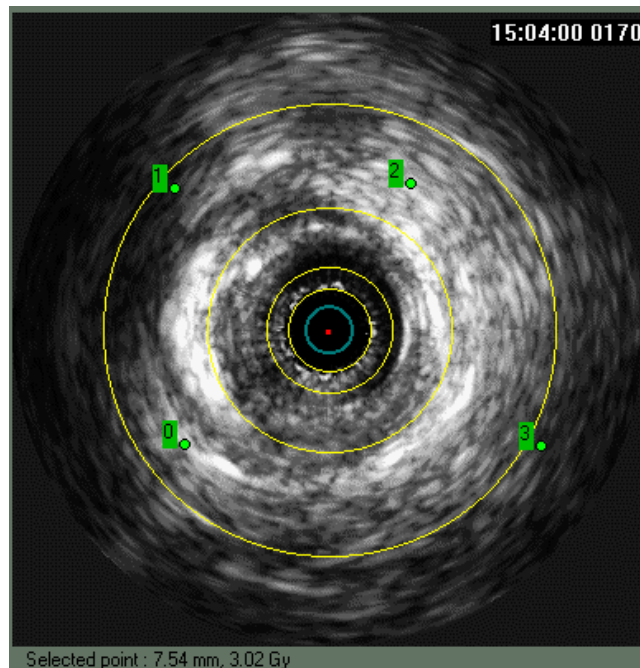


Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen

2001

Dosimetrie bij Endovasculaire Brachytherapie



Nick Reynaert

Proefschrift ingediend tot het behalen van de graad
Doctor in de Medische Wetenschappen

Promotor: Prof. H. Thierens

Co-promotor: Prof. C. De Wagter

Dankwoord

Dit werk is er gekomen dankzij de hulp van een groot aantal mensen. In eerste instantie zou ik mijn begeleider Prof. H. Thierens willen bedanken. Hij heeft me steeds de goeie onderwerpen aangereikt, was steeds bereid mijn artikels zorgvuldig na te lezen (evenals deze thesis), en leverde de nodige kritiek. De introductie in de Monte Carlo wereld werd mogelijk gemaakt door mijn voormalige collega Frank Verhaegen. Dankzij hem is het mij gelukt EGS4 te beheersen. Daarnaast was hij een grote steun bij het publiceren van mijn eerste artikels. Hugo Palmans en Sascha Van De Putte hebben mij steeds goed vooruitgeholpen, wanneer ik vast zat. Hopelijk vonden ze al mijn vragen niet al te vervelend. Dergelijke discussies leidden echter tot de nodige inspiratie om bepaalde problemen op te lossen. Hugo: bedankt ook voor het kritisch nalezen van de thesis. Prof. Carlos De Wagter heeft mij de gelegenheid gegeven de radiochromatische filmtechniek uit te werken, waarvoor mijn dank. Hubert Van Hecke stond steeds klaar om mij te begeleiden bij mijn eerste metingen aan de PDR bronnen. Dank zij Yves De Deene was het mogelijk geldosimetrie toe te passen aan een ^{192}Ir bron. De samenwerking met Chantal Martens op gebied van de radiochromatische films was (en is nog steeds) zeer aangenaam en leerrijk. Onze toenmalige thesisstudenten Jarno Vandewalle en Kris Bonnarens zijn bedankt voor het steeds maar weer aanhoren van mijn ‘MCNP problemen’. Op die manier was het mogelijk deze puzzel op te lossen. Daarbij moet ik eveneens Robert Jerai bedanken die mij via e-mail op de goede denkpijpe heeft gebracht. De samenwerking met Marleen Piessens was enorm leerrijk. Ze heeft me steeds verplicht eventuele afwijkingen tot op de draad uit te spitten. Op die manier ben ik op de MCNP problematiek gestuit. De samenwerking met Urs Häfeli zorgde voor de experimentele verificatie van de kernmethode van de stents. Alhoewel hij het onderwerp heeft aangebracht, liet hij mij toe ons artikel als eerste auteur te schrijven, waardoor het mogelijk was de berekeningstechniek in detail uit te leggen. Dankzij Prof. Taeymans was het mogelijk onderzoek uit te voeren op endovasculaire bronnen en werden klinische trials uitgevoerd (RABAS en VISION studie), wat de relevantie van dit werk verhoogt. Prof. Van Eijkeren stond gedurende de voorbije vijf jaar steeds voor me klaar, waardoor het mogelijk was het dosimetrie protocol voor de PDR bronnen uit te werken. Daarnaast wil ik al mijn collega’s bedanken voor de aangename werksfeer. Virginie de Gelder en Brigitte Reniers hebben mij enorm geholpen bij het schrijven van de Franstalige samenvatting, waarvoor mijn dank. Hierbij moet ik naast hogergenoemde mensen, Isabelle Meirlaen en An De Hauwere bedanken. Ook de collega’s van S12, namelijk Prof. J. Uyttenhove, Prof. F. De Bisschop, Prof. M Demets, Dr. R. Lapère hebben mij steeds gesteund.

Natuurlijk zou dit alles niet mogelijk geweest zijn zonder de steun van mijn vrouwtje Isabelle, die zich steeds heeft opgeofferd om voor ons dochttertje Majlen te zorgen tijdens het afwerken van deze tekst, mij steeds heeft opgepept wanneer het iets moeilijker was, en al mijn uitleg met een

oneindig geduld heeft moeten aanhoren. Mijn ouders hebben mij zowel tijdens dit doctoraat als tijdens mijn studies moreel gesteund en verwend. Zonder hen zou het me niet gelukt zijn. Mijn schoonvader en schoonbroer hebben mij in die periode enorm geholpen met de werken in ons huis, iets waarvoor ik hen enorm dankbaar ben, want zonder hen was alles blijven liggen zoals het was.

Ik zou dit werk willen opdragen aan mijn schoonmoeder, die mij altijd gesteund heeft, en alle vertrouwen in mij had. Noëla, wij missen U enorm.

Inhoudstabel

Afkortingen

Samenvatting–Summary-Résumé.....	1
DEEL 1: Inleiding.....	2
DEEL 1: Inleiding.....	21
DEEL 2: Methode en Technieken.....	22
DEEL 1: Inleiding.....	21
DEEL 1: Inleiding.....	21
DEEL 1: Inleiding.....	21
DEEL 3: Resultaten	
DEEL 1: Inleiding.....	21
DEEL 1: Inleiding.....	21
DEEL 1: Inleiding.....	21
DEEL 4: Discussie, besluit.....	255

DEEL 1: Inleiding.....21

Hoofdstuk 1: Endovasculaire brachytherapie: Overzicht

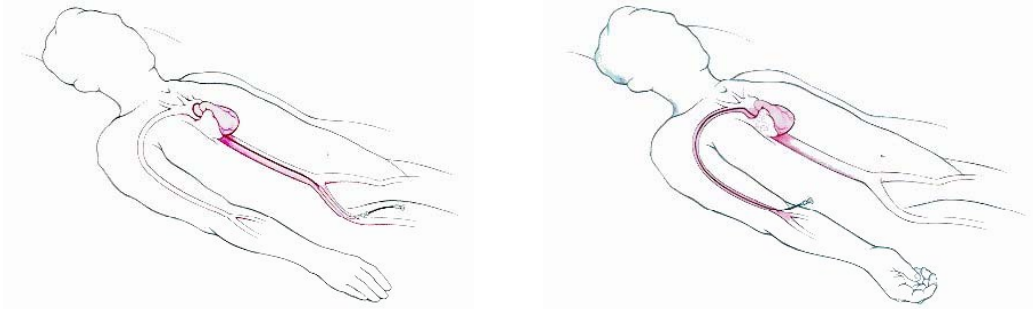
1.1 Medische achtergrond

Verkalking van de coronaire slagaders is de voornaamste oorzaak van sterfte in de westerse wereld (Nath et al, 1999). Arteriosclerose is de vorming van een kalkachtige laag aan de binnenzijde van de intima van het bloedvat waardoor de diameter verkleint en de bloeddoring bemoeilijkt wordt. Het proces wordt geïnitieerd door afzetting van cholesterol vanuit het bloed. Dit leidt tot duidelijk zichtbare gele vlekken aan de intima van de bloedvatwand. Deze vlekken worden groter en dringen de vaatwand binnen en nemen kalkzouten op, wat uiteindelijk tot slagaderverkalking leidt. Daarna gaan bloedplaatjes zich vasthechten aan het endotheel. Door structuurverlies gaat bindweefsel verloren en worden de bloedvaten stram. In dit stadium spreekt men van een stenose. Bij een ernstige stenose gaan de gladde spiercellen uit de media excessief prolifereren als reactie op groeifactoren afkomstig van de bloedplaatjes (Casterella, 2001). De gladde spiercellen migreren naar de intima, waarbij collageen en elastine geproduceerd worden die opgestapeld worden in de intima. Op die manier begint een vezelachtige ‘plaque’ zich te vormen, bestaande uit vet, collageen en dode cellen. Deze laag zal uiteindelijk calcifiëren, wat tot een thrombose kan leiden en bijgevolg een hartinfarct. In ieder geval treedt een vernauwing op van het bloedvat wat de zuurstofvoorziening van het hartweefsel belemmert.

Tegenwoordig ondergaan steeds meer patiënten die lijden aan een slagadervernauwing (stenose) in het hart, een PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) behandeling.

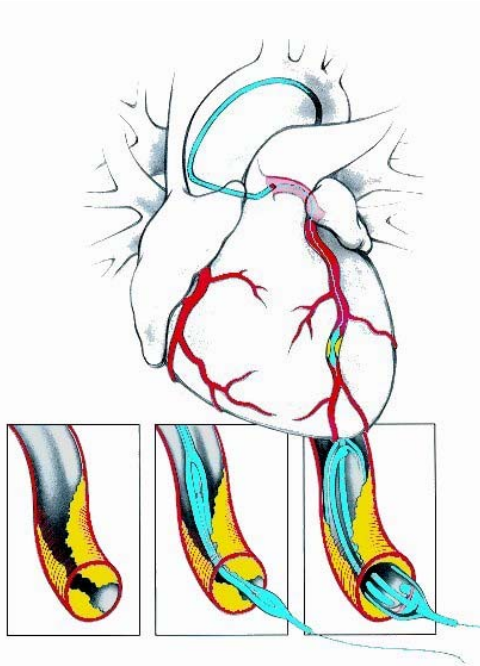
PTCA staat voor:

- Percutaneous: door de huid
- Transluminal: doorheen het lumen
- Coronary: slagaders die het hart van bloed voorzien
- Angioplasty: modelleren van het bloedvat



Figuur 1.1: Inbrengen ballonkatheter via lies of armholte.

Bij een dergelijke behandeling wordt meestal in de lies een ballonkatheter ingebracht die over een voerdraad tot in de gestenoseerde coronair wordt geleid (zie figuur 1.1). Daar wordt het ballonnetje herhaaldelijk opgeblazen (tot 12 atmosfeer), en wordt het bloedvat opgezet tot het lumen zijn oorspronkelijke afmetingen verkrijgt (zie figuur 1.2).



Figuur 1.2: Een gestenoseerd bloedvat met een plaque wordt opgezet met een ballon.

In tegenstelling tot het plaatsen van een overbrugging (bypass), wat een chirurgische ingreep vergt, is een PTCA procedure relatief eenvoudig en weinig belastend voor de patiënt. De patiënt is enkel lokaal verdoofd en dient over het algemeen slechts een dag gehospitaliseerd te worden. Daardoor wordt de periode van arbeidsongeschiktheid sterk ingekort. De behandeling bestaat uit de volgende stappen:

Deel 1: Inleiding: Endovasculaire Brachytherapie: Overzicht

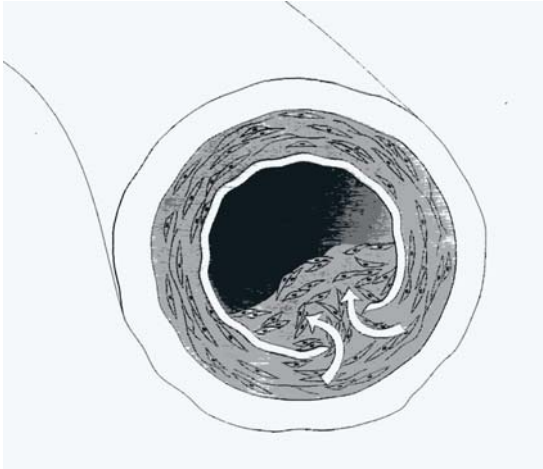
- Diagnostische radiografie (angiografie), waarbij de diameter van de te gebruiken ballonkatheter bepaald wordt
- De voerdraad wordt doorheen de stenose geschoven
- De ballonkatheter wordt ter plaatse gebracht (met 'guiding catheter')
- 3 x opblazen van ballon tot 12 atmosfeer
- Controle angiografie, waarna de volledige procedure eventueel kan herhaald worden

Het is duidelijk dat deze procedure vergeleken met een chirurgische ingreep, minder vooronderzoeken vereist, aangezien beeldvorming en behandeling tijdens een zelfde sessie gebeuren. Het resultaat van een dergelijke PTCA procedure wordt weergegeven in figuur 1.3.



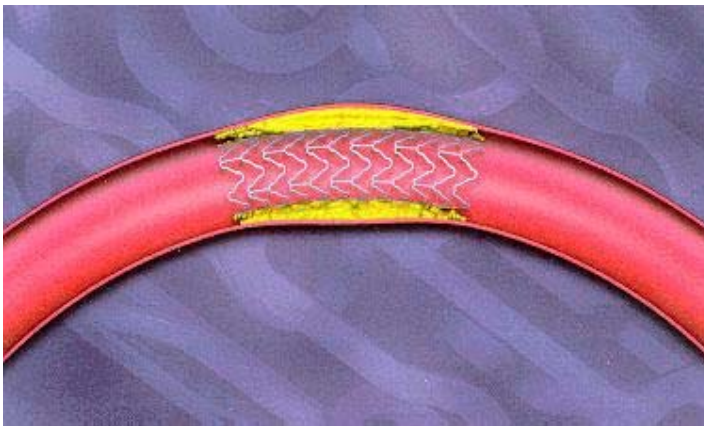
Figuur 1.3: X-stralen foto's van een behandelde coronaire arterie (proximale circumflex) voor en net na de behandeling.

Deze procedure bevat natuurlijk een aantal nadelen, zoals het feit dat de apparatuur voortdurend gecompliceerder wordt wat meer vereist van verplegend personeel en dokters. Maar het grootste probleem is het veelvuldig voorkomen van restenosis (her-vernauwing van het bloedvat tot minder dan de helft van de originele diameter, zie figuur 1.4).



Figuur 1.4: Restenosis proces. Als reactie op de kwetsuur veroorzaakt bij de dilatatie, prolifereren en migreren gladde spiercellen vanuit de media en bindweefselcellen uit de adventitia (zie tekst) naar de intima, waardoor de diameter van het bloedvat sterk verkleint.

Het is namelijk zo dat 40 % van de patiënten na zes maanden opnieuw behandeld dient te worden. Voor deze nieuwe vaatvernauwing zijn verschillende processen verantwoordelijk. Eerst en vooral kan het bloedvat door zijn elasticiteit terug dichtklappen na het wegnemen van de ballonkatheter. Daarnaast treedt vasculaire hermodellering op, waardoor het bloedvat een kleinere diameter verkrijgt. Dit laatste is een late reactie van het gehele bloedvat (contractie van externe elastische laag) op de vorming van een plaque in de buurt van de kwetsuur veroorzaakt door de PTCA procedure (Nath et al, 1999). Remodellering is de voornaamste oorzaak van restenosis in niet-gestente bloedvaten (P. Casterella). Deze beide effecten kunnen teniet gedaan worden door het plaatsen van een stent (zie figuur 1.5).



Figuur 1.5: Stent gebruikt om bloedvat open te houden na PTCA procedure. Door de aanwezigheid van de stent wordt de plaque ingedrukt.

Deze stent blijft permanent in het bloedvat aanwezig. Nu blijkt de stent de binnenzijde van het bloedvat te kwetsen. Dit gebeurt trouwens ook bij het openrekken van het bloedvat tijdens het opblazen van de ballonkatheter, maar dan in mindere mate. Deze kwetsuur genereert een genezingsproces, waarbij gladde spiercellen uit de media van de vaatwand excessief prolifereren en migreren naar de intima wat tot een verdikking van de intima leidt (neointima). Bepaalde groepen kwamen echter tot de constatactie dat het om myofibroblasten uit de adventitia gaat (Wilcox et al, 1999; Shi et al, 1997). Algemeen wordt aanvaard dat gladde spiercellen voor restenosis zorgen, wegens de positieve reactie op het toedienen van α -smooth muscle actine. Het blijkt nu echter dat dit voor myofibroblasten eveneens geldt (Shi et al, 1997). Het is duidelijk dat dit nog verder onderzoek vergt, want de kennis van de targetcellen is van primair belang, zoals verder duidelijk zal worden. In ieder geval stopt de excessieve celdeling na twee maanden en beginnen de cellen een extracellulaire matrix te vormen, bestaande uit collageen, elastine en proteoglycanen, waardoor de diameter van het lumen sterk afneemt. Opnieuw wordt dus een plaque gevormd. In de STRESS (Stent Restenosis Trial, Fischmann et al, 1994) klinische trial werden de resultaten met en zonder stent vergeleken. De stents zorgden voor een reductie van het aantal restenosis gevallen van 43 tot 29 % (Casterella, 2001). Bij deze studie werden echter enkel bloedvaten behandeld met een diameter groter dan 3 mm en een relatief korte lesie. Een meer algemene studie (langere lesies in kleinere bloedvaten) zou bijgevolg tot een groter aantal restenosis gevallen leiden. Bij in-stent restenosis is een nieuwe PTCA-behandeling trouwens een stuk moeilijker.

Logischerwijze wordt gezocht naar een manier om het restenosis proces tegen te gaan. Verschillende mogelijkheden, gaande van het toedienen van medicatie, het gebruiken van een laser om de plaque te verwijderen (atherectomie), het creëren van stents met betere mechanische eigenschappen, hebben niet tot de gewenste resultaten geleid. In de BENESTENT II studie (Belgian Netherlands Stent, Serruys et al, 1996) werd gebruik gemaakt van met heparine bedekte stents en werden de ballonkatheters met een grotere druk opgeblazen. Het restenosis tempo zes maanden na behandeling werd gereduceerd tot 17 %, wat toch reeds een gunstige evolutie is. Aangezien het restenosis proces nogal wat analogieën vertoont met de vorming van littekenweefsel en van keloïd (proliferatie van myofibroblasten), werd het idee naar voor geschoven om het restenosis proces te bestrijden met ioniserende straling.

Daarbij bestaan een aantal mogelijkheden om het bloedvat en in het bijzonder de media en adventitia een zekere dosis te geven. In het begin werd gebruik gemaakt van externe fotonenbundels afkomstig van een lineaire versneller gebruikt in de radiotherapie. In principe is dit een minder invasieve methode dan brachytherapie en kan men gemakkelijk de dosis fractioneren (Mazur et al, 2001). Natuurlijk wordt op die manier een te hoge dosis gegeven aan de omliggende gezonde weefsels zoals de longen en de hartspier. Daarom werd overgestapt naar het gebruik van inwendige bronnen, zoals die gebruikt worden in de klassieke brachytherapie. Een nieuwe techniek was geboren: de Endovasculaire Brachytherapie. Maar ook hier zijn er verschillende opties. Men kan vijf behandelingswijzen onderscheiden:

- lijnbronnen met gamma-emitters zoals ^{192}Ir
- lijnbronnen met beta-emitters zoals ^{90}Y , ^{188}Re , ^{90}Sr , ^{32}P
- Radioactieve stents (^{32}P , ^{188}Re , ^{48}V)
- Katheters gevuld met een radioactieve vloeistof (^{188}Re , ^{186}Re)
- Met ^{32}P gecoate ballonkatheters

Deze laatste 2 groepen leiden tot een homogene dosisverdeling. Een met een radioactieve vloeistof gevulde katheter kan echter aanleiding geven tot grote problemen wanneer de ballon zou scheuren, waardoor de radiologisch en/of chemisch toxische vloeistof in het bloed terecht komt. Aangezien er nog maar een beperkt aantal resultaten van klinische trials (Tripuraneni and Teirstein, 2001), betreffende de laatste twee groepen, beschikbaar zijn, en in het kader van dit doctoraat geen onderzoek verricht werd op beide groepen, zullen die verder niet meer behandeld worden. De overige technieken worden uitvoerig besproken met pro's en contra's in volgende paragrafen.

