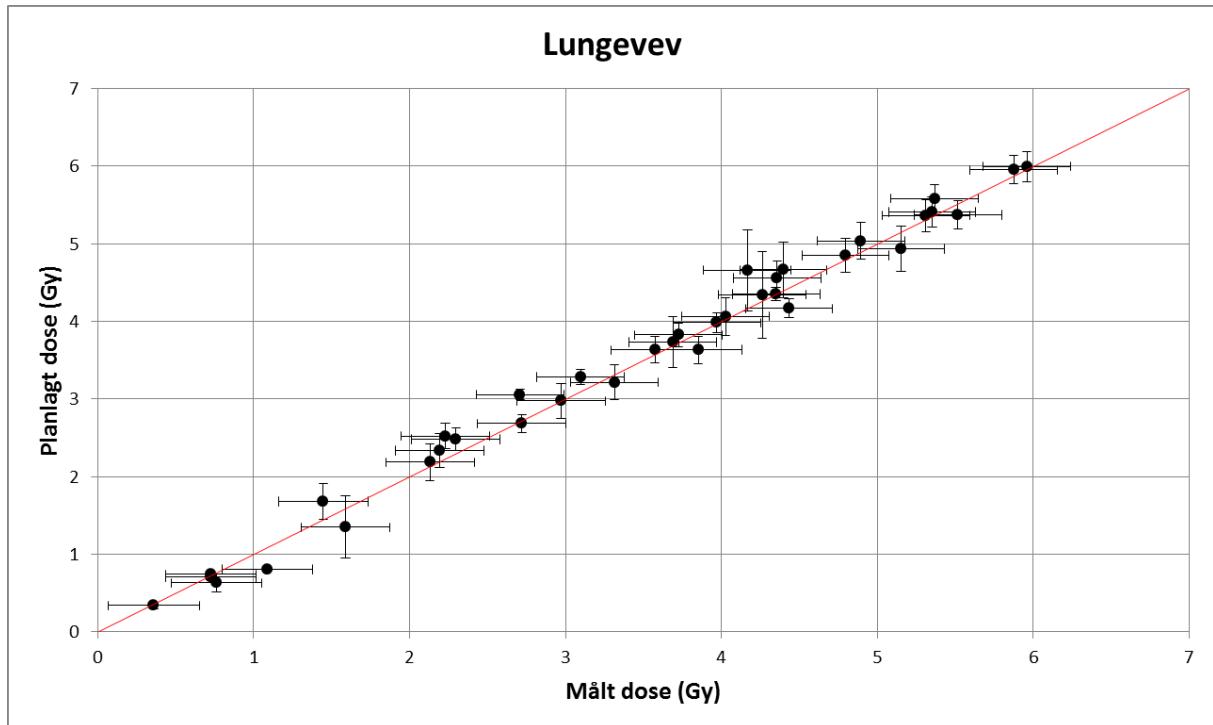
Dosimeterkategori	Gjennomsnittlig målt dose (Gy)	Gjennomsnittlig planlagt dose (Gy)	Gjennomsnittlig differanse (Gy)
BTM	$6,51 \pm 0,17$	$6,66 \pm 0,05$	$-0,16 \pm 0,15$
PTV (ekskludert BTM)	$6,50 \pm 0,16$	$6,54 \pm 0,17$	$-0,03 \pm 0,12$
Lungevev	$3,44 \pm 1,60$	$3,49 \pm 1,63$	$-0,05 \pm 0,17$
Ikke-spesifikt bløtvev	$0,83 \pm 0,70$	$0,73 \pm 0,75$	$0,10 \pm 0,21$



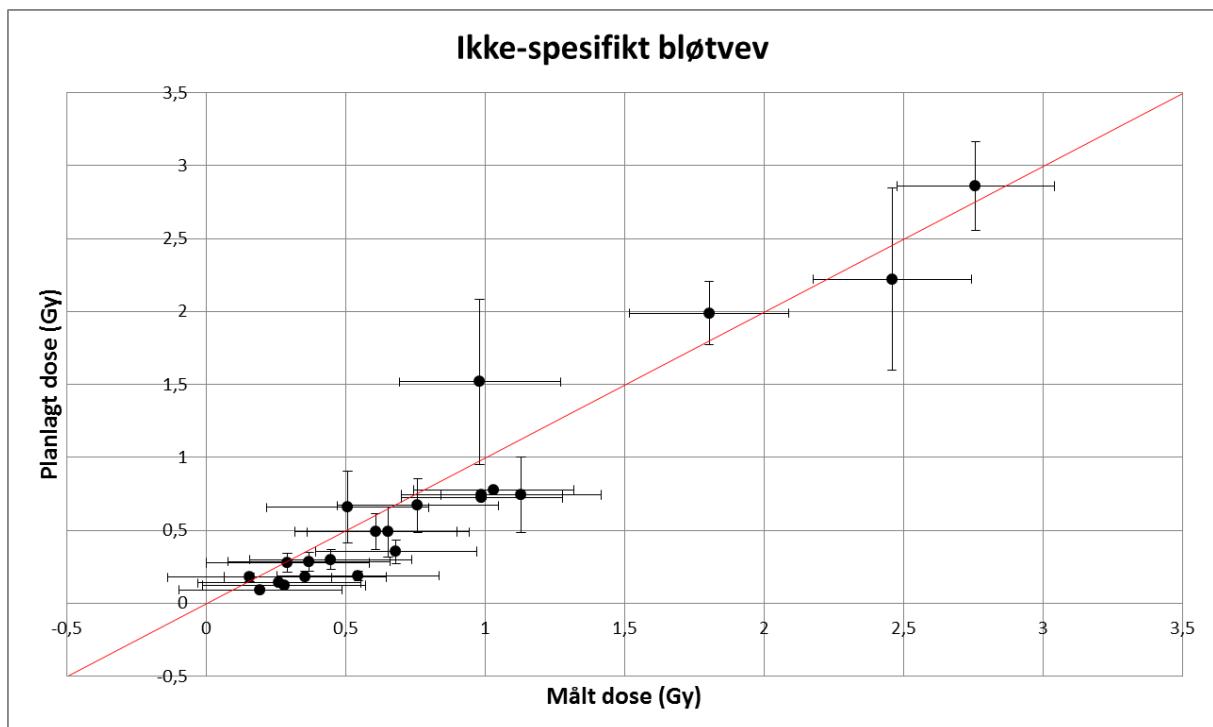
Figur 4.30: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i BTV for plan f4. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



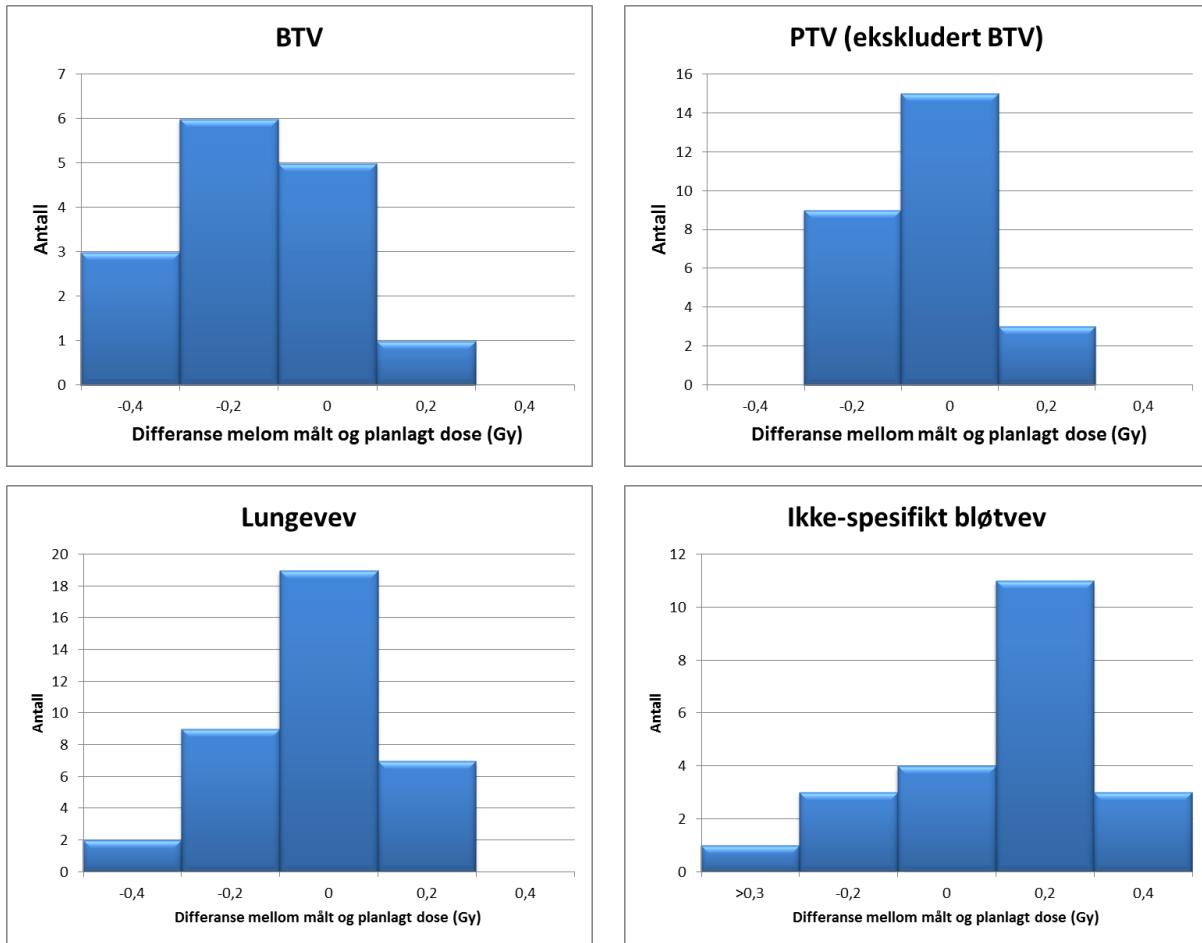
Figur 4.31: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i PTV (ekskludert BTV) for plan f4. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.32: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i lungevevet for plan f4. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.33: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i ikke-spesifikt bløtvev for plan f4. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.34: Histogram over hyppigheten til ulike doseintervall for forskjellen mellom målt og planlagt dose for de fire dosimeterkategoriene. Histogrammene gjelder for plan f4.

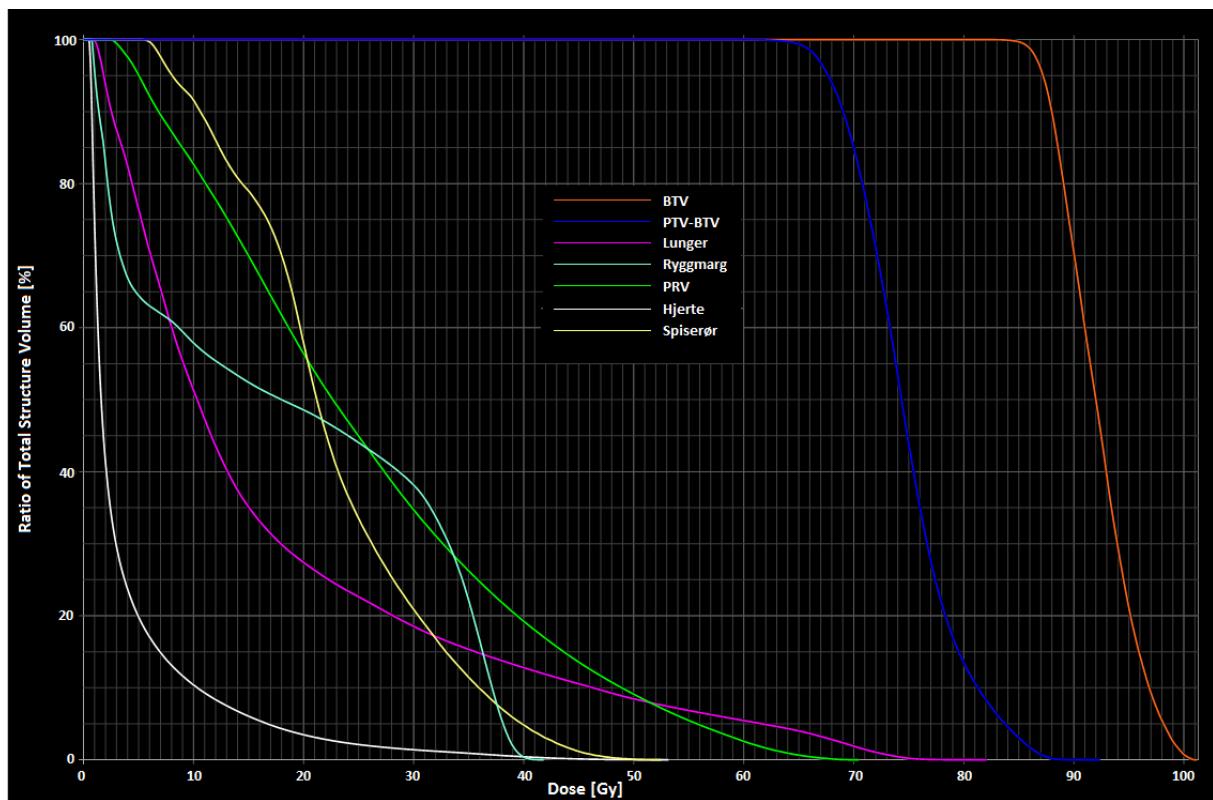
Her er differansene mellom målt og planlagt dose for dosepunktene i BTV noe større enn tilfellet var ved de tidligere behandlingsplanene. Vi ser at de målte dosene stort sett ligger noe under de planlagte dosene. Det er i BTV totalt tre dosepunkter der usikkerhetsestimatene for målt og planlagt dose ikke overlapper. For PTV-BTV og lungevev er det små differanser (her er det ingen dosepunkter der usikkerhetsestimatene ikke overlapper), mens de er noe større for ikke-spesifikt bløtvev (her er det et dosepunkt der usikkerhetsestimatene ikke overlapper).

4.5 Behandlingsplan f5: 6 MV, eskalert dose, VMAT

4.5.1 Optimalisering

De ulike doserestriksjonene som ble satt i denne behandlingsplanen er vist i tabell 3.5, kapittel 3.3.4. Figur 4.35 viser kumulative dosevolumhistogrammer for alle volumene det ble satt doserestriksjoner på under optimaliseringen. Tabell 4.15 viser prosentvolumdoser for

prosentandelen det ble satt restriksjoner på for de ulike volumene under optimaliseringen, samt gjennomsnittsdoser for BTV og PTV-BTV.



Figur 4.35: Dosevolumhistogrammer for behandlingsplan f5. Figuren viser dosevolumhistogrammer for alle volumene det ble satt doserestriksjoner for. Disse er: BTV, PTV-BTV, lunger, ryggmarg, PRV, hjerte og spiserør.

Tabell 4.15: Beregnede prosentvolumdoser til volumene det ble satt doserestriksjoner for under optimaliseringen av plan f5. Her betyr eksempelvis 84 Gy for BTV [D_{100%}] at 100 % av BTV har en planlagt dose større enn 84 Gy. Tabellen viser også gjennomsnittsdose til BTV og PTV-BTV.

Parameter	Dose (Gy)
Gjennomsnittlig dose BTV	92,2
BTV[D _{100%}]	84
BTV [D _{0%}]	105
Gjennomsnittlig dose PTV – BTV	74,7
PTV – BTV [D _{100%}]	62,5
PTV – BTV [D _{0%}]	92
PRV [D _{0%}]	76
Lunger [D _{30%}]	17,9
Spiserør [D _{50%}]	21,2
Spiserør [D _{0%}]	55
Ryggmarg [D _{0%}]	41
Hjerte [D _{5,1%}]	16,5

For alle risikoorganer, med unntak av ryggmarg, er doserestriksjonene satt under optimaliseringen oppfylt. For ryggmargen er det kun en minimal prosentandel av volumet som har fått en dose over grensen på 40 Gy. For PTV-BTV ser vi at systemet sliter med det samme som for plan f1 og f3, å gi en mest mulig homogen dose. For BTV ble det for denne planen satt en langt høyere nedre dosegrense (95 Gy) en tilfellet var for plan f1 og f2. Dette ser vi at systemet ikke har greid å oppfylle. En stor andel av volumet har en planlagt dose under 95 Gy. Det ble også her satt en øvre dosegrense for BTV som systemet har oppfylt.

4.5.2 Verifikasjonsplan

For de andre behandlingsplanene ble verifikasjonsplanen kjørt felt for felt. Ved VMAT er ikke bestrålingen delt inn i et bestemt antall felt, men en kontinuerlig bestråling.

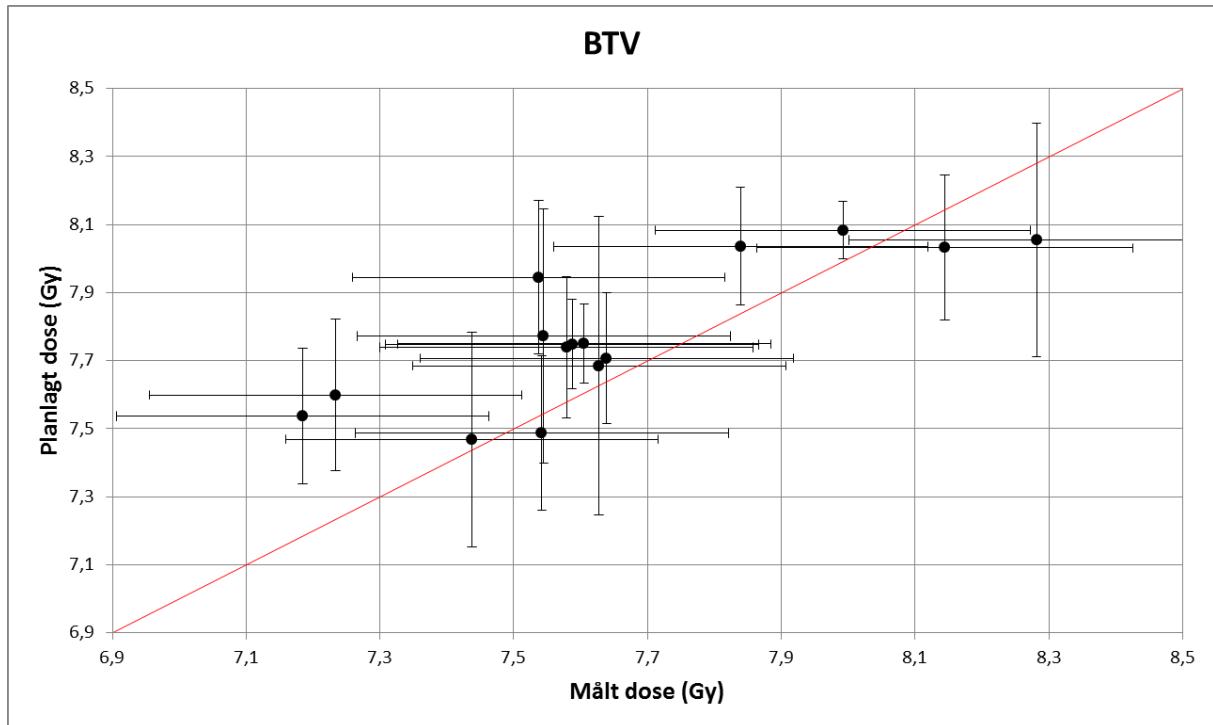
Verifikasjonsplanen ble derfor kjørt for hele bestrålingen. Andelen evaluerte punkter med gammaverdi under 1 var 99,6 %, gjennomsnittlig gammaverdi for alle evaluerte punkter var 0,16 og andelen evaluerte punkter med gammaverdi over 2 var 0,0 %. Alle punkter er godt innenfor de gitte kriteriene.

4.5.3 Doseberegninger

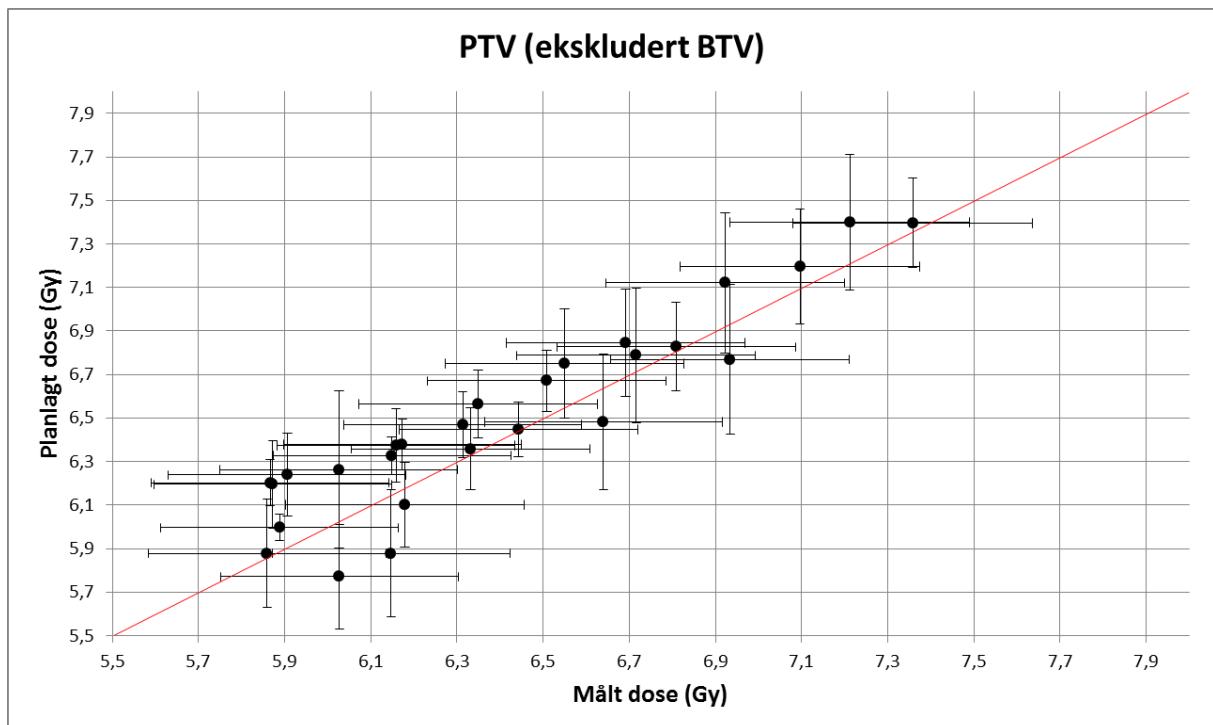
Tabell 4.16 viser gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom målt og planlagt dose innenfor hver dosimeterkategori. Alle verdier er oppgitt med 1. standardavvik. Figur 4.36-4.39 viser korrelasjonsplot av målt vs. planlagt dose (inkludert usikkerhetsestimater) for de fire dosimeterkategoriene. Figur 4.40 viser histogram over hyppigheten til ulike doseintervall for differansen mellom målt og planlagt dose for de fire dosimeterkategoriene.

Tabell 4.16: Gjennomsnittlig målt dose, gjennomsnittlig planlagt dose og gjennomsnittlig differanse mellom målt og planlagt dose ($\pm 1.$ standardavvik) for plan f5.

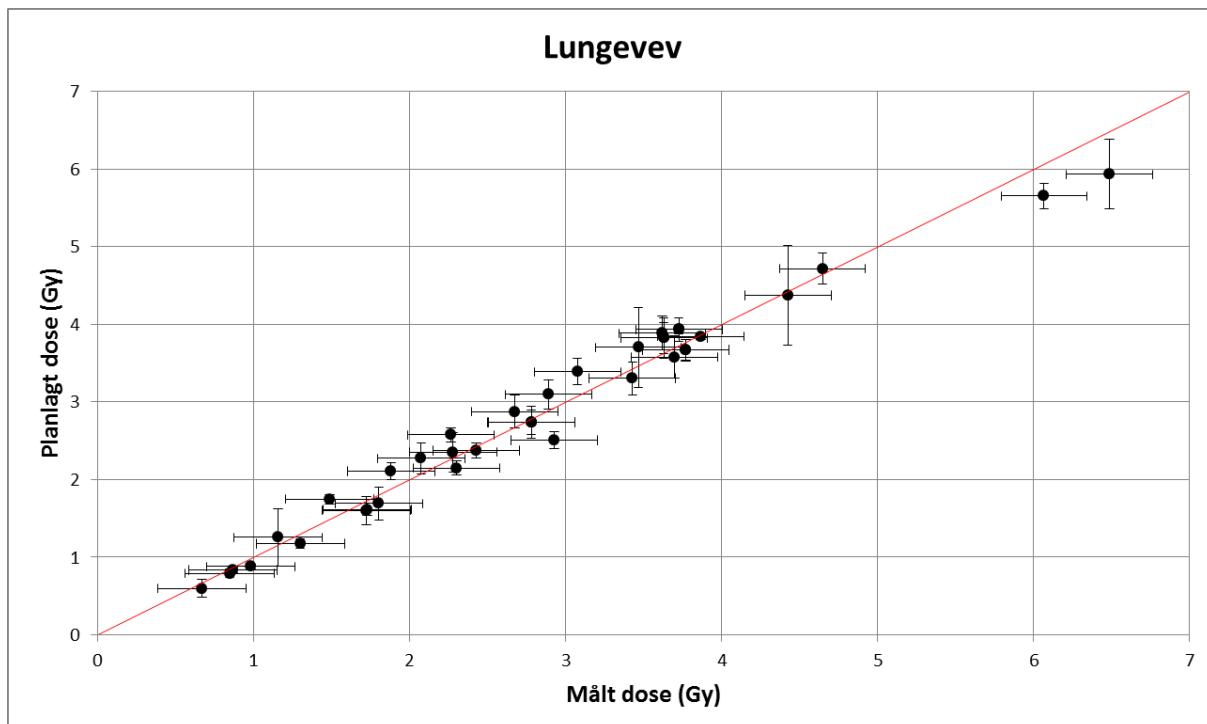
Dosimeterkategori	Gjennomsnittlig målt dose (Gy)	Gjennomsnittlig planlagt dose (Gy)	Gjennomsnittlig differanse (Gy)
BTV	$7,65 \pm 0,30$	$7,78 \pm 0,21$	$-0,12 \pm 0,18$
PTV (ekskludert BTV)	$6,41 \pm 0,44$	$6,51 \pm 0,44$	$-0,09 \pm 0,17$
Lungevev	$2,84 \pm 1,36$	$2,84 \pm 1,32$	$-0,01 \pm 0,21$
Ikke-spesifikt bløtvev	$0,98 \pm 0,78$	$0,94 \pm 0,82$	$0,04 \pm 0,15$



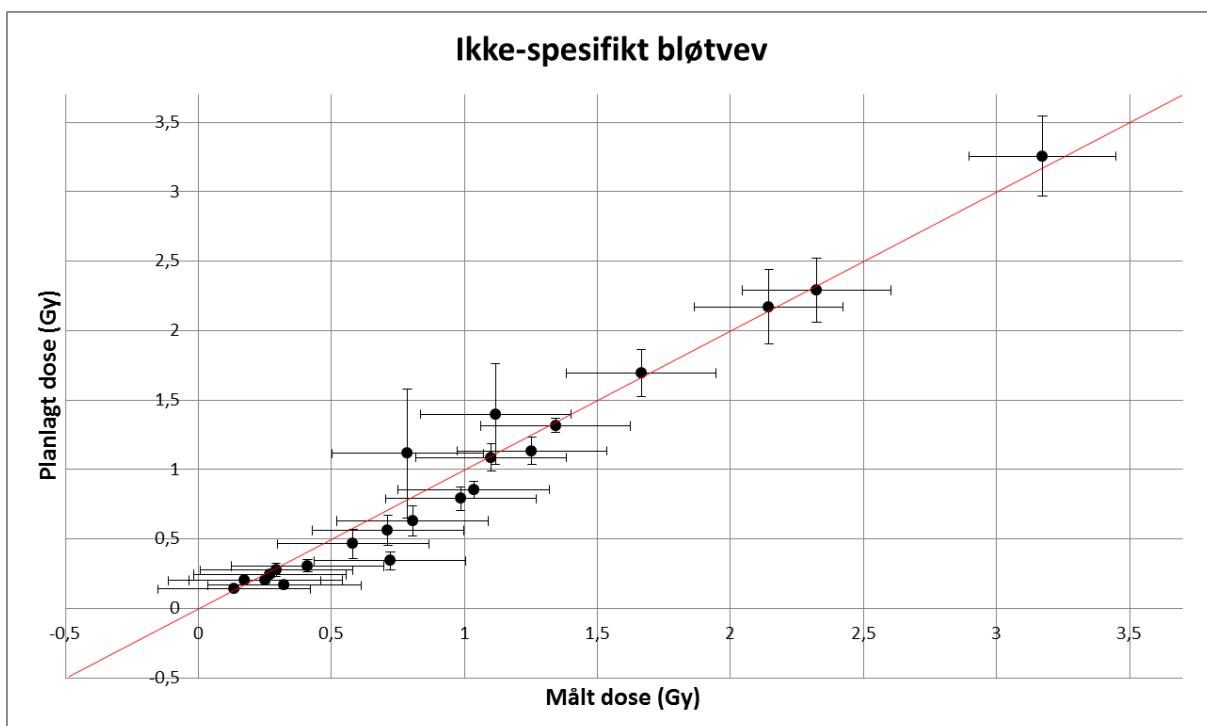
Figur 4.36: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i BTV for plan f5. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



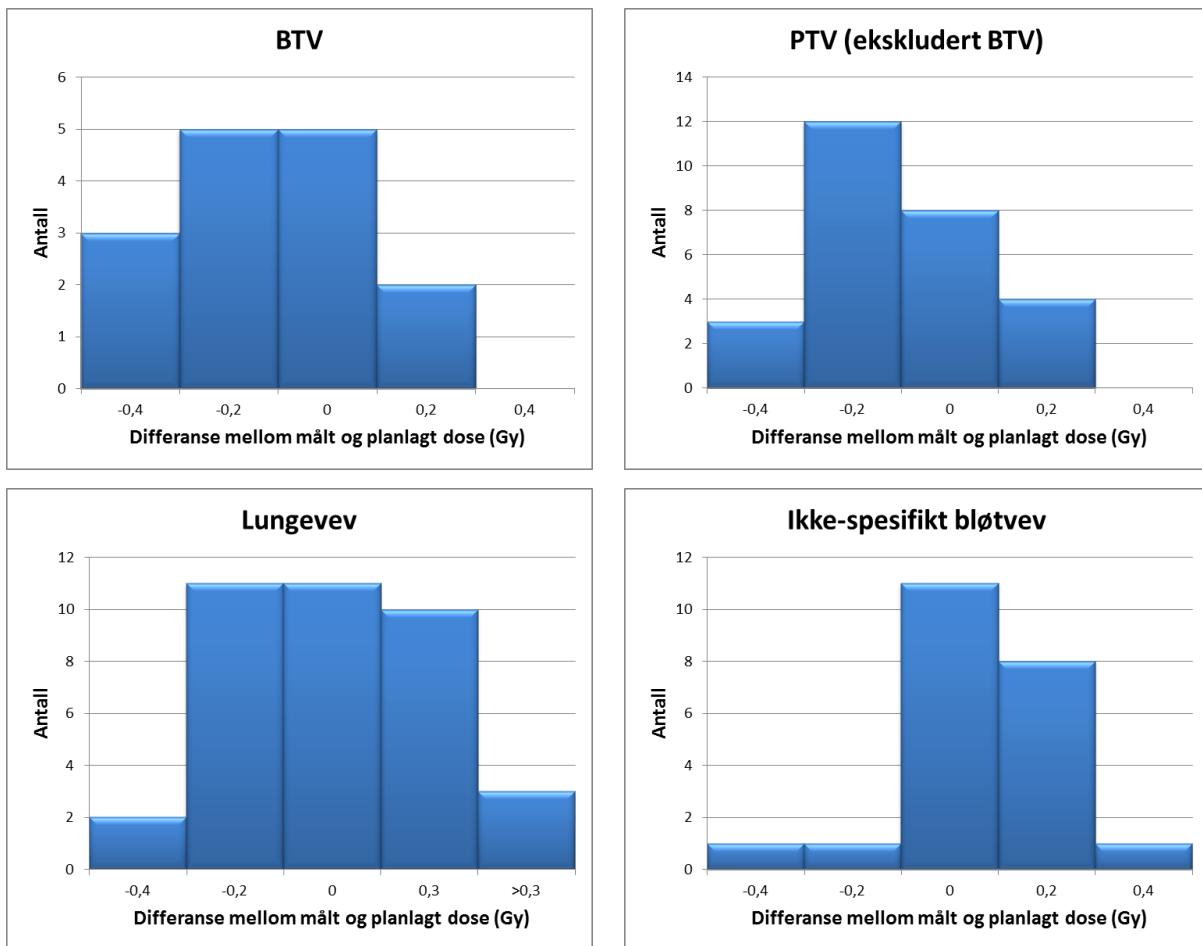
Figur 4.37: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i PTV (ekskludert BTV) for plan f5. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.38: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i lungevev for plan f5. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.39: Korrelasjonsplot av målt og planlagt dose for dosimetrene i ikke-spesifikt bløtvev for plan f5. Hvert dosepunkt er også oppgitt med et 95 % konfidensintervall både for målt og planlagt dose. Den røde kurven illustrerer en ideell situasjon der målt og planlagt dose er identisk for hvert dosimeter.



Figur 4.40: Histogram over hyppigheten til ulike doseintervall for forskjellen mellom målt og planlagt dose for de fire dosimeterkategoriene. Histogrammene gjelder for plan f5.

For BTV og PTV-BTV ser vi her at differansene er noe større en tilfellet var med de to IMRT-behandlingsplanene planlagt med eskalert dose (plan f1 og f3), men fremdeles er det små forskjeller. Det ser her ut som de målte dosene systematisk ligger noe under de planlagte dosene. Det er imidlertid ingen dosepunkter der det ikke er overlapp mellom usikkerhetsestimatene for målt og planlagt dose for disse dosimeterkategoriene. For lungevev og ikke-spesifikt bløtvev er differansene noe mindre og det er ingen tydelig systematikk i hvorvidt målte doser er lavere eller høyere enn planlagte doser. Her er det to dosepunkter (ett i lungevevet og et i ikke-spesifikt bløtvev) der usikkerhetsestimatene for målte og planlagte doser ikke overlapper.

5 Diskusjon og konklusjon

Formålet med denne studien har vært å undersøke hvor godt samsvar det er mellom de faktiske stråledosene som blir gitt i en klinisk relevant behandlingssituasjon av lungekreft, og de planlagte dosene fra doseplanen. Store avvik her kan føre til at risikoorganer får høyere doser enn planlagt og tumorvolumer kan få lavere doser enn planlagt. Begge deler kan i en behandlingssituasjon gi alvorlige konsekvenser. Som beskrevet i innledningen, har det vist seg at de områdene i en kreftsvulst som får tilbakefall etter strålebehandling, er lokalisert i de områdene med høyt FDG-opptak før behandling (van Elmpt et al., 2012; Aerts et al., 2009; Abramuk et al., 2009). Dette har åpnet mulighetene for en ny behandlingsstrategi der de deler av tumor med høyt FDG-opptak blir gitt en eskalert dose i forhold til resten av tumor. En slik behandlingsstrategi kan vise seg å minske sjansene for tilbakefall etter behandling hos enkelte lungekreftpasienter. I denne oppgaven har flere behandlingsplaner med nettopp en slik doseeskalering blitt planlagt og levert til fantomet. Spesielt interessant er det da å se hvorvidt de ønskede dosenivåene kan oppnås ved disse behandlingsplanene.

Resultatene i oppgaven kan ikke uten videre generaliseres. Det er viktig å påpeke hvilke forbehold som ligger til grunn for disse resultatene. For det første er grunnlaget for behandlingsplanlegging og bestråling, PET/CT-bilder av én pasient og fantomet som er konstruert på bakgrunn av disse bildene. Fantomet har inneholdt et begrenset antall dosimetre (101) som har vært grunnlaget for avlesning av stråledosene. Konsekvensen av dette har vært at bare enkelte dosepunkter fra behandlingsplanene kunne brukes i sammenligningen mellom målte og planlagte doser. Behandlingsplanleggingen har kun blitt gjort i ett doseplansystem (Eclipse, versjon 10.0) der alle dosefordelinger har blitt beregnet med AAA-algoritmen. All bestråling har blitt utført med samme type lineærakselerator (Varian Trilogy) utstyrt med en 120 bladers Millennium mangebladskollimator. Det ble kun utført 1-2 bestrålinger per behandlingsplan, noe som gir et noe begrenset analysegrunnlag. Ved ESR-dosimetrien er det utelukkende brukt alanindosimetre. For doser under 1 Gy har disse vist seg å gi redusert presisjon med mindre svært omstendelige signalprosesseringsmetoder blir brukt (Hayes et al., 2000; Nagy et al., 2002). Dette er tidkrevende og grunnet det store antall dosimetre som ble avlest i denne oppgaven ville slike metoder tatt altfor lang tid.

Til tross for disse forbeholdene, bør resultatene i denne oppgaven gi en tydelig indikasjon på hvor nøyaktig ulike doseplaner kan leveres til en lungekreftpasient med gitt planleggings- og

leveringssystem. Generelt viser disse et meget godt samsvar mellom målt og planlagt dose. Tabell 5.1 viser gjennomsnittlig doseforskjell og gjennomsnittlig relativ doseforskjell (± 1 . standardavvik) for alle dosepunkter fra alle bestrålinger for de fire dosimeterkategoriene.

Tabell 5.1 Gjennomsnittlig doseforskjell og gjennomsnittlig relativ doseforskjell (± 1 . standardavvik) mellom målinger og plan for alle dosepunkter fra alle bestrålinger for de fire dosimeterkategoriene.

	BTV	PTV (ekskludert BTV)	Lungevev	Ikke-spesifikt bløtvev
Gjennomsnittlig doseforskjell (Gy)	$-0,07 \pm 0,18$	$-0,02 \pm 0,19$	$0,01 \pm 0,22$	$0,05 \pm 0,21$
Gjennomsnittlig relativ forskjell (%)	$-1,06 \pm 2,55$	$-0,29 \pm 2,96$	$0,34 \pm 9,16$	$8,43 \pm 40,3$

I dette kapittelet vil metodene brukt i oppgaven evalueres og de ulike resultatene fra optimalisering, verifikasjonsplaner og dosimetrien diskuteres. I tillegg vil resultater fra de ulike behandlingsplanene sammenlignes. Spesielt interessant er det å se på behandlingsplanene planlagt med eskalert dose til deler av tumor, for å se om en slik behandlingsstrategi gir like stor dosimetrisk nøyaktighet som konvensjonelle planer planlagt med homogen dose til tumor. Til slutt vil det bli presentert mulige forslag til videre arbeid.

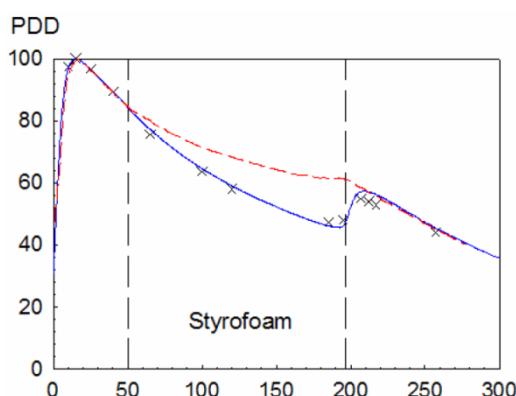
5.1 Vurdering av beregningsalgoritme og dosimetri

5.1.1 AAA-algoritmen

Dosenøyaktighet i behandlingsplansystemer har alltid vært en utfordring i moderne stråleterapi (Van Esch et al., 2006), spesielt i heterogene medier. I grenseflater mellom medier med ulik tetthet og atomnummer kan det ikke antas hverken longitudinal eller lateral elektronlikevekt (Shahine et al., 1999). Flere doseberegningsalgoritmer viser da svakheter ved beregning av fluensen til sekundærelektroner (Bragg & Conwat, 2006). Spesielt ved doseberegninger i lungene er dette en stor utfordring grunnet tethetsgradientene som oppstår mellom lungevev, vanlig bløtvev og bein.

Stadig nye beregningsalgoritmer blir utviklet for å oppnå mest mulig nøyaktige doseberegninger. I denne oppgaven er AAA-algoritmen brukt til doseberegninger i alle behandlingsplanene. Dette er den nyeste implementerte doseberegningsalgoritmen i doseplansystemet Eclipse (Ono et al., 2010) og ble utviklet for å erstatte pencil beam-algoritmen som tidligere ble brukt i Eclipse og fortsatt brukes i flere andre doseplansystemer. Sistnevnte har vist seg ikke å være optimal for doseberegninger i heterogene medier, spesielt i lungene (Van Esch et al., 2006). Flere studier viser generelt en markant forbedring i dosenøyaktighet ved beregninger med AAA-algoritmen i forhold til pencil beam-algoritmen (Gagné & Zavgordini, 2006; Bragg & Conway, 2006). I studien til Gagné & Zavgordini ble beregningene gjort i et vann/lunge-fantom og sammenlignet med Monte Carlo-beregninger. Dette ble gjort for fotonenergier på 6 MV og 15 MV og feltstørrelser på $4 \times 4 \text{ cm}^2$ og $10 \times 10 \text{ cm}^2$. I et område i fantomet som omslutter lungeheterogeniteter og omkringliggende vann, var den totale gjennomsnittlige relative doseforskjellen for alle felter og energier 0,95 % for pencil beam-algoritmen og 0,35 % for AAA-algoritmen.

I studien til Bragg og Conway ble effektene av heterogeniteter undersøkt ved å se på dybdedosekurver i et vann/lunge-fantom. Polystyren ble brukt som lungeekvivalent og dose målinger ble gjort med et Farmer ionisasjonskammer gjennom fantomet. Feltstørrelse og energi var henholdsvis $10 \times 10 \text{ cm}^2$ og 6 MV. Det ble i denne studien også levert en 3-felts behandlingsplan til et antropomorf lungefantom der ionisasjonskamre var plassert i forskjellige lokalisasjoner i fantomet. Feltstørrelser og energi var $10 \times 10 \text{ cm}^2$ og 6 MV. Dybdedosekurvene målt i vann/lunge-fantomet (figur 5.1) viser at mens pencil beam-algoritmen ikke greier å beregne reduksjonen i dose i lavtetthetsmedium, beregner AAA-algoritmen denne reduksjonen i tillegg til build-up i overgangen fra lunger til vann.



Figur 5.1: Dybdedosekurver i vann/lunge-fantom kalkulert med pencil beam-algoritmen (rød stiplet kurve) og AAA-algoritmen (blå kurve). (Bragg & Conway, 2006).

Tabell 5.2 viser et sammendrag av forskjeller i beregnede og målte doser for behandlingsplanen levert til det antropomorfe lungefantomet.

Tabell 5.2: Differanser mellom kalkulert og målte doser (%) for behandlingsplan levert til antropomorf lungefantom ved doseberegninger gjort med AAA-algoritmen og pencil beam-algoritmen (Bragg & Conway, 2006).

Lokalisasjon til ionisasjonskammer	AAA	Pencil beam
Iisosenter	0,5 %	0,6 %
Midt i lunge	-0,8 %	4,7 %
Utkanten av lunge	-2,1 %	2,4 %
Ryggmarg	-2,7 %	3,7 %
Utkanten av strålefelt	4,0 %	4,4 %

I alle dosepunktene er det større avvik mellom beregnet og målt dose for pencil beam-algoritmen enn tilfellet er for AAA-algoritmen.

Sammenligning av ulike doseberegningsalgoritmer ligger utenfor arbeidet i denne studien og det er derfor ikke mulig å si noe om hvorvidt andre beregningsalgoritmer ville gitt et bedre samsvar mellom målte og planlagte doser. Det er imidlertid grunn til å tro at AAA-algoritmen er et godt alternativ for doseberegninger i lungene.

5.1.2 Bruken av antropomorf lungefantom

De fleste kliniske fysikere bruker fantomer satt sammen av ulike homogene seksjoner til verifikasjonsmålinger for pasientspesifikke IMRT-behandlingsplaner (McDermott et al., 2003). Det har vist seg at nøyaktige doseberegninger i nærvær av store vevsinhomogeniteter er utfordrende og mange beregningsalgoritmer viser svakheter ved nettopp slike beregninger (Arnfield et al., 2000). Det er derfor viktig å vurdere doseberegningsnøyaktigheten til IMRT-behandlingsplansystemer i en klinisk setting med realistisk geometri og materialsammensetning (McDermott et al., 2003). En løsning på dette er å konstruere antropomorfe fantomer av vevsekvivalent materiale der stråledoser kan måles ved hjelp av dosimetre plassert inne i fantomet. I denne oppgaven er det brukt et antropomorf lungefantom fylt med alanindosimetre for dose målinger. Flere tidligere studier har vist at

bruken av slike antropomorfe lungefantomer er en presis metode for verifisering av doseberegningsnøyaktigheten i IMRT-behandlingsplansystemer (Laub et al., 2001; McDermott et al., 2003; Butson et al., 2000).

Ved bruken av antropomorfe fantomer for doseverifikasi, er det flere faktorer som er viktige for nøyaktige resultater. Jeg vil her trekke fram tre punkter som er sentrale for å oppnå nettopp dette. Først og fremst er det svært viktig at posisjonen til fantomet i gantry under bestråling matcher behandlingsplanen. Små avvik her kan føre til betydelige forskjellene i dosefordeling. I denne studien ble det for alle bestrålinger (med unntak av bestrålingen for plan f3) kjørt en CBCT av fantomet før bestråling og fantomposisjon ble sammenlignet med behandlingsplan og justert der det ble funnet avvik. Det er derfor ikke grunn til å tro at feil posisjonering av fantomet vil bidra til store feil ved dose målingene.

Det neste punktet er sammensetningen av snittene i fantomet. Små glipper med luft mellom de ulike snittene vil påvirke doseavsetningen og føre til at de målte dosene vil kunne avvike fra de planlagte. For fantomet i denne oppgaven var to plastrør med to endestykker som kunne strammes til i hver ende, plassert gjennom fantomet på hver sin side i longitudinal retning. Ved å stramme til endestykkene ble det sikret minimale glipper mellom snittene og dette bør derfor heller ikke bidra til store feil ved dose målingene.

Det siste punktet, som også er nevnt tidligere, er det begrensede antall dosimetre (101) i fantomet. Konsekvensen av dette er at bare enkelte dosepunkter fra behandlingsplanen kan brukes i sammenligningen mellom målte og planlagte doser. Flere dosimetre hadde gitt et bedre sammenligningsgrunnlag, men både plassering og avlesning av dosimetre var tidkrevende arbeid, så et langt større dosimeterantall ville rett og slett vært for tidkrevende. Antall dosimetre brukt i denne oppgaven bør allikevel være tilstrekkelig til å gi en tydelig indikasjon på hvor nøyaktig de ulike behandlingsplanene kan leveres.

5.1.3 Presisjon i ESR/alanin-dosimetri

I denne oppgaven er ESR/alanin-dosimetri brukt som metode for å avlese stråledoser. Dette er et svært utstrakt og mye brukt referanseverktøy i doseområdet relevant for stråleterapi. En rekke ulike studier har blitt gjennomført for å fastslå nøyaktigheten ved denne metoden, eksempelvis Nagy et al., 2002 og Hayes et al., 2000. Et fellestrek ved disse studiene er, som

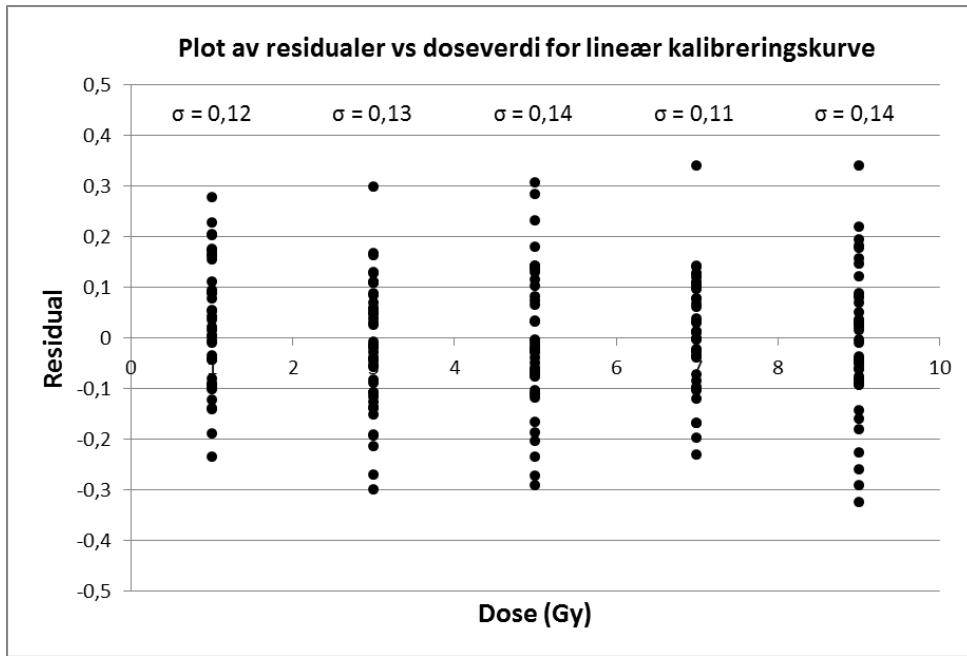
nevnt tidligere, at den relative usikkerheten i dose målingene stiger ved lave doser (under omtrent 1 Gy) med mindre svært omstendelige signalprosesseringsmetoder blir brukt.

For å beregne doser ved ESR/alanin-dosimetri blir det brukt kalibreringsdosimetre bestrålt med kjente doser. Dette er også tilfelle i denne oppgaven. Basert på ESR-opptak av dosimetrene blir det gjennomført en lineær regresjon for å finne den beste tilpasningen mellom absorbert dose og ESR-signal. Ut fra denne tilpasningen blir de ukjente dosene beregnet.

I regresjonsanalyse generelt er analyse av residualer en vanlig metode for å sjekke hvor godt samsvar det er mellom observert (målt) verdi og en tilpasset modell. Et residual er differansen mellom observert (målt) verdi og den estimert verdien fra den tilpassede modellen. Er det et systematisk avvik mellom disse to, tyder det på at valgt modell ikke er optimal, og at en annen tilpasning antakelig vil være bedre.

For ESR/alanin-dosimetri er det en lineær sammenheng mellom absorbert dose og ESR-signalet i området $\sim 1\text{-}10^4$ Gy (Regulla & Deffner, 1982). I denne oppgaven er det likevel valgt å gjennomføre en residualanalyse av alle kalibreringskurvene som har blitt benyttet for å kunne si noe om den totale presisjonen til disse kalibreringene. På denne måten blir det mulig å si noe om hvorvidt denne presisjonene bidrar mye til usikkerheten i dose målingene av fantomdosimetrene.

Dosenivåene brukt i kalibreringen er 1, 3, 5, 7 og 9 Gy. 1 Gy ligger i grenseland for hvor alanindosimetri gir presise resultater. Det er derfor interessant å se om residualene for dette dosenivået er større enn ved de andre kalibreringspunktene, noe som vil bekrefte at usikkerheten for målte doser i 1 Gy-området er større enn ved høyere doser. Figur 5.2 viser korrelasjonsplott av residualer vs. dose for de fem kalibreringsdosene for alle residualene funnet ved de forskjellige kalibreringskurvene brukt i oppgaven. Det er også lagt ved standardavvik (σ) for hvert dosenivå for å gi et mål på spredningen i residualene.



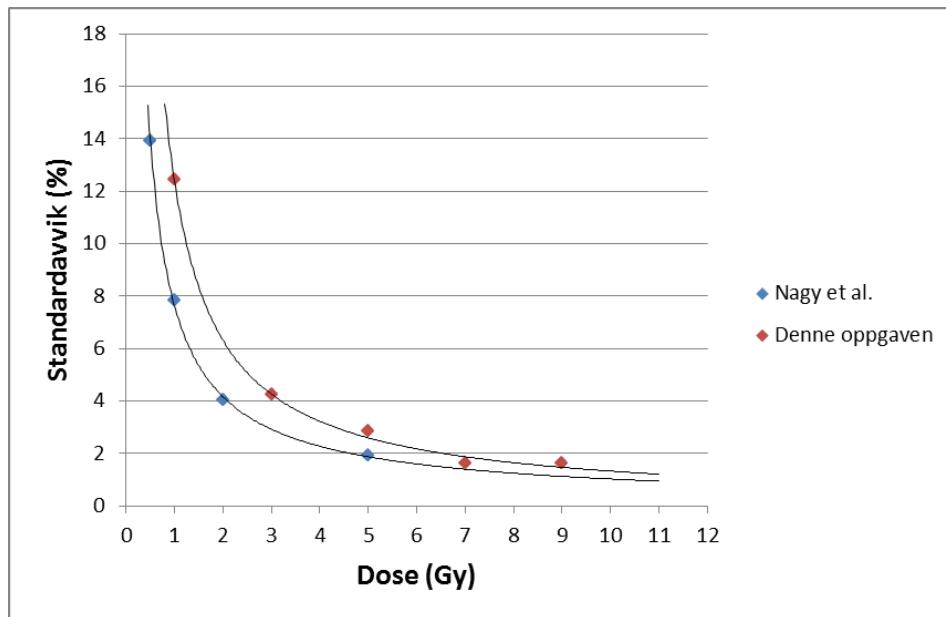
Figur 5.2: Residualplot for alle kalibreringsdosimetrene brukt i oppgaven. Standardavviket til residualene (σ) for hver doseverdi er vist over tilhørende dose.