1.2 Radioactieve stents

De stents kunnen op verschillende manieren radioactief gemaakt worden afhankelijk van het gebruikte isotoop:

- ^{198}Au : het stentoppervlak wordt gecoat met een inactieve laag (^{197}Au). Daarna wordt de stent in een kernreactor met neutronen gebombardeerd waardoor men ^{198}Au verkrijgt ($t_{1/2}=2.69$ dagen, $E_{\beta\text{max}}=968$ keV). Naast de elektronen is nog een fotonencomponent aanwezig (zie verder).

Deel 1: Inleiding: Endovasculaire Brachytherapie: Overzicht

- Bij ^{32}P stents ($t_{1/2}=14.3$ dagen, $E_{\beta\text{max}}=1708$ keV) kan men ^{32}P ionen direct implanteren in het metaaloppervlak van de draadjes (struts) (Janicki et al, 1997), of gebruik maken van ^{31}P ionen, waarna de stent opnieuw geactiveerd wordt met trage neutronen in een reactor (Carter and Laird, 1996).
- Een ^{48}V stent ($t_{1/2}=16$ dagen) wordt bekomen door een nikkel-titanium alloy (nitinol) stent te activeren met hoge energie protonen. Op die manier wordt het titanium omgezet in vanadium: $^{48}_{22}\text{Ti} + \text{p} \rightarrow ^{48}_{23}\text{V} + \text{n}$ (Li et al, 1998). Dit isotoop vervalft door positron verval en elektronenvangst en leidt tot de volgende emissie: positronen met $E_{\text{max}} = 696$ keV (50%) en gamma's van 511, 983 en 1312 keV ($\approx 100\%$). Bij een dergelijke stent is de activiteit homogeen over het volume van de struts verdeeld.
- ^{188}Re stents : Radioactief ^{188}Re ($t_{1/2}=17$ uur, $E_{\text{max}}=2120$ keV) wordt via electroplating op het stentoppervlak aangebracht (Häfeli et al, 1998).

Deze techniek biedt als groot voordeel dat de PTCA procedure praktisch gezien niet gewijzigd dient te worden, aangezien de cardioloog voldoende ervaring heeft met het plaatsen van stents. Een tweede voordeel van deze stents is dat geen centrering van de bron in het bloedvat moet gebeuren zoals dit bij de katheter gebaseerde bronnen het geval is. Daarnaast heeft deze techniek een aantal nadelen. De struts zorgen namelijk voor grote inhomogeniteiten in de dosis distributie op korte afstand. Daarnaast is de dracht van de ^{198}Au elektronen nogal beperkt. Door de grote dosisgradiënt wordt een zeer hoge dosis aan de intima gegeven. Tevens wordt de adventitia te weinig bestraald. Ook ^{32}P zou om die reden tot problemen kunnen leiden bij relatief grote bloedvaten. Bij een klinische trial uitgevoerd door Hehrlein et al (1996) was door een te hoge intima dosis een vertraagde endotheel vorming waargenomen na de bestraling, maar dit zonder te leiden tot een thrombose. Op dat gebied zou de relatief nieuwe ^{188}Re stent een groot voordeel kunnen opleveren (Häfeli et al, 1998). De studies uitgevoerd met ^{32}P stents op varkens hebben tot goeie resultaten geleid. Terwijl restenosis bij lage en bij hoge activiteiten tegengegaan wordt, verkrijgt men echter een omgekeerd effect bij intermediaire activiteiten (Carter and Fischell, 1998). Bij deze activiteiten wordt de neointima vorming blijkbaar gestimuleerd. Ondertussen

werden reeds een aantal klinische trials uitgevoerd met radioactieve stents (voornamelijk met ^{32}P). De in-stent restenosis blijkt inderdaad sterk gereduceerd door de radioactieve stent (<10 %). Anderzijds blijkt het restenosis tempo aan de uiteinden van de stent, het zogenaamde 'edge-restenosis', zeer hoog te zijn (> 40 %) (Albiero et al, 2000). Dit wordt ook wel eens het 'candy wrapper' effect genoemd. Hoogstwaarschijnlijk is dit het gevolg van het feit dat de ballon gebruikt om het bloedvat open te rekken langer is dan de stent waardoor de kwetsure zich bijgevolg verder uitstrekt dan de lengte van de stent. Daardoor wordt de radioactieve dosis over een te beperkt gebied gegeven en worden aan de randen intermediaire dosissen gegeven worden, die mogelijkwijze voor een stimulatie zorgen. Tegenwoordig probeert men verschillende technieken uit om dit effect tegen te gaan. Men maakt gebruik van 'hot-ended' en 'cold-ended' stents waarbij de activiteit aan de uiteinden van de stent verschillend is van die centraal (Serruys and Kay, 2000). Daarnaast wordt het gebruik van gamma stents als een mogelijkheid naar voor geschoven. De meest elegante oplossing lijkt echter het gebruik van zelf-expanderende stents zodat geen ballon nodig is. Tegenstanders vermoeden echter dat het edge-restenosis effect te wijten is aan de stimulus van neointima formatie bij intermediaire activiteiten zoals hoger reeds vermeld. Als dit het geval is dan lijkt het onmogelijk dit probleem op te lossen, maar dan zou dit effect eveneens waarneembaar moeten zijn bij katheter-gebaseerde beta bronnen. Voorlopig zijn nog geen verdere resultaten van klinische trials beschikbaar en blijft het 'candy wrapper' effect nog een open vraag (Serruys and Kay, 2000). Voorlopige resultaten van klinische trials worden in tabel 1.1 samengevat.

Trial	Aantal patiënten	Activiteit stent μCi	Resultaat
IRIS	67	0.5-1.5	40.4 % intralesie restenosis
Milan1	42	3-12	33 % edge restenosis, 5 % in-stent restenosis
Milan2	54	12-21	26 % edge restenosis, 4 % in-stent restenosis
Heidelberg	11	1.5-3	54 % restenosis
Rotterdam1	26	0.75-1.5	17 % in-stent restenosis
Rotterdam2	40	6-12	43 % edge restenosis, geen in-stent restenosis

Tabel 1.1: Klinische trials met radioactieve stents (telkens wordt het resultaat 6 maanden na behandeling weergegeven (Albiero R, Colombo A, 2001). (1 μCi = 0.037 MBq)

1.3 Katheter-gebaseerde bronnen

1.3.1 Gamma emitters: Cordis/Best Checkmate ^{192}Ir bronnen

Voorlopig is het enige gamma isotoop gebruikt in klinische onderzoeken betreffende het voorkomen van restenosis ^{192}Ir . Reeds geruime tijd wordt dit isotoop gebruikt in de interstitiële brachytherapie onder de vorm van LDR, PDR, HDR (respektievelijk Low, Pulsed en High Dose Rate) en lijnbronnen (draadjes). Tegenwoordig worden de PDR en HDR bronnen ingebracht in de patiënt door middel van automatische ‘afterloading’. Het toestel, waarin de bron zich bevindt, wordt geprogrammeerd en de bron wordt pas uitgestuurd op het moment dat de patiënt alleen in de kamer is. Op die manier wordt de stralingsbelasting van familieleden en van het verplegend personeel geminimaliseerd. Door de betrekkelijk hoge penetratiediepte van de gamma’s moet de kamer voldoen aan speciale voorschriften betreffende stralingsafscherming. De HDR bronnen hebben een hoge activiteit (10 Ci = 370 GBq). De behandelingstijd is dan ook relatief kort. De PDR bronnen (1 Ci = 37 GBq) worden op geregelde tijdstippen voor een beperkte periode uitgestuurd (bvb. om het uur). De patiënt verblijft dan enkele dagen in het ziekenhuis. Op die manier wordt de behandeling gefractioneerd (Pulsed). De katheters worden vooraf operatief ingebracht (ter hoogte van het tumor weefsel). Daarna worden foto’s genomen (CT

Deel 1: Inleiding: Endovasculaire Brachytherapie: Overzicht

foto's, radiografieën), die dan gebruikt worden voor de berekeningen in de behandelingsplanning. Tijdens deze planning worden de bron 'dwell times' (verblijftijd van bron in de patiënt) zo aangepast dat de dosisverdeling wordt geoptimaliseerd. Daarna wordt de patiënt op de kamer waar het PDR toestel zich bevindt gebracht en worden de katheters op het toestel aangesloten. Eveneens wordt gebruik gemaakt van lijnbronnen die via afterloading in smalle katheters worden ingebracht. Dit is bijvoorbeeld het geval bij behandeling van de lip en bij keloïden en op plaatsen waar weinig weefselschade mag toegebracht worden.

De beschikbaarheid van deze bronnen, zorgde ervoor dat de stap naar endovasculaire toepassingen vlug gemaakt was. De eerste klinische trials werden dan ook met deze bronnen uitgevoerd. Vooral de geringe dosisgradiënt is een groot voordeel ten opzichte van de beta emitters. Op die manier is het mogelijk een relatief homogene dosis aan media en adventitia te geven zonder de intima overdreven te belasten. Het is dan ook niet zo vreemd dat de klinische trials tot bijzonder positieve resultaten hebben geleid. Het aantal restenosis gevallen werd sterk gereduceerd in vergelijking met de placebo groep (zie tabel 1.2).

Studie	Aantal patiënten	Tijd na studie	restenosis (%) Radiation versus placebo
SCRIPPS I	55	3 jaar	33 vs 64
WRIST	130	6 maanden	19 vs 58
GAMMA I	252 (12 centra)	9 maanden	22 vs 51

Tabel 1.2: Klinische trials met ¹⁹²Ir bronnen (Tripuraneni and Teirstein, 2001).

Daarnaast werd telkens aangetoond dat de bestralingen praktisch haalbaar zijn. De bron is een dertigtal minuten in het bloedvat aanwezig, maar de patiënt heeft er duidelijk geen last van. Ook werden geen bijwerkingen ten gevolge van de behandeling vastgesteld in de eerste 12 maanden (Albiero and Colombo, 2001). Het grote nadeel blijft natuurlijk de relatief grote penetratiediepte van de ¹⁹²Ir fotonen, wat aanleiding geeft tot problemen op gebied van radioprotectie. De stralingsdosis is niet beperkt tot de bloedvatwand in kwestie, maar kan aanleiding geven tot een stralingsbelasting van de longen en de hartspier. De effectieve dosis (geïntegreerd over alle organen in het lichaam) bedraagt 12 mSv wat overeenkomt met een 1 op

10^3 - 10^4 risico tot het vormen van een fatale tumor in de volgende 10 tot 20 jaar (Dries, 1999). Echter wordt bij een klassieke PTCA behandeling tijdens angiografie en fluoroscopie een gelijkaardige effectieve dosis gegeven. Daarnaast moeten ook speciale maatregelen genomen worden wat de medische staf betreft. Terwijl de bron is uitgestuurd, moet iedereen de behandelingskamer verlaten. De bronnen moeten speciaal verpakt zijn en in een kluis bewaard worden, wat meestal in de radiotherapieafdeling gebeurt, aangezien deze meestal niet beschikbaar is in de cardiologie afdeling. Op praktisch gebied lijken de radioactieve stents veel interessanter. Maar aangezien een ^{192}Ir bron steeds een stuk langer dan de lesie gekozen wordt (dan de ballonlengte dus), zal het 'edge restenosis' effect hierbij niet optreden. In de SCRIPPS (Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post Stenting) klinische trial uitgevoerd door Teirstein et al (1997) werd een handmatig aangedreven ^{192}Ir bron gebruikt van 140 mCi (5.2 GBq) zonder een merkbare toename van de badge-uitlezing van de artsen. Mits de nodige voorzorgen blijkt deze behandeling eveneens op gebied van radioprotectie praktisch uitvoerbaar. Het idee is reeds geopperd (Nath et al, 1999) om isotopen die fotonen uitsturen met lagere energieën te nemen. In het bijzonder denkt men dan aan paladium (^{103}Pd) of jodium (^{125}I). De dosis van deze fotonen valt veel sneller af in functie van de diepte. De dosis tot andere organen zou merkkelijk kleiner zijn terwijl de veiligheidsvoorschriften eveneens iets soepeler zouden toegepast kunnen worden. Maar het probleem is bronnen te verkrijgen met een voldoende hoge activiteit. Het is wenselijk dat de bestralingstijden onder de 30 minuten worden gehouden om de patiënt niet te veel te belasten.

1.3.2 Beta-emitters

Verschillende firma's hebben beta bronnen voor endovasculaire brachytherapie op de markt gebracht. Hieronder wordt een overzicht gegeven van de gebruikte systemen.

1.3.2.1 Boston Scientific/Schneider ^{90}Y bronnen

Een 2.9 cm lange ^{90}Y ($E_{\text{max}} = 2.28 \text{ MeV}$, $T_{1/2}=64.1 \text{ uur}$) draad wordt met behulp van een ballonkatheter gecentreerd (Tripuraneni and Teirstein, 2001) met diameter 2.5, 3.0, 3.5 of 4 mm, afhankelijk van de te behandelen lesie (zie figuur 1.6).



Figuur 1.6: Ballonkatheter gebruikt bij het Boston Scientific/Schneider systeem (Bonan and Waksman, 1999).

Het grote voordeel van deze bronnen ten opzichte van de ^{192}Ir draden is de beperkte penetratiediepte van beta's in weefsel, waardoor de voorzorgen op gebied van radioprotectie veel minder uitgebreid dienen te zijn (Nath et al, 1999). Het verplegend personeel en de cardiologen kunnen tijdens de bestraling in de ruimte aanwezig blijven. Een loden schort volstaat reeds, en aangezien deze tijdens een klassieke PTCA procedure eveneens gedragen dient te worden, levert dit geen extra problemen op. Tevens kan gebruik gemaakt worden van mobiele PMMA schermen. De dosisgradiënt van deze beta emitter lijkt geschikt voor deze toepassing (Nath et al, 1999). Een typische behandelingstijd ligt tussen 3 en 6 minuten.

De absolute kalibratie van de bronnen is dosimetrisch gezien niet zo evident (zie hoofdstuk 7). Over het algemeen wordt gewerkt met een ^{90}Sr bron waarvan de absolute dosis op 2 mm afstand bepaald is aan de hand van een meting met een extrapolatiekamer (in het National Institute of Standards and Technology, NIST). De meeste firma's kalibreren de bronnen met behulp van plastic scintillatoren die op hun

beurt aan de ^{90}Sr bron geijkt zijn. De eigenschappen van de extrapolatiekamer als van de plastic scintillatoren zijn tot op heden niet goed genoeg gekend zeker wat betreft de dosis op relatief korte afstanden van een elektronenbron.

Het grote nadeel van de ^{90}Y bronnen is de korte halfwaarde tijd, waardoor de bron wekelijks dient vervangen te worden. De medische fysicus van het ziekenhuis moet bijgevolg een methode uitwerken waarmee de bronactiviteit routinematig kan gecontroleerd worden. Meestal gebeurt dat aan de hand van een well-type ionisatiekamer (putkamer). In samenwerking met het Onze Lieve Vrouw ziekenhuis van Aalst werden alle stappen die tot een dosiswaarde op 2 mm geleid hebben gecontroleerd. Daarbij werden systematisch grote afwijkingen gevonden gaande tot 30 % (zie artikel 5, hoofdstuk 7). De dosisinformatie moet nauwkeurig gekend zijn vooraleer een zinnige vergelijking opgesteld kan worden met de klinische resultaten behaald met ^{192}Ir bronnen.

Resultaten van klinische trials worden weergegeven in tabel 1.3 (telkens 6 maanden na behandeling).

Trial	Dosis op 2 mm (Gy)	Aantal patiënten	(%) restenosis
GENEVA dose finding	9, 12, 15 of 18	181	8 (18Gy)
BETA WRIST Registry	20.6	50	22

Tabel 1.3: Resultaten van klinische trials (reeds gepubliceerde) met Boston Scientific/Schneider systeem.

1.3.2.1 Novoste BetaCath ^{90}Sr bronnen

De $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ bronnen bestaan uit een trein van 3 mm lange zaadjes. Men beschikt over twee bronlengtes, namelijk 3 en 4 cm. De combinatie van ^{90}Sr en ^{90}Y lost het halfwaardetijd probleem van de ^{90}Y bronnen op. Aangezien ^{90}Sr naar ^{90}Y vervalt met een grote halfwaardetijd (29.1 jaar), dienen deze bronnen veel minder vervangen te worden. De periode van gebruik wordt nu opgelegd aan de hand van de mechanische stabiliteit van de bron. De twee isotopen zijn in seculair evenwicht: bij ieder ^{90}Sr verval wordt tevens een elektron uitgestuurd bij het verval van ^{90}Y . De elektronen uitgestuurd bij de overgang van ^{90}Sr naar ^{90}Y hebben een relatief lage energie en dragen niet echt bij tot de dosis op klinisch relevante afstanden, waardoor

Deel 1: Inleiding: Endovasculaire Brachytherapie: Overzicht

de dosimetrie praktisch herleid wordt naar die van een ^{90}Y bron. Ook bij deze bronnen werden afwijkingen opgemeten tot 20 %, aangezien deze ook ten opzichte van een door NIST geijkte bron gekalibreerd worden. Een nadeel van dit systeem is dat de bron niet gecentreerd wordt, alhoewel de behandelingstijd slechts 3 tot 4 minuten bedraagt (Tripuraneni and Teirstein, 2001). Het niet-centreren kan echter ook een voordeel hebben. Wanneer de bloeddorstrooming in het bloedvat tijdens bestraling afgesloten wordt, worden de cellen in adventitia en media hypoxisch, waardoor hun stralingssensitiviteit afneemt (Robinson, 1999).

Resultaten van klinische trials telkens 6 maanden na behandeling worden weergegeven in tabel 1.4.

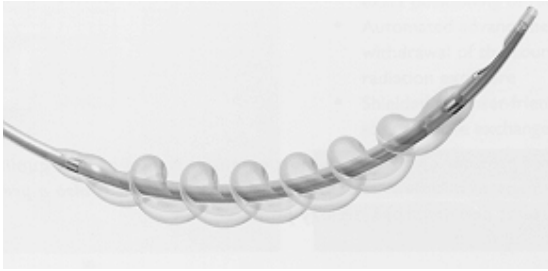
Trial	Dosis op 2 mm van as (Gy)	Aantal patiënten	(%) restenosis
BERT feasibility	12, 14 of 16	750	15
START	18 of 23	750	14 versus 41
START 40/20	18 of 23	750	16

Tabel 1.4: Klinische resultaten van Novoste BetaCath systeem. Van de nog lopende trials (BETACATH, BRIE, RENO en CUP) zijn de resultaten nog niet gekend (Tripuraneni and Teirstein, 2001).

Een gelijkaardige moeder/dochter nuclide tandem is de $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ combinatie (Häfeli et al, 1999). Opnieuw is er sprake van seculair evenwicht, aangezien de halfwaardetijd van het ^{188}Re isotoop (17 uur) zeer kort is in vergelijking met ^{188}W (69.4 dagen). Aangezien de maximale beta energie van ^{188}Re (2.12 MeV) sterk in de buurt ligt van die van ^{90}Y zijn de dosimetrische eigenschappen vergelijkbaar. Het feit dat de halfwaardetijd van het ouder isotoop veel kleiner is dan in het geval van de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ tandem is een groot voordeel op gebied van radioactief afval. De bronnen kunnen sowieso maar een beperkte tijd gebruikt worden (mechanische slijtage). Daarna moeten de bronnen dus afgevoerd worden en daarbij is de halfwaardetijd beter beperkt.

1.3.2.1 Guidant/Galileo ^{32}P bronnen

Recent wordt ook gebruik gemaakt van ^{32}P ($E_{\beta\text{max}}=1.71$ MeV, $T_{1/2}=14.28$ dagen) draden met lengte van 2.7 cm gecentreerd in het bloedvat met een spiraalvormige katheter met mogelijke diameters 2.5, 3.0 en 3.5 mm (zie figuur 1.7). Deze katheter wordt gevuld met een fysiologische vloeistof waardoor de dosishomogeniteit behouden blijft.



Figuur 1.7: Spiraalvormige centrering katheter van het Guidant/Galileo systeem (Bonan and Waksman, 1999).

Op die manier wordt de bloedoorgang mogelijk gemaakt tijdens centrering. Deze bron wordt via automatische afterloading bediend. De behandelingstijd bedraagt 2 tot 4 minuten bij gebruik van een nieuwe bron. De bron wordt na 28 dagen vervangen. Op dat moment zou een behandeling een tiental minuten duren. Aangezien de bron relatief kort is, is voor langere lesies een stepping source beschikbaar. In tegenstelling tot de vorig vernoemde kathetergebaseerde systemen wordt het referentiepunt op 1 mm diepte in de vaatwand gedefinieerd, alhoewel door het AAPM protocol voor endovasculaire brachytherapie (Nath et al, 1999) wordt aangeraden de dosis steeds op 2 mm van de as van het bloedvat te definiëren. Dit bemoeilijkt bijgevolg een vergelijking van het Galileo- systeem met de andere bronnen. Trouwens moet de nadruk gelegd worden op het feit dat een vergelijking tussen de resultaten behaald met de verschillende systemen sowieso gevaarlijk is. Details betreffende de behandelingen werden hier niet vermeld, bijvoorbeeld of het over een in-stent restenosis gaat, de diameter van de behandelde bloedvaten, de lengte van de lesies, of het over een de-novo lesie gaat (nog niet voordien met PTCA behandelde lesie), enz. Voor een meer volledige beschrijving van de trials wordt dan ook verwezen naar (Tripuraneni et al, 2001).

Klinische resultaten bekomen met het Guidant/Galileo systeem 9 maanden na behandeling worden weergegeven in tabel 1.5.

Trial	Dosis op 1 mm in vaatwand (Gy)	Aantal patiënten	% restenosis
PREVENT	16, 20 of 24	105	8 versus 39
INHIBIT	20	332	16 versus 48

Tabel 1.5: Klinische resultaten bekomen met Guidant/Galileo systeem (Tripuraneni and Teirstein, 2001).

1.4 Besluit

De klinische trials tonen duidelijk aan dat het gebruik van endovasculaire brachytherapie tot een vermindering leidt van het aantal restenosis gevallen. Gemiddeld kan men conservatief stellen dat er een halvering optreedt. Er moet echter gewaarschuwd worden voor eventuele neveneffecten.

- Zoals reeds eerder vermeld kan een te hoge dosis ter hoogte van de intima tot een vertraagde endotheelvorming leiden, wat op zijn beurt het risico op thromboses vergroot (Waksman, 2000).
- Daarnaast verliest het bloedvat een deel van zijn vasomotorische functionaliteit na bestraling (Robinson, 1999).
- Het gebruik van gamma bronnen zou eventueel tot een verhoogde kans op het vormen van een tumor kunnen leiden, alhoewel dit nog niet aangetoond is (Dries, 1999).
- Tevens wordt gewaarschuwd voor het feit dat de bestraling het restenosis-effect enkel uitstelt (Hall et al, 1999). De resultaten behaald in de SCRIPPS trial tonen echter het tegendeel aan: drie jaar na de behandeling er is nog steeds een duidelijke vermindering in het aantal restenosis gevallen aanwezig (zie tabel 1.2).

Het is duidelijk dat er nog verder onderzoek vereist is. Vooral op radiobiologisch gebied blijven nog een aantal zaken onduidelijk en is de nood aan fundamenteel onderzoek groot (Robinson, 1999).

Referenties bij hoofdstuk 1

- Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, Amato A, Vagheti M, Di Mario C, Colombo A, (2000), Short and intermediate-term results of P-32 radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: the Milan dose-response study, *Circulation* **101**, 18-26
- Albiero R, Colombo A, (2001), Radiation therapy in coronary arteries: radioactive stent trials, (Intravascular Brachytherapy, from theory to practice, Remedica Publishing) 215-224
- Bonan R, Waksman R, (1999), Vascular brachytherapy, state of the art (Remedica Publishing)
- Carter A J, Laird J R, (1996) Experimental results with endovascular irradiation via a radioactive stent, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* **36**, 797-803
- Carter A J, Fischell T A, (1998), Current status of radioactive stents for the prevention of in-stent restenosis, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* **41** 127-133
- Casterella P J, (2001) Restenosis the scope of the problem, (Intravascular Brachytherapy, from theory to practice, Remedica Publishing) 143-165
- Dries W F, (1999), Integrating radiation therapy into the cath lab: safety and good practice, (Vascular brachytherapy, state of the art (Remedica Publishing)) 25-28
- Fischmann D L, Leon M B, Baim D S et al (1994) A randomized comparison of coronary artery disease , *New Engl J. Med.* **331**, 496-501
- Häfeli U O, Warburton M C, Landau U, (1998) Electrodeposition of radioactive rhenium onto stents to prevent restenosis, *Biomaterials* **19**, 925-933
- Häfeli U O, Lee E J, Ciezki J, Pauer G J, Weinhaus M S, (1999), Suitability of beta-emitting rhenium for inhibiting restenosis in coronary arteries, *J. Brachyther. Int.* **15**, 1-11
- Hall E J, Miller C R, Brenner D J, (1999), The basic radiobiology of intravascular irradiation (Vascular brachytherapy, Ed. Waksman R) 63-72
- Hehrlein C, Stintz M, Kinscherf R, Schlösser K, Huttel E, Friedrich L, Fehsenfeld P, Kübler W, (1996) Pure β -particle-emitting stents inhibit neointima formation in rabbits., *Circulation* **93**, 641-645
- Janicki C, Duggan D M, Coffey C W, Fischell D R, Fischell T A, (1997) Radiation from a phosphorous-32 impregnated wire mesh vascular stent. *Med. Phys.* **24**, 437-445
- Li A N, Eigler N L, Litvack F, Whiting J S, (1998) Characterization of a positron emitting V48 nitinol stent for intracoronary brachytherapy. *Med. Phys.* **25**, 20-28

Deel 1: Inleiding: Endovasculaire Brachytherapie: Overzicht

Mazur W, Kaluza G L, Raizner A E, (2001) Radiation for the treatment of restenosis, (Intravascular Brachytherapy, from theory to practice, Remedica Publishing), 167-187

Minar E and Parikh S, (2001) Basics of interventional Radiology/Angiology, (Intravascular Brachytherapy, from theory to practice, Remedica Publishing) 103-119

Nath R, Amols H, Coffey C, Duggan D, Jani S, Li Z, Schell M, Soares M, Whiting J, Cole P E, Crocker I, Schwartz R, (1999) Intravascular brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 60, *Med. Phys.* **26**, 119-152

Robinson K A, (1999), Arterial biologic response to ionizing radiation, (Vascular brachytherapy, state of the art (Remedica Publishing)) 15-24

Serruys P W, Emanuelsson H, van der Giessen W et al (1996) Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries, early outcome of the Benestent-II pilot study, *Circulation* **93**, 412-422

Serruys P W and Kay I P, (2000) I like the candy, I hate the wrapper: The P-32 radioactive stent, *Circulation* **101**, 3-7

Shi Y, O'Brien J E, Ala-Kokko Leena, Chung Wookung, Mannion J D, Zalewski A, (1997) Origin of extracellular matrix synthesis during coronary repair *Circulation* **95**, 997-1006

Teirstein P S, Massullo V, Jani S, Popma J J, Mintz G S, Russo R J, Schatz R A, Guarneri E M, Steuterman S, Morris N B, Leon M B, Tripuraneni P, (1997) Catheter based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N. Eng. J. Med.* **336**, 1697-1703

Tripuraneni P, Teirstein P, (2001) Radiation therapy in coronary arteries: catheter based trials, (Intravascular Brachytherapy, from theory to practice, Remedica Publishing) 189-214

Tripuraneni P, Jani S, Minar E, Leon M, (2001), Intravascular Brachytherapy, From theory to practice (Remica Publishing).

Waksman R, Bhargava B, White L, Chan R C, Mehran R, Lansky A J, Mintz G S, Satler L F, Pichard A D, Leon M B, Kent K K, (2000) Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis, *Circulation* **101**, 1895-1898

Wilcox J N, Scott N A, (1999) Adventitial remodeling associated with postangioplasty restenosis, (Vascular Brachytherapy, Waksman R) 21-30

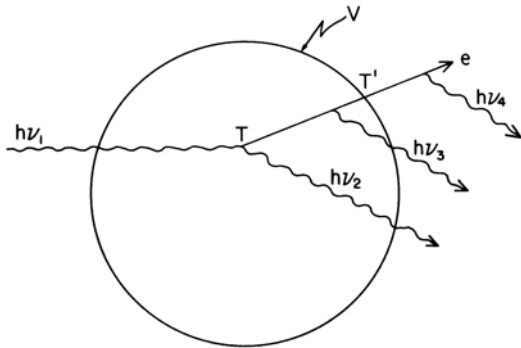
Deel 1: Inleiding: Endovasculaire Brachytherapie: Overzicht

Hoofdstuk 1: Endovasculaire brachytherapie: Overzicht.....	4
1.1 Medische achtergrond.....	4
1.2 Radioactieve stents	9
1.3 Katheter-gebaseerde bronnen.....	12
1.3.1 Gamma emitters: Cordis/Best Checkmate ¹⁹² Ir bronnen	12
1.3.2 Beta-emitters.....	15
1.4 Besluit	19
Referenties bij hoofdstuk 1	20

HOOFDSTUK 2: Dosimetrische grootheden en protocols

2.1 Dosis versus kerma

Deze paragraaf is volledig gebaseerd op het overzichtswerk van Attix (1986) en voor een meer volledige bespreking wordt dan ook verwezen naar dit werk. Het principe van dosis en kerma wordt weergegeven in figuur 2.1. Hierbij beperken we ons tot het effect van fotonen en elektronen.



Figuur 2.1: Kerma vs dosis (Attix, 1986).

Kerma (gedefinieerd voor niet rechtstreeks ioniserende straling) is een maat voor de fotonenfluentie, waarbij geen rekening gehouden wordt met de dracht van secundaire elektronen. Kerma wordt gedefinieerd als de energie van de niet geladen deeltjes die het volume binnenkomen min de energie van de niet geladen deeltjes die het volume verlaten (op uitzondering van deze gevormd door een kinetisch energieverlies van de geladen deeltjes) gedeeld door de massa van dit volume:

$$K = \frac{d\varepsilon_{tr}}{dm}$$
 met $d\varepsilon_{tr} = (R_{in})_u - (R_{out})_u^{nonr} + \sum Q$ de verwachtingswaarde van de energie getransfereerd door niet-geladen deeltjes. Hierbij is $\sum Q$ de energie afkomstig van veranderingen in de rustmassa in het volume. In principe wordt kerma opgesplitst in botsingskerma (K_c) en stralingskerma (K_r). In het kader van deze thesis werd steeds bij relatief lage energie gewerkt en kan de stralingskerma (remstraling) bijgevolg verwaarloosd worden: $K=K_c$.

Dosis daarentegen is energiedepositie van de elektronen in een bepaald volume gedeeld door de massa van dit volume: $\frac{d\varepsilon}{dm}$ waarbij de verwachtingswaarde

$d\varepsilon = (R_{in})_u - (R_{out})_u + (R_{in})_c - (R_{out})_c + \sum Q$ met R_{in} en R_{out} respectievelijk de energie van de inkomende en uitgaande deeltjes (geladen en niet-geladen) en $\sum Q$ de

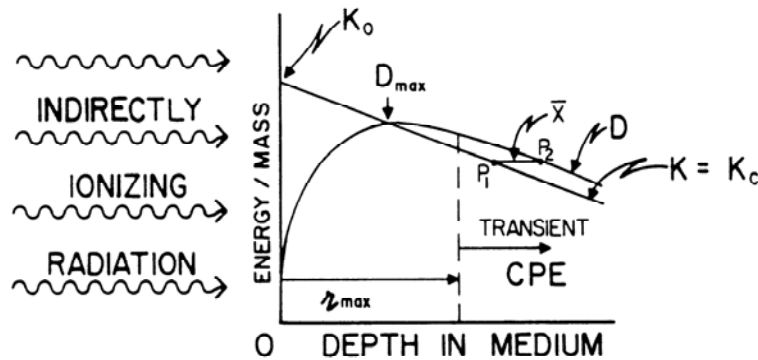
verandering van de rustmassa's van het volume en de deeltjes betrokken bij de interacties. De energie die verloren gaat door remstraling wordt hier bijgevolg ook afgetrokken. Hierbij wordt specifiek rekening gehouden met elektronen die enerzijds gecreëerd zijn in het volume terwijl ze een deel van hun energie neerzetten buiten dit volume, maar eveneens met secundaire elektronen die van buiten het volume toch bijdragen tot de dosis. Bij elektronenevenwicht (CPE, Charged Particle Equilibrium) zijn deze twee bijdragen gelijk en is kerma bijgevolg gelijk aan dosis (op de remstralingcorrectie na).

Het verschil tussen kerma en dosis wordt duidelijk gemaakt aan de hand van figuur 2.1. In dit voorbeeld geldt:

- $\varepsilon = hv_1 - (hv_2 + hv_3 + T') + 0$
- $\varepsilon_{tr} = hv_1 - hv_2 + 0$

Hierbij zijn T (op figuur 2.1) en T' de kinetische energie van het elektron.

In het geval van een fotonenbundel die invalt op een waterfantom spreekt men van transiënt elektronenevenwicht. Het principe van transiënt evenwicht kan het best ingezien worden aan de hand van figuur 2.2 (opnieuw remstraling verwaarlozend).



Figuur 2.2: Transiënt evenwicht (Attix, 1986).

Aan het oppervlak van een fantoom waarop een fotonenbundel invalt, is de dosis relatief laag omdat nog maar weinig secundaire elektronen gecreëerd zijn. De dosis neemt toe in functie van de diepte en bereikt een maximum na de zogenaamde opbouwzone. Kerma daarentegen hangt enkel af van de fotonenfluentie en is bijgevolg maximaal aan het oppervlak en zal exponentieel afnemen door attenuatie van de bundel. Bij transiënt evenwicht lopen de twee curves parallel en zijn ze dus op een evenredigheidsconstante na gelijk. De reden dat dosis in die regio groter is dan

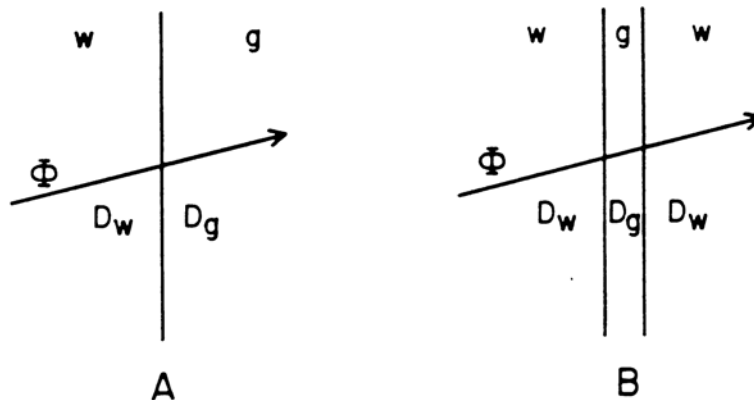
botsingskerma is de lichte afwijking van elektronenevenwicht. Op een bepaalde diepte gaan namelijk meer elektronen van stroomopwaarts het detectievolume binnenkomen, dan er het volume zullen verlaten, aangezien de fotonenfluentie (en bijgevolg het aantal secundaire elektronen) daalt in functie van de diepte.

2.2 Bragg-Gray caviteits theorie

Bij specifieke toepassingen zal de keuze van het te gebruiken dosimetrie protocol vooral afhankelijk zijn van de toepasbaarheid van de Bragg-Gray relatie. Wat de dosimetrie aan ^{192}Ir bronnen betreft zal deze keuze nog bemoeilijkt worden door het relatief brede energiespectrum van de gamma's uitgestuurd door dit isotoop. Daarom is het interessant de caviteits theorie even kort onder de loep te nemen. Wanneer een fotonenbundel een grensvlak tussen twee regio's passeert (zie figuur

2.3.a) kan de dosis in beide media geschreven worden als $D_m = \Phi \left[\left(\frac{dT}{\rho dx} \right)_{c,m} \right]_T$, met

m respectievelijk gelijk aan het medium g (gas in ionisatiekamer) en w (water). De uitdrukking tussen haakjes stelt de gedeponeerde energie per lengte-eenheid volgens het elektronpad. Dit wordt eveneens het stoppend vermogen S van het medium genoemd. Deze redenering kan geëxtrapoleerd worden naar de situatie beschreven in figuur 2.3.b waar een smalle caviteit beschouwd wordt omringd door een homogeen medium.



Figuur 2.3: Bragg-Gray relatie (Attix, 1986).

Dit is natuurlijk enkel geldig op voorwaarde dat de afmetingen van de caviteit zo klein zijn (in vergelijking met de dracht van de secundaire elektronen), dat de fluentie en het energiespectrum van de secundaire deeltjes niet verstoord wordt. Dit wordt de

Bragg-Gray voorwaarde genoemd. Deze voorwaarde kan ook nog op de volgende manier geformuleerd worden: de geabsorbeerde dosis in de caviteit is verondersteld volledig afkomstig te zijn van secundaire elektronen die de caviteit doorkruisen, en bijgevolg niet van deeltjes gecreëerd in de caviteit zelf. Secundaire elektronen die de caviteit binnenkomen worden verondersteld er niet gestopt te worden. Door de uitdrukkingen (1) voor de beide media door elkaar te delen bekomt men volgende

formule: $D_w = D_g \left(\frac{\bar{S}}{\rho} \right)_{w,g}$ waarbij $D_g = \frac{Q}{m} \left(\frac{\bar{W}}{e} \right)_g$ de dosis in de caviteit. Q is de

lading gecreëerd in de caviteit, m is de massa van het caviteitsmateriaal. Voor het geval van een luchtcaviteit in een watermedium is $(\bar{W}/e) = 33.97 \text{ J/C}$. Het bepalen van m ($=\rho V$) gebeurt aan de hand van een kalibratie van de ionisatiekamer aangezien m niet noodzakelijk gelijk is aan de massa van het gas binnen de caviteit, omdat het volume niet volledig actief is. Samengevat kan bij een ionisatiekamer meting de dosis in water (in afwezigheid van de detector) geschreven worden in functie van de in de caviteit gemeten dosis op voorwaarde dat deze caviteit klein genoeg is ten opzichte van de dracht van de secundaire elektronen. Dit betekent dat de fotonenergie voldoende hoog dient te zijn. Fotonen boven 1 MeV voldoen aan deze voorwaarde bij meting met een secundaire standaard ionisatiekamer met 0.6 cm^3 volume, terwijl dit bij lagere energie niet het geval is. Dit heeft ertoe geleid dat afhankelijk van de bundelenergie een ander dosimetrie protocol dient toegepast te worden. De verschillende protocols worden voorgesteld in de volgende paragraaf.

2.3 Dosimetrie protocols voor ionisatiekamermetingen

In deze paragraaf worden enkele dosimetrie protocols uiteengezet die gebruikt worden voor conversie van een meetwaarde van een ionisatiekamer naar dosis. Deze protocols werden veelvuldig toegepast in het kader van dit doctoraat. In eerste instantie was dit bij de invoering van het protocol voor de in-fantom metingen aan de ^{192}Ir bron beschreven in hoofdstuk 6. Maar zoals in het volgend hoofdstuk duidelijk zal worden was het bij de kalibratie van andere detectoren zoals radiochromatische film, TLD's, radiosensitieve gels, steeds noodzakelijk een referentiemeting uit te voeren met een ionisatiekamer waarbij dan steeds een van onderstaande protocols toegepast werd.

2.3.1 Dosimetrie protocol voor hoog-energetische fotonen

Dit protocol (NCS, 1986) wordt toegepast voor de dosimetrie van fotonen met een energie hoger dan 1 MeV, alhoewel deze limiet nogal arbitrair is. De belangrijkste stralingskwaliteit, die gebruikt wordt in primaire standaard labo's voor de kalibraties van ionisatiekamers is ^{60}Co . Deze bron levert min of meer mono-energetische fotonen van 1.25 MeV. Dit betekent dat de wand van de ionisatiekamer (0.35 mm grafiet voor de NE2571 kamer) onvoldoende is om voor elektronenevenwicht te zorgen wanneer de kamer vrij in lucht wordt gepositioneerd. Daarom worden de kamers voorzien van een "build-up cap", vervaardigd uit perspex of delrin. Op die manier wordt dan het luchtkermatempo gemeten in de bundel, die op zijn beurt gekalibreerd is na meting met een koolstof caviteitskamer als standaard. Bij een dergelijke ionisatiekamer is het detectievolume nauwkeurig gekend en kan de dosis in het gas rechtstreeks berekend worden.

In een radiotherapieafdeling worden de instellingen van de lineaire versnellers regelmatig nagemeten met een geijkte 'Farmer' ionisatiekamer. De meting gebeurt in een waterfantom op 5 of 10 cm diepte afhankelijk van de energie van de invallende fotonen. Voor de beschrijving van de bundel wordt een kwaliteitsindex ingevoerd. In het NCS protocol is dit de $\text{TPR}_{20,10}$ waarde (eveneens toegepast door IAEA, 1999). Dit is de verhouding van de dosis op 20 cm diepte en die op 10 cm diepte waarbij de bron-detector afstand constant wordt gehouden. In het protocol wordt aangeraden op 5 cm te meten voor een kwaliteitsindex kleiner of gelijk aan 0.75, en op 10 cm voor hoger-energetische stralingskwaliteiten (bvb. 18, 25 MeV). In het recente AAPM protocol voor kalibraties in water (Almond et al, 1999) wordt een andere kwaliteitsindex voorgesteld, namelijk $\%dd(10)_x$ wat de fractie is waarmee de dosis van de fotonencomponent van de bundel gedaald is op 10 cm diepte ten opzichte van het dosismaximum. Het is nog niet uitgemaakt welke kwaliteitsindex tot de beste resultaten leidt, iets wat trouwens buiten het kader van dit doctoraat valt.