Vi ser at residualene ligger innenfor $\pm 0,35$ Gy at de stort sett er sentrert rundt 0. Dette viser at kalibreringskurvene brukt i denne oppgaven generelt har en god presisjon og at de ikke bør gi opphav til store avvik for de beregnede dosene til lungefantomdosimetrene. For 1 Gy ser vi at det ikke er noe større absolutt avvik enn hva tilfellet er ved de høyere doseverdiene.

Presisjonen i kalibreringene er altså ikke noe mindre for doser ned mot 1 Gy, som tyder på at absolutt dose kan beregnes like nøyaktig i hele doseområdet brukt i kalibreringen (1-9 Gy). Den relative doseunøyaktigheten vil imidlertid stige ved lave doser. Ser vi på det relative standardavviket til residualen for de ulike dosenivåene, er disse 12,3 % for 1 Gy, 4,2 % for 3 Gy, 2,8 % for 5 Gy, 1,6 % for 7 Gy og 1,6 % for 9 Gy.

I studien av Nagy et al., 2002, ble det gjort en tilsvarende residualanalyse av kalibreringsdosimetre i delvis det samme doseområdet. Det ble her brukt alanindosimetre med høyde 5 mm, diameter 4,9 mm og de inneholdt 80 % alanin og 20 % polyetylen som bindemiddel. Dosimetre bestrålt med 0,500, 1,00, 2,00 og 5,00 Gy ble brukt til kalibrering. Det ble tatt opptak av fire dosimetre ved hvert dosenivå og for hvert opptak ble sju ESR-spektre addert. For hvert dosimeter ble dette gjort i tre forskjellige dosimeterorienteringer med en forskjell på omtrent 120°. Altså totalt 12 opptak ved hvert dosenivå. Opptak og prosessering for hvert dosimeter tok omtrent 12 minutter. Det relative standardavviket for alle residualene for hvert dosenivå i denne studien var 13,9 % for 0,5 Gy, 7,8 % for 1 Gy, 4,0 %

for 2 Gy og 1,9 % for 5 Gy. Figur 5.3 viser hvordan standardavviket til residualene varierer med dose for resultatene i denne oppgaven og i studien til Nagy et al. I begge tilfeller er det lagt inn en eksponentiell tilpasningskurve.



Figur 5.3: Variasjon av standardavviket til residualene med dose for resultater fra studien til Nagy et al. og resultatene i denne oppgaven. For begge sett med resultater er det lagt inn en eksponentiell tilpasningskurve.

Både denne studien og studien til Nagy et al. viser altså tydelig hvordan den relative usikkerheten stiger ved lavere doser. I studien til Nagy et al. ligger usikkerhetene noe under hva de gjør i denne oppgaven. Dette henger antakelig sammen med at det ble brukt mer tid på opptak og prosessering. Det ble brukt omtrent 12 minutter for hvert opptak i studien til Nagy et al., mens det i denne oppgaven ble brukt omtrent 2 minutter. Som nevnt tidligere har det store antall dosimetre avlest i denne oppgaven medførte at svært omstendelige signalprosesseringsmetoder ville tatt altfor lang tid.

Doseverdiene målt i denne oppgaven ligger i området fra noe få hundre mGy til litt over 8 Gy. Dosimeterkategoriene BTV og PTV-BTV inneholder dosepunkter med doseverdier omtrentlig i området 6-8 Gy. Det er da grunn til å tro at doseverdiene her kan beregnes med stor relativ nøyaktighet. I lungevev og spesielt ikke-spesifikt bløtvev er det et stort antall lavdosepunkter. Beregninger her vil da medføre noe mindre relativ nøyaktighet.

5.2 Generelle trekk ved optimaliseringsresultatene

For alle behandlingsplaner ble doserestriksjonene satt for risikovolumene oppfylt, stort sett med relativt god margin. Det eneste unntaket er restriksjonene satt for ryggmargen for VMAT-behandlingsplanen (plan f5). Volumandelen som hadde en planlagt dose større en doserestriksjonen og doseøkningen dette volumet har fått, er imidlertid så liten at det kan betraktes som ubetydelig. Ser vi på behandlingsplanene planlagt med eskalert dose til BTV i forhold til de planlagt med homogen dose til hele PTV, er det generelt små forskjeller i doser til risikoorganer. Det er tydelig at høyere doser til risikoorganer ikke er en konsekvens ved å planlegge en eskalert dose til BTV kontra det å planlegge en homogen dose til hele PTV.

For tumorvolumene er det noen trekk som går igjen. For alle behandlingsplanene sliter systemet med å oppfylle kravene om en nedre dosegrense i PTV. Problemet ligger i dosegradienten mellom friskt vev og tumor. Denne er ikke bratt nok til å oppfylle de nedre dosekravene til PTV og samtidig ligge innenfor normalvevsrestriksjonene. Det ble opplyst av fysikere ved Ullevål Universitetssykehus at dette generelt er vanskelig ved slike typer behandlingsplaner, og at en ofte må godta at en liten volumandel av PTV mottar en noe lavere dose enn ønsket.

For planene planlagt med eskalert dose til BTV, har store deler av PTV-BTV en planlagt dose betraktelig høyere enn hva som var foreskrevet. Det er det samme problemet her som i overgangen mellom friskt vev og PTV, at systemet ikke får til en bratt nok dosegradient mellom PTV-BTV og BTV. Det er imidlertid ikke noe stort problem at deler av PTV-BTV får en noe høyere dose. Det viktige er at systemet har fått til en markant økning i dose ser vi på hele BTV sammenlignet med resten av PTV. Dette ble oppnådd for alle behandlingsplaner. For VMAT-behandlingsplanen ble det forsøkt å eskalere dosen til BTV ytterligere ved å sette en høyere nedre dosegrense en tilfellet var ved de konvensjonelle IMRT-planene. Dette har systemet ikke greid å oppnå, noe som kan tyde på at en mye større doseeskaling enn hva tilfellet var for de konvensjonelle IMRT-planene vil være vanskelig uten å øke dosene til risikoorganer.

5.3 Verifikasjonsresultatene

Som beskrevet i kapittel 3.3.5 er en verifikasjonsplan en måte å teste om en lineærakselerator leverer strålingen slik at dosefordelingen stemmer overens med behandlingsplanen. I en klinisk setting blir dette gjort før en behandlingsplan leveres til pasient. Ligger resultatene av en verifikasjonsplan utenfor de gitte kriteriene, kan det tyde på at det er noen problemer med lineærakseleratoren. Dette kan typisk være problemer med MLC-bevegelsene, at disse ikke beveger seg som planlagt. Et slikt problem kan innebære omfattende arbeid ved at en fysisk må gå inn i lineærakseleratoren for å identifisere og reparere feilen.

For verifikasjonsplanene kjørt i denne studien, lå alle resultatene innenfor de kriteriene som brukes som standard ved Ullevål Universitetssykehus. Dette er da en forsikring om at lineærakseleratoren fungerte som den skulle under bestrålingene.

5.4 Sammenligning av de ulike behandlingsplanene

For alle behandlingsplaner var de relative forskjellene mellom målt og planlagt dose større for ikke-spesifikt bløtvev (og stort sett også for lungevev) enn for BTV og PTV-BTV. Dette skyldes at både lungevev og ikke-spesifikt bløtvev inneholder mange lavdosepunkter (under 1 Gy), noe som medfører større usikkerhet i doseberegningene. Det vil i dette kapittelet derfor fokuseres mest på doseforskjellene i BTV og PTV-BTV.

5.4.1 6 MV vs. 15 MV

Mange lungekreftpasienter som gjennomgår stråleterapi blir behandlet med høyenergetisk fotonbestråling (15-18 MV). Dette er hovedsakelig motivert av en dypere energipenetrering for høyenergifotoner, som skal gi en bedre dosehomogenitet i målvolumet. En konsekvens av høyenergetisk fotonbestråling er imidlertid økt lateral spredning av sekundærelektroner i lungevevet. Lenger rekkevidde til sekundærelektroner øker breddene på penumbraen¹¹ og leder til tap av dose nær kantene innenfor primærstrålefeltet (Wang et al., 2002).

Ulike studier har vist at flere doseberegningsalgoritmer har en tendens til å overestimere dose til målvolumer og at denne overestimeringen er tydeligst for høyenergetisk

¹¹ Penumbra (halvskygge) er området nær feltgrensen der dosefallen kraftig. Den er definert som området der doseen er mellom 20 og 80 % av maksimal dose.

fotonbestråling (Wang et al., 2001; Ottosson et al., 2010). I studien til Wang et al. ble behandlingsplaner for to lungekreftpasienter utarbeidet, både med 6 MV og 15 MV fotonbestråling. Doseberegningene ble her gjort med pencilbeam-algoritmen og sammenlignet med Monte Carlo-beregninger. I studien til Ottosson et al. ble behandlingsplaner for fire lungekreftpasienter utarbeidet, også her med 6 MV og 15 MV fotonbestråling. Doseberegningene ble gjort med både pencilbeam-algoritmen og AAA-algoritmen og sammenlignet med Monte Carlo-beregninger. Begge studiene viser en betydelig overestimering av dose til PTV ved pencilbeam-beregninger i forhold til Monte Carlo-beregninger og at denne tendensen er mest fremtredende for 15 MV fotonbestråling. I studien til Ottosson et al. ble det rapportert at det ikke var mulig å evaluere hvor i PTV underdoseringen fant sted og studien til Wang et al. ble det rapportert at de største forskjellene i underdoseringen mellom 6 MV og 15 MV ble funnet i utkanten av PTV nære lungevevet. Også for AAA-beregningene overestimeres dosen til PTV sammenlignet med Monte-Carlo-beregningene og igjen er tendensen tydeligst for 15 MV bestråling.

I denne oppgaven ble det utarbeidet tre behandlingsplaner med 6 MV fotonbestråling og to med 15 MV fotonbestråling. Tabell 5.3 viser gjennomsnittlig doseforskjell og gjennomsnittlig relativ doseforskjell mellom målte og planlagte doser innenfor de fire dosimeterkategoriene for alle bestrålinger planlagt med 6 MV fotoner og alle bestrålinger planlagt med 15 MV fotoner. For begge energiene ser vi at doseplansystemet overestimerer dosen til tumorvolumene (BTV og PTV-BTV), mens resultatene for lungevev og ikke-spesifikt bløtvev er noe mer varierende. For BTV er overestimeringen markant større for 15 MV enn for 6 MV, mens for PTV-BTV er den noe mindre. Dette er noe overaskende sett i forhold til Wang et al. sine resultater der de største forskjellene mellom 6 MV og 15 MV ble funnet i utkanten av PTV. Det kunne tenkes at disse forskjellene stammer fra doseplanene der det er planlagt med eskalert dose til BTV og at dette påvirker doseberegningene, men ser vi bare på doseplanene planlagt med homogen dose til hele PTV er det også her størst forskjeller mellom 6 MV og 15 MV i BTV.

For hele PTV (inkludert BTV) er den gjennomsnittlige relative forskjellen (± 1 . standardavvik) for 6 MV bestrålingene ($-0,54 \pm 2,81$) % og for 15 MV bestrålingene ($-0,62 \pm 2,94$) %. For det totale tumorvolumet ser vi også den samme tendensen i denne studien som i de to ovenfor nevnte studiene; 15 MV bestråling overestimerer dosen til tumorvolumer mer enn tilfellet er ved 6 MV bestråling.

Selv om 6 MV bestråling generelt har vist seg å være fordelaktig ved behandling av lungekreftpasienter, er det ikke nødvendigvis slik i alle tilfeller. Ottosson et al. påpeker at for enkelte pasienter kan en behandling med 15 MV være et bedre alternativ enn 6 MV og at det ville vært nyttig hvis pasienter kunne sorteres før behandling for å identifisere de som kunne dra nytte av høyenergibasert behandling. Sorteringskriterier kan inkludere pasientstørrelse, tumorlokalisasjon, tumorstørrelse og beliggenhet i forhold til andre strukturer (Ottosson et al., 2010).

Tabell 5.3: Gjennomsnittlig doseforskjell og gjennomsnittlig relativ doseforskjell (± 1 . standardavvik) mellom målinger og plan innenfor de fire dosimeterkategoriene for alle dosepunkter fra bestrålingen med 6 MV fotoner og bestrålingen med 15 MV fotoner.

		PTV BTV	PTV (ekskludert BTV)	Lungeev	Ikke- spesifikt bløtvev
6 MV	Gjennomsnittlig doseforskjell (Gy)	-0,06 \pm 0,18	-0,02 \pm 0,19	0,06 \pm 0,21	0,04 \pm 0,21
	Gjennomsnittlig relativ forskjell (%)	-0,92 \pm 2,45	-0,33 \pm 2,98	1,74 \pm 8,64	7,11 \pm 36,0
15 MV	Gjennomsnittlig doseforskjell (Gy)	-0,09 \pm 0,20	-0,01 \pm 0,19	-0,10 \pm 0,21	0,09 \pm 0,20
	Gjennomsnittlig relativ forskjell (%)	-1,40 \pm 2,82	-0,19 \pm 2,95	-3,16 \pm 9,55	11,72 \pm 49,7

5.4.2 VMAT vs. konvensjonell IMRT

De siste årene har VMAT blitt et alternativ til konvensjonell IMRT ved strålebehandling av lungekreft. Dette er en behandlingsteknikk der bestrålingen skjer kontinuerlig mens gantry roterer, og gantryhastighet, MLC-posisjoner og doserate varieres for å gi en optimal modulering av stråleintensiteten i alle posisjoner rundt pasienten (Otto, 2008). En rekke studier har blitt gjennomført for å kartlegge hvilke fordeler VMAT har kontra konvensjonell IMRT-behandling. Dataene indikerer at ved behandling av lungekreft oppnår de to bestrålingsmetodene ekvivalente resultater i forhold til dosehomogenitet og målvolumdekning, mens det er noe motstridende resultater når det gjelder doser til risikoorganer (Rana, 2013). For lungeev har det eksempelvis i en studie av Vebakel et al. (Verbakel et al., 2012) blitt vist at VMAT-behandlingsplaner og IMRT-behandlingsplaner gir

tilsvarende $V_{20\text{Gy}}$ -verdier¹², mens en annen studie av Rao et al. (Rao et al., 2010) viser at $V_{20\text{Gy}}$ -verdien er noe høyere for VMAT-behandlingsplaner enn IMRT-behandlingsplaner. Den store fordelen med VMAT er den reduserte behandlingstiden og at antall monitorenheter¹³ reduseres (Yu et al., 2002; Palma et al., 2010).

I denne oppgaven ble en 6 MV VMAT-behandlingsplan med eskalert dose til BTV (plan f5) levert fantomet ved én bestråling. Det er da naturlig å sammenligne med den tilsvarende planen planlagt med konvensjonell IMRT-bestråling (plan f1) som det ble utført to bestrålinger av.

De planlagte dosene fra optimaliseringen kan i utgangspunktet ikke sammenlignes direkte, da det ble satt ulike doserestriksjoner og ulike prioriteringer for de ulike volumene i de to planene. Det er imidlertid verdt å merke seg at de planlagte dosene til lungevevet er langt lavere for VMAT-behandlingsplanen enn for IMRT-behandlingsplanen og at de planlagte dosene til ikke-spesifikt bløtvev er en del høyere. Hvorvidt dette har noe å gjøre med forskjellen i doserestriksjoner som ble satt eller ikke er usikkert. For å kunne si noe mer om dette burde begge planer blitt optimalisert med de samme restriksjonene. Selve optimaliseringen har imidlertid ikke vært det sentrale i denne oppgaven, og det ble derfor ikke brukt mer tid enn nødvendig på den. Det viktigste i denne sammenhengen har vært å se på eskalering av dose til deler av tumor og om dette kunne gjøres uten å gå over de forhåndssatte doserestriksjonene til risikoorganer.

Tabell 5.4 viser gjennomsnittlig doseforskjell og gjennomsnittlig relativ doseforskjell mellom målte og planlagte doser innenfor de fire dosimeterkategoriene for VMAT-bestrålingen og de to IMRT-bestrålingene.

¹² $V_{20\text{Gy}}$ er volumandelen av spesifikt volum som har fått en dose på minimum 20 Gy.

¹³ Monitorenhet (MU – Monitor Unit) er et mål på outputen (strålingsenergien) fra en lineærakselerator.

Tabell 5.4: Gjennomsnittlig doseforskjell og gjennomsnittlig relativ doseforskjell (± 1 . standardavvik) mellom målinger og plan innenfor de fire dosimeterkategoriene for alle dosepunkter fra bestrålingen for plan f1 (IMRT) og plan f5 (VMAT).

		BTV	PTV (ekskludert BTV)	Lungevev	Ikke- spesifikt bløtvev
IMRT	Gjennomsnittlig doseforskjell (Gy)	-0,02 \pm 0,21	0,02 \pm 0,23	0,10 \pm 0,20	0,09 \pm 0,17
	Gjennomsnittlig relativ forskjell (%)	-0,33 \pm 2,73	0,20 \pm 3,47	3,73 \pm 9,82	13,3 \pm 35,9
VMAT	Gjennomsnittlig doseforskjell (Gy)	-0,12 \pm 0,18	-0,09 \pm 0,17	-0,01 \pm 0,21	0,04 \pm 0,15
	Gjennomsnittlig relativ forskjell (%)	-1,69 \pm 2,34	-1,51 \pm 2,71	-0,23 \pm 7,73	8,18 \pm 21,3

For lungevev og ikke-spesifikt bløtvev er det noe større forskjeller for konvensjonell IMRT enn tilfellet er for VMAT. For BTV og PTV-BTV er forskjellene noe større for VMAT-bestrålingen. Det kan virke som doseberegningene overestimerer dosene til tumorvolumet ved en VMAT-behandlingsplan. Det ble imidlertid utført kun én bestråling av VMAT-behandlingsplanen så det blir vanskelig å si om hvorvidt dette er en generell tendens eller ikke. Videre studier er nødvendig for å kunne bekrefte eller avkrefte dette.

5.4.3 Eskalert dose vs. homogen dose

Hovedformålet med denne studien har vært å sjekke hvorvidt en stråleterapibehandlingsplan for lungekreftpasienter, der det er planlagt en escalert dose til deler av tumor (BTM), kan levers med tilstrekkelig dosimetrisk nøyaktighet til at den kan brukes i pasientbehandling. En slik behandlingsstrategi er som tidligere beskrevet helt i startfasen utviklingsmessig og videre studier er nødvendig før det kan bli et reelt alternativ for behandling av pasienter med lungekreft.

I denne oppgaven har totalt tre behandlingsplaner (f1, f3 og f5) blitt planlagt med escalert dose til BTV. To behandlingsplaner (f2 og f4) har blitt planlagt med homogen dose til hele PTV. Det er da naturlig å sammenligne disse planene for å se om planlegging med escalert dose til deler av tumor medfører en større dosimetrisk usikkerhet enn tilfellet er med

konvensjonell planlegging med homogen dose til hele tumor. Tabell 5.5 viser gjennomsnittlig doseforskjell og gjennomsnittlig relativ doseforskjell for alle bestrålinger planlagt med homogen dose til hele PTV og alle bestrålinger planlagt med eskalert dose til BTV.

Tabell 5.5: Gjennomsnittlig doseforskjell og gjennomsnittlig relativ doseforskjell (± 1 . standardavvik) mellom målinger og plan innenfor de fire dosimeterkategoriene for alle dosepunkter fra bestrålingene planlagt med homogen dose til hele PTV og alle bestrålingene planlagt med eskalert dose til BTV

		PTV BTV	(ekskludert BTV)	Lungeev	Ikke- spesifikt bløtvev
Homogen dose til hele PTV	Gjennomsnittlig doseforskjell (Gy)	-0,10 \pm 0,15	-0,02 \pm 0,14	0,01 \pm 0,20	0,03 \pm 0,25
	Gjennomsnittlig relativ forskjell (%)	-1,60 \pm 2,26	-0,35 \pm 2,24	0,31 \pm 7,62	7,02 \pm 39,1
Eskalert dose til BTV	Gjennomsnittlig doseforskjell (Gy)	-0,05 \pm 0,21	-0,01 \pm 0,22	0,01 \pm 0,23	0,07 \pm 0,17
	Gjennomsnittlig relativ forskjell (%)	-0,65 \pm 2,70	-0,23 \pm 3,42	0,37 \pm 10,2	9,48 \pm 41,3

Vi ser at det ikke er store forskjeller mellom behandlingsplanene planlagt med homogen dose til PTV og behandlingsplanene planlagt med eskalert dose til BTV. For tumorvolumene ser vi i begge tilfeller at behandlingsplanene overestimerer dosen noe, mest tydeligst i BTV.

Overestimeringen er noe mindre for bestrålingene med eskalert dose sammenlignet med bestrålingene med homogen dose. Resultatene tyder på at en behandlingsstrategi der det er planlagt en eskalert dose til deler av tumor ikke medfører noen større doseusikkerhet enn ved en behandling der det er planlagt en homogen dose til hele tumor.

5.5 Konklusjon

På bakgrunn av resultatene i denne oppgaven, er det mulig å trekke noen sluttninger/konklusjoner. Residualanalysen av dosimeteravlesningene viser at absolutt dose kan beregnes med like stor nøyaktighet over hele doseområdet brukt i kalibreringen (1-9 Gy). Den relative doseunøyaktigheten vil imidlertid stige ved lave doser ned mot 1 Gy og under.

Optimaliseringssresultatene viser at planlegging med eskalert dose til BTV kontra homogen dose til hele PTV trygt kan gjennomføres uten at de medfører større doser til risikoorganer. En enda høyere eskalering enn hva som ble oppnådd med de foreliggende IMRT-behandlingsplanene virker imidlertid vanskelig. Dette ble prøvd med VMAT uten å lykkes.

Hva så med hovedproblemstillingen i denne oppgaven? Kan en behandlingsplan planlagt med eskalert dose til deler av tumor leveres pasient med tilfredsstillende dosimetrisk nøyaktighet? Basert på resultatene i denne oppgaven er svaret utvilsomt ja. For doseplansystemet, beregningsalgoritmen og stråleleveringsapparaturen som ble benyttet, vil det ikke medføre større dosimetrisk unøyaktighet ved behandling der det er planlagt eskalert dose til deler av tumor kontra mer konvensjonelle planer planlagt med homogen dose til hele tumor. Selv om AAA-algoritmen har vist en tendens til å overestimere dosen til tumorvolum noe, kan det konkluderes med at en behandlingsplan planlagt med eskalert dose til deler av tumor kan leveres pasient med høy dosimetrisk nøyaktighet. Større avvik ble observert mellom målt og planlagt dose i ikke-spesifikt bløtvev, som mottar svært lave doser, og er derfor antakelig ikke klinisk relevante.

5.6 Forslag til fremtidig arbeid

I denne oppgaven er dosenøyaktigheten til flere ulike IMRT-behandlingsplaner undersøkt. Ved en IMRT-bestråling forandres geometrien til strålefeltene kontinuerlig og pasienten vil til tider bli bestrålt med svært små felt. For små felt vil det ofte ikke være lateral elektronlikevekt, noe som kan føre til utfordringer i doseberegningene. Det var i utgangspunktet tenkt at som en del av denne oppgaven, skulle den "friske" lungen i lungefantomet bestråles med enkeltfelt av ulike størrelser for å se på dybdedosekurver og beregningsnøyaktigheten for ulike feltstørrelser. Dette ble det dessverre ikke tid til, og bør bli gjort ved en senere anledning.

Det ble bare utført 1-2 bestrålinger per behandlingsplan. Flere bestrålinger bør bli gjort for eventuelt å kunne verifisere resultatene i denne oppgaven. Spesielt for VMAT-behandlingsplaner bør flere doseverifikasjonsstudier bli utørt ettersom dette er en relativt ny behandlingsteknikk som først de siste årene har blitt et alternativ i pasientbehandling.

Videre ville det vært interessant å utføre lignende studier med andre doseplansystemer og andre beregningsalgoritmer. Flere slike sammenligningsstudier er gjort tidligere, men det har ikke blitt funnet noen studier der dosefordelingen er planlagt med eskalert dose til deler av tumor.

Det ville også vært av interesse å utføre de samme bestrålingene som i denne oppgaven, men med andre typer dosimetri. For eksempel kunne lithiumformat (LiFo) blitt brukt som dosimetermateriale. LiFo har vist seg å gi mer presise resultater enn alanin ved lave doser ned mot 0,1 Gy (Vestad et al., 2003) og dette vil da medføre større nøyaktighet ved målinger av dosene i lavdoseområder (lunger og ikke-spesifikt bløtvev).

Til slutt ville det vært interessant å utføre en lignende studie på at fantom der tumor var mindre og kun omgitt av lungevev.

Referanser

Abramyuk, A., Tokalov, S., Zöphel, K., Koch, A., Lazanyi, K. S., Gillham, C., Herrman, T og Abolmaali, N. (2009). *Is pre-therapeutical FDG-PET/CT capable to detect high risk tumor subvolume responsible for local failure in non-small lung Cancer?* Radiotherapy and Oncology, vol. 91, 399-404.

Aerts, J. W. L., van Baardwijk, A. A. W., Petit, S. F., Offerman, C., van Loon, J., Houben, R., Dingemans, A. M. C., Wanders, R., Boersma, L., Borger, J., Bootsma, G., Geraedts, W., Pitz, C., Simons, J., Wouters, B. G., Oellers, M., Lambin, P., Bosmans, G., Dekker, A. L. A. J. og Ruysscher, D. D. (2009). *Identification of Residual metabolic-active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy ¹⁸Fluorodeoxyglucose-PET-CT scan.* Radiotherapy and Oncology, vol. 91, 386-392.

Ahnensjö, A. og Aspradakis, M. M. (1999). *Dose calculations for external photon beams in radiotherapy.* Physics in Medicine and Biology, vol. 44, R99-R155.

Arnfield, M. R., Siantar, C. R., Siebers, J., Garmon, P., Cox, R. og Mohan, R. (2000). *The impact of electron transport on the accuracy of computed dose.* Medical Physics, vol. 27, 1266-1274.