De omzetting van de ionisatiekamer respons naar dosis in water is volledig gebaseerd op de Bragg-Gray caviteitstheorie, beschreven in vorige paragraaf. De kamer gedraagt zich, na correctie voor de materialen verschillend van water en lucht, als een luchtcaviteit in een watermedium, waarbij elektronenevenwicht heerst:

$$D_{w,u} = M N_k (1-g) \prod k_i s_{w,air} \prod p_i$$
 Hierbij is M de uitlezing gecorrigeerd voor temperatuur, druk, vochtigheid, polariteits (spanning ionisatiekamer omkeren) en

recombinatie effecten (op deze laatste correctie wordt niet verder ingegaan omdat recombinatie bij de lage dosistempo's in dit werk niet van belang is).

In eerste instantie moet een conversie gebeuren van dosis in lucht (zie kalibratie) naar dosis in water. Dit gebeurt met de verhouding van het massieke stoppend vermogen van water op lucht $s_{w,air}$ die uitgemiddeld wordt over het elektronenfluentiespectrum ter hoogte van de kamerwand. Daarnaast moeten nog een aantal correcties ingevoerd worden voor de niet-waterequivalente materialen ingevoerd tijdens de meting in water: $\prod p_i$. Hierbij denken we aan de grafietwand (die in feite door water moet worden vervangen) p_{wall} , de aluminium centrale elektrode (i.p.v. lucht) p_{ce} , en de aanwezigheid van de stem p_{st} . Daarnaast zal door het invoeren van de kamer in het medium het effectief meetpunt verplaatst worden. Voor een parallelle bundel wordt dit vooral veroorzaakt door de dichtheid van het detectievolume (lucht i.p.v. water): p_d (displacement correctie).

Eveneens moeten correcties ingevoerd worden op de kalibratiefactor. Bij de overgang van kerma (kalibratie) naar dosis moet een remstralingcorrectie ingevoerd worden: $(1-g)$, waarbij g het energieverlies (fractie) van secundaire elektronen in de vorm van remstraling voorstelt. Daarnaast bevat het product $\prod k_i$ een correctie voor de wand en de build-up kap bij de kalibratie (compositie verschillend van lucht): $k_{att}k_m$, een correctie voor de centrale elektrode: k_{ce} en voor het stemeffect: k_{st} .

Voor de praktische uitvoering van dit protocol wordt gebruik gemaakt van de vereenvoudigde uitdrukking $D_{w,u} = M N_k C_{w,u}$ waarbij de allesomvattende correctiefactor $C_{w,u}$ wordt ingevoerd. Deze factor is getabelleerd in functie van de $TPR_{20,10}$ kwaliteitsindex en bedraagt 1.088 voor een NE2571 ionisatiekamer in een ^{60}Co bundel.

2.3.2 Dosimetrie protocol voor medium-energie x-stralen

Dit protocol (NCS, 1997) is toepasbaar voor fotonen stralingskwaliteiten tussen 100 en 300 kV. De reden dat de regio onder 300 kV in twee delen is opgesplitst (medium en lage energie) heeft vooral te maken met de belangrijke invloed van terugverstrooiing onder 100 keV.

De reden waarom de Bragg-Gray caviteitstheorie niet kan gebruikt worden is dat de fluentie en de energiedistributie van de secundaire elektronen in wand en caviteit niet gelijk zijn bij deze relatief lage energieën. Een opmerkelijk feit is dat alle

elektronen die bijdragen tot het signaal in de caviteit afkomstig zijn van de wand of de caviteit zelf. Een “build-up cap” is voor metingen vrij in lucht niet noodzakelijk. Wanneer een ionisatiekamer in een medium- of laagenergetische stralingsbundel gekalibreerd wordt en daarna gebruikt wordt voor metingen in een zelfde energiegebied, mag verondersteld worden dat de kamer zich als een pure fotonendetector gedraagt waarbij het gevoelig volume gelijkgesteld kan worden aan caviteit plus wand (daar waar alle elektronen gecreëerd worden). Het protocol wordt bijgevolg vereenvoudigd en bevat enkel fotonencorrecties. Aangezien de correcties nogal afhankelijk zijn van het spectrum ter plaatse van de ionisatiekamer zal de dosimetrie in het geval van een fotonendetector bijgevolg veel eenvoudiger zijn aangezien elektronenspectra moeilijker te bepalen zijn. Daarnaast mag de dosis in water bij goede benadering gelijk gesteld worden aan kerma in water, aangezien de build-up zone zeer beperkt is door de beperkte range van de secundaire elektronen (transiënt elektronenevenwicht) en aangezien de remstralingsproductie te verwaarlozen is $\Rightarrow D_w = K_w$.

Men vertrekt van een kalibratie in een x-stralenkwaliteit met dezelfde halfwaardedikte (HWD) als de bundel die gebruikt wordt bij de in-fantoom metingen. Als bundelspecificiers zal dus vooral de HWD samen met de potentiaal van de X-stralenbuis gebruikt worden. Dat betekent dat de correctiefactoren in functie van deze parameters getabelleerd worden. De geijkte kamer wordt in het fantoom gepositioneerd op 2 cm diepte en met behulp van de uitdrukking

$$D_w = M N_k \left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{w,air}^d k_{ch}$$

wordt de voor druk, temperatuur, vochtigheid en

recombinatie gecorrigeerde uitlezing M naar dosis in water omgezet. Aangezien de kamer als een fotonendetector beschouwd wordt, wordt hier de verhouding van de

massieke energie-absorptie coëfficiënten $\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{w,air}^d$, uitgemiddeld over het

fotonenspectrum ter hoogte van de caviteit, gebruikt voor de conversie van lucht naar water. De factor k_{ch} wordt gedefinieerd door de uitdrukking $k_{ch} = k_{\alpha} k_{st} p_{st} p_{disp}$ met k_{α} de correctie voor de angulaire respons en de energierespons van de kamer aangezien het spectrum in het fantoom anders is dan vrij in lucht, k_{st} en p_{st} correcties voor de stem respectievelijk tijdens de kalibratie en tijdens de meting in water, en p_{disp} de displacement correctie voor het feit dat de ionisatiekamer (caviteit plus wand) de

plaats inneemt van een watervolume. In een parallelle bundel kan deze factor voornamelijk als een dichtheidscorrectie beschouwd worden.

2.3.3 Dosimetrie protocol voor laag-energetische x-stralen

Bij dit protocol (NCS, 1997) wordt met een gekalibreerde ionisatiekamer een meting van luchtkerma vrij in lucht uitgevoerd. Deze waarde wordt dan geconverteerd naar geabsorbeerde dosis in water aan het oppervlak van een fantoom. De meting gebeurt dus niet in het fantoom zelf. De kamer wordt gepositioneerd aan het voorvlak van het fantoom (bij horizontaal invallende bundel) in afwezigheid van het fantoom en een luchtkerma meting wordt uitgevoerd: $K_{\text{air}}^{\text{free air}} = M_u^{\text{free air}} N_k$ waarbij de uitlezing opnieuw reeds gecorrigeerd is voor temperatuur, druk, ... Bij omzetting naar geabsorbeerde dosis aan het fantoomoppervlak moet gecorrigeerd worden voor de terugverstrooiing op het fantoom (backscatter factor B_w) en gebeurt de conversie van lucht naar water via de verhouding van de massieke energie-absorptie coëfficiënten uitgemiddeld over het fotonenspectrum vrij in lucht. Uiteindelijk bekomt men de

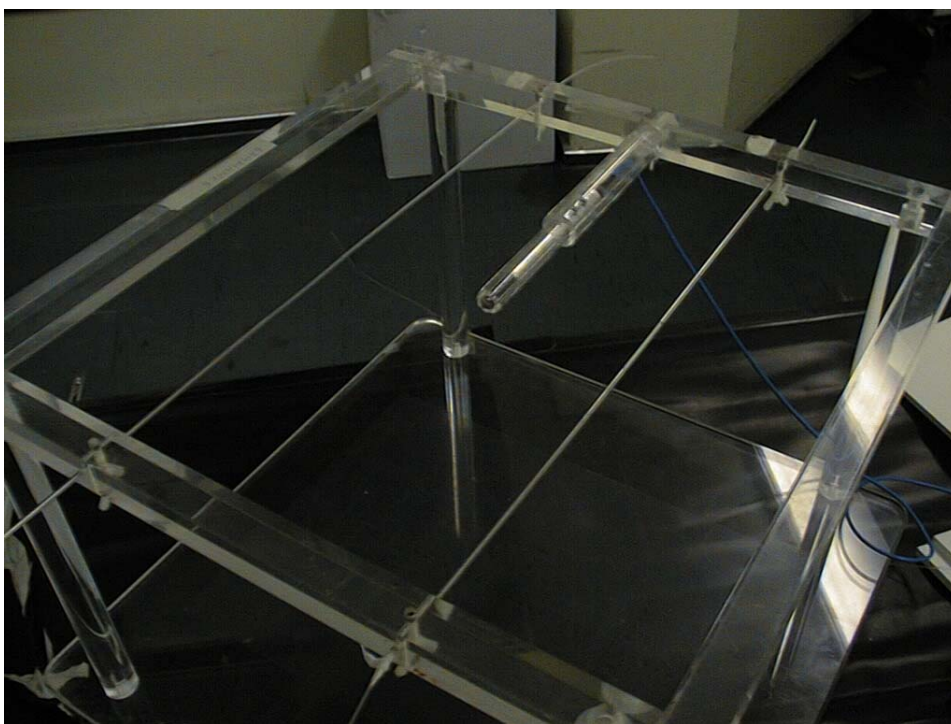
volgende uitdrukking : $D_w = M_u^{\text{free air}} N_k B_w \left(\frac{\bar{\mu}_{\text{en}}}{\rho} \right)_{w/\text{air}}^{\text{free air}}$. In principe is dit enkel geldig

bij transiënt elektronenevenwicht. Daarom moet bovenstaande formule de dosis opleveren op de minimale diepte waar transiënt evenwicht heerst, waarbij de attenuatie over deze korte afstand verwaarloosd wordt. Praktisch gebeurt een kalibratie van bvb. TLD's door een ionisatiekamer vrij in lucht uit te voeren en bovenstaande uitdrukking toe te passen om de dosis aan het oppervlak van het fantoom te bepalen. De TLD's worden dan met een dun laagje opbouw materiaal, dat de TLD's tevens ter plaatse houdt, aan het oppervlak van het fantoom gepositioneerd.

2.4 Dosimetrieprotocol voor endovasculaire brachytherapie

2.4.1 Katheter-gebaseerde gamma bronnen

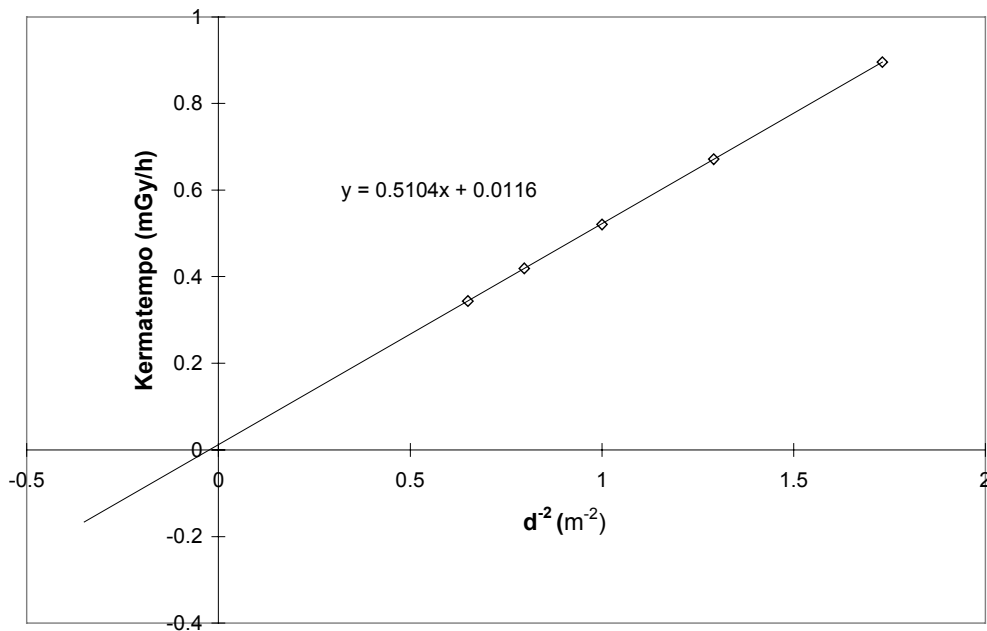
Over het algemeen wordt gebruik gemaakt van het AAPM (American Association of Physicists in Medicine) Task Group 43 protocol (Nath et al, 1995). Recent werd dit protocol overgenomen voor intravasculaire brachytherapie door de AAPM Task Group No. 60 (Nath et al, 1999). Men vertrekt van een luchtkerma kalibratie aan de bron in kwestie (in het vervolg gaan we ons beperken tot ^{192}Ir bronnen). Meestal gebuikt men daarvoor een fantoom in de vorm van het Nucletron-fantoom (zie figuur 2.4).



Figuur 2.4 : Nucletron fantoom voor luchtkerma kalibraties. Centraal is de ionisatiekamer gepositioneerd met build-up kap. Aan beide zijden kan een bron ingebracht worden op 10 cm afstand. Op die manier wordt een eventueel verkeerde positionering uitgemiddeld. De opstelling is zo geconstrueerd dat de scatterbijdrage minimaal is.

Een ionisatiekamer wordt centraal gepositioneerd met build-up kap. Dit is nodig omdat ^{192}Ir ook hoogenergetische fotonen uitstuurt. De ionisatiekamer moet gekalibreerd zijn voor het ^{192}Ir spectrum. Dit wordt in detail besproken in het volgende hoofdstuk. In het Nucletron fantoom kan men aan twee zijden van de ionisatiekamer op 10 cm afstand een bron inbrengen via nylon geleiders. Door de meting uit te voeren aan beide zijden van de kamer wordt een eventuele verkeerde

positionering van de kamer uitgemiddeld en in de onzekerheid in rekening gebracht. In principe is men geïnteresseerd in het luchtkerma tempo op 1 meter afstand. Men moet bijgevolg de meting op 10 cm omrekenen naar 1 meter. Voor de invoering van het Nucletron-fantoom werden de metingen rechtstreeks op 1 meter uitgevoerd. Dit betekent dat men een grotere ionisatiekamer nodig heeft, omdat de respons op die grote afstand nog voldoende groot moet zijn. Meestal gebruikt men daarbij een sferische 1 liter kamer. De gemeten waarde wordt gecorrigeerd voor eventuele verstrooiing (scatter) bijdragen en voor attenuatie, om zodoende de effectieve bronsterkte te bekomen. De scatter correctie kan bepaald worden op twee manieren. Men kan met een loden kegel de primaire bundel afschermen, waardoor men enkel de verstrooide fotonen meet, maar het signaal wordt dan zo laag dat de onzekerheid op de meting relatief groot wordt. Een tweede mogelijkheid bestaat erin de meting uit te voeren op verschillende afstanden (Verhaegen et al, 1992). Het gemeten kerma tempo voldoet aan de volgende uitdrukking : $\dot{K}_{\text{air}}(d) = S_k/d^2 + B$. In deze uitdrukking stelt S_k de effectieve bronsterkte voor, d de afstand tot de bron en B de scatterbijdrage.

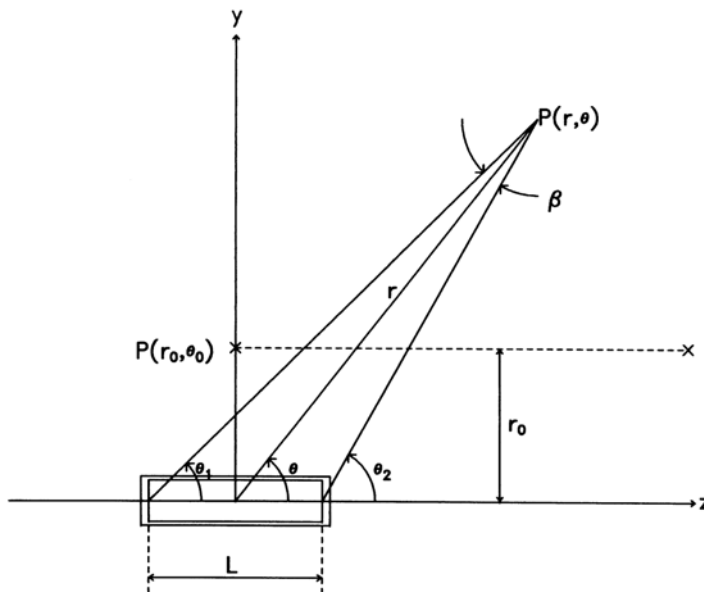


Figuur 2.5: Empirische methode voor het bepalen van de scatterbijdrage bij kalibratie op 1m afstand.

Wanneer we nu het gemeten luchtkerma tempo $\dot{K}_{\text{air}}(d)$ uitzetten in functie van $1/d^2$, bekomen we een rechte met als snijpunt met de Y-as de scatterbijdrage (in dit voorbeeld bedraagt die 0.0116) en als richtingscoëfficiënt de effectieve bronsterkte S_k

(op de figuur wordt dat 0.5104 mGy/h). Hierbij mag men niet vergeten ieder meetpunt te corrigeren voor attenuatie in lucht. Het voordeel van een meting op 10 cm is dat de scatterbijdrage sowieso verwaarloosbaar wordt, dat men met een eenvoudigere opstelling kan werken en een beter gekende ionisatiekamer kan gebruiken. Toen het Nucletron fantoom werd ingevoerd werden trouwens uitgebreide vergelijkingen uitgevoerd van beide kalibratiemethodes. Aangezien het resultaat van deze vergelijking zeer bevredigend was, is men nu overal op de nieuwe methode overgestapt. Op die manier wordt een effectieve bronsterkte bekomen met een onzekerheid van 3 % (bevat reproduceerbaarheid plus onzekerheid op kalibratiefactor van ionisatiekamer voor ^{192}Ir spectrum).

Aangezien men vooral geïnteresseerd is in de dosis in weefsel, moet de effectieve bronsterkte geconverteerd worden naar dosis in water (waarbij water als weefseequivalent wordt verondersteld). Men definieert het referentiepunt als het punt op de transversale as (door het midden van de bron loodrecht op de bronas) van de bron op 2 mm afstand. Via de specifieke dosistempo constante Λ_{r_0} converteert men luchtkermatempo naar dosistempo in water via de volgende betrekking : $D(r, \theta) = S_k \Lambda_{r_0} [G(r, \theta)/G(r_0, \theta_0)] g_{r_0}(r) F(r, \theta)$. Hierbij zijn r en θ de polaire coördinaten, waarbij $r_0 = 2$ mm, $\theta_0 = \pi/2$ de coördinaten van het referentiepunt voorstellen (zie figuur 2.6).



Figuur 2.6: Definitie coördinaten gebruikt in het AAPM protocol.

De specifieke dosistempo constante op 1 cm afstand Λ_0 is ondertussen goed gekend, na Monte Carlo berekeningen, TLD-metingen, ionisatiekamermetingen,...., en bedraagt voor een ^{192}Ir PDR bron $1.128 \text{ cGy h}^{-1} \text{ U}^{-1}$ ($1\text{U}=1\mu\text{Gy h}^{-1} \text{ m}^2$) (Nath et al, 1999, Williamson and Li, 1995). Merk op dat in deze versie van het protocol Λ op 2 mm afstand bepaald wordt. $G(r,\theta)$ is de geometriefunctie die de spatiale distributie van de activiteit in rekening brengt. Voor een cilindrische bron met lengte L geldt :

$$G(r,\theta) = \frac{\beta}{L.r.\sin\theta}, \text{ waarbij } \beta \text{ de hoek is waaronder de bron gezien wordt vanuit het}$$

punt (r, θ) , zoals duidelijk gemaakt wordt op de figuur. De radiale dosisfunctie $g(r)$ geeft de afwijking van de dieptedosis ten opzichte van de geometriefunctie weer en beschrijft de effecten van scatter en attenuatie. Deze functie is genormeerd op het referentiepunt. $F(r,\theta)$ is de anisotropie functie en beschrijft de dosisvariatie in functie van θ . Deze laatste correctie is een gevolg van zelfabsorptie in de bron en omhulsel. Op die manier kan men voor een cilindrisch symmetrische bron de dosis in een willekeurig punt van de ruimte bepalen.

2.4.2 Katheter-gebaseerde beta bronnen

Aangezien het begrip luchtkerma voor beta bronnen zinloos is kan geen luchtkermasterkte bepaald worden en wordt bovenstaande uitdrukking lichtjes gewijzigd (Nath et al, 1999): $D(r,\theta) = D(r_0,\theta_0)[G(r,\theta)/G(r_0,\theta_0)]g_0(r)F(r,\theta)$. Hierbij is $D(r_0,\theta_0)$ de dosis op het referentiepunt. Dit punt wordt door de AAPM op 2 mm van de as gedefinieerd. Guidant wijkt hier echter van af door het referentiepunt op 1 mm van het oppervlak te definiëren. Dit lijkt een betere oplossing aangezien dan steeds eenzelfde zone in de vaatwand de referentiedosis ontvangt, onafhankelijk van de diameter van het bloedvat. De dosis op het referentiepunt wordt door vele firma's gemeten met een plastic scintillator. Deze scintillatoren worden gekalibreerd aan een zogenaamde ijkbron (vlakke ^{90}Sr bron). Het dosistempo op het referentiepunt van een dergelijke bron wordt bepaald met behulp van een extrapolatiekamer in het NIST (National Institute of Standards and Technology). Zoals zal blijken in paragraaf 2.5 kan bovenstaande formule aanleiding geven tot misverstanden.

2.4.3 Radioactieve stents

Hierbij is het opstellen van een protocol nogal moeilijk, gezien de structuur van de stent, waardoor geen cilindrische symmetrie aanwezig is op korte afstand. De dosis wordt hoofdzakelijk bepaald aan de hand van de activiteit van de stent op basis van dosis punt kernel (DPK) berekeningen en/of radiochromatische filmmetingen. De activiteit wordt gemeten met een putkamer. Voor een meer grondige bespreking wordt verwezen naar hoofdstuk 5.

2.4.4. Aanbevelingen

Naast het volgen van bovenstaande protocols worden nog een aantal extra vereisten gesteld (Nath et al, 1999):

- Voor katheter-gebaseerde systemen dient de homogeniteit van het laterale dosisprofiel op 2 mm afstand beter dan 10 % te zijn
- Voor radioactieve stents wordt de activiteit gemeten op een manier gelinkt met het NIST (meestal gebeurt dat met een in het NIST gekalibreerde putkamer). De dosis wordt uitgedrukt op 0.5 mm van het stentoppervlak.
- Een dosis gaande van 8 tot 16 Gy moet gegeven worden op 0.5 mm diepte in de vaatwand. Daarbij mag de dosis in de intima slechts een factor 2 tot 4 hoger zijn. Deze voorwaarde beperkt het aantal radioactieve isotopen die kunnen gebruikt worden, aangezien voor bepaalde beta emitters de dosisgradiënt te groot is.

2.5 Dichtheids schaling bij meting in verschillende media.

Wanneer een parallelle fotonenbundel invalt op een medium m verschillend van water, kan de dosis op diepte x gelijk gesteld worden aan de dosis in water op diepte $\rho_m \cdot x$. (met ρ_m de dichtheid van het medium). Met andere woorden een dieptedosis curve wordt omgezet van een medium naar een ander door de diepte te schalen met de dichtheid van de betreffende media. Bij een brachytherapie bron wordt de situatie iets moeilijker omdat het dosisverval niet enkel door attenuatie van de bundel gebeurt, maar tevens een geometrische factor meespeelt. In principe moet men dus eerst de geometrische invloed op de dieptedosiscurve wegnemen, dan een schaling toepassen op de ‘attenuatiecurve’, waarna de geometriefactor terug in rekening gebracht moet worden. Dit wordt duidelijk gemaakt aan de hand van het voorbeeld van een puntbron, waarbij we gebruik maken van het hierboven beschreven AAPM protocol (Nath et al, 1999), (voor wat volgt gaan we ons steeds beperken tot de centrale as van de bron):

Stel dat een dieptedosis opgemeten werd (of berekend) in een medium m. De dosis in het punt op afstand x in medium m kan omgezet worden naar dosis in water op de

volgende manier : $D_w(\rho_m \cdot x) = D_m(x) \cdot \left(\frac{x}{\rho_m \cdot x}\right)^2$ waarbij bijgevolg gecorrigeerd wordt

voor de geometrische dosisgradiënt (behoud van energie) (ICRU 56, 1997; Janicki et al, 1999; Nath et al, 1999). Uitbreiding van deze formule naar algemene bron geometrieën met behulp van het AAPM protocol leidt tot:

$D_w(\rho_m \cdot x) = D_m(x) \cdot \frac{G(\rho_m \cdot x)}{G(x)}$. Hierbij is G(x) de geometriefunctie zoals gedefinieerd

in het AAPM protocol. Deze functie wordt bepaald door de geometriefunctie van een puntbron ($1/r^2$) te integreren over het bronvolume. Voor een lijnbron leidt tot:

$G(r) = \frac{2A \tan(L/2r)}{Lr}$, voor een ronde platte bron (^{90}Sr kalibratiebron, zie hoofdstuk

7) verkrijgen we: $G(r) = \pi \cdot \ln[1 + (R/r)^2]$ met R de straal van de bron.

Wanneer we dit echter toepassen op een elektronenbron verkrijgen we :

$D_w(\eta \cdot \rho_m \cdot x) = \eta^{-1} \cdot D_m(x) \cdot \frac{G(\eta \cdot \rho_m \cdot x)}{G(x)}$ (1) (waarbij we dus nog steeds gebruik maken

van het AAPM protocol). De relatieve attenuatiefactor η die hier ingevoerd wordt, wordt gegeven door:

$$\eta = (0.777 + 0.03756Z_{\text{eff}} - 0.00066Z_{\text{eff}}^2) \left(\frac{S}{\rho} \right)_{f,w} \quad (2)$$

met $Z_{\text{eff}} = \frac{\sum w_i Z_i^2 / A_i}{\sum w_i Z_i / A_i}$. In principe komt dit neer op een schaling met de elektronendichtheid, waarbij genormaliseerd wordt voor de geometrische gradiënt. Bovenstaande uitdrukkingen zijn binnen 2 % correct op voorwaarde dat $Z_{\text{eff}} < 18$ (ICRU 56, 1997; Janicki et al, 1999) wat bij onze toepassingen steeds het geval is. Uitdrukking (1), die bekomen wordt door de algemene AAPM formule voor elektron brachytherapie bronnen toe te passen voor de twee media en de bekomen uitdrukkingen door elkaar te delen, is echter verkeerd. Zeker als we de radiale dosisfunctie $g(r)$ interpreteren als een attenuatiefunctie (zoals hij in principe gedefinieerd wordt). Want in dat geval hebben we inderdaad $g_w(\rho_m, r) = g_m(r)$ en verdwijnt $g(r)$ uit de uitdrukking. Wanneer we nu echter uitdrukking (1) toepassen voor een relatief lange bron (lang t.o.v. de dracht van de elektronen) dan bekomen we:

$$D_w(x_1) = \eta^{-1} \cdot D_f(x_2) \cdot \frac{x_2}{x_1} \cdot \frac{A \tan(L/2x_1)}{A \tan(L/2x_2)} \quad (3)$$

met $x_1 = \eta \cdot \rho_m \cdot x_2$. Deze uitdrukking leert ons dat de bronlengte een niet verwaarloosbare invloed heeft. Als we bvb. $L=3\text{cm}$ (typische lengte van endovasculaire bron) stellen dan bedraagt de factor $\frac{A \tan(L/2x_1)}{A \tan(L/2x_2)}$ 1.01 op 1 mm,

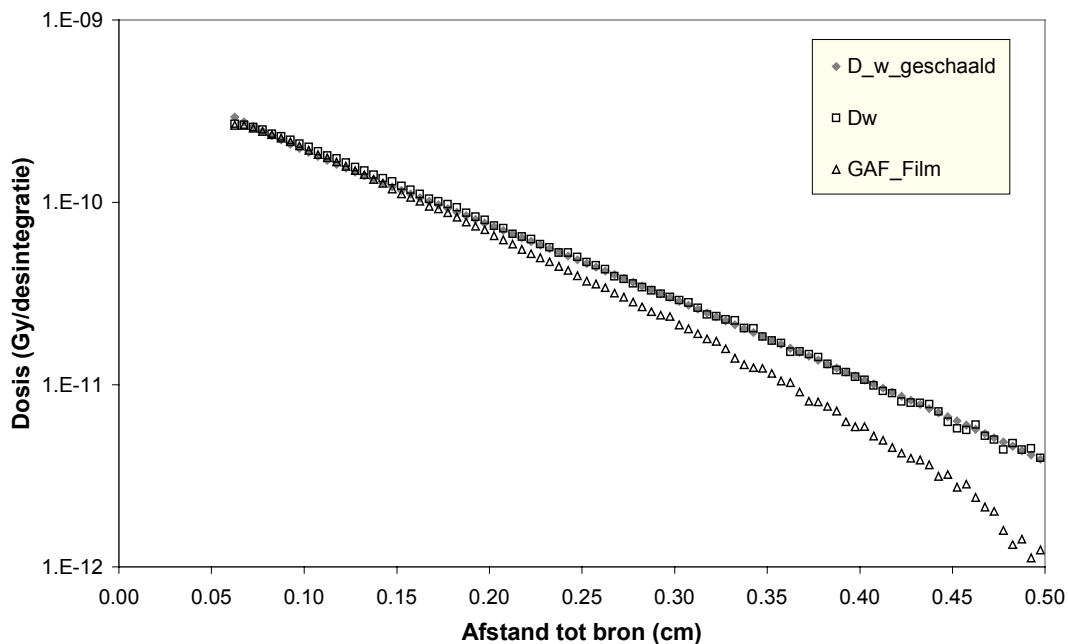
1.07 op 5 mm and 1.14 op 1 cm afstand. Dit zou betekenen dat de dieptedosisverdeling afhankelijk zou zijn van de lengte van de bron. Aangezien de dracht van bvb. ^{90}Y elektronen kleiner is dan de halve lengte van de bron, dragen de elektronen aan de bronuiteinden bijgevolg niet bij tot de centrale dieptedosis. Een nog langere bron kiezen kan de relatieve dosisinformatie bijgevolg onmogelijk beïnvloeden. In principe moeten we uitdrukking (3) vervangen door

$$D_w(x_1) = \eta^{-1} \cdot D_f(x_2) \cdot \frac{x_2}{x_1} \quad (4).$$

Het verdwijnen van de lengte afhankelijke factor is een gevolg van het feit dat elektronen afkomstig van de bron uiteinden geabsorbeerd worden en dus niet bijdragen tot de centrale dieptedosis. Intuïtief leidt dit tot de volgende oplossing: In

plaats van $G(r)_{\text{puntbron}}$ uit te middelen over het bronvolume moeten we het product $[G(r).g(r)]_{\text{puntbron}}$ uitmiddelen. Praktisch moeten we dus voor ieder punt in de bron de afstand r tot het detectiepunt bepalen en $g(r) \cdot 1/r^2$ berekenen. Dat betekent dat men eerst puntbron dosisberekeningen voor het betreffende isotoop moet uitvoeren. Daarbij moet tevens gecorrigeerd worden voor zelfabsorptie in de bron (afhankelijk van de hoek waaronder het detectiepunt gezien wordt). Deze methode is bijgevolg onmogelijk te veralgemenen en is praktisch onuitvoerbaar voor alle mogelijke isotoop-detectiemedium-bronmedium combinaties en het blijkt bijgevolg noodzakelijk situatie per situatie te bekijken. In het geval de lengte voldoende groot is t.o.v. de dracht van de elektronen kan uitdrukking (4) rechtstreeks toegepast worden. Maar bij kortere bronnen lijkt de enige schalingmethode te bestaan uit het uitvoeren van Monte Carlo berekeningen in beide media, waarbij de bron in detail gemodelleerd dient te worden. Op die manier worden de schalingscorrecties rechtstreeks bekomen. Dit toont nogmaals aan hoe belangrijk Monte Carlo berekeningen zijn op gebied van de dosimetrie van endovasculaire bronnen. Bovenstaand gedachtenexperiment toont tevens aan dat het AAPM protocol voor elektronenbronnen op zijn minst aanleiding kan geven tot schalingsfouten. Met andere woorden mag de radiale $g(r)$ dosisfunctie in principe niet gescheiden worden van de geometriefunctie $G(r)$ voor elektronen.

Om de geldigheid van de schalingstheorie voor dieptescaling in radiochromatisch filmmateriaal te controleren, werden Monte Carlo berekeningen uitgevoerd. Daarbij werd met EGSnrc de dieptedosisverdeling rond een 3 cm lange ^{90}Sr lijnbron uitgevoerd. De keuze van deze bron heeft te maken met het feit dat de bekomen resultaten eveneens bruikbaar waren voor de studie betreffende de Novoste bron (zie hoofdstuk 7). De berekening werd voor twee fantoommaterialen uitgevoerd, namelijk homogeen water en homogeen radiochromatisch filmmateriaal. Daarbij werd voor radiochromatische film een samenstelling genomen die uitgemiddeld werd over de verschillende lagen. Als dichtheid werd 1.3 (zie hoofdstuk 3) genomen en $\eta = 0.983$ (bekomen met uitdrukking (2)). De in film bekomen dieptedosisverdeling werd geschaald aan de hand van uitdrukking (4) en vergeleken met de rechtstreeks in water berekende curve (zie figuur 2.7).



Figuur 2.7: Toepassing schalingsmethode op dosisverdeling in radiochromatische filmfantoom.

De overeenkomst na schaling blijkt perfect. Dit betekent dat we deze methode effectief mogen gebruiken voor dieptescaling bij radiochromatische filmmetingen. Een tweede toepassing is de situatie waarbij met een stack van radiochromatische films gewerkt wordt. Die situatie komt precies overeen met de in EGSnrc beschouwde situatie in bovenstaande berekening.

Referenties bij hoofdstuk 2

Almond P R, Biggs P J, Coursey B M, Hanson W F, Saiful Huq M, Nath R, Rogers D W O, (1999) AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams, *Med. Phys.* **26** (9), 1847-1870

Attix, (1986), Introduction to radiological physics and radiation dosimetry (New York: John Wiley & Sons)

Fox R A, Henson P W, (2000), The dosimetry for a coronary artery stent coated with radioactive ^{188}Re and ^{32}P , *Phys. Med. Biol.* **45**, 3643-3655

IAEA : (1999), Absorbed Dose determination in external beam radiotherapy: An international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water, draft v.6

ICRU Report 56, Dosimetry of External Beta Rays for Radiation Protection (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD,1997)

Janicki C, Duggan D M, Gonzalez A, Coffey C W, Rahdert D A, (1999), Dose model for a beta-emitting stent in a realistic artery consisting of soft tissue and plaque, *Med. Phys.* **26**, 2451-2460

Nath R, Anderson L, Luxton G, Weaver K, Williamson J F, Meigooni A S, (1995) Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 43, *Med. Phys.* **22**, 209-234

Nath R, Amols H, Coffey C, Duggan D, Jani S, Li Z, Schell M, Soares M, Whiting J, Cole P E, Crocker I, Schwartz R, (1999), Intravascular brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 60, *Med. Phys.* **26**, 119-152

NCS (Netherlands Commission on Radiation Dosimetry) (1986) Code of practice for the dosimetry of high-energy photon beams. *NCS Report 2*, NCS, Delft, The Netherlands

NCS (Netherlands Commission on Radiation Dosimetry) (1997) Dosimetry of low and medium energy x-rays. *NCS Report 10*, NCS, Delft, The Netherlands

Reynaert N, Verhaegen F, Thierens H, (1998), In-water calibration of PDR ^{192}Ir brachytherapy sources with an NE2571 ionization chamber, *Phys. Med. Biol.* **43**, 2095-2107

Verhaegen F, van Dijk E, Thierens H, Aalbers A, Seuntjens J, (1992), Calibration of low activity ^{192}Ir brachytherapy sources in terms of reference air kerma rate with large volume spherical ionization chambers, *Phys. Med. Biol.* **37** (11), 2071-2082

Deel 2: Methode en Technieken: Dosimetrische grootheden en protocols

Williamson J F and Li Z, (1995), Monte Carlo aided dosimetry of the microselectron pulsed and high dose-rate ^{192}Ir sources., *Med. Phys.* **22**, 809-819

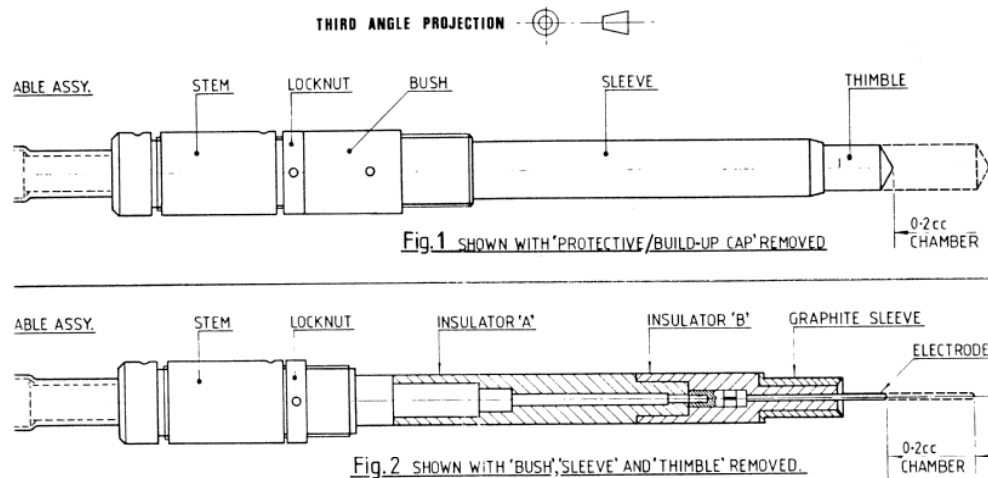
HOOFDSTUK 2: Dosimetrische grootheden en protocols	22
2.1 Dosis versus kerma	22
2.2 Bragg-Gray caviteits theorie	24
2.3 Dosimetrie protocols voor ionisatiekamermetingen.....	25
2.3.1 Dosimetrie protocol voor hoog-energetische fotonen.....	26
2.3.2 Dosimetrie protocol voor medium-energie x-stralen.....	27
2.3.3 Dosimetrie protocol voor laag-energetische x-stralen	29
2.4 Dosimetrieprotocol voor endovasculaire brachytherapie	30
2.4.1 Katheter-gebaseerde gamma bronnen.....	30
2.4.2 Katheter-gebaseerde beta bronnen.....	33
2.4.3 Radioactieve stents.....	34
2.4.4. Aanbevelingen	34
2.5 Dichtheids schaling bij meting in verschillende media.	35
Referenties bij hoofdstuk 2	39

HOOFDSTUK 3 : Meettechnieken

3.1 Ionisatiekamer

3.1.1 Werking ionisatiekamer

Als voorbeeld is de bouw van een NE2571 ionisatiekamer (Farmer type) weergegeven in figuur 3.1,



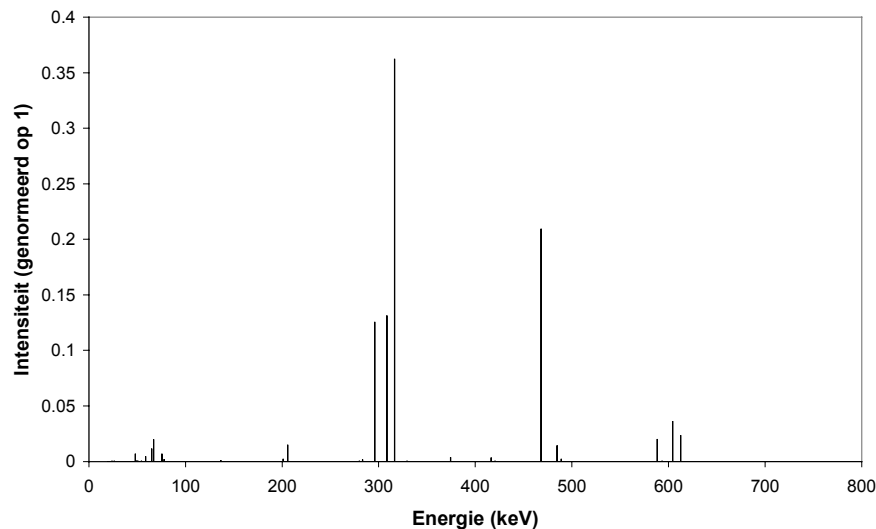
Figuur 3.1: Structuur ionisatiekamer.