Attix, F. H. (2004). *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry.* WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Bradshaw, W. W., Cadena, Jr., D. G., Crawford, G. W og Spetzler, W. (1962). *The Use of Alanine as a Solid Dosimeter.* Radiation Research, vol. 17, nr. 1, 11-21

Bragg, C. M. og Conway, J. (2006). *Dosimetric verification of the anisotropic analytical algorithm for radiotherapy treatment planning.* Radiotherapy and Oncology vol. 81, 315-323.

Brustolon, M og Giamello, E. (Ed.) (2009). *Electron Paramagnetic Resonance – A Practitioner's Toolkit.* John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey.

Butson, J. M., Elferink, R., Cheung, T., Yu, P. K. N., Stokes, M., Quach, K. Y og Metcalfe, P. (2000). *Verification of lung dose in an anthropomorphic phantom calculated by the collapsed cone convolution method*. Physics in Medicine and Biology, vol. 45, N143-N149

Bülzebruck, H., Bopp, R., Drings, P., Bauer, E., Krysa, S., Probst, G., van Kaick, G., Müller, K. M. og Vogt-Moykopf, I. (1992). *New Aspects in the Staging of Lung Cancer: Prospective Validation of the International Union Against Cancer TNM Classification*. Cancer, vol. 70, nr. 5.

Cherry, S. M. (2006). *The 2006 Henry N. Wagner Lecture: Of Mice and Men (and Positrons) – Advances in PET Imaging Technology*. Journal of Nuclear Medicine, vol. 47, nr 11, 1735-1745.

Choy, H., Nabid, A., Stea, B., Scott, C., Roa, W., Kleinberg, L., Ayoub, J., Smith, C., Souhami, L., Hamburg, S., Spanos, W., Kreisman, H., Boyd, A. P., Cagnoni, P. J. og Curran, J. W. (2005). *Phase II Multicenter Study of Induction Chemotherapy Followed by Concurrent Efaproxiral (RSR13) and Thoracic Radiotherapy for Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*. Journal of Clinical Oncology, vol. 23, nr. 25.

clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01024829?term=PET+BOOST&rank=2 (hentet 15.05.2013).

Downey, R. J., Akhurst, T., Gonen, M., Vincent, A., Bains, M. S., Larson, S. og Rusch, V. (2004). *Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection*. Journal of Clinical Oncology, vol. 22, nr. 16, 3255-3260.

Dowsett, D. J., Kenny, P. A. og Johnston, R. E. (2006). *The Physics of Diagnostic Imaging. Second edition*. Hodder Arnold, London

Eldridge, L. (2012). *Radiation Therapy for Lung Cancer*. Tilgjengelig fra <http://lungcancer.about.com/od/treatmentoflungcancer/a/radtherapy.htm> (hentet 09.09.2013).

Gagné, I. M. og Zavgordini, S. (2006). *Evaluation of the analytical anisotropic algorithm in an extreme water-lung interface phantom using Monte Carlo dose calculations*. Journal of Applied Clinical Medical Physics, vol. 8, nr. 1.

Govindan, R. (2003). *Management of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Poor Performance Status*. Current Treatment Options in Oncology, vol. 4, 55-59.

Hall, E. J. og Giaccia, A. J. (2012). *Radiobiology for the Radiologist. Seventh edition*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Hansen, J. W., Olsen, K. J. og Wille, M. (1987). *The alanine radiation detector for high and low LET dosimetry*. Radiation Protection Dosimetry, vol. 19, nr. 1, 43-47.

Hayes, R. B., Haskell, E. H., Wieser, A., Romanyukha, A. A., Hardy, B. L og Barrus, J. K. (2000). *Assessment of alanine EPR dosimetry technique with enhanced precision and accuracy*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, vol. 440, 453-461.

Herbst, R. S., Heymach, J. V og Lippman, S. M. (2008). *Molecular Origins of Cancer – Lung Cancer*. The New England Journal of Medicine, vol. 359, 1367-1380

Hounsfield, G. N. (1973). *Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system*. British Journal of Radiology, vol. 46, 1016-1022.

ICRU (1993). *Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*.

ICRU (1999). *Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU report 50)*.

Kahn, F. M. (2010). *The Physics of Radiation Therapy. Fourth edition*. Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore

Kalender, W. A. (2000). *Computed Tomography – Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications. Second edition*. Publicis Corporate Publishing, Erlangen.

Kreftregisteret (2012). Tilgjengelig fra

<http://www.kreftregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/> (hentet 05.04.2013)

Laub, W. U., Bakai, A. og Nüsslin, F. (2001). *Intensity modulated irradiation of thorax phantom: comparisons between measurements, Monte Carlo calculations and pencil beam calculations*. Physics in Medicine and Biology, vol. 46, 1695-1706.

Lund, A., Shiotani, M. og Shimada, S. (2011). *Principles and Applications of ESR Spectroscopy*. Springer Science+Business B. V.

Luxton, G., Hancock, S. L. og Boyer, A. L. (2004). *Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate*. International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics, vol. 50, nr. 1, 267-284.

Mac Manus, M. P. og Hicks, R. J. (2012). *The Role of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Radiation Therapy Planning for Patients with Lung Cancer*. Seminar in Nuclear Medicine, vol. 42, 308-319.

Malinen, E. (2003). *Simulation studies and quantitative analysis using electron paramagnetic resonance spectroscopy. Radiation-induced radicals in alanine and pyrimidine base*. Doktoravhandling. Oslo: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet, Universitetet i Oslo.

Mayles, P., Nahum, A. og Rosenwald, J-C (Ed.) (2007). *Handbook of Radiotherapy Physics, Theory and Practise*. Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL.

McDermott, P. N., He, T. og Deyoung, A. (2003). *Dose calculation accuracy of lung planning with a commercial IMRT treatment planning system*. Journal of Applied Clinical Medical Physics, vol. 4, nr. 4.

Mettler, F. A og Guiberteau, M. J. (2006). *Essentials of Nuclear Medicine Imaging. Fifth edition*. Saunders Elsevier, Philadelphia

Nagy, V. (2000). *Accuracy considerations in EPR dosimetry*. Applied Radiation and Isotopes, vol. 52, 1039-1050.

Nagy, V., Sholom, S. V., Chumak, V. V og Desrosiers, M. F. (2002). *Uncertainties in alanine dosimetry in the therapeutic dose range*. Applied Radiation and Isotopes, vol. 56, 917-929.

NRPA (2003). Rapport 2003: 12. *Volumer og doser ved strålebehandling. Definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og rapportering*.

Ono, K., Endo, S., Tanaka, K., Hoshi, M. og Hirokawa, Y. (2010). *Dosimetric verification of the anisotropic analytical algorithm in lung equivalent heterogeneities with and without bone equivalent heterogeneities*. Medical Physics, vol. 37, nr. 8.

Otto, K. (2008). *Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc*. Medical Physics, vol. 35, 310-317

Ottosson, R. O., Karlsson, A. og Behrens, C. F. (2010). *Pareto front analysis of 6 and 15 MV dynamic IMRT for lung cancer using pencil beam, AAA and Monte Carlo*. Physics in Medicine and Biology, vol. 55, 4521-4533

Paesmans, M., Berghmans, T., Dusart, M., Garcia, C., Hossein-Foucher, C., Lafitte, J. J., Mascaux, C., Meert, A. P., Roelandts, M., Scherpereel, A., Munoz, V. T. og Sculier, J. P. (2010). *Primary Tumor Standardized Uptake Value Measured on Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Is of Prognostic Value for Survival in Non-small Cell Lung Cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the study of Lung Cancer Staging Project*. Journal of Thoracic Oncology, vol. 5, nr. 5, 612-619.

Palma, D. A., Verbakel, W. F., Otto, K. og Senan, S. (2010). *New developments in arc radiation therapy: A review*. Cancer treatment reviews, vol. 36, 393-399.

Phelps, M. E. (2006). *PET – Physics, Instrumentation and Scanners*. Springer Science + Business B. V.

Podgorsak, E. B. (2010). *Radiation Physics for Medical Physicists. Second edition.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Rana, S. B. (2013). *Volumetric intensity modulated arc therapy in lung cancer: Current literature review.* Clinical Cancer Investigation Journal, vol. 2, nr. 1

Rao, M., Yang, W., Chen, F., Sheng, K., Ye, H., Mehta, V., Shepard, D og Cao, D. (2010). *Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT: Plan quality, delivery efficiency and accuracy.* Medical Physics, vol. 37, 1350-1359.

Regulla, D. F. og Deffner, U. (1982). *Dosimetry by ESR Spectroscopy of Alanine.* Applied Radiation and Isotopes, vol. 33, 1101-1114.

Shahine, B. H., Al-Ghazi, M. S. A. L. og El-Khatib, E. (1999). *Experimental evaluation of interface doses in the presence of air cavities compared with treatment planning algorithms.* Medical Physics, vol. 26, 350-355.

Sievinen, J., Ulmer, W og Kaissl, W. (2005). *AAA Photon Dose CAlculation Model in EclipseTM.* Varian Medical Systems. Tilgjengelig fra
http://www.rtsalon.cn/upload/RTsalon_p_3218_2.pdf (hentet 07.11.2012).

Sleptchonok, O. F., Nagy, V. og Desrosiers, M. F. (2000). *Advancements in the accuracy of the alanine dosimetry system. Part 1. The effects of environmental humidity.* Radiation Physics and Chemistry, vol. 57, 115-133.

Smith, S. W. (1997). *The Scientist and Engineer's Guide to Digital Signal Processing.* California Technical Publishing, San Diego

Smith, N. B. og Webb, A. (2011). *Introduction to Medical Imaging.* Cambridge University Press, Cambridge

van Elmpt, W., De Ruysscher, D., van der Salm, A., Lakeman, A., van der Stoep, J., Emans, D., Damen, E., Öllers, M., Sonke, J. J. og Belderbos, J. (2012). *The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer*. Radiotherapy and Oncology, vol. 104, 67-71.

Van Esch, A., Tillikainen, L., Pyykkonen, J., Tenhunen, M., Helminen, H., Siljamäki, S., Alukuijala, J., Paiusco, M., Iori, M. og Huyskens, D. P. (2006). *Testing of the analytical anisotropic algorithm for photon dose calculation*. Medical Physics, vol. 33, nr. 11, 4130-4148

varian.mediaroom.com/image-gallery?mode=gallery&cat=2473 (hentet 14.11.2012).

Verbakel, W. F., van Reij, E., Ladenius-Lischer, I., Cuilpers, J. P., Slotman, B. J. og Senan, S (2012). *Clinical application of novel hybrid intensity-modulated radiotherapy technique for stage III lung cancer and dosimetric comparison with four other techniques*. International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics, vol. 83, 297-303.

Vestad, T. A., Malinen, E., Lund, A., Hole, E. O og Sagstuen, E. (2003). *EPR dosimetric properties of formmates*. Applied Radiation and Isotopes, vol. 59, 181-188.

Vestad, T. A., Malinen, E., Olsen, D. R., Hole, E. O., Sagstuen, E. (2004). *Electron paramagnetic resonance (EPR) dosimetry using lithium formate in radiotherapy: comparison with thermoluminescence (TL) dosimetry using lithium fluoride rods*. Physics in Medicine and Biology, vol. 49, 4701-4715.

Wang, L., Yorke, E., Desobry, G og Chui, C. S. (2002). *Dosimetric advantage of using 6 MV over 15 MV photons in conformal therapy of lung cancer: Monte Carlo studies in patient geometries*. Journal of Applied Clinical Medical Physics, vol. 3, nr. 1.

Werner, B. L., Das, I. J., Khan, F. M. og Meigooni, A. S. (1987). *Dose perturbations at interfaces in photon beams*. Medical Physics, vol. 14, 585-595.

Werner, B. L., Das, I. J. og Salk, E. N. (1990). *Dose perturbations at interfaces in photon beams: Secondary electron transport*. Medical Physics, vol. 17, 212-226.

Yu, C. X., Li, X. A., Ma, L., Chen, D., Naqvi, S., Shepard, D., Sarfaraz, M., Holmes, T. W., Suntharalingham, M. og Mansfield, C. M. (2002). *Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy*. International Journal of Oncology, Biology and Physics. 53. 453-463.

Zeller, J. L. (2007). *Lung Cancer*. The Journal of the American Medical Association, vol. 297, nr. 9.

www.en.wikipedia.org/wiki/File:D-glucose_wpmp.png (hentet 24.10.2012).

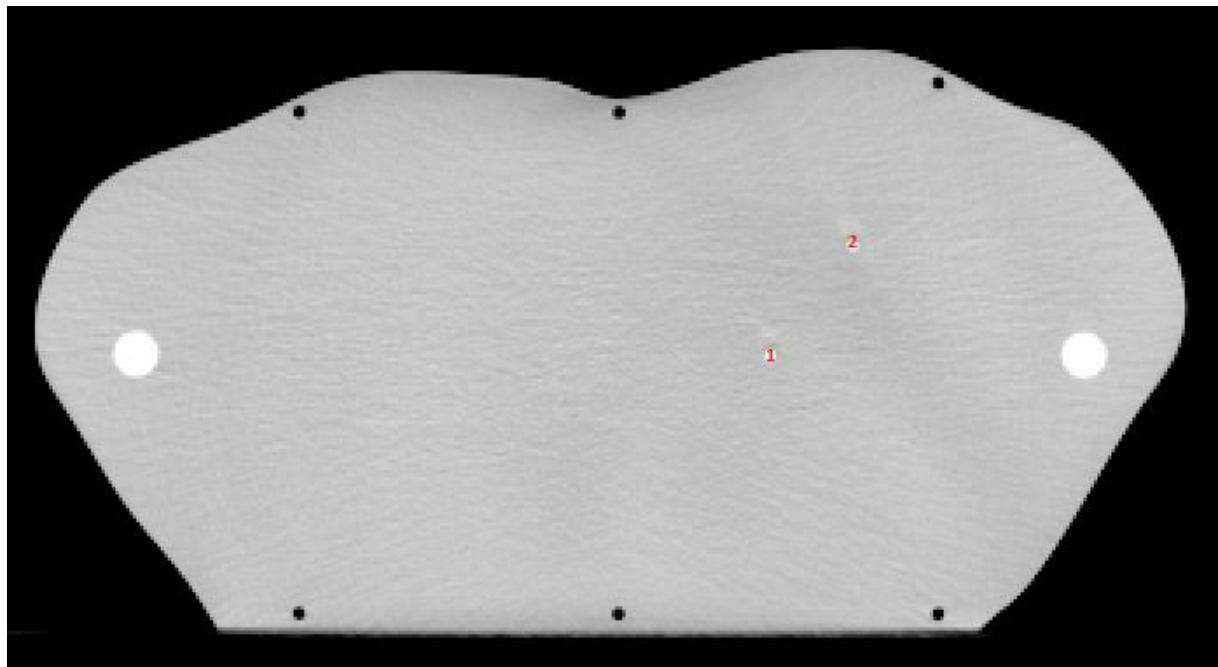
www.en.wikipedia.org/wiki/File:PET-schema.png (hentet 23.10.2012).

www.drflounder.com/archives/281 (hentet 14.11.2012)

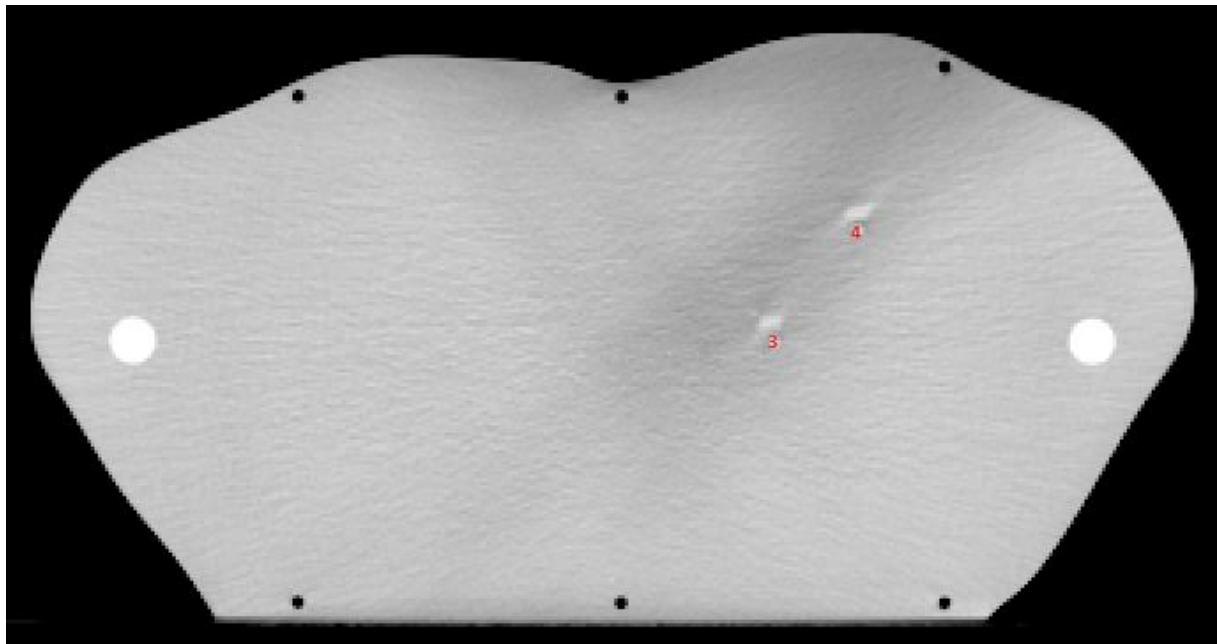
www.siemens.com/press/pool/de/pressebilder/2011/imaging_therapy/300dpi/him20111_1002-03_300dpi.jpg (hentet 19.10.2012).

Vedlegg A: Dosimeterposisjoner i lungefantomet

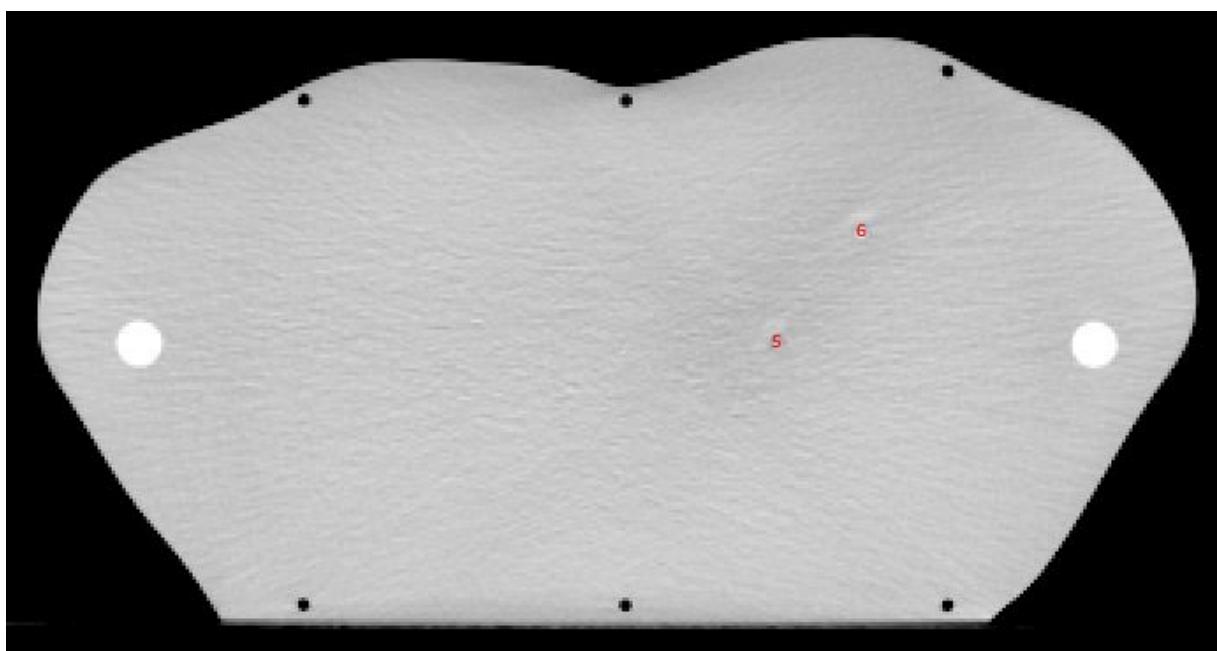
Figur A.1-19 viser CT-bilder av lungefantomet med nummererte dosimeterposisjoner. Bildene vises fra øverst til nederst i fantomet i longitudinal retning (snitt 1-19).



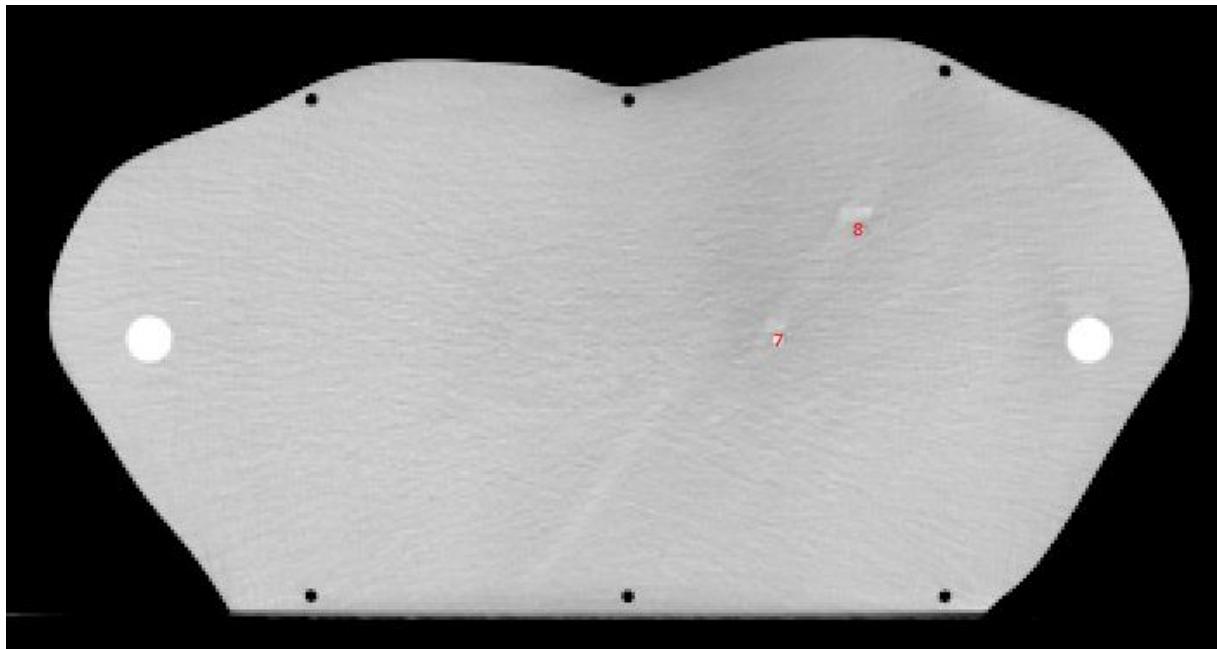
Figur A.1: Dosimeterposisjoner CT-snitt 1 i lungefantomet.



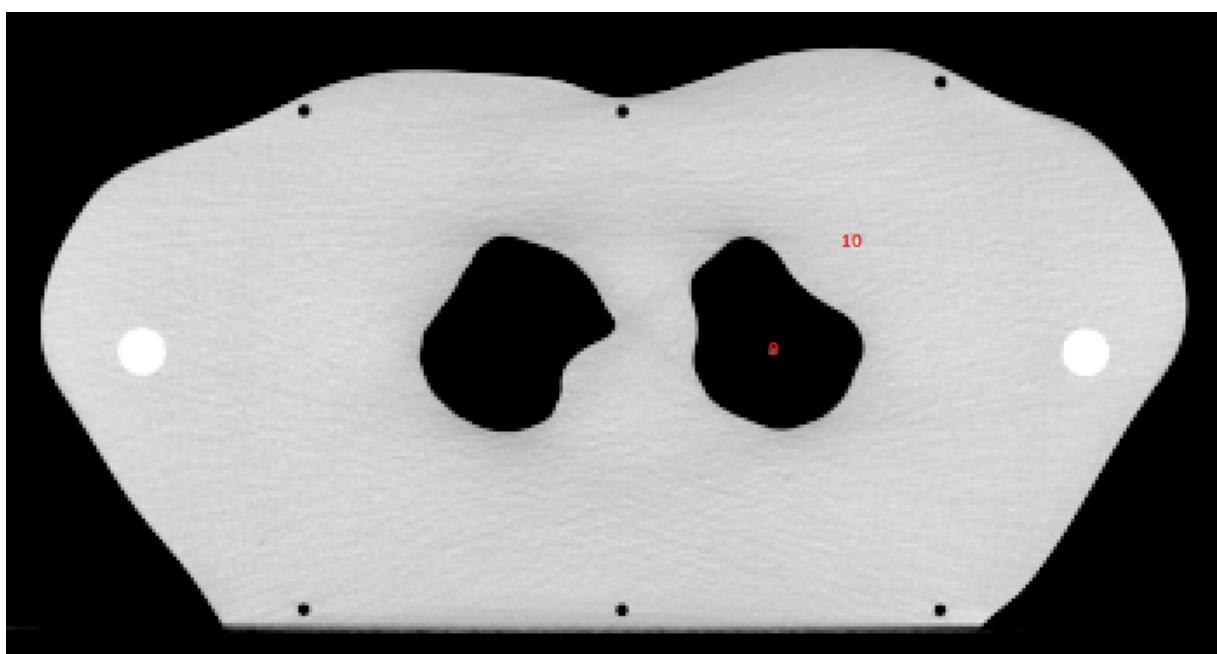
Figur A.2: Dosimeterposisjoner CT-snitt 2 i lungefantomet.