Het stralingsgevoelig volume (luchtvaciteit) wordt op de figuur aangeduid met de benaming 'thimble'. Deze kamer biedt de mogelijkheid om met twee verschillende volumes te werken, maar wij hebben ons steeds beperkt tot het 0.6 cc volume. Fotonen die de luchtvaciteit doorkruisen interageren met de luchtmoleculen waardoor ionisaties tot vrije elektronen aanleiding geven. Wanneer een spanning wordt aangelegd over dit volume dan worden de ladingen gecollecteerd en ontstaat een elektrische stroom. Deze stroom zorgt voor een oplading van een condensator in de met de kamer verbonden elektrometer. Op die manier wordt de gecollecteerde lading in een bepaald tijdsinterval gemeten. Deze lading is een maat voor de gedeponeerde energie in de vaciteit en bijgevolg voor de dosis ter hoogte van de ionisatiekamer. De spanning wordt in de elektrometer opgewekt en wordt via een coaxiale kabel op de centrale elektrode van de kamer gebracht. De grafiet wand is geaard via de aluminium "sleeve" (zie figuur). Een deel van de gevormde elektron-ion paren recombineren, vooraleer ze gecollecteerd worden op de elektroden. Hiervoor moet gecorrigeerd worden door bij verschillende spanningen te meten en de resultaten te extrapoleren naar oneindig grote spanning, waarbij recombinitie onmogelijk is.

Bij een dergelijke ionisatiekamer is het onmogelijk de massa van het gevoelig volume te bepalen en kan de dosis bijgevolg niet absoluut gemeten worden zonder een voorafgaande kalibratie. Met kent wel de afmetingen van dit volume, maar niet welke fractie effectief bijdraagt tot het signaal. Daarvoor wordt gebruik gemaakt van een standaard caviteitskamer. Standaarddosimetrie laboratoria beschikken over een dergelijke kamer. Deze kamer wordt steeds gebruikt als referentie instrument voor de kalibratie van kamers zoals de NE2571. Zoals reeds beschreven in hoofdstuk 2, zal een NE2571 ionisatiekamer, gepositioneerd in een waterfantom, de bundel beïnvloeden door de aanwezigheid van materialen die niet waterequivalent zijn (grafietwand, luchtcaviteit, aluminium elektrode, stemmaterialen, ...). Voor deze materialen moet dus steeds gecorrigeerd worden, zoals beschreven in hoofdstuk 3.

3.1.2. Energieafhankelijkheid

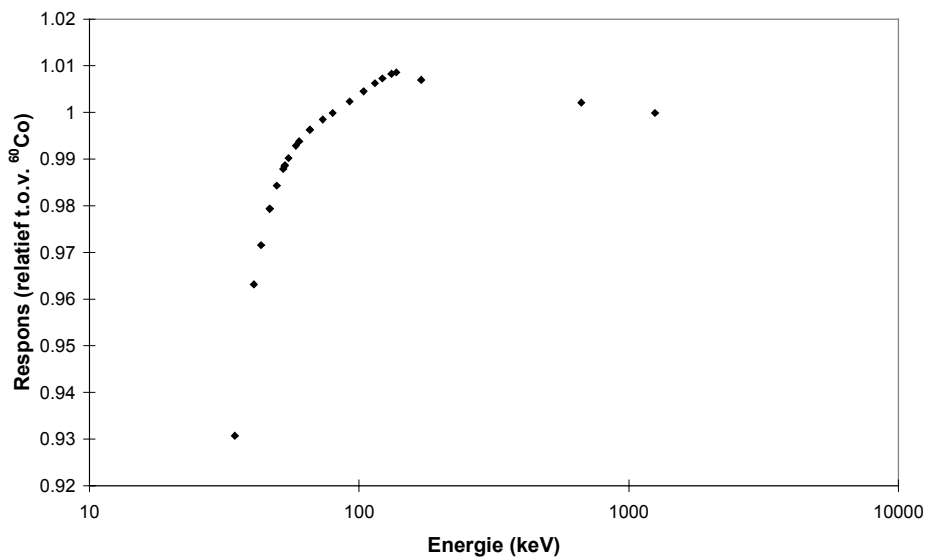
De karakteristieken van een Farmer-type ionisatiekamer zijn algemeen gekend en werden reeds uitvoerig beschreven in Palmans (1999). Daarom zal hier vooral de nadruk gelegd worden op de energieafhankelijkheid. Het energiespectrum van ^{192}Ir wordt voorgesteld in figuur 3.2.



Figuur 3.2 : ^{192}Ir -spectrum (Shirley, 1991). De lijnen met een energie groter dan 800 keV worden hier niet weergegeven omdat de intensiteit praktisch te verwaarlozen is. Er worden fotonen uitgestuurd over een relatief breed energiegebied, waarbij het spectrum overlapt met het laag- het medium- en het hoogenergetisch gebied (zie bespreking dosimetrie protocols in hoofdstuk 2), waardoor de keuze van het te gebruiken protocol niet zo eenvoudig is.

De ionisatiekamer moet gekalibreerd zijn voor het ^{192}Ir spectrum. Dit is niet zo evident. De gemiddelde energie van ^{192}Ir bedraagt 370 keV. De standaarddosimetrie

laboratoria beschikken niet over de mogelijkheid om rechtstreeks te kalibreren bij deze energie, simpelweg omdat er geen standaard bronnen beschikbaar zijn die fotonen uitsturen met deze energie, tenzij er gebruik gemaakt wordt van een “standaard” ^{192}Ir bron, maar dat zorgt voor praktische problemen gezien de relatief korte halfwaardetijd. Meestal probeert men een kalibratiecurve op te stellen over een groot energiebereik, waaraan men dan kan fitten. Deze fit wordt dan geïntegreerd over het spectrum van de bron. Praktisch wordt gekalibreerd aan ^{60}Co (1250 keV), ^{137}Cs (660 keV) en een aantal sterk gefilterde x-stralen kwaliteiten gaande van een gemiddelde energie van ongeveer 20 keV tot 180 keV. De x-stralen kwaliteiten moeten sterk gefilterd zijn zodat het energiespectrum zo smal mogelijk rond de gemiddelde energie verdeeld is. Maar zelfs in dat geval blijft er een groot energiegebied over waarvoor men geen kamerrespons kan bepalen. De fit zal dus altijd wel een onzekerheid met zich meebrengen. Gelukkig blijkt dat geen te groot effect te veroorzaken op de uiteindelijke ^{192}Ir kalibratiefactor, aangezien de respons min of meer constant is in dit energiegebied. Een voorbeeld van een dergelijke responscurve wordt in figuur 3.3 weergegeven.



Figuur

3.3 : Gemeten respons (luchtkerma) van NE2571 ionisatiekamer als functie van de energie, genormeerd t.o.v. de respons bij ^{60}Co . Wanneer we de curve van hoge naar lage energie overlopen, zien we aanvankelijk een stijging tot ongeveer 140 keV, waarna de respons drastisch daalt, wat gedeeltelijk veroorzaakt wordt door de toename van attenuatie in de build-up kap (bij iedere energie werd gekalibreerd met kap). De energie uitgezet op de X-as komt overeen met de gemiddelde energie van de invallende bundels.

De ionisatiekamer in kwestie is een farmer NE2571 kamer. Uiteindelijk vindt men een respons die een halve procent hoger is voor ^{192}Ir dan voor ^{60}Co .

3.1.3 *In-fantoom metingen*

Bij metingen in een water- of vast fantoom (bvb. polystyreen) aan een ^{192}Ir bron, is de keuze van het dosimetrie protocol niet zo vanzelfsprekend. Het ^{192}Ir spectrum bevat namelijk zowel hoog- als laagenergetische fotonen. Op die manier zijn de voorwaarden voor het gebruik van een bepaald protocol nooit voldaan. In het dosimetrie protocol voor medium-energie x-stralen (NCS, 1997) wordt verondersteld dat alle elektronen gedetecteerd door de kamer, gecreëerd zijn in de wand van de ionisatiekamer of in de caviteit zelf. De ionisatiekamer wordt daarbij als een pure fotonendetector beschouwd met gevoelig volume gelijk aan caviteit plus wand. Op die manier zijn de omstandigheden tijdens de kalibratie van de kamer identiek aan die bij de uiteindelijke meting aan een laag- tot mediumenergetische x-stralen bron (als een energiecorrectie wordt toegepast). Voor fotonenergieën onder de 300 keV, gaat deze veronderstelling op aangezien de range van de foto-elektronen te klein is om de ionisatiekamerwand te doorkruisen. Bij metingen aan een ^{192}Ir bron moet echter gecorrigeerd worden voor elektronen afkomstig uit het medium rond de kamer. Anderzijds is het dosimetrieprotocol voor hoog-energetische fotonen (NCS, 1986) gebaseerd op de Bragg-Gray caviteitstheorie. Bij elektronenevenwicht (het aantal in de caviteit binnenkomende elektronen is gelijk aan het aantal uitgaande) mag dit protocol bijgevolg toegepast worden. De kamer wordt in dit geval als een elektronendetector beschouwd met als gevoelig volume de caviteit (zonder wand). Dit betekent dat een wandcorrectie noodzakelijk is aangezien de wand niet waterequivalent is (grafietwand voor de NE2571 kamers onderzocht in dit werk). Een dergelijke wand bevat nogal wat onzuiverheden, met in het bijzonder metaaldeeltjes. De invloed van deze deeltjes is des te groter, naarmate de energie van de invallende fotonen lager is. Het ^{192}Ir spectrum bestaat voor het grootste deel uit relatief laag-energetische fotonen, waardoor de onzekerheid op de wandcorrectie relatief groot is en voor iedere kamer verschillend kan zijn. Aangezien het niet optimaal is voor iedere kamer afzonderlijk deze correctie uit te meten (dit is aangetoond in het werk van Tölli, 1997), en we naar een potocol streven dat algemeen toepasbaar is, hebben we de keuze gemaakt het dosimetrie protocol voor medium-energie x-stralen toe te

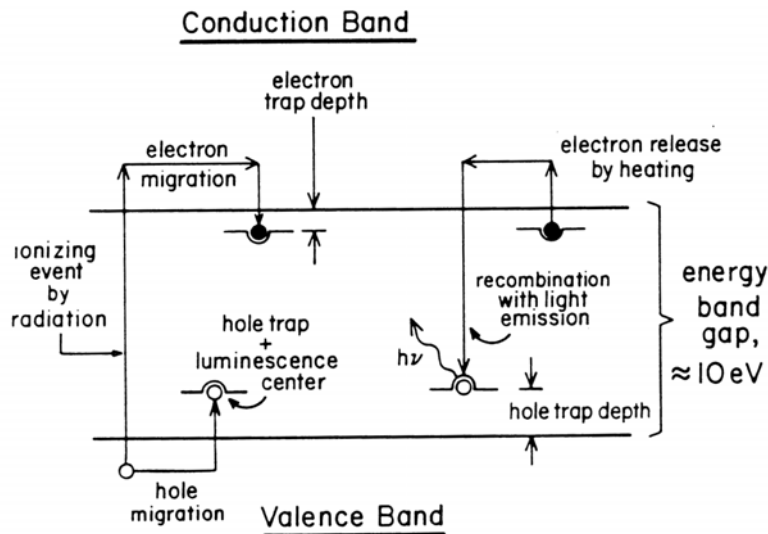
passen op onze in-fantoom metingen (met extra correctiefactor voor hoogenergetische elektronen die van buitenaf de caviteit binnenkomen en bijdragen tot het signaal). Logischerwijze zal een correctie voor de bundeldivergentie eveneens moeten ingevoerd worden, maar dat is eveneens het geval bij het hoog-energetisch protocol. In beide protocols moet weliswaar de energierespons factor van de kamer (voor het ^{192}Ir spectrum) individueel bepaald worden. De opstelling van het protocol wordt uiteengezet in hoofdstuk zes.

3.2 Thermoluminescentie Detectoren (TLD's)

3.2.1 Algemene eigenschappen

In dit werk werd steeds met LiF TLD's gemeten (Harshaw TLD100) met dimensies 3x3x0.38 mm. Deze zijn iets dunner dan de gebruikelijke 1 mm dikke TLD's, zodat volume-uitmiddeling een beperkte invloed heeft.

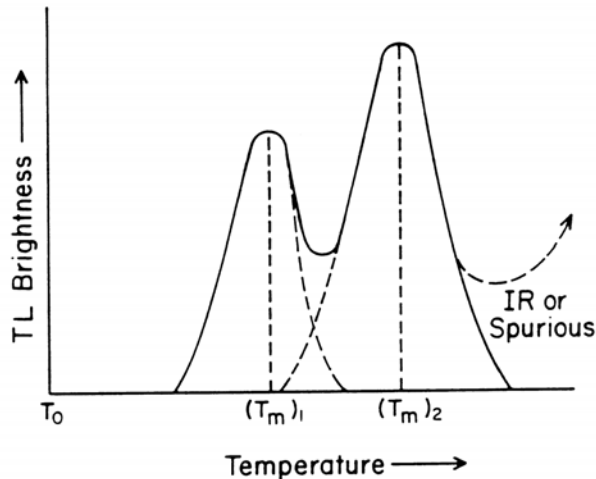
De werking wordt geïllustreerd in het energieniveaudiagram in figuur 3.4.



Figuur 3.4: Energieniveau diagram TLD materiaal (Attix, 1986).

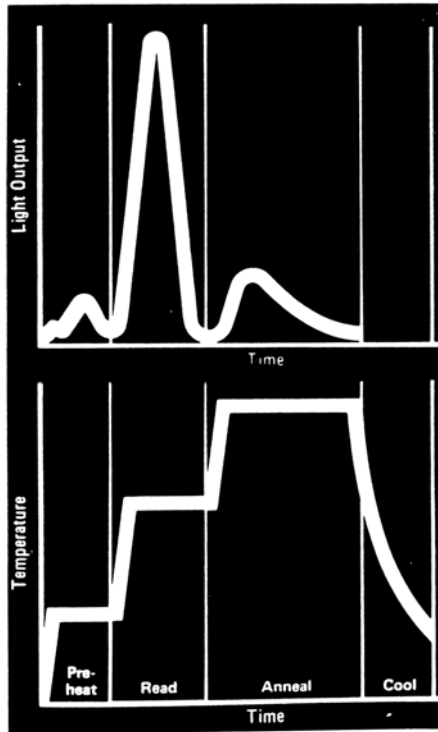
Het TLD-materiaal is steeds gedopeerd met onzuiverheden (kristalroosterimperfecties), die voor bijkomende energieniveaus ('traps') zorgen in het energiediagram. Onder invloed van de ioniserende straling (zie links op figuur) worden elektronen van de valentie- naar de conductieband verheven. Daar migreren ze door het LiF kristal tot ze terugvallen in een 'electron trap' niveau afkomstig van de onzuiverheden. Daarbij worden ze aangetrokken door de ontbrekende negatieve lading op deze positie. Een analoge redenering kan gevoerd worden voor de positieve holtes die gevangen worden in een 'hole trap'. Deze 'trap' niveaus hebben bij kamertemperatuur een relatief lange halfwaardetijd, waardoor de dosisinformatie lang bewaard kan blijven. Pas bij het opwarmen van de TLD's (bvb. in een TLD-uitlestoestel) zullen deze niveaus vrijgemaakt worden, waarbij licht wordt uitgestuurd. Dit wordt geïllustreerd rechts op de figuur. Door verhitting wordt een elektron uit een 'trap' vrijgemaakt en treedt recombinatie op met een holte in een

lager gelegen niveau (dit kan eveneens omgekeerd gebeuren). De energie die hierbij wordt vrijgemaakt zal bij aanwezigheid van een luminescentie centrum (eveneens gekoppeld aan onzuiverheden) aanleiding geven tot licht. Het uitgestuurde licht wordt gedetecteerd in een “photomultiplier” buis, waarbij de gemeten intensiteit evenredig is met het aantal vrijgemaakte energieniveau’s en bijgevolg met de gegeven dosis. Onder invloed van een temperatuursverhoging wordt een gloeicurve bekomen zoals weergegeven in figuur 3.5.



Figuur 3.5: Gloeicurve TLD materiaal (Oberhofer and Scharman, 1981).

De verschillende gloeipeken zijn afkomstig van verschillende doperingsniveaus. Bepaalde niveaus worden reeds ontvolkt bij relatief lage temperaturen en zijn dus weinig bruikbaar voor dosimetrie. Daarom is het noodzakelijk net voor de uitlezing de TLD's te verhitten tot een bepaalde temperatuur, zodat deze niveaus vrijgemaakt worden en niet meer zullen bijdragen tot het TLD signaal. Dit wordt geïllustreerd in figuur 3.6 (bovenaan), waarbij de voorgloei ingebouwd is in de uitleesprocedure.



Figuur 3.6: Voorbeeld van een uitlees sequentie (onderaan) met resulterende gloeicurve (bovenaan) (Attix, 1986).

Daarna wordt de TLD in het uitleestoestel geplaatst en wordt de temperatuur lineair verhoogd en wordt een centrale piek bekomen waarover geïntegreerd wordt. Om de TLD opnieuw te re-setten wordt hij in een oven tot 400 °C verhit, zodat alle niveaus vrijgemaakt worden en de TLD opnieuw een maximale gevoeligheid aan ioniserende straling verkrijgt.

Door andere niet gewenste onzuiverheden wordt een hoeveelheid licht uitgezonden, niet gerelateerd aan de dosis. Aangezien de golflengte tussen 500 en 600 nm valt, is het aan te raden bij uitlezing niet boven de 300 °C te gaan, zodat de bijdrage van deze component wegvalt. Een typische uitleessequentie, eveneens in dit werk gebruikt, wordt weergegeven in figuur 3.6 (onderaan). Aangezien slechts 0.04 % van de in het TLD materiaal geabsorbeerde energie wordt omgezet in lichtenergie is het belangrijk de TLD's op een reproduceerbare manier te behandelen.

3.2.2 Praktische werkwijze

De behandeling van de TLD's moet op een reproduceerbare manier gebeuren. De avond voor de TLD's bestraald worden, worden ze in de oven geplaatst. De dosimeters worden verhit tot 400 °C gedurende 1 uur, waarna de temperatuur 10 uur op 90 °C gebracht wordt. Bij deze temperatuur worden alle valcentra ontvolkt, waardoor de gevoeligheid voor ioniserende straling toeneemt. Bij de hoge temperatuur worden de onzuiverheden homogeen over het kristal verdeeld. Zoals eerder al vermeld is het zeer belangrijk deze sequentie telkens op precies dezelfde manier uit te voeren.

Na het bestralen van de TLD's wordt telkens twee dagen gewacht vooraleer ze uit te lezen. Net voor het uitlezen worden ze voor 10 minuten verhit tot 100 °C om de lage-energie pieken te verwijderen (de betrokken niveaus te ontvolken). Daarna worden ze in de Harshaw TLD reader geplaatst. Daarbij wordt de temperatuur lineair verhoogd van kamertemperatuur tot 300 °C, waarna de temperatuur voor enkel seconden constant blijft. Op die manier worden de energieniveaus associerend met de voor dosimetrische doeleinden gebruikte piek, ontvolkt (zie ook figuur 3.6). Over deze piek wordt geïntegreerd. Het gemeten signaal is daarbij een maat voor de dosis op voorwaarde dat de TLD's op analoge manier gekalibreerd worden.

3.2.3 Kalibratie

Een batch van 60 TLD's (TLD100; LiF geproduceerd door Harshaw) met afmetingen 3.2x3.2x0.38 mm werden individueel gekalibreerd in een ⁶⁰Co bundel. In een PMMA fantoom werden vijf gleuven gefreesd waar de TLD's werden ingelegd, op een zodanige manier dat het geheel precies aansluit zonder luchtcaviteiten die de meting zouden kunnen beïnvloeden. De TLD's werden bestraald op een diepte van 5 cm (geschaald met de dichtheid van PMMA) met een dosis die vooraf bepaald was met een NE2571 ionisatiekamer met behulp van het NCS dosimetrie protocol voor hoog-energetische fotonen. De dosis werd niet uitgedrukt in water maar in PMMA door de verhouding van de stoppende vermogens van PMMA op lucht in rekening te brengen, omdat de uiteindelijke metingen aan de ¹⁹²Ir bron eveneens in een PMMA sleeve uitgevoerd werden. De andere correctiefactoren (p_{wall} , p_{disp}) werden verondersteld onafhankelijk van het medium te zijn. De voorwaarde daarvoor is dat de spectrale verdeling ter hoogte van ionisatiekamer gelijk is aan die op 5 cm diepte

in water. Aangezien de spreiding op de kalibratiefactoren van de TLD's nogal groot is (5 %) werd een individuele kalibratie toegepast. De metingen aan de ^{192}Ir bronnen werden uitgevoerd over de tijdspanne van een jaar, waardoor het noodzakelijk was de kalibratie regelmatig te herhalen. Daarbij werd opgemerkt dat de gevoeligheid van de TLD's stelselmatig daalt. Vooral wanneer de TLD's een bepaalde periode niet gebruikt werden was dit effect het duidelijkst waarneembaar (tot 5 % na een jaar). De relatieve factoren van de individuele TLD's onderling bleven echter zo goed als constant.

3.2.4. *Energie afhankelijkheid*

Naast een kalibratie in een ^{60}Co bundel werden metingen uitgevoerd in ^{137}Cs en drie x-stralenkwaliteiten, namelijk 80 kV_p (HWD=0.38 mm Cu; $E_{\text{av}}=57.7$ keV), 150 kV_p (HWD=0.88 mm Cu; $E_{\text{av}}=79.9$ keV) en 250 kV_p (HWD=4.2 mm Cu; $E_{\text{av}}=169.9$ keV). Voor de bepaling van het dosistempo werd steeds gebruik gemaakt van een NE2571 ionisatiekamer waarvan de energieafhankelijkheid goed gekend is. Voor de bestraling in de ^{137}Cs bundel werd eveneens gebruik gemaakt van het dosimetrieprotocol voor hoog-energetische fotonen, voor de 250 en 150 kV_p x-stralenkwaliteiten werd het NCS protocol voor medium-energie x-stralen gebruikt (NCS, 1997), terwijl het dosimetrieprotocol voor laag-energetische x-stralen werd toegepast op de 80 kV_p x-stralen bundel. De bekomen resultaten werden geverifieerd aan de hand van een onafhankelijke methode, waarbij de ionisatiekamer metingen steeds in lucht gebeuren, en de dosis in PMMA wordt opgegeven voor TLD's die op een bepaalde diepte (1 of 2 cm) in een fantoom gepositioneerd worden in dezelfde bundel (zelfde afstand als ionisatiekamer, zelfde veldgrootte). Deze conversiefactoren werden bepaald met EGS4 berekeningen (zie volgend hoofdstuk voor meer uitleg over EGS4), waarbij enerzijds de kerma vrij in lucht werd bepaald aan de hand van de fotonentracks. Daarna werd het PMMA fantoom gemodelleerd en wordt met hetzelfde spectrum de dosis op 1 en 2 cm diepte bepaald. De x-stralen bundel is gedefinieerd als een puntbron op 1.5 meter afstand van het voorvlak met het energiespectrum experimenteel bepaald aan de hand van metingen met een germanium detector. Op die manier wordt rekening gehouden met de echte geometrie van de bundel (eventuele divergentie). In het vacuüm dat zich voor het fantoom bevindt worden geen interacties gemodelleerd, zodat het spectrum effectief overeenkomt op de positie waar het

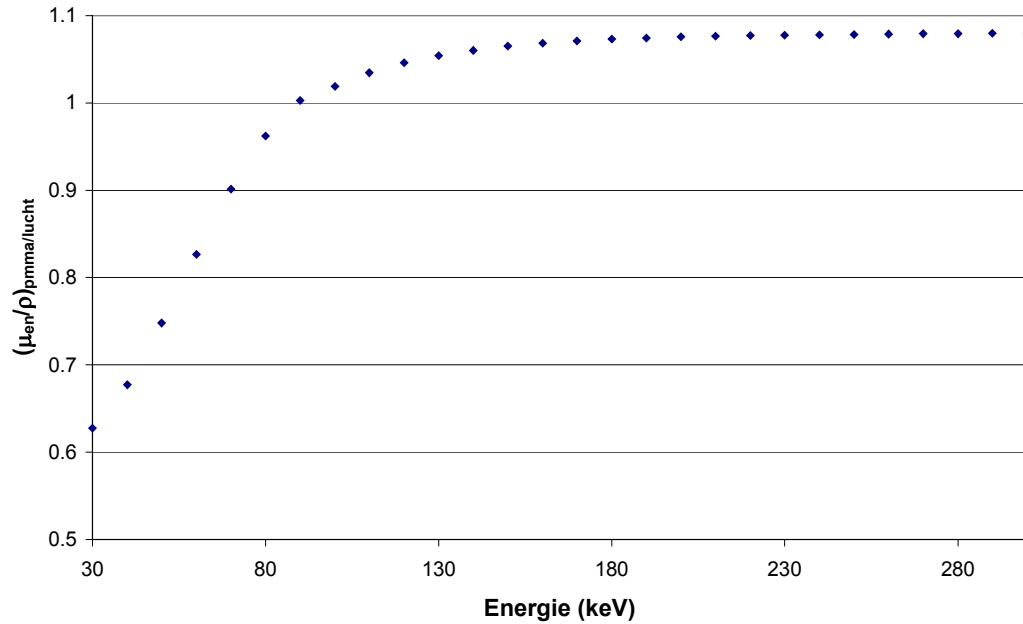
gemeten is. Deze methode is te vergelijken met het protocol beschreven door Grosswendt (1990). De daarbij getabelleerde factoren converteren de in lucht gemeten kerma waarde naar dosis in weefsel bij een TLD bestraling in een PMMA fantoom. Aangezien wij echter de dosis in PMMA uitgedrukt hebben, waren de Grosswendt conversie factoren niet rechtstreeks bruikbaar. Een omzetting zou een grote onzekerheid met zich meebrengen, waardoor we besloten hebben deze conversiefactoren rechtstreeks te bepalen.

De bekomen conversiefactoren van bovenstaande methode en de vergelijking van de bekomen dosistempo's wordt weergegeven in tabel 3.1.

kV_p	Conversiefactoren_EGS4	D_{EGS4}/D_{NCS}
250	1.34	1.0
150	1.40	0.98
80	1.42	1.01

Tabel 3.1 : Vergelijking NCS protocol met EGS4 methode (zie tekst). In de tweede kolom worden de conversiefactoren van de EGS4 methode weergegeven. Hierbij wordt geconverteerd van luchtkerma vrij in lucht gemeten naar dosis op 1 cm diepte in PMMA fantoom.

De onzekerheid op deze resultaten is moeilijk te bepalen en bestaat uit de onzekerheid op de metingen (in PMMA fantoom en in lucht') en de conversiefactoren in beide methodes. De verhouding van de massieke energie-absorptie coëfficiënten (Hubbell, 1995) van PMMA op lucht is sterk afhankelijk van het spectrum op de diepte van de meting (eveneens met EGS4 bepaald), aangezien deze verhouding drastisch varieert in het medium-energie gebied (zie figuur 3.7).



Figuur 3.7: Verhouding van de massieke energie-absorptie coëfficiënten van PMMA op lucht als functie van de energie.

Het is bijgevolg duidelijk dat deze verhouding een grote onzekerheid met zich meebrengt. De met EGS4 bepaalde conversiefactoren bevatten een statistische onzekerheid van 0.5 % (2σ). Daarvoor werd de berekening opgesplitst in 10 “batches” en werd gemiddelde en standaarddeviatie bepaald. De resultaten zijn echter eveneens sterk afhankelijk van het spectrum in het fantoom. Zeker bij lage energie ontstaan fluctuaties op de kV instelling van de x-stralenfaciliteit, waardoor het spectrum enigszins kan variëren. Op beide methodes werd de totale onzekerheid op 2 % afgeschat (2σ) wat een gecombineerde onzekerheid van 3 % geeft op de verhouding van beide resultaten.

De resultaten van de respons metingen van de TLD's worden weergegeven in tabel 3.2.

Bundelkwaliteit	E_{av} (keV)	Respons
^{60}Co	1250	1.0
^{137}Cs	660	1.01
X250	169.9	1.10
X150	78.9	1.43
X80	57.7	1.82

Tabel 3.2: TLD-respons uitgemiddeld over 60 TLD's als functie van de bundelkwaliteit. Telkens bedraagt de onzekerheid 3 % (2σ), zie tekst.

Het is duidelijk dat de respons sterk toeneemt bij lager wordende energie (met meer dan 80 %). Let wel dat deze kalibratie enkel geldig is voor metingen in PMMA. Om te kunnen vergelijken met in de literatuur opgegeven resultaten moeten deze factoren omgezet worden van PMMA naar water. Dit gebeurt door de factoren te vermenigvuldigen met de verhouding van de massieke energie-absorptie coëfficiënten van water op PMMA, bepaald bij de gemiddelde energie van het betreffende X-stralen spectrum. Wanneer dit toegepast wordt voor de X150 en de X80 kwaliteit wordt respectievelijk 1.27 en 1.40 bekomen. Deze waarden liggen zeer dicht in de buurt van resultaten bekomen door Mobit et al (1998), namelijk 1.274 en 1.374.

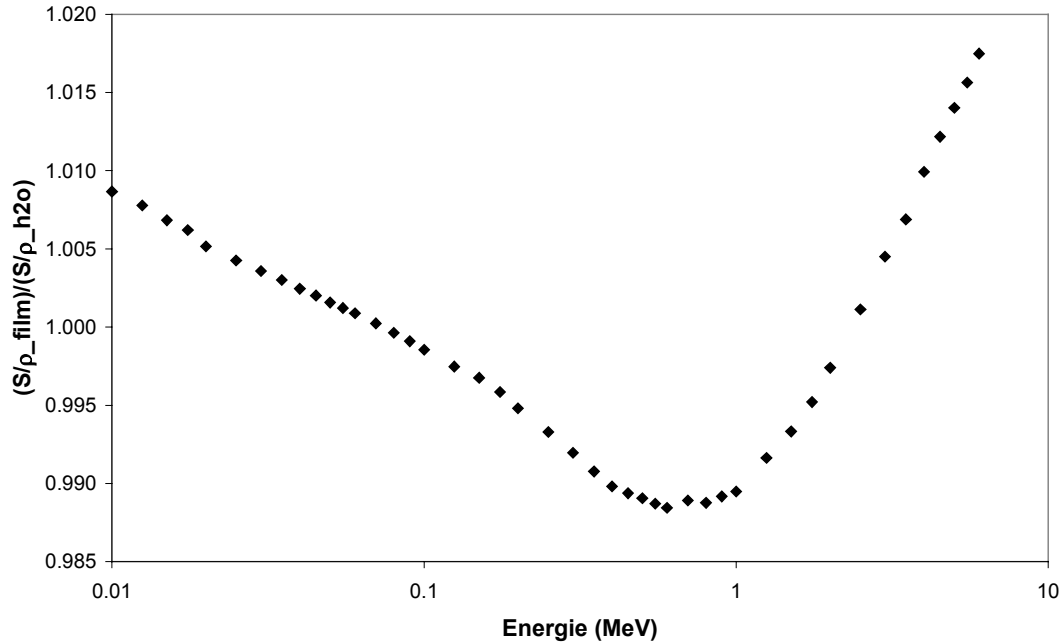
Uiteindelijk moet deze responscurve geïntegreerd worden over het ^{192}Ir spectrum op de diepte waar de TLD metingen worden uitgevoerd. Aangezien dit spectrum sterk verandert in functie van de diepte en de TLD respons eveneens sterk varieert tussen 300 en 350 keV, is de energiecorrectiefactor afstandsafhankelijk. De respons bedraagt (relatief ten opzichte van ^{60}Co) 1.059, 1.097 en 1.164 respectievelijk op 1, 2.5 en 5 cm diepte.

Het dosimetrieprotocol voor de TLD metingen aan de ^{192}Ir bronnen in het water fantoom, wordt beschreven in hoofdstuk 6.

3.3 Radiochromatische filmdosimetrie

3.3.1 Algemene eigenschappen

Men heeft lang gezocht naar een meetsysteem om dosisdistributies te bepalen op korte afstand van een radioactieve bron. Ionisatiekamers en halfgeleiders, hebben een te groot volume, waardoor de divergentie van de bundel een te grote rol speelt. Detectoren met een kleiner gevoelig volume zoals een diamantdetector of een scintillator moeten al zeer speciaal geconstrueerd worden om tot op korte afstand een bron te kunnen benaderen. TLD's vormen een mogelijkheid maar vragen een grote inspanning om op een reproduceerbare manier 2D dosisinformatie te bekomen. Op korte afstanden zal een verkeerde positionering eveneens aanleiding geven tot grote fouten. Radiografische films zijn niet weefselequivalent. De sterke energieafhankelijkheid van hun gevoeligheid maakt ze sowieso onbruikbaar voor ^{192}Ir . Radiochromatische film blijkt deze problemen min of meer op te lossen (Niroomand-Rad et al, 1999). Beeldvorming steunt op een directe kleurverandering onder invloed van ioniserende straling. De film dient bijgevolg niet ontwikkeld te worden. Wanneer niet bestraald is de film kleurloos en doorzichtig. Onder invloed van straling treedt een blauwe verkleuring op, waarbij de optische dichtheid bij benadering lineair afhankelijk van de gedeponeerde dosis is. De verkleuring is een gevolg van een polymerisatiereactie, waarbij de energie van een invallend foton of elektron getransfereerd wordt naar een photo-monomeer molecule uit de gevoelige filmlaag. Daardoor wordt een chemische reactie geïnitieerd die voor de kleurverandering zorgt. De film is bij benadering weefselequivalent. In figuur 3.8 is de verhouding uitgezet van het stoppend vermogen van film (gevoelige laag, waarbij samenstelling uit Niroomand-Rad et al, 1999 overgenomen is) ten opzichte van water (ICRU, 1984). Bij lagere energieën (^{192}Ir) zijn we meer geïnteresseerd in de verhouding van de massieke energie-absorptie coëfficiënten. Deze varieert van 0.98 bij 1250 MeV tot 0.93 bij 100 keV (McLaughlin et al, 1994).

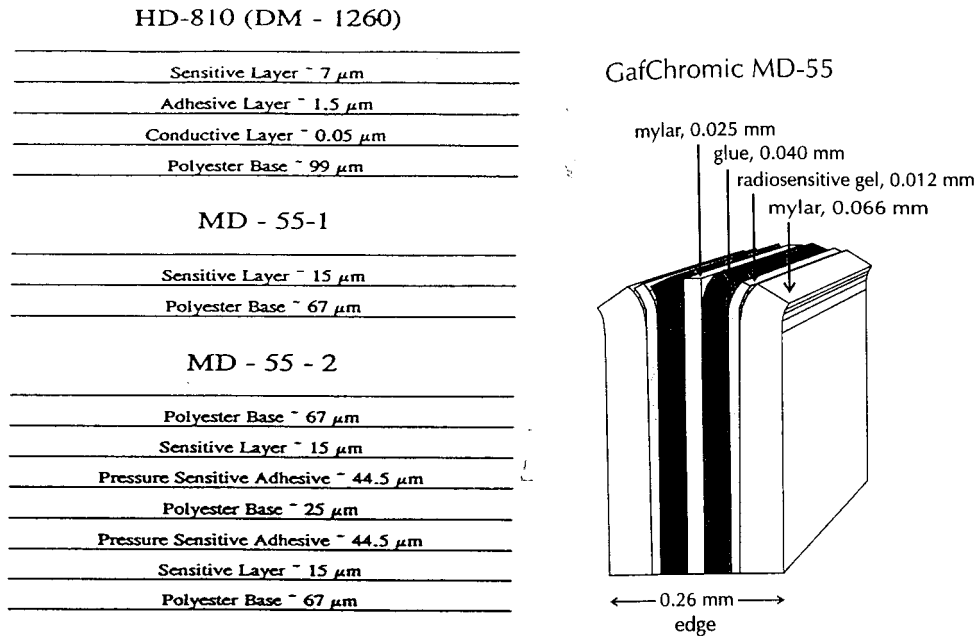


Figuur 3.8 : Vergelijking van het stoppend vermogen van de gevoelige laag van de radiochromatische film met dat van water in functie van de energie. Slechts bij heel hoge energieën, die hier niet van toepassing zijn, begint het verschil significant te worden.

Wanneer een film loodrecht op de transversale as van de bron geplaatst wordt, moet wel rekening gehouden worden met dieptescaling in het filmmateriaal ten gevolge van de dichtheid ($\rho = 1.3 \text{ g/cm}^3$). In de literatuur wordt vaak gebruik gemaakt van een stapel films die tegelijk bestraald worden. In dit geval speelt het dichtheidseffect een enorme rol en is een dieptescaling onontbeerlijk.

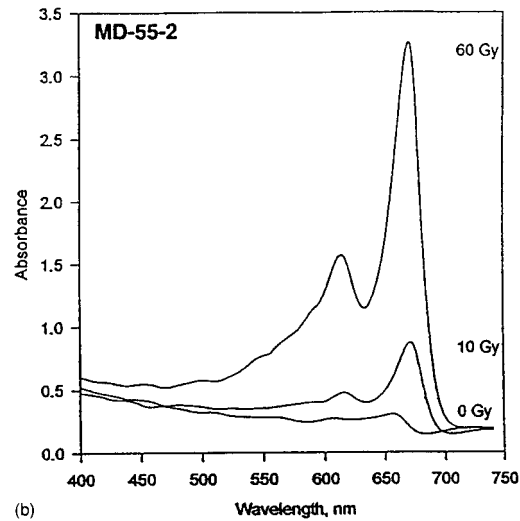
De energieafhankelijkheid is veel minder uitgesproken dan bij radiografische film. Bij 20 keV is de respons ongeveer 40 % lager dan bij 1 MeV, wat te vergelijken valt met TLD's maar dan in de andere richting. De plaatsresolutie is bepaald door de resolutie van de densitometer. Verschillende densitometers werden reeds besproken in de literatuur. Men kan twee grote groepen onderscheiden (Niroomand-Rad, 1999). Traditioneel werkt men met een combinatie van een kleine lichtbron en een detector en wordt het object aan een translatie onderworpen tijdens het scannen. Op die manier wordt het oppervlak punt per punt uitgelezen. De resolutie wordt bepaald door de grootte van de lichtbron en de afstand tussen successieve metingen. Een tweede techniek is een twee dimensionaal meetsysteem. Een uniforme lichtbron belicht het volledige object en het meetsysteem meet de lichttransmissie op verschillende punten tegelijk. Hierbij is de resolutie enkel bepaald door het meetsysteem (photomultiplier, CCD camera).

Reeds sedert 1965 zijn er studies uitgevoerd op dit type van film (Niroomand-Rad et al, 1999). In het begin was vooral de lage gevoeligheid de remmende factor. Tegenwoordig zijn er drie types op de markt (zie figuur 3.9).



Figuur 3.9 : Samenstelling van de drie meest courante types radiochromatische film, met het MD-55-2 type schematisch weergegeven rechts (Niroomand-Rad, 1999).

Door het introduceren van 2 dikkere gevoelige lagen in de MD-55-2, kan men dosissen tot 1 Gy meten met een geschikte densitometer, wat er voor zorgt dat de dosimeter ook voor medische dosimetrie bruikbaar wordt. Aangezien de film blauw verkleurt, zal men vooral met rood licht de gevoeligheid optimaal kunnen benutten. In figuur 3.10 wordt de gevoeligheid in functie van de golflengte van de uitleesbundel weergegeven. In wat volgt zullen we ons beperken tot het MD-55-2 type. In paragraaf 3.3.7 wordt kort het HD-810 filmtypen behandeld.



Figuur 3.10 : Filmrespons als functie van de golflengte (Niroomand-Rad et al, 1999).

De film is ongevoelig voor zichtbaar licht, maar toch is voorzichtigheid geboden want bepaalde lampen emitteren eveneens UV-licht waar de film wel gevoelig aan is.

Naast de hoger genoemde voordelen bevat deze film ook een aantal nadelen. Ten eerste is de gevoeligheid van de film alles behalve uniform. Een homogeen bestraalde film zal geen aanleiding geven tot een homogeen beeld. Daarnaast moet men na de bestraling een zekere tijd wachten vooraleer men de film kan uitlezen, omdat de chemische processen die voor kleurverandering zorgen pas na 48 uur beginnen te satureren. Men moet de films ook zo veel mogelijk in dezelfde omstandigheden bewaren (temperatuur, vochtigheid). De omgevingstemperatuur bij uitlezing van de film moet telkens dezelfde zijn, want temperatuurschommelingen kunnen de golflengte van de scannende bundel beïnvloeden wat aanleiding geeft tot een andere gevoeligheid (zie figuur 3.10).