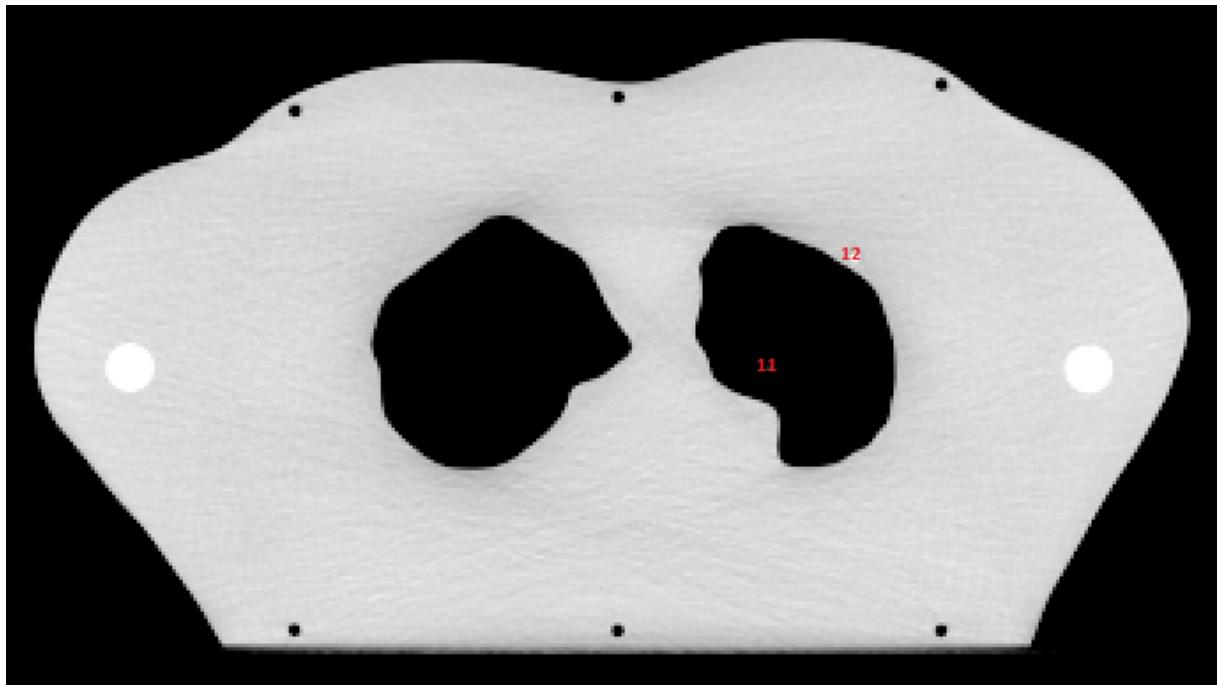
Figur A.3: Dosimeterposisjoner CT-snitt 3 i lungefantomet.



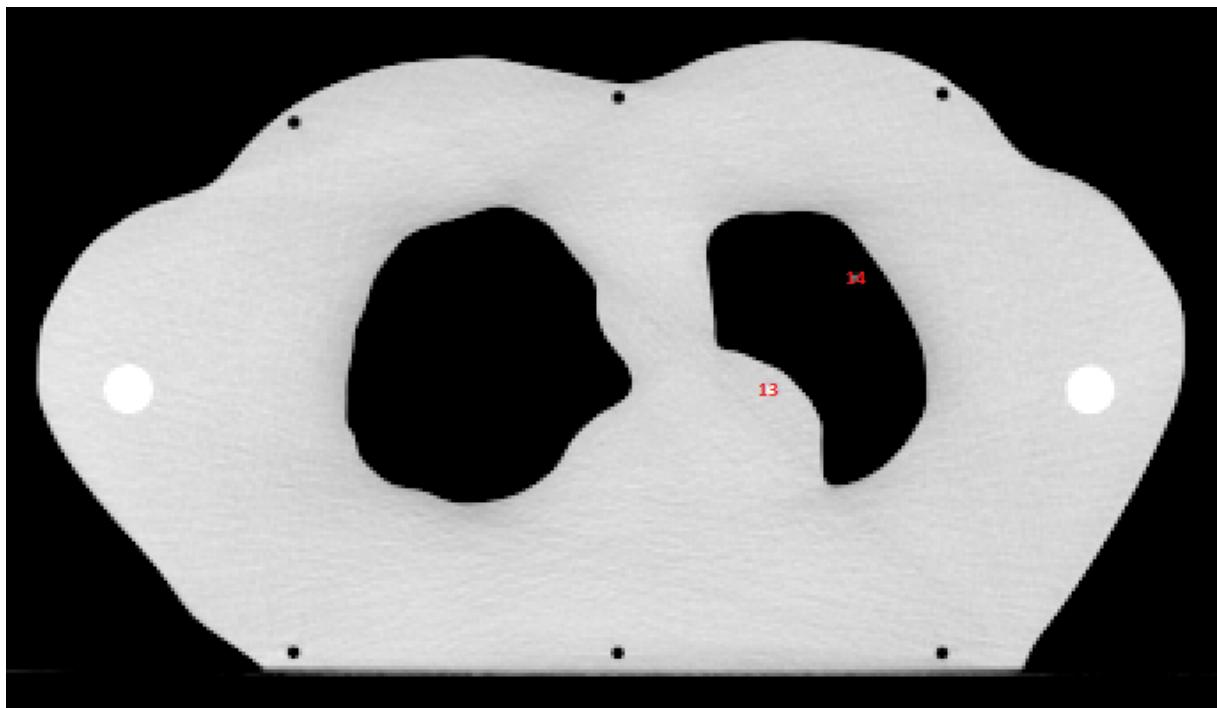
Figur A.4: Dosimeterposisjoner CT-snitt 4 i lungefantomet.



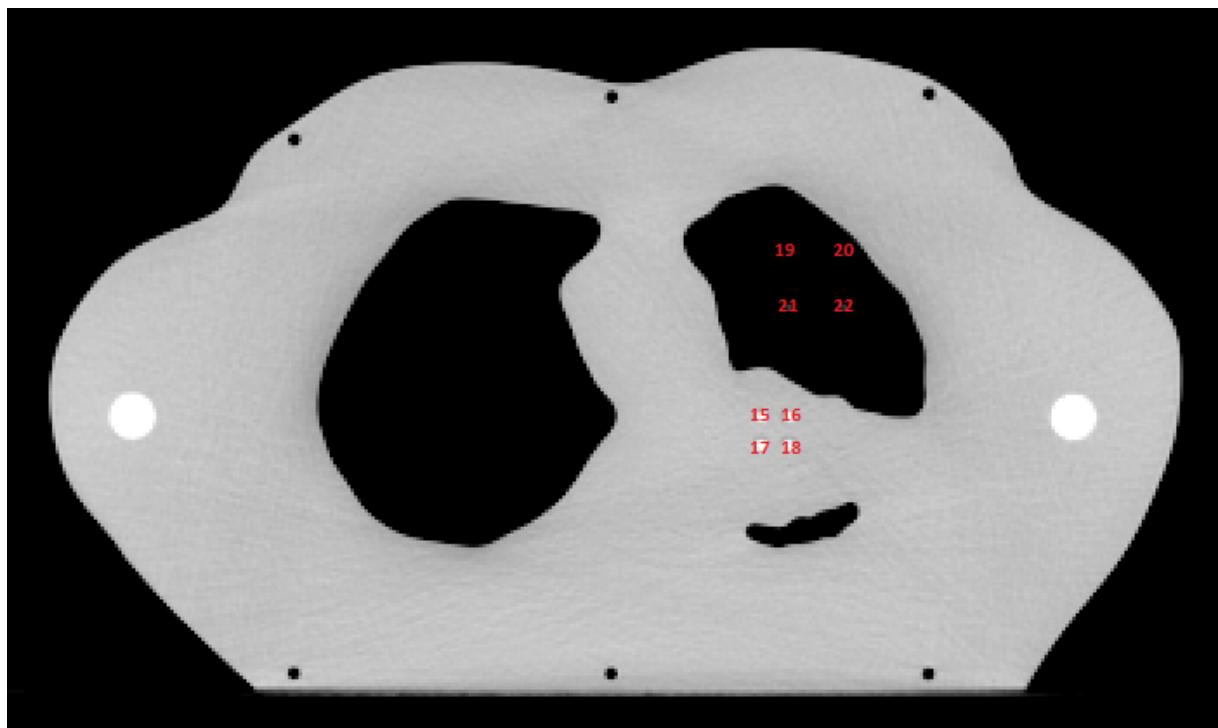
Figur A.5: Dosimeterposisjoner CT-snitt 5 i lungefantomet.



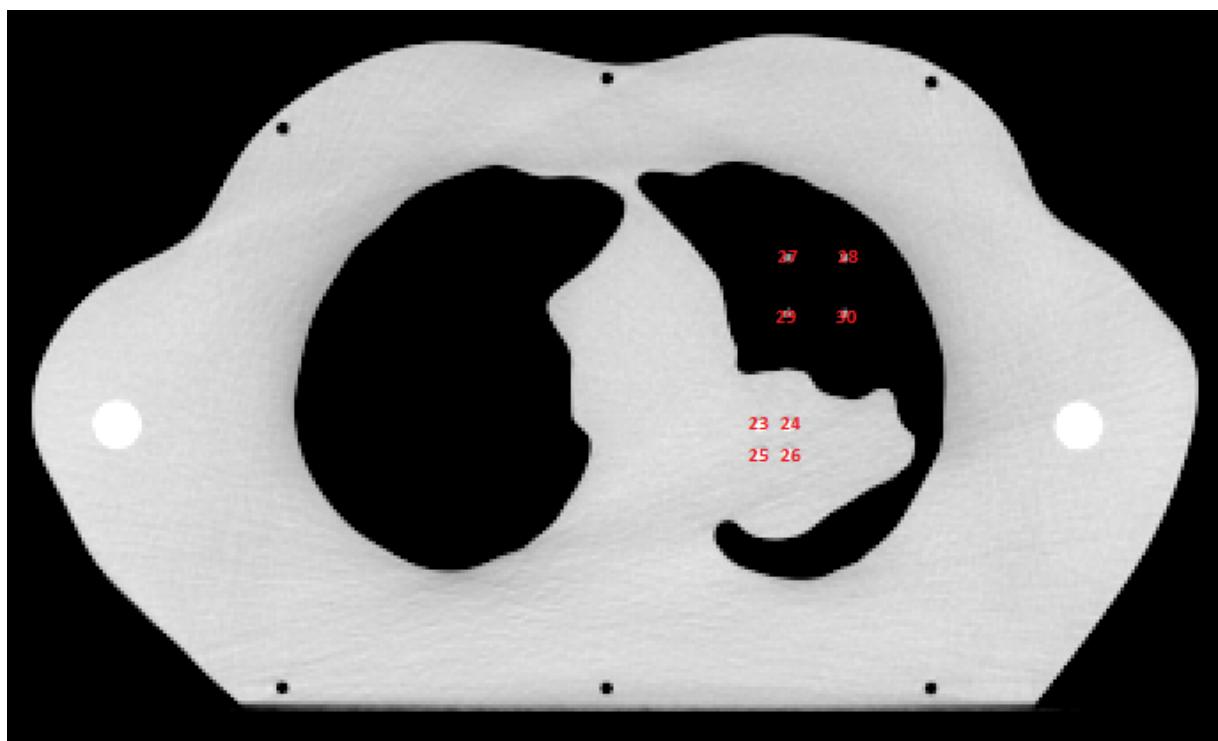
Figur A.6: Dosimeterposisjoner CT-snitt 6 i lungefantomet.



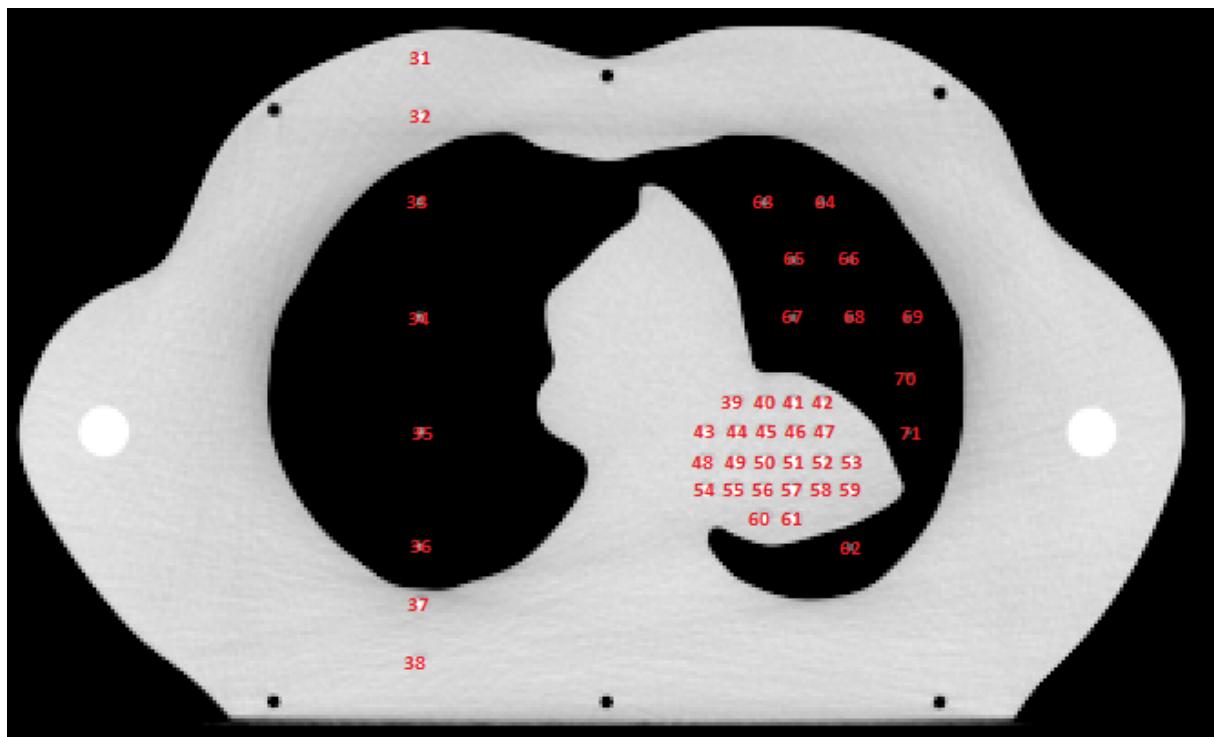
Figur A.7: Dosimeterposisjoner CT-snitt 7 i lungefantomet.



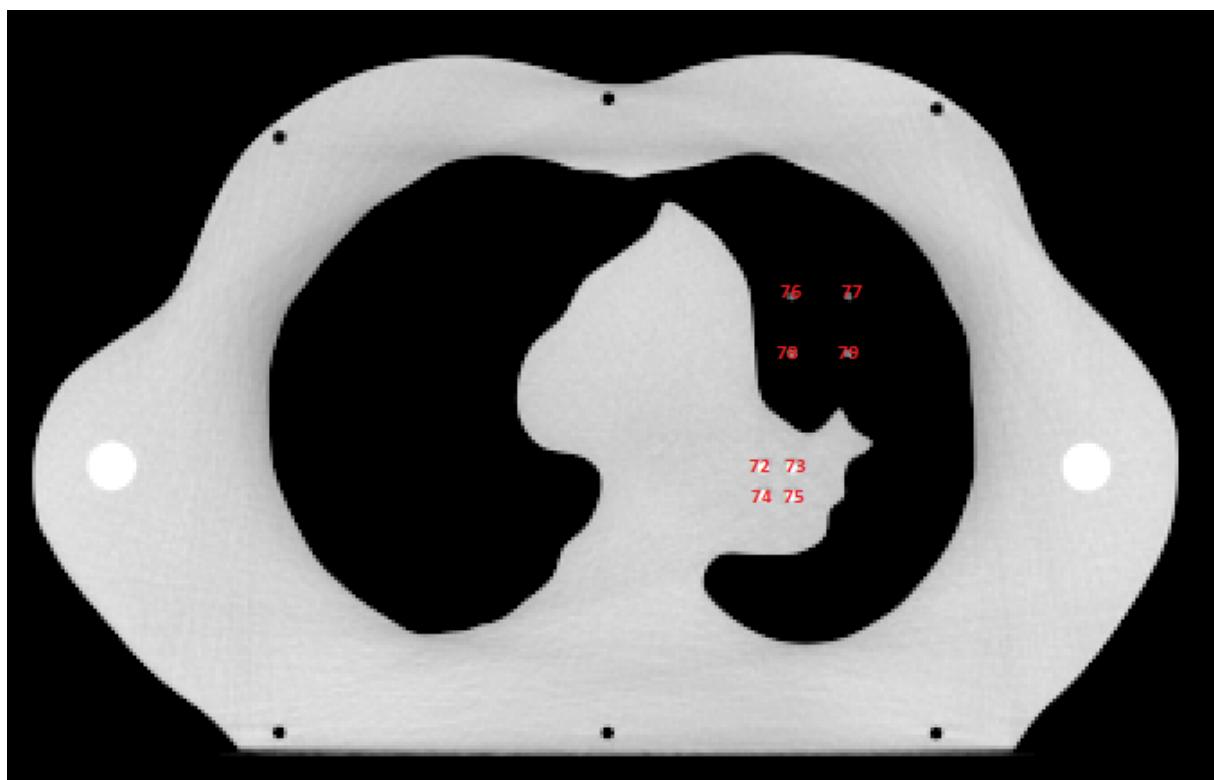
Figur A.8: Dosimeterposisjoner CT-snitt 8 i lungefantomet.



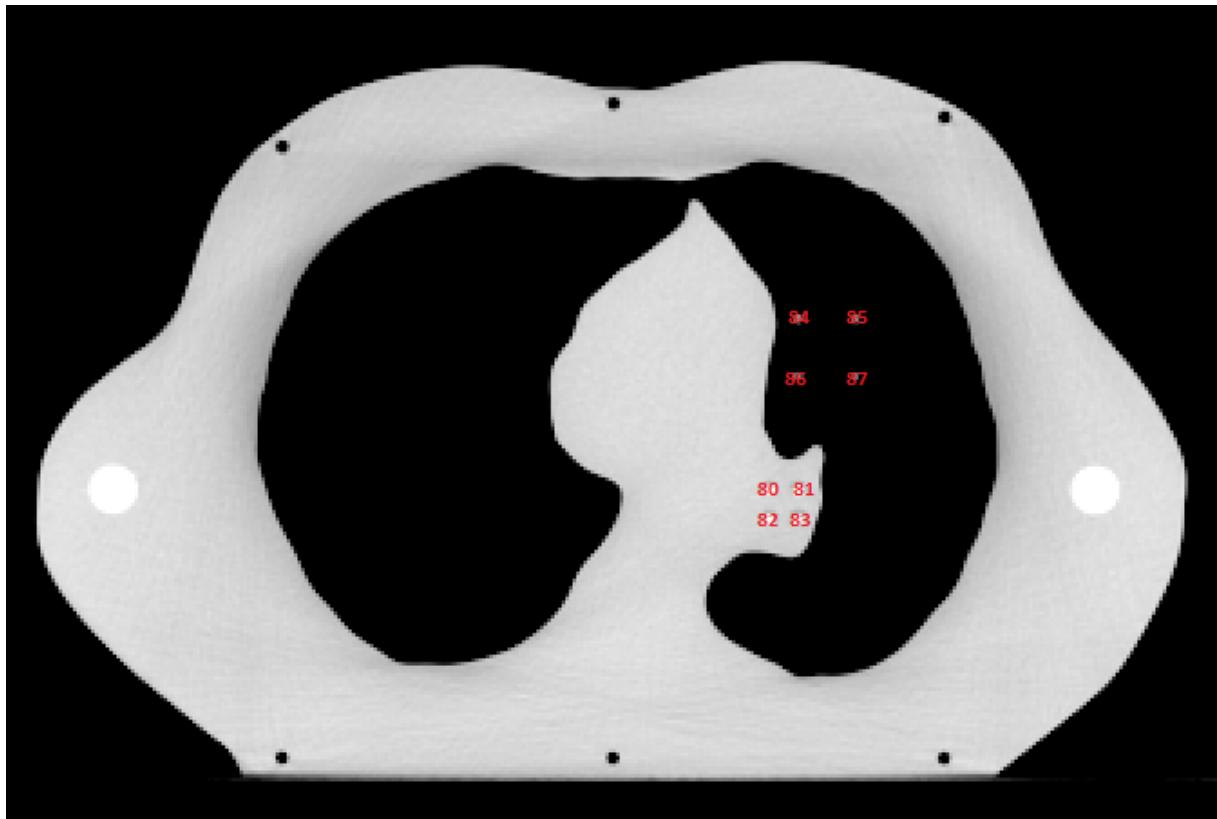
Figur A.9: Dosimeterposisjoner CT-snitt 9 i lungefantomet.



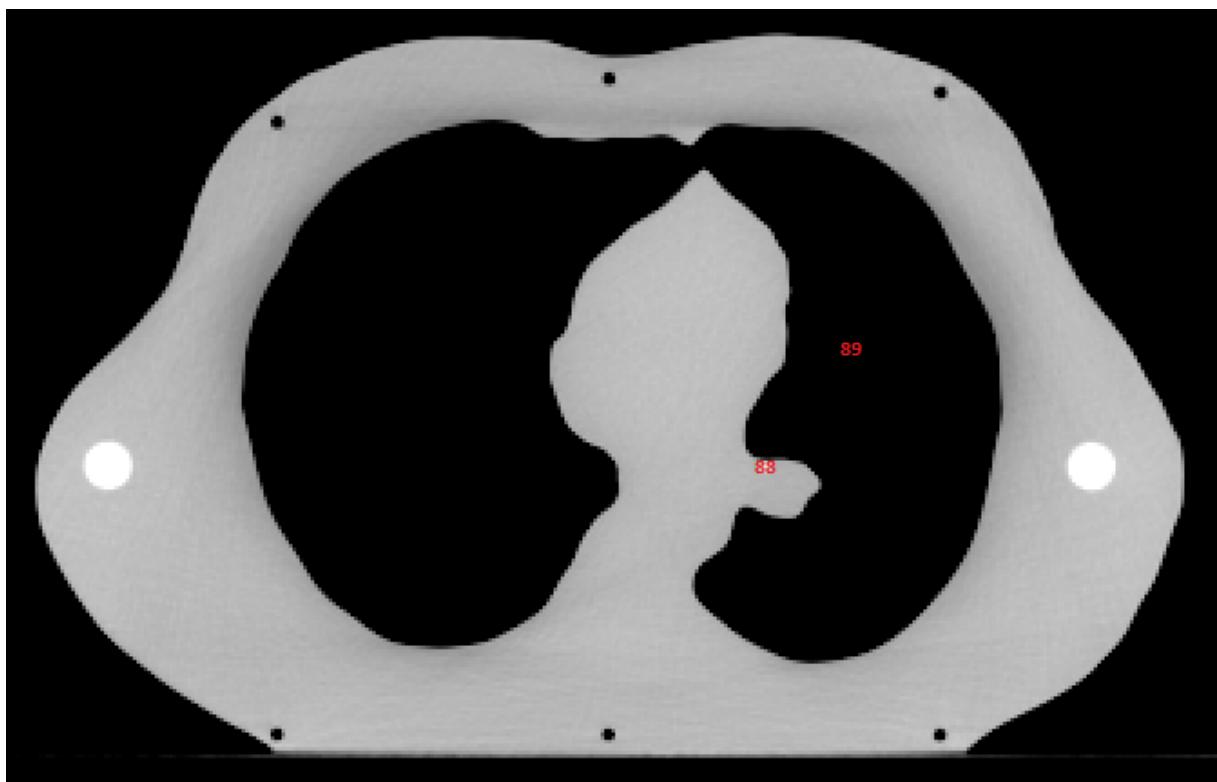
Figur A.10: Dosimeterposisjoner CT-snitt 10 i lungefantomet.



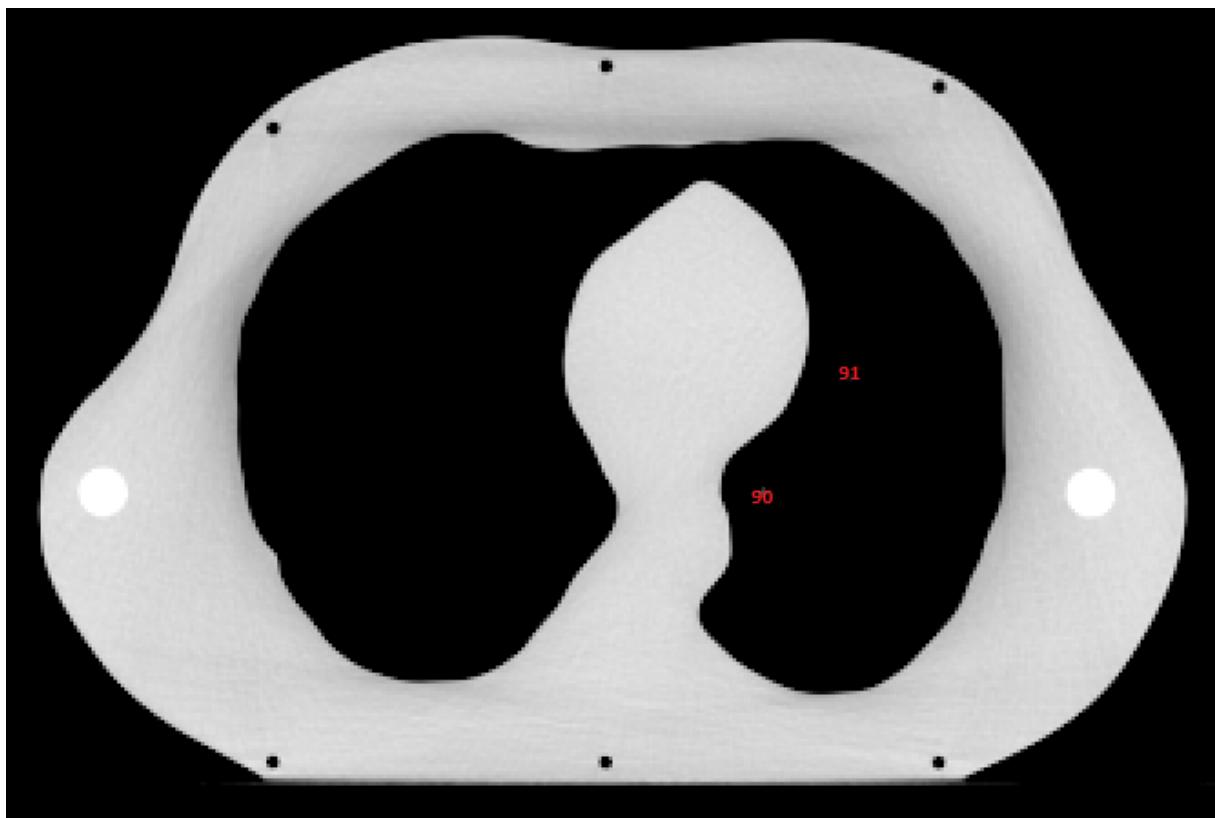
Figur A.11: Dosimeterposisjoner CT-snitt 11 i lungefantomet.



Figur A.12: Dosimeterposisjoner CT-snitt 12 i lungefantomet.



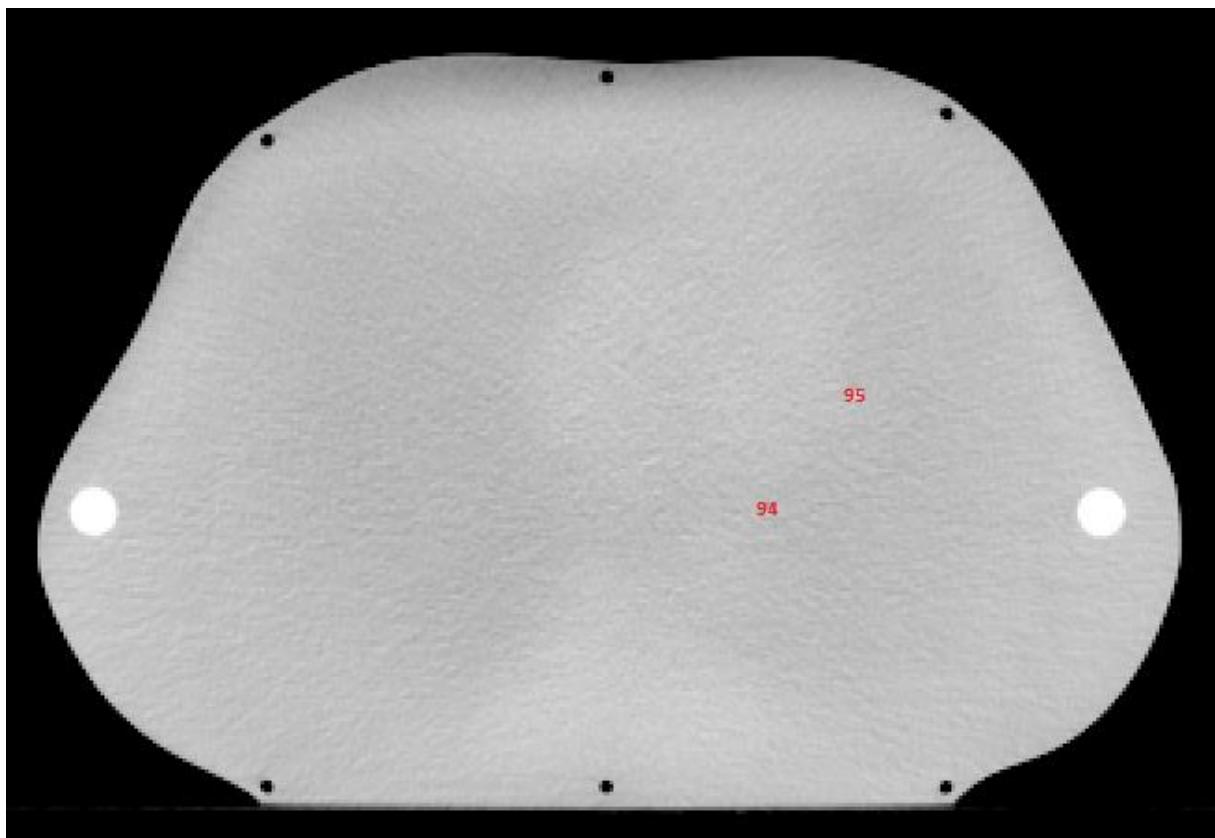
Figur A.13: Dosimeterposisjoner CT-snitt 13 i lungefantomet



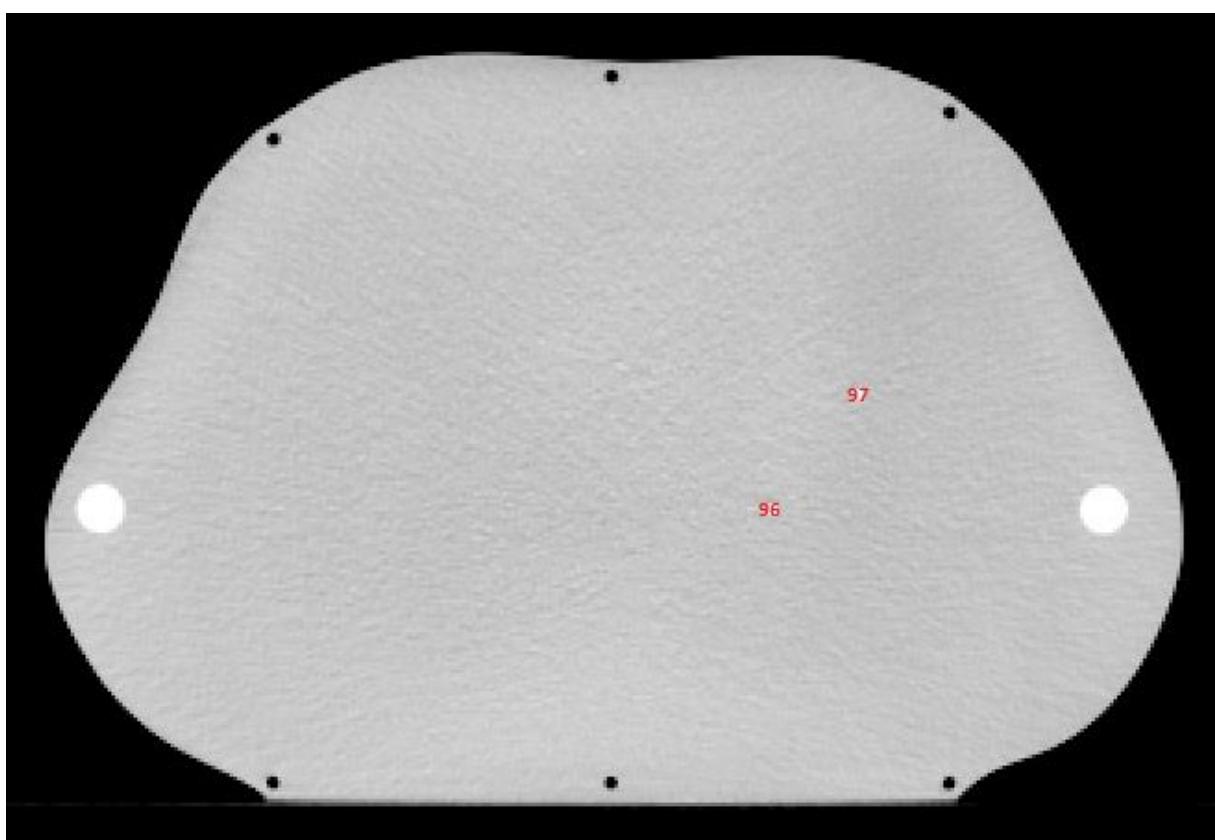
Figur A.14: Dosimeterposisjoner CT-snitt 14 i lungefantomet.



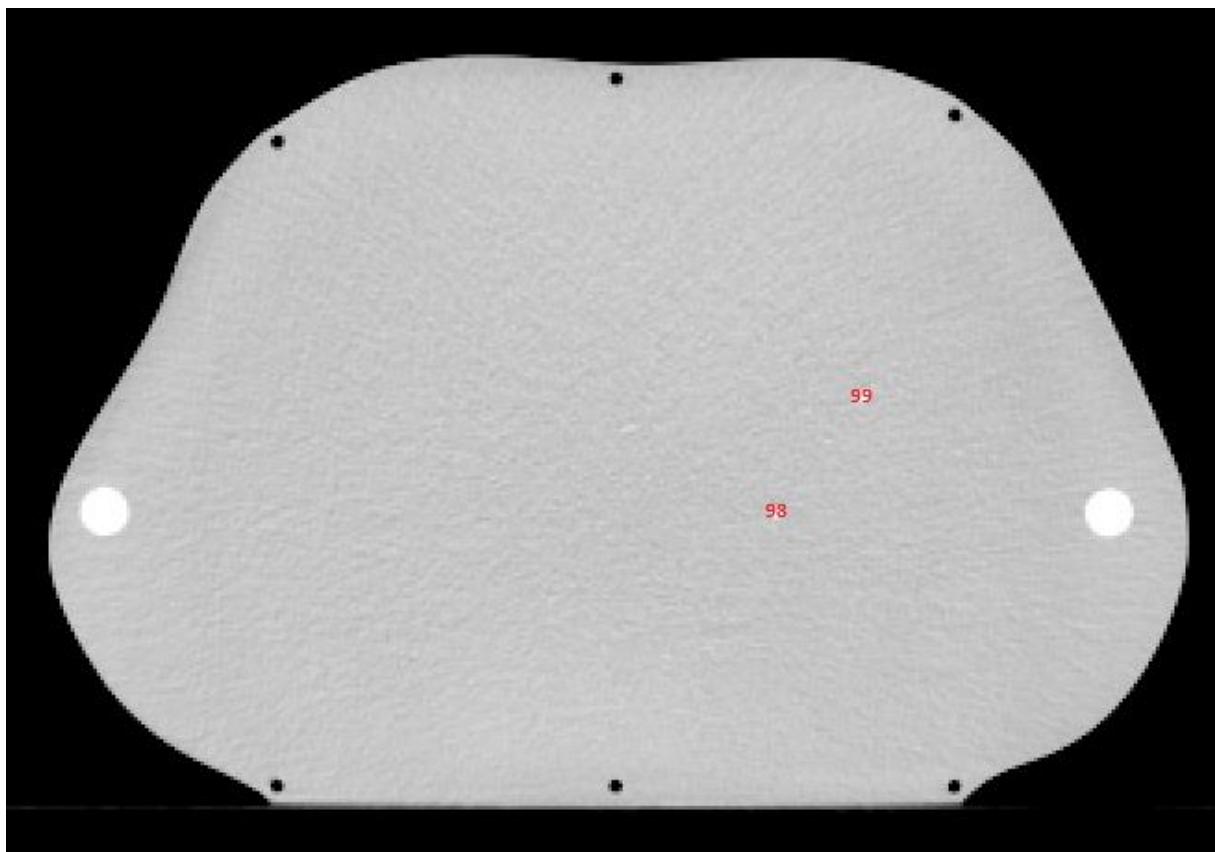
Figur A.15: Dosimeterposisjoner CT-snitt 15 i lungefantomet.



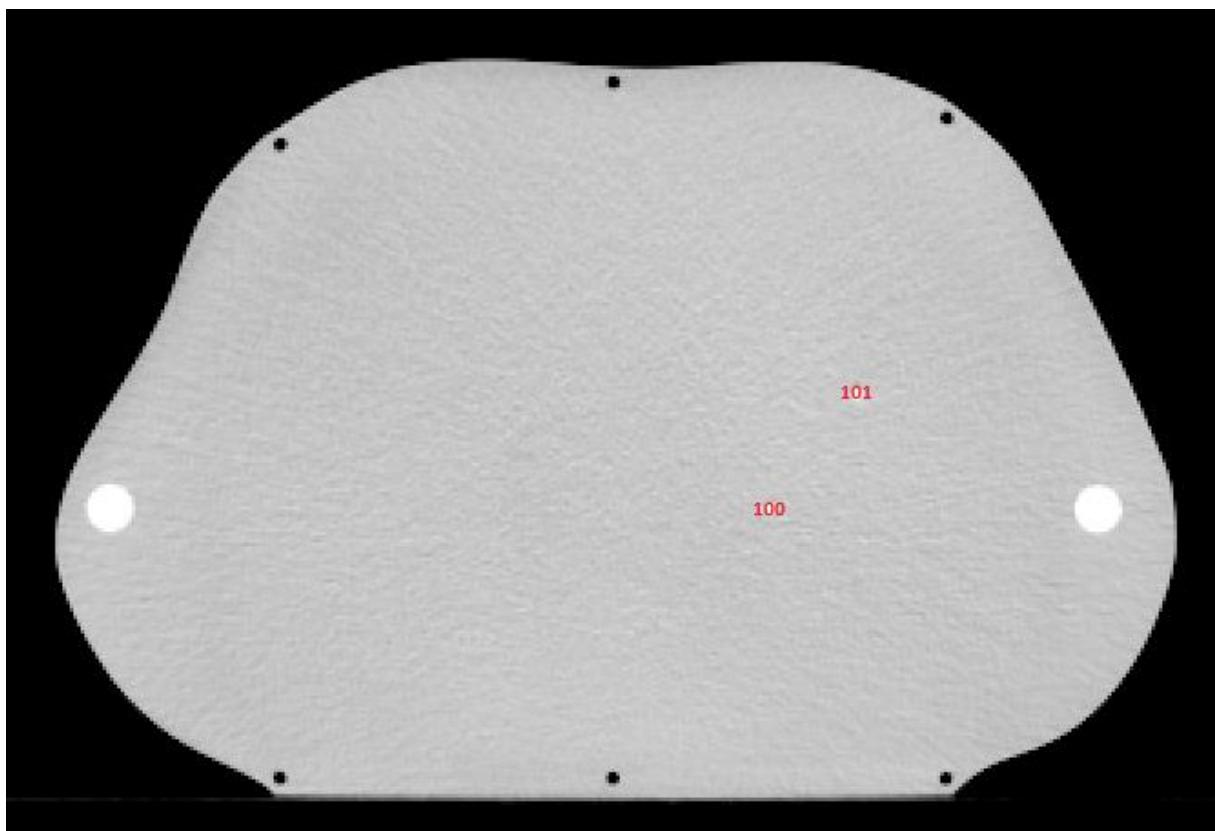
Figur A.16: Dosimeterposisjoner CT-snitt 16 i lungefantomet.



Figur A.17: Dosimeterposisjoner CT-snitt 17 i lungefantomet.



Figur A.18: Dosimeterposisjoner CT-snitt 18 i lungefantomet.



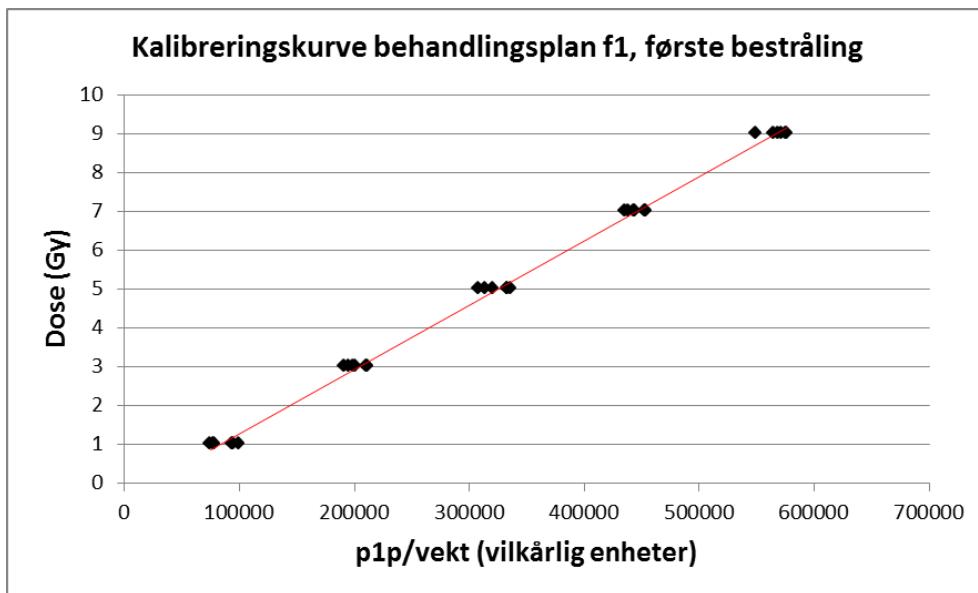
Figur A.19: Dosimeterposisjoner CT-snitt 19 i lungefantomet.

Vedlegg B: Kalibreringskurver og regresjonsstatistikk

Behandlingsplan f1: 6 MV, eskalert dose

1. bestråling

Figur B.1 og B.2 viser kalibreringskurve og regresjonsstatistikk for første bestråling av behandlingsplan f1.

**Figur B.1:** Kalibreringskurve for første bestråling av behandlingsplan f1.

Regresjonsstatistikk							
Multipel R	0,99856997						
R-kvadrat	0,99714199						
Justert R-kva	0,99703991						
Standardfeil	0,156516						
Observasjon	30						

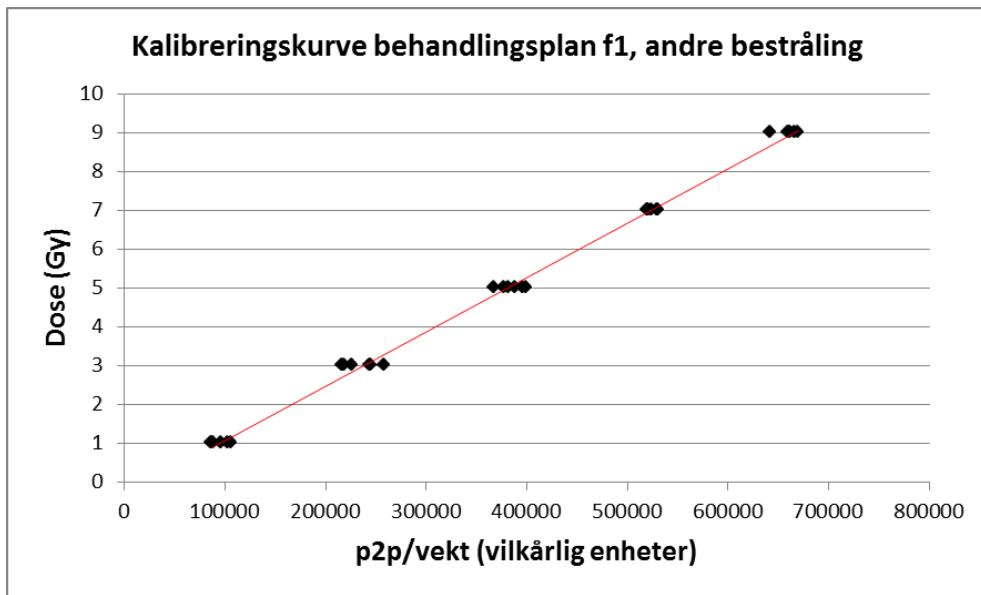
Variansanalyse							
	fg	SK	GK	F	Signifikans-F		
Regresjon	1	239,314077	239,314077	9769,01515	3,6305E-37		
Residualer	28	0,6859232	0,02449726				
Totalt	29	240					

Koeffisienter	Standardfeil	t-Stat	P-verdi	Vederste 95%	Øverste 95%	Nedre 95%	Øverste 95%
Skjæringspu	-0,37795181	0,06145801	-6,14812906	1,2296E-06	-0,50374284	-0,25196077	-0,50374284
X-variabel 1	1,6535E-05	1,6729E-07	98,8383284	3,6305E-37	1,6192E-05	1,6878E-05	1,6192E-05

Figur B.2: Regresjonsstatistikk for første bestråling av behandlingsplan f1.

2. bestråling

Figur B.3 og B.4 viser kalibreringskurve og regresjonsstatistikk for andre bestråling av behandlingsplan f1.



Figur B.3: Kalibreringskurve for andre bestråling av behandlingsplan f1.

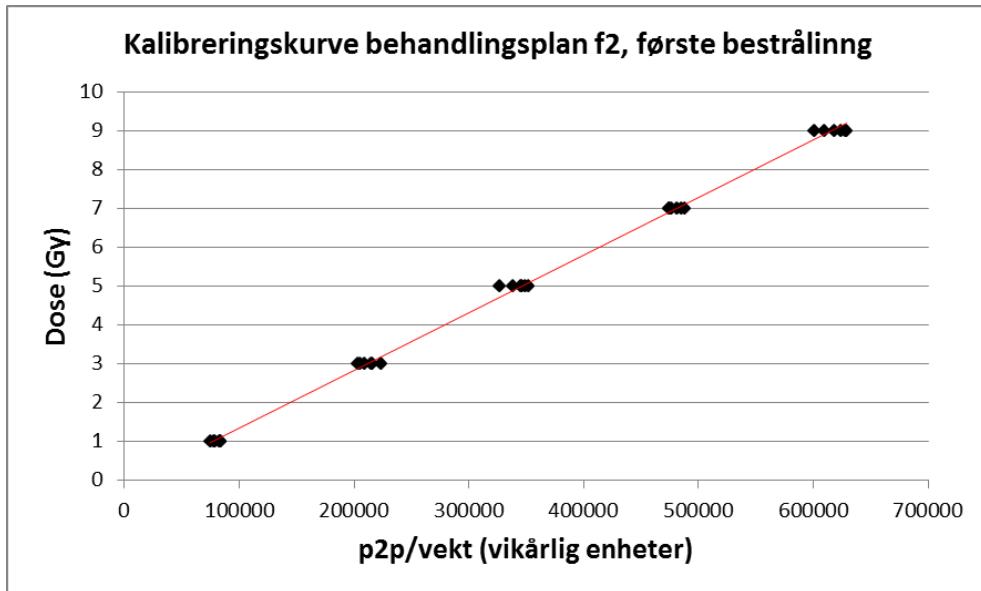
Regresjonsstatistikk						
Multipel R	0,99855294					
R-kvadrat	0,99710798					
Justert R-kva	0,99700469					
Standardfeil	0,15744454					
Observasjon	30					
Variansanalyse						
fg	SK	GK	F	Signifikans-F		
Regresjon	1	239,305914	239,305914	9653,79799	4,2845E-37	
Residualer	28	0,69408595	0,02478878			
Totalt	29	240				
Koeffisienter	Standardfeil	t-Stat	P-verdi	Vederste 95% Øverste 95%	Nedre 95% Øverste 95%	
Skjæringspu	-0,34055283	0,06148761	-5,53856011	6,3787E-06	-0,46650449	-0,21460117
X-variabel 1	1,4043E-05	1,4293E-07	98,2537429	4,2845E-37	1,375E-05	1,4336E-05
						1,4336E-05

Figur B.4: Regresjonsstatistikk for andre bestråling av behandlingsplan f1.

Behandlingsplan f2: 6 MV, homogen dose

1. bestråling

Figur B.5 og B.6 viser kalibreringskurve og regresjonsstatistikk for første bestråling av behandlingsplan f2.



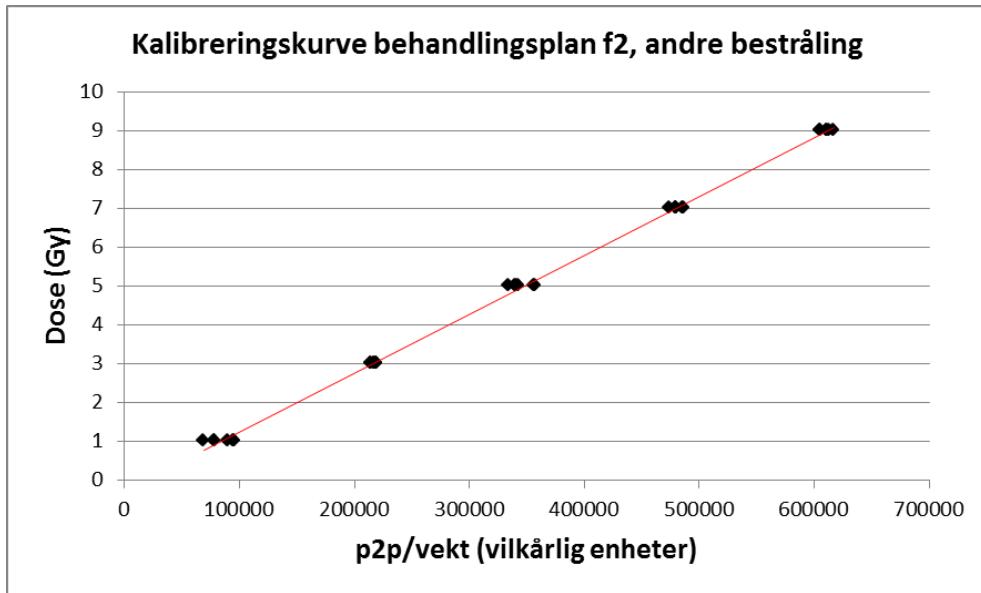
Figur B.5: Kalibreringskurve for første bestråling av behandlingsplan f2.

Regresjonsstatistikk						
Multipel R	0,99921461					
R-kvadrat	0,99842984					
Justert R-kva	0,99837376					
Standardfeil	0,116011					
Observasjon	30					
Variansanalyse						
	fg	SK	GK	F	Signifikans-F	
Regresjon	1	239,623161	239,623161	17804,5284	8,2801E-41	
Residualer	28	0,37683944	0,01345855			
Totalt	29	240				
Koeffisienter	Standardfeil	t-Stat	P-verdi	Vederste 95%	Øverste 95%	Nedre 95,0% Øverste 95,0%
Skjæringspu	-0,1490333	0,04401941	-3,38562695	0,00211961	-0,23920296	-0,05886363
X-variabel 1	1,4853E-05	1,1131E-07	133,43361	8,2801E-41	1,4625E-05	1,5081E-05

Figur B.6: Regresjonsstatistikk for første bestråling av behandlingsplan f2.

2. bestråling

Figur B.7 og B.8 viser kalibreringskurve og regresjonsstatistikk for andre bestråling av behandlingsplan f2.



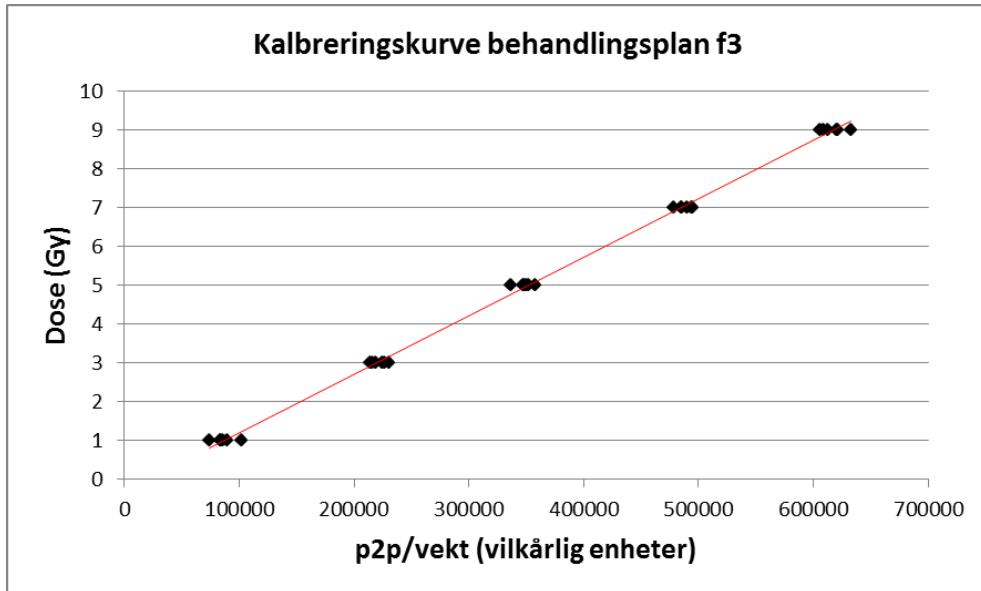
Figur B.7: Kalibreringskurve for andre bestråling av behandlingsplan f2.

Regresjonsstatistikk						
Multipel R	0,99936625					
R-kvadrat	0,99873291					
Justert R-kva	0,99868766					
Standardfeil	0,10421506					
Observasjon	30					
Variansanalyse						
fg	SK	GK	F	Signifikans-F		
Regresjon	1	239,695898	239,695898	22069,8646	4,112E-42	
Residualer	28	0,30410178	0,01086078			
Totalt	29	240				
Koeffisienter	Standardfeil	t-Stat	P-verdi	Vederste 95%	Øverste 95%	Nedre 95%
Skjæringspu	-0,28393416	0,0403373	-7,03899808	1,1754E-07	-0,36656137	-0,20130695
X-variabel 1	1,5179E-05	1,0218E-07	148,559297	4,112E-42	1,497E-05	1,5389E-05
						Øverste 95%

Figur B.8: Regresjonsstatistikk for andre bestråling av behandlingsplan f2.

Behandlingsplan f3: 15 MV, eskalert dose

Figur B.9 og B.10 viser kalibreringskurve og regresjonsstatistikk for behandlingsplan f3.



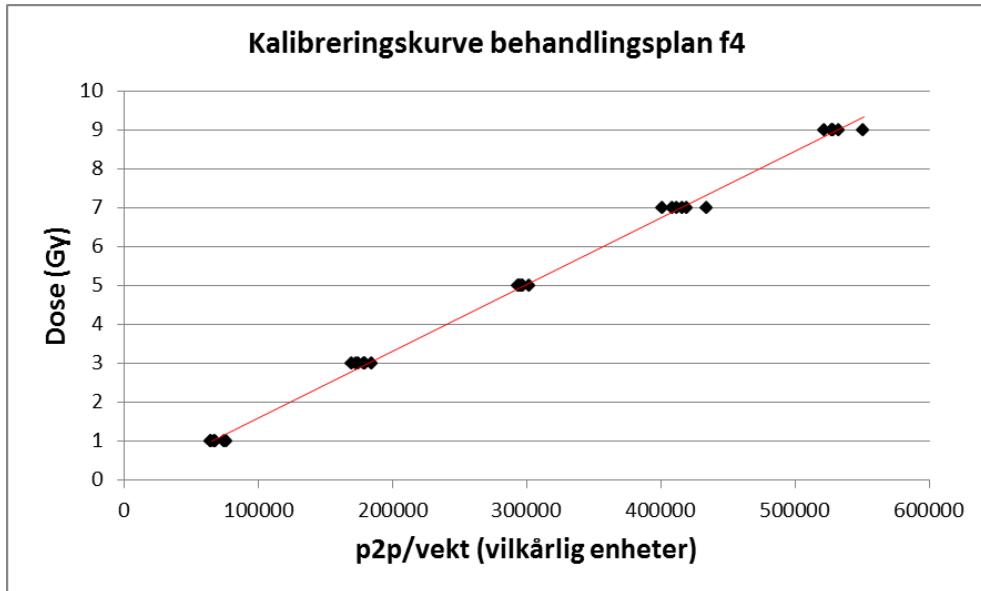
Figur B.9: Kalibreringskurve for behandlingsplan f3.

Regresjonsstatistikk							
Multippell R	0,99920435						
R-kvadrat	0,99840933						
Justert R-kva	0,99835252						
Standardfeil	0,11676612						
Observasjon	30						
Variansanalyse							
	fg	SK	GK	F	Signifikans-F		
Regresjon	1	239,618239	239,618239	17574,6284	9,9297E-41		
Residualer	28	0,38176117	0,01363433				
Totalt	29	240					
Koeffisienter	Standardfeil	t-Stat	P-verdi	Vederste 95%	Øverste 95%	Nedre 95,0%	Øverste 95,0%
Skjæringspu	-0,30027583	0,04530972	-6,62718345	3,4445E-07	-0,39308859	-0,20746307	-0,39308859
X-variabel 1	1,5045E-05	1,1349E-07	132,569334	9,9297E-41	1,4812E-05	1,5277E-05	1,4812E-05

Figur B.10: Regresjonsstatistikk for behandlingsplan f3.

Behandlingsplan f4: 15 MV, homogen dose

Figur B.11 og B.12 viser kalibreringskurve og regresjonsstatistikk for behandlingsplan f4.



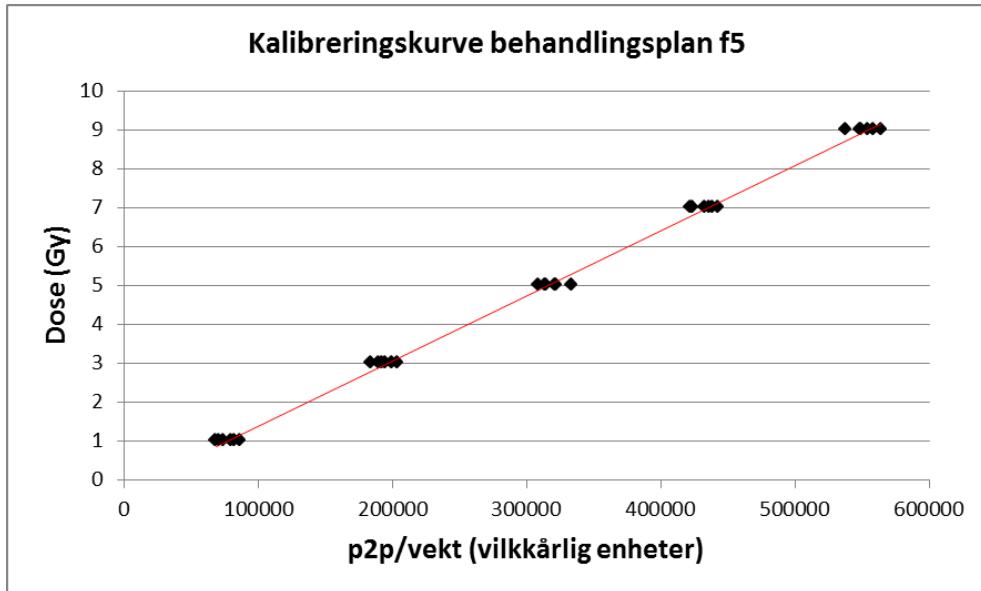
Figur B.11: Kalibreringskurve for behandlingsplan f4.

Regresjonsstatistikk							
Multipel R	0,99895086						
R-kvadrat	0,99790282						
Justert R-kva	0,99782792						
Standardfeil	0,13407399						
Observasjon	30						
Variansanalyse							
	fg	SK	GK	F	Signifikans-F		
Regresjon	1	239,496677	239,496677	13323,2575	4,7622E-39		
Residualer	28	0,50332338	0,01797583				
Totalt	29	240					
Koeffisienter	Standardfeil	t-Stat	P-verdi	Vederste 95%	Øverste 95%	Nedre 95,0%	Øverste 95,0%
Skjæringspu	-0,11800164	0,05064806	-2,32983541	0,02724957	-0,22174948	-0,0142538	-0,22174948
X-variabel 1	1,7155E-05	1,4862E-07	115,426416	4,7622E-39	1,685E-05	1,7459E-05	1,7459E-05

Figur B.12: Regresjonsstatistikk for behandlingsplan f4.

Behandlingsplan f5: 6 MV, eskalert dose, VMAT

Figur B.13 og B.14 viser kalibreringskurve og regresjonsstatistikk for behandlingsplan f5.



Figur B.13: Kalibreringskurve for behandlingsplan f5.

Regresjonsstatistikk							
Multippell R	0,99898446						
R-kvadrat	0,99796996						
Justert R-kva	0,99789746						
Standardfeil	0,13191044						
Observasjon	30						
Variansanalyse							
	fg	SK	GK	F	Signifikans-F		
Regresjon	1	239,51279	239,51279	13764,814	3,0197E-39		
Residualer	28	0,48721022	0,01740037				
Totalt	29	240					
Koeffisienter	Standardfeil	t-Stat	P-verdi	Vederste 95%	Øverste 95%	Nedre 95,0%	Øverste 95,0%
Skjæringspu	-0,28658631	0,05109213	-5,60920616	5,2644E-06	-0,3912438	-0,18192882	-0,3912438
X-variabel 1	1,6772E-05	1,4295E-07	117,323544	3,0197E-39	1,6479E-05	1,7065E-05	1,7065E-05

Figur B.14: Regresjonsstatistikk for behandlingsplan f5.

Vedlegg C: Verdier brukt til utregning av konfidensintervallene for de målte doseverdiene

Tabell C.1 viser alle verdier brukt til utregning av konfidensintervallene for de målte doseverdiene for de forskjellige bestrålingene av de ulike behandlingsplanene.

Tabell E.1: Alle verdier brukt til utregning av konfidensintervallene for de målte doseverdiene for de forskjellige bestrålingene av de ulike behandlingsplanene. $t_{n-2,P}$ er Student koeffisienten for valgt sannsynlighet P (95 %), s_{fit} er standardfeilen for den lineære tilpasningskurven, b er stigningstallet for kurven, m er antall gjentatte målinger for hvert dosimeter, n er antall kalibreringspunkter brukt for kalibreringskurven og X_{mean} er gjennomsnittsverdien av alle kalibreringspunktene.

	f1, 1. bestråling	f1, 2. bestråling	f2, 1. bestråling	f2, 2. bestråling	f3	f4	f5
$t_{n-2,P}$	2,05	2,05	2,05	2,05	2,05	2,05	2,05
s_{fit}	9452,2	11195,2	7804,6	6861,2	7755,0	7807,4	7857,0
b	60305,1	71002,7	67222,0	65795,3	66361,8	58171,3	59502,6
m	1	1	1	1	1	1	1
n	30	30	30	30	30	30	30
X_{mean}	5	5	5	5	5	5	5

Vedlegg D: Verdier for målte og planlagte doser, konfidensintervall og peak-to-peak-verdier

Behandlingsplan f1: 6 MV, eskalert dose

#	1. bestråling								2. bestråling	
	Avlest dose	95 % konf.	p2p/vekt	Målt dose	95 % konf.	p2p/vekt	Målt dose	95 % konf.		
	(Gy)	intervall	(g ⁻¹)	(Gy)	intervall	(g ⁻¹)	(Gy)	intervall		
BTV										
15	7,92899167	0,14237826	483204,334	7,62790214	0,33114742	560309,598	7,54371665	0,33280034		
16	7,54366667	0,39123225	481360,124	7,59734413	0,33104369	542526,965	7,29346962	0,33200785		
17	7,95421667	0,06896233	493643,411	7,80087447	0,3317568	583338,462	7,86779155	0,33394516		
18	7,82956667	0,25677808	485625,966	7,66802784	0,33128542	561795,666	7,56462942	0,33287019		
25	7,789475	0,02512689	485363,215	7,66367414	0,33127035	555749,614	7,47954604	0,33258949		
26	7,70926667	0,02313118	495448,916	7,83079115	0,33186602	573570,325	7,73032893	0,3334433		
46	7,63764167	0,19484678	479675,926	7,56943749	0,33094999	550930,233	7,41172505	0,33237236		
47	7,644125	0,19546645	465326,087	7,33166501	0,33019171	551684,699	7,42234231	0,33240596		
50	7,79369167	0,10070593	500972,222	7,92231065	0,33220711	587345,679	7,92418333	0,33415794		
51	7,87413333	0,08492634	499629,63	7,9000643	0,33212323	591574,074	7,98368764	0,3343868		
52	7,8093	0,17492738	494567,901	7,816193	0,33181259	606791,277	8,19783252	0,3352472		
55	7,45815833	0,2266116	485685,67	7,66901713	0,33128885	557438,272	7,50330977	0,33266696		
56	7,64564167	0,09205089	484984,568	7,65740007	0,33124867	590155,28	7,96372158	0,33430951		
57	7,54115	0,15968176	485769,829	7,67041161	0,33129368	557608,025	7,50569863	0,33267479		
58	7,31724167	0,29595804	482534,776	7,61680776	0,33110962	562515,432	7,57475838	0,33290422		

PTV (ekskludert BTV)								
13	6,30664167	0,20168143	413338,485	6,47024624	0,32805132	476646,154	6,36635846	0,32977629
23	7,44535833	0,22516845	469206,843	7,39596796	0,33038969	519367,284	6,9675538	0,33109632
24	7,577625	0,14026889	480046,584	7,57557918	0,33097052	542272,025	7,28988197	0,33199707
39	6,46401667	0,08645677	415540,123	6,50672671	0,32812252	474336,42	6,33385461	0,32971837
40	6,50854167	0,11161131	404665,63	6,32653966	0,32778768	483009,259	6,4559036	0,32994302
41	6,73845	0,144111024	428374,613	6,71939031	0,32857196	504160,247	6,75355197	0,3305725
42	6,54868333	0,24697052	418524,845	6,55618264	0,3282218	505046,296	6,76602095	0,33060139
43	6,314325	0,12405635	409365,325	6,40441218	0,32792721	477635,24	6,38027742	0,32980152
44	6,63984167	0,08347618	412053,973	6,44896226	0,32801058	479628,483	6,40832744	0,32985313
45	7,14415833	0,25896167	437689,922	6,87374216	0,32893483	531350,932	7,13619431	0,33155088
48	6,29648333	0,17077302	427694,704	6,70812442	0,32854668	490000	6,55428116	0,33013829
49	7,24560833	0,27272956	452480,74	7,11882151	0,32957406	542874,807	7,29836465	0,33202258
53	6,72149167	0,36959266	447341,577	7,03366713	0,3293432	528713,178	7,09907439	0,33144768
54	6,49303333	0,18077495	414800	6,49446309	0,32809839	470928,793	6,2859006	0,32963544

Vedlegg D

59	6,5353	0,26730647	436888,545	6,86046357	0,3289024	518250,774	6,95184166	0,33105584
60	6,97063333	0,2862141	443106,646	6,96349562	0,32915997	539860,465	7,25594517	0,33189593
61	6,80261667	0,24897635	446074,189	7,0126669	0,3292877	535241,058	7,19093831	0,33170633
62	5,76865	0,16726681	390390,016	6,08999706	0,32741237	463897,516	6,18695258	0,32947386
72	6,33384167	0,04275122	400801,233	6,26250777	0,32767888	457996,894	6,10391578	0,32934819
73	6,27583333	0,08499647	381757,387	5,94695703	0,3272209	484279,07	6,47377307	0,32997755
74	6,32595833	0,11710498	391395,349	6,10665513	0,32743641	462812,983	6,17169044	0,32945009
75	6,265525	0,1231297	390232,198	6,08738208	0,32740863	441953,846	5,87814914	0,32905238
80	6,47620833	0,02858024	404673,913	6,32667691	0,32778792	477723,077	6,38151352	0,32980377
81	6,38546667	0,02928773	405512,422	6,34057075	0,32781224	469534,161	6,26627458	0,32960237
82	6,46944167	0,0245723	409429,012	6,40546746	0,32792915	466517,028	6,22381581	0,32953256
83	6,3468	0,06991718	414572,317	6,49069046	0,32809101	501402,157	6,71473861	0,33048387
88	6,19696667	0,1811362	403637,771	6,30950835	0,32775822	480677,966	6,42309635	0,32988072

Lungevev

9	4,29005	0,52872458	267248,841	4,04958519	0,32722521	311830,769	4,04698533	0,32914303
11	5,88555833	0,16035883	389860,248	6,08121898	0,32739985	456548,536	6,08353368	0,32931873
14	4,209925	0,31663927	287403,4	4,38354012	0,32688107	320309,119	4,16629735	0,32900206
19	3,96105833	0,1167034	317875,969	4,88846133	0,3266391	320727,554	4,1721858	0,32899558
20	3,86734167	0,12627391	241552,795	3,62380951	0,32787573	296723,338	3,83438522	0,32944071
21	4,94276667	0,19423837	335817,901	5,1857537	0,32665363	357414,861	4,68846985	0,32860626
22	5,066925	0,15263365	342037,037	5,28880289	0,32668583	395574,534	5,22547385	0,32857565
27	3,72191667	0,13975285	249692,308	3,75867876	0,32764405	300480,62	3,88725976	0,32936112
28	3,52071667	0,17366698	240326,087	3,60348333	0,3279127	261051,005	3,33238444	0,3303789
29	4,65558333	0,16202334	317900,467	4,88886725	0,32663904	350570,988	4,59215908	0,32865214
30	5,07043333	0,15231926	332496,148	5,13071325	0,32664216	389829,457	5,14462595	0,32855584
33	0,65787667	0,02310114	77617,6471	0,90745389	0,33748043	66914,4635	0,60038779	0,34112263
34	0,7946425	0,02734332	80631,5789	0,95739382	0,33722139	69942,5466	0,64300065	0,34088449
35	0,30292417	0,03097772	45614,792	0,37717629	0,34041329	50614,792	0,37100981	0,34244126
36	0,5588925	0,0286287	78199,3818	0,91709305	0,3374302	76998,4496	0,74229522	0,34033797
63	2,340925	0,17478863	169690,881	2,43307941	0,33094158	176391,913	2,14101493	0,33391229
64	2,13574167	0,21299569	159597,523	2,26583554	0,33151732	158626,543	1,89101084	0,33488327
65	3,36730833	0,18009075	237925,697	3,56370959	0,3279866	256098,31	3,26268738	0,33053518
66	3,10149167	0,11887587	212550,232	3,14324584	0,32889339	245309,598	3,11086266	0,33089748
67	4,50125	0,16818183	287643,979	4,38752643	0,32687785	358697,674	4,70652231	0,32859903
68	4,59781667	0,22749802	323173,375	4,97623773	0,32663128	371517,028	4,88692333	0,32855045
69	4,026575	0,09554108	280480,62	4,26883175	0,32698277	332064,715	4,33172859	0,32883766
70	4,8983	0,26506367	323993,808	4,98983206	0,32663098	372086,553	4,89493801	0,32854929
71	5,64385	0,25329767	373830,769	5,81561538	0,32706869	458434,109	6,1100685	0,32935719
76	2,63253333	0,23011867	179367,284	2,59341447	0,33042289	220756,173	2,76533331	0,33183327
77	3,01615	0,04553193	205639,445	3,02873621	0,32917994	237480,68	3,00068981	0,33117911
78	4,247375	0,19983904	287558,32	4,3861071	0,32687899	337604,977	4,40969422	0,32877272
79	3,77903333	0,20502423	260046,512	3,93024478	0,32738365	297611,71	3,84688688	0,32942156
84	1,94089167	0,21102449	157604,328	2,2328089	0,33163518	145658,423	1,7085163	0,33564147
85	2,646475	0,14510424	206172,84	3,03757439	0,32915722	241931,994	3,06333115	0,33101706
86	3,487925	0,33367346	242912,173	3,64633398	0,32783539	296398,764	3,82981762	0,32944775

Vedlegg D

87	3,02265	0,20045048	223653,251	3,3272195	0,32846844	246481,481	3,12735406	0,33085668
89	2,39343333	0,1446679	166687,307	2,3833111	0,33110922	191329,212	2,35122085	0,33315688
90	4,24600833	0,62482163	289984,496	4,42630809	0,32684757	344660,494	4,50898335	0,32870164
91	1,559175	0,21511969	132730,65	1,82065961	0,33322101	121986,111	1,37538644	0,33713198
92	1,19165833	0,3826028	97787,9257	1,24166928	0,3358039	104503,086	1,12935566	0,33832025
93	0,55603417	0,10741822	69021,7054	0,76502174	0,33823556	64083,0769	0,56054296	0,34134723

Ikke-spesifikt bløtvev

1	0,39101083	0,04670272	57334,3653	0,57136607	0,33930083	46166,1491	0,30840605	0,34281188
2	0,23740333	0,02593843	44672,8395	0,36156843	0,34050461	51425,9259	0,38242454	0,34237418
3	0,5667825	0,15646619	61909,2308	0,6471702	0,33887858	47067,9012	0,32109601	0,34273638
4	0,32385	0,05538896	48636,2229	0,42724049	0,34012227	77184,7826	0,7449174	0,3403237
5	1,13524167	0,4349746	94000	1,1789045	0,33610848	91105,2632	0,94081409	0,3392806
6	0,48729667	0,1206901	59878,4615	0,61352097	0,33906518	60864,486	0,51524917	0,34160484
7	1,72805833	0,55564966	143653,313	2,00164482	0,3324985	148074,303	1,74251389	0,33549707
8	0,660195	0,2167626	83015,456	0,99689394	0,33701861	73571,6487	0,69407138	0,34060193
10	1,992075	0,2133642	141083,851	1,95906961	0,33266479	171712,963	2,07517017	0,3341604
12	2,95949167	0,326248	190623,053	2,77991915	0,32986069	201076,923	2,48839603	0,33269417
31	0,500435	0,20495708	72140	0,81669094	0,33795884	69671,3178	0,74669419	0,34031403
32	0,47552667	0,01336883	63358,1395	0,67117818	0,33874625	66914,4635	0,63918377	0,34090574
37	0,54192	0,01493508	71597,2222	0,80769727	0,33800678	70412,1306	0,6496089	0,34084776
38	0,78807667	0,02016717	79537,9845	0,93927329	0,33731504	91659,4761	0,94861328	0,33924002
94	0,3434	0,0569058	52280,6202	0,48762704	0,33977514	51664,0747	0,3857759	0,34235451
95	0,22238167	0,03173592	36314,3297	0,22307046	0,34132736	48075,5008	0,33527551	0,34265225
96	0,29720917	0,0381208	45343,7014	0,37268441	0,34043954	43241,4861	0,26724858	0,34305802
97	0,1952825	0,02150637	27856,2597	0,08292281	0,34218245	55714,0649	0,2213845	0,34202208
98	0,23727917	0,02152014	48906,6874	0,431722	0,34009636	40168,2099	0,22399974	0,3433188
99	0,15891667	0,01357237	31232,9193	0,13887303	0,34183837	62465,8385	0,26889	0,34147637
100	0,19723167	0,0157439	65659,9379	0,70931828	0,33853744	53080,2469	0,40570506	0,34223784
101	0,13380583	0,01032537	35142,8571	0,20365951	0,34144445	70069,6594	0,32239	0,34087454

Behandlingsplan f2: 6 MV, homogen dose

#	1. bestraaling								2. bestraaling	
	Avlest dose (Gy)	95 % konf. intervall	p2p/vekt (g ⁻¹)	Målt dose (Gy)	95 % konf. intervall	p2p/vekt (g ⁻¹)	Målt dose (Gy)	95 % konf. intervall	BTW	
15	6,676892	0,01507	458668,7	6,677596	0,243303	450771,6	6,57213	0,218414		
16	6,725058	0,011523	444349,8	6,46447	0,242978	446143,1	6,501725	0,21832		
17	6,635483	0,016123	440606,5	6,408754	0,2429	432790,7	6,298623	0,218071		
18	6,6678	0,0254	458180,4	6,670328	0,243291	454043,2	6,621894	0,218483		
25	6,568758	0,010589	444846,2	6,471858	0,253786	441687,3	6,433949	0,218233		
26	6,579208	0,018858	444914,7	6,472878	0,253748	429291,2	6,245393	0,218012		
46	6,646033	0,014881	462105,3	6,728747	0,253766	461192	6,730633	0,218642		
47	6,707683	0,015383	467469,1	6,808584	0,253764	439148,6	6,395333	0,218185		

Vedlegg D

50	6,597533	0,006231	443900,9	6,457789	0,253806	452589,1	6,599776	0,218452
51	6,609892	0,016433	446801,2	6,500958	0,253759	444737,7	6,480347	0,218292
52	6,60605	0,031882	454953,7	6,622301	0,253688	445331,3	6,489377	0,218304
55	6,544467	0,020333	454736,8	6,619073	0,253741	447515,4	6,5226	0,218347
56	6,526808	0,023373	454745	6,619194	0,253727	441201,8	6,426564	0,218224
57	6,523725	0,02633	456321,5	6,642659	0,253713	456296,3	6,656165	0,218532
58	6,481292	0,034263	440186	6,402495	0,253677	444899,2	6,482805	0,218295
PTV (ekskludert BTV)								
13	6,662933	0,048993	467627,9	6,810947	0,243528	475233,6	6,94422	0,218984
23	6,603333	0,010322	441393,2	6,420463	0,253787	447655,3	6,524727	0,21835
24	6,668975	0,027788	451891,5	6,576722	0,253706	455193,8	6,639395	0,218508
39	6,507008	0,057406	455465,8	6,629924	0,25357	435572,8	6,340941	0,21812
40	6,609425	0,019224	449208,1	6,536781	0,253746	451723,6	6,58661	0,218434
41	6,670525	0,018656	466800,6	6,798633	0,253749	459829,5	6,709908	0,218611
42	6,69565	0,022479	462507,7	6,734737	0,253731	459210,5	6,700493	0,218597
43	6,422083	0,081307	433922,5	6,309267	0,25346	446393,2	6,50553	0,218325
44	6,5866	0,011776	447800,3	6,515828	0,253781	452225,7	6,594247	0,218445
45	6,622292	0,003783	451530,1	6,571344	0,253818	428527,1	6,23377	0,218
48	6,49375	0,054863	451481,5	6,570619	0,253582	460620,2	6,721935	0,218629
49	6,587433	0,007973	447769,2	6,515365	0,253798	442894,7	6,452315	0,218256
53	6,62485	0,039103	459705,4	6,693027	0,253654	458354	6,687465	0,218578
54	6,504625	0,043107	455645,4	6,632596	0,253636	448672,8	6,540205	0,218371
59	6,495333	0,052114	436211,2	6,343332	0,253594	456356,6	6,657082	0,218534
60	6,40065	0,03818	446476	6,496117	0,253658	440559	6,416786	0,218212
61	6,379433	0,038382	448775,2	6,530338	0,253657	415108	6,029653	0,217798
62	5,883008	0,121412	423810,3	6,158754	0,253277	424170,5	6,167502	0,21793
72	6,63035	0,023063	445928,8	6,487972	0,243011	442863,8	6,451844	0,218255
73	6,6274	0,029729	436083,6	6,341433	0,24281	439860,9	6,406167	0,218198
74	6,5807	0,0221	451628,3	6,572804	0,243137	443879,4	6,467293	0,218275
75	6,587383	0,028028	457237,7	6,656296	0,243268	446052,6	6,500349	0,218318
80	6,580067	0,035211	445990,6	6,488892	0,243013	446449,6	6,506388	0,218326
81	6,533667	0,041604	446213,3	6,492206	0,243017	444451,3	6,475992	0,218286
82	6,551333	0,029709	434627,3	6,319758	0,242782	441787,4	6,435471	0,218235
83	6,492942	0,064823	453829,5	6,605567	0,243188	434243,4	6,320719	0,218097
88	6,29875	0,152187	442927,6	6,443301	0,242948	446641	6,509299	0,21833
Lungevev								
9	4,675267	0,545027	274378,9	3,934579	0,242487	285269,6	4,054689	0,217725
11	6,177667	0,138476	412372,1	5,988505	0,24241	420571,9	6,112763	0,217876
14	4,693167	0,369756	321255,8	4,632307	0,242	341018,5	4,902682	0,217338
19	4,193958	0,120746	305216,7	4,393577	0,242113	304721,4	4,350568	0,217519
20	3,852333	0,152924	274451,3	3,935657	0,242486	258624,4	3,64939	0,218132
21	5,463483	0,206067	380916,1	5,520307	0,242066	372301,7	5,378528	0,217397
22	5,623483	0,171128	395481,4	5,737099	0,242199	370816,6	5,355939	0,217389
27	4,026375	0,128289	273127,9	3,915959	0,242506	277585,1	3,9378	0,217828

Vedlegg D

28	3,665075	0,181945	255193,8	3,649023	0,242822	248485,3	3,495164	0,218324
29	5,447533	0,212714	387215,4	5,614066	0,242118	382325,6	5,531001	0,217457
30	5,452008	0,184918	396031	5,74528	0,242205	378790,7	5,477232	0,217434
33	0,657867	0,009239	59836,67	0,741277	0,250624	56150,39	0,569569	0,225771
34	0,747495	0,007994	59871,52	0,741796	0,250622	60724,46	0,639145	0,225513
35	0,341423	0,041504	41046,22	0,461596	0,25178	41958,4	0,353695	0,226596
36	0,705553	0,035139	62784,28	0,78515	0,250449	57114,55	0,584235	0,225716
63	2,444192	0,148572	184365,3	2,594794	0,244739	172874,8	2,345057	0,220401
64	2,358442	0,234887	160387,6	2,237903	0,245627	160262,8	2,153216	0,220856
65	3,677425	0,180862	264651,2	3,789789	0,242647	251648,5	3,54328	0,218262
66	3,293742	0,099292	227162,8	3,231802	0,243454	238842,6	3,348489	0,218526
67	5,108658	0,250235	371956,5	5,38695	0,242007	376219,1	5,438116	0,217418
68	4,920425	0,232313	352037,3	5,090467	0,241938	338899,2	4,870445	0,217341
69	4,397617	0,078365	323143,3	4,660401	0,24199	311962,9	4,460718	0,217461
70	4,946025	0,311939	360093,2	5,210372	0,241955	365448,9	5,274291	0,217367
71	5,977233	0,194361	454730,4	6,618977	0,243209	434737,7	6,328238	0,218105
76	2,974192	0,244011	225541,8	3,207675	0,243496	219306,6	3,051329	0,218991
77	3,105717	0,053296	213023,3	3,021346	0,243836	207473	2,871329	0,21931
78	4,619758	0,229514	330846,2	4,775052	0,241958	317701,9	4,548013	0,217423
79	4,093617	0,246308	296335,4	4,261385	0,2422	302700,6	4,31983	0,217536
84	2,134175	0,261752	164406,8	2,297726	0,24547	158064,5	2,119779	0,220939
85	2,78425	0,124294	209109,4	2,963091	0,243949	208266,3	2,883394	0,219288
86	3,764917	0,351874	281860,5	4,045937	0,242377	265656,9	3,75636	0,21801
87	3,251533	0,22736	242414,9	3,458818	0,24309	234659,4	3,28486	0,218619
89	2,544333	0,164333	174814,2	2,452633	0,245079	175749,6	2,388786	0,220301
90	4,553233	0,590154	344830,2	4,983195	0,241934	318750	4,563956	0,217417
91	1,714867	0,236573	123265,8	1,685374	0,247235	130839,3	1,705658	0,222038
92	1,309125	0,438666	117021,6	1,592433	0,247533	102140,2	1,269117	0,22335
93	0,590402	0,119448	52454,12	0,631394	0,25107	58970,54	0,612466	0,225611

Ikke-spesifikt bløtvev

1	0,418625	0,054584	33539,53	0,349864	0,252261	43431,89	0,376108	0,226508
2	0,251247	0,025439	28044,89	0,26808	0,252619	29685,76	0,167017	0,227338
3	0,643558	0,214125	53191,06	0,642363	0,251025	55831,27	0,564715	0,225789
4	0,334181	0,054897	45987,65	0,535145	0,25147	28119,01	0,143185	0,227435
5	1,443758	0,553082	65027,82	0,818544	0,250317	65612,65	0,713499	0,225241
6	0,526633	0,191992	36336,94	0,391501	0,25208	46020,22	0,415479	0,226356
7	2,171408	0,650227	145516,2	2,016553	0,246237	150728,7	2,008194	0,221221
8	0,805718	0,297459	60087,23	0,745007	0,250609	68359,57	0,755282	0,22509
10	2,035833	0,183231	137538,7	1,897814	0,246583	139890,3	1,843331	0,221657
12	3,283508	0,3883	183616,7	2,583651	0,244765	205702,2	2,844392	0,21936
31	0,638025	0,282107	96573,21	1,288074	0,248564	72465,22	0,817733	0,224867
32	0,659099	0,016253	72282,41	0,926523	0,249896	61410,85	0,649585	0,225474
37	0,722564	0,017234	79937,98	1,040471	0,249464	62789,8	0,67056	0,225397
38	0,635908	0,012585	54084,24	0,655657	0,250971	64506,19	0,696668	0,225302
94	0,446863	0,096481	50759,69	0,606173	0,251174	48032,46	0,446087	0,226238

Vedlegg D

95	0,279557	0,04904	43416,67	0,496878	0,251631	31972,18	0,201795	0,227198
96	0,311183	0,040718	40078,58	0,447193	0,251841	49550,93	0,469185	0,22615
97	0,205821	0,023251	41243,03	0,464525	0,251768	49119,82	0,462627	0,226175
98	0,247823	0,022692	41439,63	0,467451	0,251755	29763,16	0,168194	0,227333
99	0,167184	0,01437	35101,09	0,373107	0,25216	41869,36	0,352341	0,226601
100	0,20577	0,01653	23163,83	0,19543	0,252943	30498,45	0,179378	0,227288
101	0,140547	0,010752	30692,31	0,307485	0,252446	37906,98	0,292069	0,226838

Behandlingsplan f3: 15 MV, eskalert dose

#	Avlest dose (Gy)	95 % konf. intervall	p2p/vekt (g ⁻¹)	Målt dose (Gy)	95 % konf. intervall
BTV					
15	7,917658	0,198971	544544	7,904492	0,247668
16	7,505883	0,407398	521246,2	7,553437	0,246741
17	8,083075	0,109928	551731,1	8,012787	0,247977
18	7,864033	0,303909	566012,4	8,227979	0,248624
25	7,891992	0,036186	527171,6	7,642721	0,246966
26	7,852492	0,028704	535308,6	7,765332	0,247287
46	7,574458	0,21962	498567	7,211705	0,245951
47	7,557108	0,21439	518975,2	7,519217	0,246657
50	7,836758	0,128262	514969	7,458853	0,246511
51	7,95965	0,101222	549123,1	7,973489	0,247864
52	7,776692	0,205871	548235,3	7,960112	0,247826
55	7,44645	0,20798	499814,8	7,230507	0,245991
56	7,689558	0,121144	544984,5	7,911129	0,247687
57	7,556867	0,20253	533395,1	7,736498	0,24721
58	7,276433	0,29814	513901,7	7,44277	0,246473

	PTV (ekskludert BTV)				
13	6,291425	0,206313	465223,4	6,70928	0,244991
23	7,421017	0,232539	478531,7	6,909811	0,245345
24	7,580067	0,172336	504837,7	7,306193	0,246158
39	6,424908	0,099789	439798,4	6,326174	0,244422
40	6,471458	0,120398	444160,2	6,391898	0,24451
41	6,6129	0,157229	454814,2	6,552434	0,244741
42	6,504992	0,225401	451609,9	6,50415	0,244669
43	6,326325	0,121896	432256,6	6,212532	0,244281
44	6,675842	0,091761	462380,2	6,666438	0,24492
45	7,145317	0,238878	477295,2	6,891179	0,24531
48	6,311592	0,164767	433892,3	6,23718	0,244311
49	7,218392	0,256766	462288,8	6,665061	0,244918
53	6,743017	0,342916	475624	6,865998	0,245264
54	6,529908	0,187264	441604,9	6,353394	0,244458
59	6,633392	0,264891	474876,5	6,854734	0,245244

60	6,98555	0,290681	496117,1	7,17479	0,245872
61	6,755392	0,258058	490277,8	7,086802	0,245689
62	5,791842	0,164716	442580,6	6,368096	0,244478
72	6,39435	0,03682	436625,6	6,278365	0,244361
73	6,337633	0,073647	446805,6	6,431758	0,244565
74	6,423758	0,110903	445586,4	6,413388	0,244539
75	6,346067	0,123893	444345,1	6,394684	0,244514
80	6,390675	0,066295	445154,3	6,406877	0,24453
81	6,257217	0,074877	443765,4	6,385949	0,244502
82	6,423908	0,045036	462921,2	6,67459	0,244933
83	6,218083	0,097482	442141,8	6,361483	0,244469
88	5,948025	0,19018	418732,6	6,008752	0,244059
Lungelev					
9	4,287367	0,497547	289876,5	4,067134	0,243987
11	5,85905	0,166234	425253,5	6,107008	0,244161
14	4,18755	0,29517	303235,7	4,268432	0,243823
19	3,911033	0,109023	248217,1	3,439405	0,244753
20	3,760483	0,126658	265793,5	3,704249	0,244383
21	4,895367	0,178457	323821,3	4,578617	0,243647
22	4,914975	0,14494	352965,8	5,017771	0,24356
27	3,715792	0,130265	245784,6	3,402752	0,24481
28	3,440008	0,167165	249075,5	3,45234	0,244734
29	4,686992	0,15785	316527,8	4,468718	0,243699
30	4,930992	0,142996	330400,6	4,677755	0,243611
33	0,754178	0,028745	64949,23	0,677905	0,252567
34	0,851292	0,034384	91044,96	1,071118	0,251026
35	0,294138	0,0304	44463,79	0,369228	0,253872
36	0,545626	0,028736	51616,69	0,477009	0,253407
63	2,423517	0,177175	176332,8	2,356245	0,246969
64	2,13065	0,199161	138046,2	1,779339	0,248602
65	3,387142	0,173362	229814,5	3,162113	0,245213
66	3,077817	0,11125	209537,8	2,856581	0,245806
67	4,542292	0,162245	302848,3	4,262594	0,243827
68	4,5206	0,208146	305023,2	4,295366	0,243804
69	3,883367	0,088877	286348,2	4,013969	0,244037
70	4,88095	0,275351	335100,2	4,748569	0,243591
71	5,728075	0,248672	408748,1	5,858303	0,243922
76	2,692417	0,216731	172581,1	2,299714	0,247115
77	3,016442	0,054702	211494,6	2,886067	0,245745
78	4,251375	0,195876	255771,6	3,553237	0,244586
79	3,836083	0,196238	243630,8	3,370298	0,244861
84	2,018483	0,197292	131757,7	1,684583	0,248899
85	2,5725	0,144314	191895,2	2,590741	0,246394
86	3,504867	0,327371	242249,6	3,349487	0,244894
87	3,005842	0,210786	219569,9	3,007746	0,245501

89	2,354833	0,149357	167162,8	2,21807	0,247331
90	4,077967	0,62797	243898,3	3,374329	0,244855
91	1,47655	0,212869	106467,5	1,303507	0,25018
92	1,211142	0,345699	82037,15	0,935388	0,251542
93	0,581042	0,101492	60808,64	0,615514	0,252824

Ikke-spesifikt bløtvev

1	0,312517	0,063126	39568,78	0,29547	0,254196
2	0,169273	0,029427	25883,08	0,089252	0,255127
3	0,54029	0,174418	53913,45	0,511617	0,25326
4	0,268499	0,063661	27355,38	0,111437	0,255025
5	1,140925	0,427268	87616,92	1,019464	0,25122
6	0,447554	0,115091	61598,46	0,627415	0,252775
7	1,698442	0,546504	148742,6	1,940513	0,248114
8	0,592694	0,181273	71562,6	0,777556	0,252163
10	1,937417	0,251503	163574,7	2,164005	0,247478
12	3,004483	0,318658	201430,8	2,734424	0,246068
31	0,534636	0,127023	57387,35	0,563962	0,253039
32	0,558263	0,011046	52549,38	0,491063	0,253347
37	0,558905	0,01405	66230,41	0,69721	0,252488
38	0,943592	0,029957	84060,09	0,96587	0,251425
94	0,456814	0,110629	31214,84	0,169592	0,25476
95	0,275634	0,060104	56516,98	0,550847	0,253094
96	0,268914	0,060278	47333,85	0,412475	0,253684
97	0,167893	0,035129	54439,32	0,519541	0,253226
98	0,178588	0,029446	45904,02	0,39093	0,253778
99	0,114918	0,017451	45659,48	0,387245	0,253794
100	0,131349	0,016642	49527,78	0,445533	0,253542
101	0,086879	0,009875	37762,42	0,268251	0,254317

Behandlingsplan f4: 15 MV, homogen dose

#	Avlest dose (Gy)	95 % konf. intervall	p2p/vekt (g ⁻¹)	Målt dose (Gy)	95 % konf. intervall
BTv					
15	6,659517	0,015084	372323,1	6,279061	0,280568
16	6,680817	0,032397	373996,9	6,307821	0,28061
17	6,678258	0,006801	387957	6,547683	0,280994
18	6,682725	0,013956	383987,6	6,479481	0,280878
25	6,634442	0,005961	376574,5	6,352109	0,280676
26	6,654458	0,015857	388703,7	6,560513	0,281017
46	6,7202	0,011116	386959,9	6,53055	0,280965
47	6,761383	0,015562	404416,8	6,830495	0,28153
50	6,678858	0,007463	377697,1	6,371397	0,280705
51	6,7069	0,012617	393153,8	6,636975	0,281154

Vedlegg D

52	6,703583	0,032168	405408,3	6,847531	0,281565
55	6,623542	0,02025	388024,7	6,548846	0,280996
56	6,615308	0,023621	387314,8	6,536649	0,280975
57	6,619625	0,028754	382330,2	6,451004	0,280832
58	6,5809	0,049919	374853,2	6,322533	0,280631

PTV (ekskludert BTV)

13	6,544792	0,08485	377237,7	6,363503	0,280693
23	6,641858	0,005879	383287	6,467444	0,280858
24	6,700158	0,020022	392003,1	6,617203	0,281118
39	6,496858	0,070621	387845	6,545758	0,280991
40	6,614167	0,035438	378885,4	6,391816	0,280737
41	6,669917	0,030613	398346,2	6,72619	0,281322
42	6,669675	0,047646	394690,4	6,663376	0,281203
43	6,440433	0,093978	374415,4	6,315011	0,28062
44	6,636567	0,020155	391296,3	6,605059	0,281096
45	6,686325	0,008865	385279,5	6,501678	0,280915
48	6,5303	0,067355	390479,9	6,591031	0,281071
49	6,6604	0,008326	383224,8	6,466375	0,280857
53	6,663633	0,066087	400557,3	6,764181	0,281396
54	6,5239	0,063963	389408,1	6,572616	0,281038
59	6,547842	0,078057	397118,6	6,705098	0,281281
60	6,478183	0,051064	382395,7	6,452128	0,280833
61	6,4581	0,053432	384239,6	6,483811	0,280886
62	5,9891	0,129635	364930,2	6,152037	0,280394
72	6,672992	0,021992	382837,2	6,459715	0,280846
73	6,6556	0,044398	383120,1	6,464576	0,280854
74	6,651392	0,022926	398593,5	6,730439	0,28133
75	6,633492	0,047713	387345,7	6,537179	0,280976
80	6,528125	0,067961	388611,1	6,558922	0,281014
81	6,41355	0,083156	372500	6,282101	0,280572
82	6,546717	0,04963	393602,5	6,644684	0,281168
83	6,37755	0,099172	377928,9	6,37538	0,280711
88	6,09395	0,180445	365883,3	6,168412	0,280416

Lungelev

9	4,659742	0,520967	249416,3	4,167278	0,280038
11	5,95255	0,183375	348825,3	5,875323	0,280079
14	4,6659	0,359406	262859,4	4,398256	0,279851
19	4,1669	0,119566	264891,6	4,433175	0,279828
20	3,824858	0,151624	223689,9	3,725248	0,280562
21	5,410867	0,193745	318400,6	5,352566	0,279717
22	5,584683	0,172157	319261,5	5,367358	0,279723
27	3,984958	0,128674	237947,5	3,970222	0,280244
28	3,634625	0,177222	231078,6	3,852199	0,280389
29	5,366367	0,207023	316052,2	5,312216	0,279702

Vedlegg D

30	5,373742	0,18433	327975,3	5,517078	0,279798
33	0,740334	0,011309	49143,74	0,726197	0,289762
34	0,806067	0,009892	70302,61	1,089748	0,288139
35	0,338044	0,041805	27784,62	0,359204	0,291537
36	0,705434	0,039051	49078,7	0,725079	0,289767
63	2,481375	0,149494	140623,1	2,297994	0,283733
64	2,335983	0,220762	134532,5	2,193346	0,284054
65	3,632525	0,172591	214930,7	3,574746	0,28079
66	3,283533	0,102003	187107,7	3,096692	0,281682
67	5,036117	0,234703	291751,9	4,894689	0,279653
68	4,852642	0,217773	285978,3	4,795485	0,279671
69	4,351992	0,087099	260062,1	4,350194	0,279885
70	4,937692	0,295014	306687,4	5,15131	0,27966
71	5,998758	0,194733	353715,2	5,95934	0,280165
76	2,97425	0,227833	179937,9	2,973501	0,281953
77	3,057608	0,067055	164566,6	2,709391	0,28259
78	4,559367	0,221396	260450,3	4,356864	0,27988
79	4,066233	0,242613	241244,2	4,026864	0,28018
84	2,184167	0,239283	130919,5	2,131267	0,284249
85	2,68555	0,117501	165210	2,720445	0,282562
86	3,733525	0,328786	221609,9	3,689509	0,280614
87	3,214275	0,224115	199755	3,313998	0,281245
89	2,523567	0,160637	136633,5	2,229446	0,283942
90	4,343875	0,559705	254938,3	4,262156	0,279954
91	1,678867	0,227914	91041,47	1,446083	0,28668
92	1,348708	0,401469	99393,8	1,589593	0,286129
93	0,631963	0,117637	51250,39	0,762393	0,289594

Ikke-spesifikt bløtvev

1	0,353399	0,080453	46526,23	0,681223	0,289972
2	0,178091	0,029484	15958,46	0,156007	0,292577
3	0,655722	0,245957	36430,56	0,507759	0,290802
4	0,275969	0,065725	23856,92	0,291719	0,291878
5	1,516983	0,566697	63953,34	0,980655	0,288612
6	0,487481	0,173736	44832,05	0,652113	0,29011
7	2,221583	0,623973	149967,6	2,458551	0,283265
8	0,742754	0,258216	72597,52	1,129179	0,287971
10	1,98755	0,21708	111833,6	1,803333	0,28535
12	2,860375	0,30332	167395,3	2,757995	0,282467
31	0,670496	0,184029	51033,85	0,758672	0,289612
32	0,724708	0,015015	64376,34	0,987923	0,28858
37	0,777772	0,006772	66853,81	1,030491	0,288394
38	0,742034	0,010285	64414,48	0,988578	0,288577
94	0,490056	0,123354	42217,26	0,607186	0,290323
95	0,297842	0,066509	32927,02	0,447561	0,291097
96	0,285413	0,064295	28334,36	0,36865	0,29149

97	0,179829	0,038545	27564,14	0,355416	0,291556
98	0,18841	0,031559	38620,96	0,545394	0,29062
99	0,12237	0,018988	23159,69	0,279739	0,291939
100	0,137967	0,017133	22072,76	0,261063	0,292034
101	0,092202	0,010511	18220,16	0,194868	0,292375

Behandlingsplan f5: 6 MV, eskalert dose, VMAT

#	Avlest dose (Gy)	95 % konf. intervall	p2p/vekt (g^-1)	Målt dose (Gy)	95 % konf. intervall
BTW					
15	8,031475	0,213471	501715,6	8,144288	0,280507
16	7,684708	0,438024	470955,3	7,627352	0,278905
17	8,083333	0,084882	492657,5	7,992063	0,280007
18	8,054642	0,342621	509876,9	8,281441	0,280978
25	7,749367	0,11606	469645,6	7,605342	0,278843
26	7,739083	0,206491	468086,4	7,579139	0,27877
46	7,772025	0,373349	466034	7,544647	0,278675
47	7,598833	0,222941	447519,3	7,233502	0,277873
50	8,035575	0,172831	483550,4	7,839016	0,279528
51	7,945242	0,224434	465595,1	7,537271	0,278655
52	7,74745	0,13151	468573,6	7,587327	0,278793
55	7,487083	0,226613	465870,6	7,541901	0,278668
56	7,7068	0,191593	471648,7	7,639004	0,278938
57	7,537142	0,19959	444597,5	7,184402	0,277756
58	7,468683	0,315455	459646,7	7,437307	0,278387

PTV (ekskludert BTW)

13	5,877383	0,291478	382883,4	6,147278	0,275881
23	7,395767	0,204908	454953,4	7,358436	0,278183
24	7,399942	0,310772	446236,6	7,211946	0,277821
39	6,19465	0,201671	366542,6	5,872667	0,275579
40	6,447733	0,125864	400506,1	6,443433	0,276299
41	6,67065	0,141877	404380,8	6,508548	0,276403
42	6,262992	0,35988	375687,8	6,026354	0,275738
43	6,202325	0,105497	366203,7	5,866971	0,275574
44	6,378817	0,116994	384435,9	6,173367	0,275914
45	7,120783	0,322013	429027,8	6,922748	0,277174
48	6,826992	0,203491	422232,6	6,808552	0,276943
49	7,195208	0,263448	439353,8	7,09628	0,277552
53	6,788267	0,309535	416744,2	6,716318	0,276767
54	6,469825	0,15003	392777,8	6,313556	0,276104
59	6,76935	0,342814	429721,8	6,934411	0,277198
60	6,845825	0,247455	415293,2	6,691934	0,276722
61	6,481917	0,311886	412229,1	6,640441	0,276629

62	5,770675	0,240677	375747,3	6,027354	0,275739
72	6,7503	0,250653	406835,6	6,549802	0,276472
73	5,878017	0,248673	365769,2	5,859669	0,275567
74	6,100925	0,193716	384791,3	6,179341	0,275922
75	5,99645	0,060612	367500	5,888755	0,275595
80	6,327617	0,086054	382976,7	6,148847	0,275883
81	6,35855	0,187886	393855,6	6,331669	0,27613
82	6,374325	0,16913	383564,8	6,158729	0,275896
83	6,238658	0,189919	368551,6	5,906428	0,275612
88	6,563767	0,15656	394898,6	6,349197	0,276156
Lungeeve					
9	3,7024	0,515227	223476,9	3,468406	0,276441
11	5,651567	0,165174	378230,8	6,069089	0,275787
14	3,843075	0,040531	247326,1	3,869198	0,275861
19	2,738508	0,205926	182631,6	2,781988	0,277836
20	3,669792	0,139985	241476,9	3,770901	0,275987
21	3,823583	0,259559	233219,8	3,632138	0,276183
22	3,931375	0,059469	238938,5	3,728241	0,276045
27	2,738508	0,157956	196697,5	2,781988	0,277299
28	3,669792	0,133931	175486,9	3,770901	0,278131
29	3,823583	0,19931	249769,2	3,632138	0,275811
30	3,931375	0,148251	225007,7	3,728241	0,276399
33	1,17695	0,06351	94456,09	1,300173	0,282535
34	0,792668	0,054301	67555,73	0,848105	0,284415
35	0,835308	0,039979	68823,26	0,869406	0,284322
36	0,880083	0,028059	75569,88	0,982785	0,283834
63	2,149467	0,089419	154093	2,302389	0,279107
64	1,74705	0,063264	105703,1	1,489182	0,28181
65	2,574208	0,09553	151896,1	2,265469	0,279215
66	2,37425	0,099964	161574,1	2,42811	0,27875
67	3,885458	0,218863	232597,2	3,621675	0,276199
68	3,3867	0,17021	200169,5	3,076717	0,277175
69	3,098733	0,186245	189243,8	2,893109	0,277576
70	4,717783	0,198566	293773,3	4,649757	0,275231
71	5,932142	0,448514	403132,7	6,487574	0,276369
76	2,5057	0,111261	191408,7	2,929489	0,275393
77	2,1085	0,106373	129081,9	1,88207	0,280419
78	3,578233	0,277144	237264,3	3,700106	0,276085
79	3,305017	0,212337	221251,9	3,431014	0,276504
84	1,601417	0,184743	119733	1,724959	0,280956
85	1,6165	0,082587	120032,5	1,729991	0,280938
86	2,354067	0,253874	152801,2	2,28068	0,27917
87	2,876083	0,210223	176248,1	2,674711	0,278099
89	2,274267	0,202188	140556,4	2,074902	0,279794
90	4,370983	0,639085	280541	4,427383	0,275343

91	1,692242	0,210026	124487,7	1,804863	0,28068
92	1,254425	0,372413	86055,38	1,158997	0,2831
93	0,598878	0,114862	57013,87	0,670946	0,285207

Ikke-spesifikt bløtvev

1	0,630408	0,110745	65007,73	0,805285	0,284604
2	0,343204	0,065888	59992,28	0,720999	0,28498
3	1,115633	0,464392	63816,64	0,785268	0,284692
4	0,562126	0,108495	59471,41	0,712245	0,28502
5	2,170717	0,268732	144673,3	2,144089	0,279579
6	0,790567	0,083648	75747,69	0,985773	0,283821
7	2,291517	0,233141	155347,8	2,323475	0,279046
8	0,855767	0,061167	78652,71	1,034593	0,283615
10	1,3989	0,365022	83534,78	1,116637	0,283274
12	3,256467	0,287695	205851,4	3,172203	0,276981
31	1,134758	0,096507	91686,73	1,253633	0,282719
32	1,315317	0,051123	96973,68	1,342482	0,282369
37	1,086467	0,099224	82594,14	1,100829	0,283339
38	1,69375	0,170172	116109,9	1,664072	0,281171
94	0,464725	0,107494	51669,24	0,581128	0,28562
95	0,276523	0,048299	34494,61	0,292503	0,287002
96	0,306285	0,043761	41472,22	0,409764	0,286431
97	0,204339	0,023463	32107,53	0,252387	0,2872
98	0,242964	0,02256	33046,08	0,26816	0,287122
99	0,166493	0,01381	36316,44	0,323119	0,286851
100	0,201166	0,016129	27348,69	0,172414	0,2876
101	0,140393	0,010629	25084,88	0,13437	0,287793