3.3.2 Gevolgde werkwijze :

3.3.2.1. Gebruikte densitometers

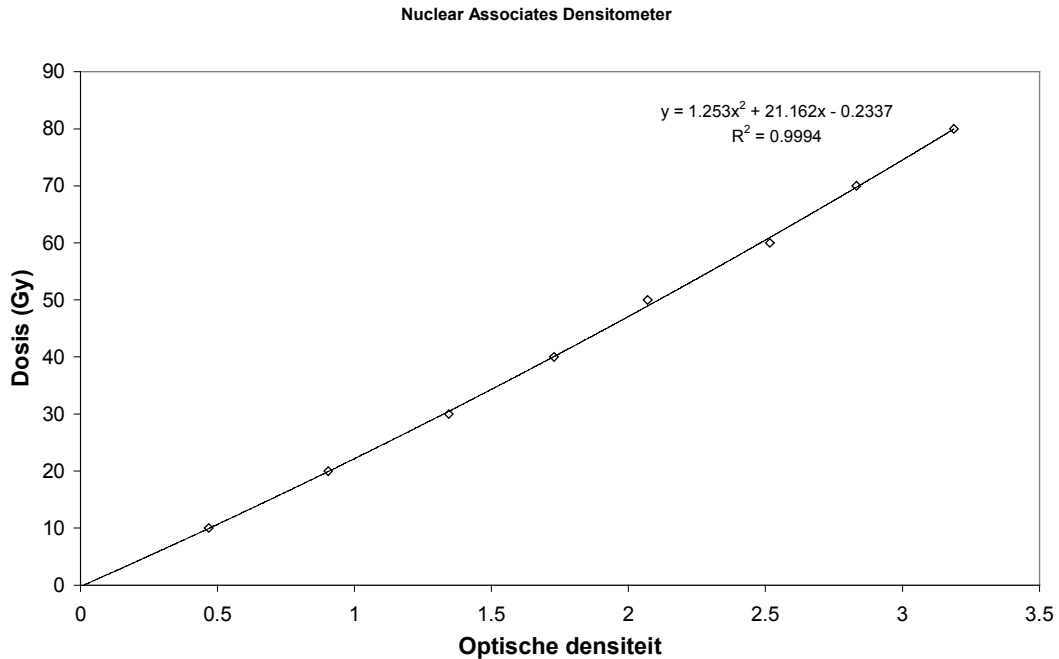
- Als referentie instrument werd de densitometer van Nuclear Associates gebruikt. Deze densitometer is speciaal ontwikkeld voor het uitlezen van de MD-55 films. Er wordt gebruik gemaakt van rood licht zodat de gevoeligheid optimaal benut wordt. De film wordt uitgelezen met een apertuur van 2 mm diameter, die we vervangen hebben door een van 1 mm, om de resolutie toch enigszins op te drijven. Bij de densitometer is een frame geleverd voor positionering van de film. Scannen moet dus manueel

gebeuren, en is allesbehalve praktisch. Dit toestel dient dus vooral om homogeen bestraalde films uit te lezen of om maxima op de film op te zoeken.

- Om 2D beelden te bekomen werd gebruik gemaakt van de 12-bit VIDAR scanner van de afdeling Radiotherapie en Kerngeneeskunde van het Universitair Ziekenhuis te Gent. De scanner maakt gebruik van wit licht van een TL lamp en van een array van CCD detectoren. Op die manier wordt de transmissie gemeten (waarde van 0 tot 4095), waaruit de optische densiteit kan berekend worden :
 $OD = \log(4095/Transmissie)$.

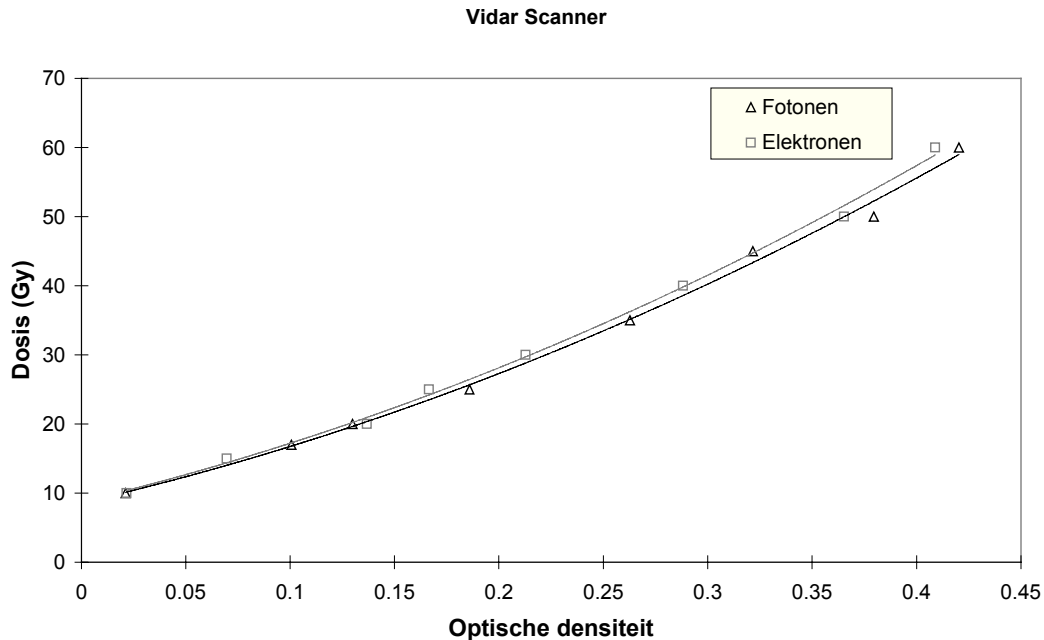
3.3.2.2. Kalibratie films

Stukjes van 3 op 3 cm werden uit 1 film gesneden en homogeen bestraald met dosissen gaande van 2 Gy tot 80 Gy. Met de VIDAR scanner konden enkel de dosissen vanaf 10 Gy ingelezen worden. Zoals uit figuur 3.11 blijkt, liggen de punten niet perfect op een rechte maar is een lineair kwadratische fit nodig. Een lineaire fit voor de NA_densitometer zou niet door nul gaan. Met deze densitometer kan ook een niet bestraald stukje film uitgelezen worden. Deze waarde, die we in het vervolg de achtergrondwaarde zullen noemen, wordt telkens afgetrokken van de uitgelezen optische densiteit van de bestraalde stukjes film. Daarom moet de curve door nul gaan.



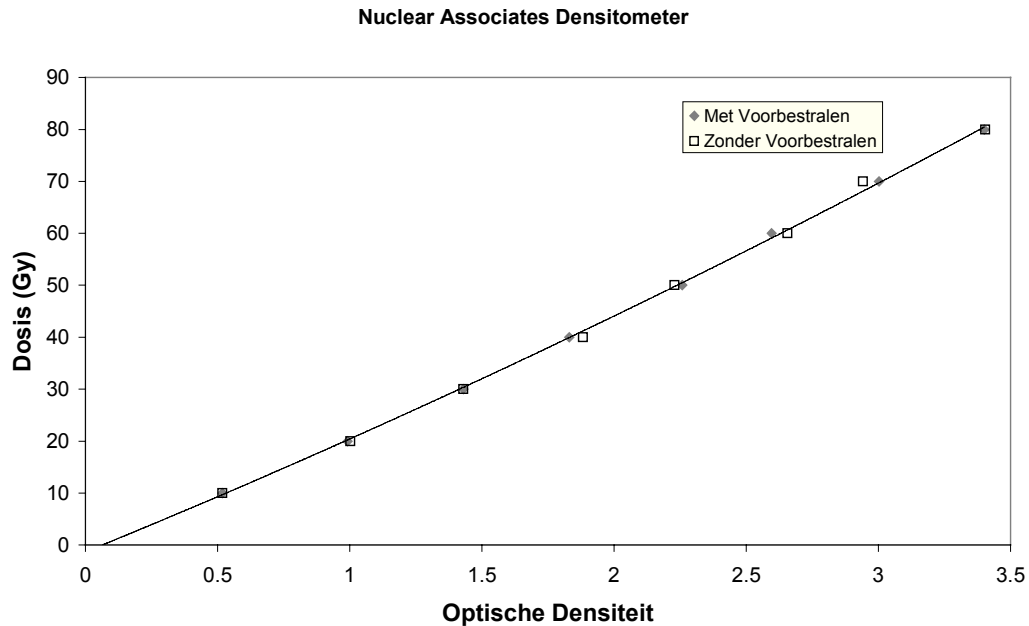
Figuur 3.11 : Dosis-respons grafieken voor de Nuclear Associates densitometer. Het is duidelijk dat een lineaire fit hier niet zou volstaan.

Voor deze kalibratie worden de films bestraald met een homogeen veld van 10 cm op 10 cm (vlakheid $\approx 1\%$ tot 2 cm van de rand van het veld), met een SDD van 100 cm op 5 cm diepte in een polystyreenfantoom. Deze werkwijze werd gevolgd voor 6 MV fotonen en elektronen. In figuur 3.12 worden de kalibratiecurves voor de twee bundels vergeleken. Merk op dat deze curves niet door de oorsprong gaan. Dit is een gevolg van het feit dat de Vidar slechts gevoelig was voor een dosis boven 10 Gy. Ondertussen is gebleken dat men aan de hand van het aanpassen van de belichtingstijd van de Vidar scanner in staat is deze limiet naar beneden te halen. Het is zelfs mogelijk de transmissie en bijgevolg de optische densiteit van een niet-bestraald filmpje te bepalen. Op die manier zou men dus een kalibratiecurve bekommen die net zoals bij de NA-densitometer door de oorsprong gaat.



Figuur 3.12 : Vergelijking respons voor fotonen en elektronen voor de Vidar scanner. De bekomen fits vallen nagenoeg samen, zodat de film dezelfde respons heeft voor fotonen als voor elektronen. Voor elk punt werd uitgemiddeld over de oppervlakte (3x3cm) van 1 filmpje.

De respons is nagenoeg gelijk voor elektronen en fotonen (binnen 3 %). De punten vertonen steeds een zekere spreiding rond de fit-curve. Dit is voornamelijk het gevolg van het feit dat de stukjes niet allemaal even gevoelig zijn door de niet-uniforme respons van de film. In figuur 3.13 werden de films eerst voorbestraald met een dosis van 10 Gy, zodat de relatieve gevoeligheid kon bepaald worden. Daarna werden ze bestraald met een dosis gaande van 10 Gy tot 80 Gy. De spreiding op de punten is duidelijk kleiner, maar de fit zelf is zo goed als hetzelfde gebleven. Wanneer een set van 10 niet-voorbestraalde filmpjes een zelfde homogene dosis gegeven wordt dan zal de respons een spreiding van ongeveer 3 % (2σ) vertonen, tengevolge van de niet-uniforme respons. Wanneer de filmpjes vooraf voorbestraald worden met een gekende dosis, kan de relatieve gevoeligheid van de filmpjes in rekening gebracht worden. Bij deze procedure wordt de spreiding gereduceerd tot 1 %.



Figuur 3.13: Vergelijking respons van vooraf bestraalde t.o.v. niet vooraf bestraalde films. Bij de voorbestraalde kan rekening gehouden worden met de relatieve gevoeligheid van de filmpjes. Daardoor wordt de spreiding t.o.v. de fit curve kleiner maar de curve zelf wordt niet echt beïnvloed. Bijgevolg is het niet nodig bij iedere kalibratie de stukjes film vooraf te bestralen.

Het sommeren van de kalibratiedosis en een voorbestralingsdosis steunt reeds op de fractionering van de dosis, een eigenschap die eerst moet onderzocht worden.

3.3.3 Fractionering

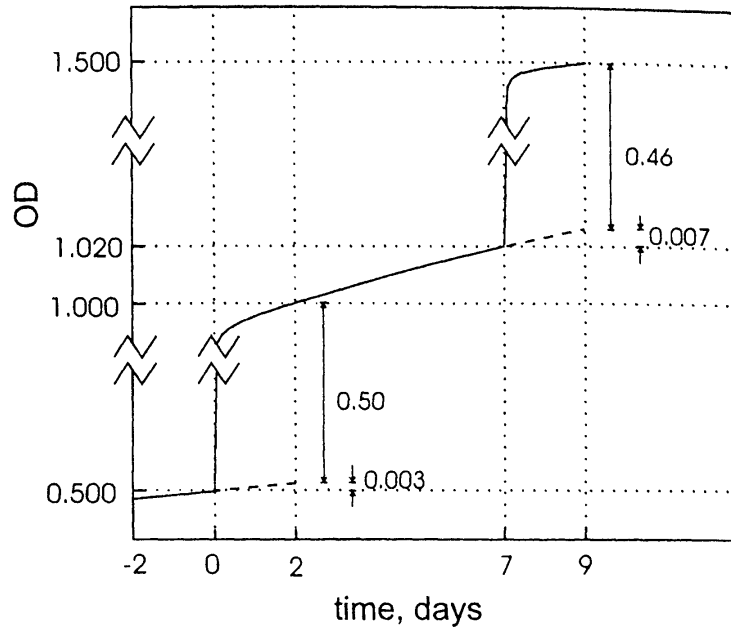
Een film die twee maal 10 Gy krijgt met een tussentijd van enkele dagen zou in principe een OD moeten weergeven die overeenkomt met een bestraling tot 20 Gy. Om dit te onderzoeken werden twee experimenten uitgevoerd. Eerst werd een reeks films die vooraf een dosis gaande van 10 tot 80 Gy ontvangen hadden, bestraald met een extra 10 Gy. Daarna werd het omgekeerde gedaan : acht films die reeds 10 Gy hadden gekregen, werden met een dosis gaande van 10 tot 80 Gy bestraald. Telkens werd gecontroleerd of de films daarbij effectief de som van de opgegeven dosissen weergaven. De resultaten zijn in tabel 1 samengevat.

1 ^e Dosis (Gy)	Gemeten totale dosis (Gy)	Afwijking
10	20.0	1.000
15	25.6	1.022
20	30.7	1.024
25	35.8	1.022
30	40.8	1.021
40	50.3	1.006
50	60.2	1.003
60	69.5	0.993
<i>Gemiddelde</i>		1.011 (0.9 %)

Tabel 3.3 : Effect fractionering dosis. Een set films voorbestraald met een dosis weergegeven in de eerste kolom, kreeg 10 Gy extra. In de tweede kolom wordt de gemeten dosis weergegeven. In de laatste kolom wordt onderaan het gemiddelde van de afwijkingen weergegeven met tussen haakjes 2 sigma. Per dosiswaarde werd uitgemiddeld over drie filmpjes (drie sets van 8).

Het blijkt dat het effect van fractionering te verwaarlozen is. De waarden weergegeven in de tabel zijn bekomen met de Nuclear Associates densitometer. De resultaten van de Vidar scanner zijn analoog en vertonen een iets grotere spreiding, maar telkens blijkt het gemiddelde tussen 0.5 en 2.0 % te liggen. Ook wanneer vertrokken wordt van een reeks met 10 Gy voorbestraalde filmpjes, waaraan dan verschillende doses worden toegediend bekomen we een analoog effect, dat weliswaar iets minder uitgesproken is omdat het aandeel van de eerste dosis (10 Gy) in dit geval kleiner is.

Deze kleine toename is een gevolg van het feit dat de respons op de eerste dosis nog aan het stijgen is terwijl de tweede gegeven wordt. Dit kan men gemakkelijk inzien aan de hand van figuur 3.14.

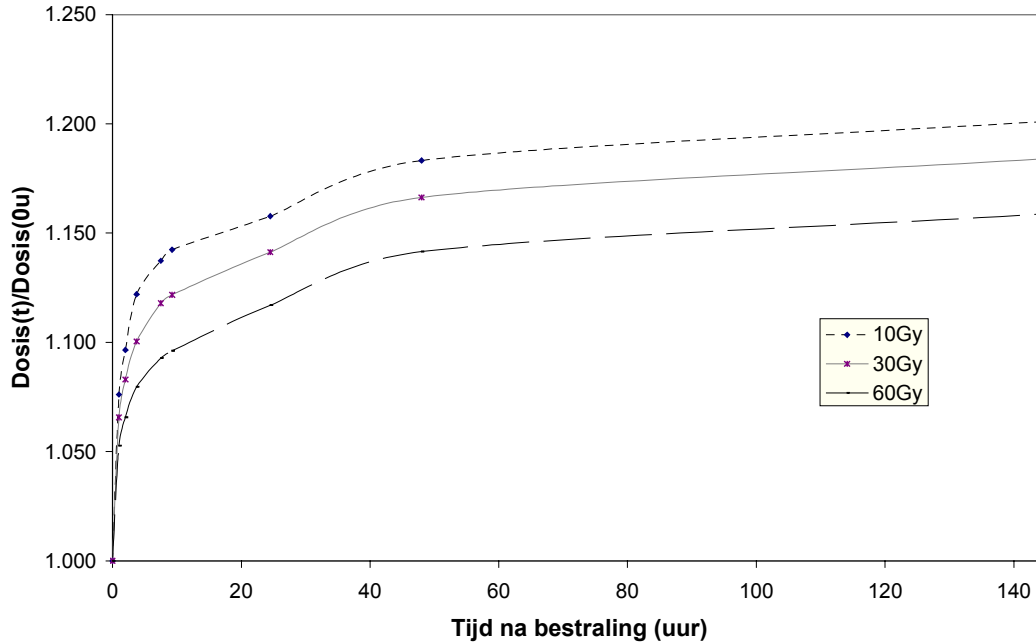


Figuur 3.14 : Effect fractionering dosis. In dit voorbeeld (Klassen, 1997) zal de uiteindelijke OD 0.007 hoger liggen dan verwacht omdat de eerste dosisrespons nog aan het stijgen na het geven van de tweede dosis.

Uiteindelijk is de totale dosis de som van de eerste dosis 5 dagen na bestraling en de tweede dosis 2 dagen na bestraling. Wanneer we de film 5 dagen na de tweede bestraling uitlezen, dan is de totale dosis precies gelijk aan de dosis van een film die de totale dosis in 1 bestraling krijgt en die uitgelezen wordt na vijf dagen. Het blijkt namelijk dat de uitlezing (omgerekend naar dosis) vijf dagen na bestraling nog 1.5 % hoger is dan drie dagen eerder.

3.3.4. Dosis in functie van tijd na bestraling

Een reeks films bestraald met dosissen gaande van 10 Gy tot 60 Gy werd uitgelezen op verschillende tijdstippen na de bestraling, gaande van onmiddellijk na de bestraling tot een maand erna. De resultaten zijn samengevat in figuur 3.15.

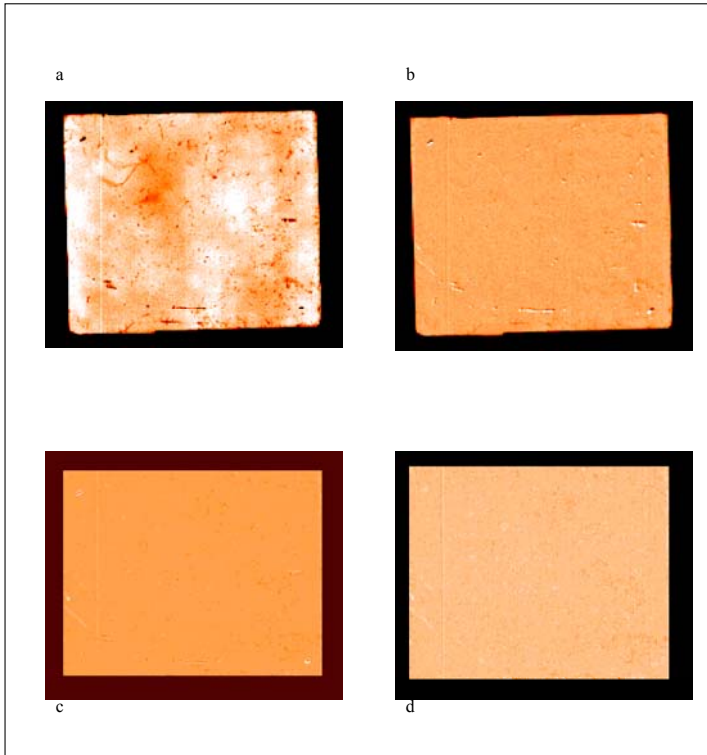


Figuur 3.15: Dosis als functie van de tijd na bestraling. Na 48 uur verkrijgen we duidelijk saturatie, ondanks het feit dat de optische densiteit nog verder stijgt.

Gedurende de eerste 24 uur stijgt de uitgelezen dosis met 16 % en na 48 uur volgt nog een verdere toename met een paar procent. Daarna begint de curve duidelijk te satureren, maar er blijft een lichte stijging plaatsvinden. Zoals reeds vermeld is de uitgelezen dosis na vijf dagen nog 1.5 % toegenomen ten opzichte van de waarde na 2 dagen. Wanneer we dan een maand later opnieuw uitlezen blijkt de dosis niet merkbaar veranderd te zijn. De snelheid van stijgen is wel enigszins afhankelijk van de dosis. Zoals in de literatuur wordt voorgesteld (Niroomand-Rad et al, 1998) zullen we in het vervolg zo veel mogelijk de films 48 uur na de bestraling uitlezen. Wanneer dit niet mogelijk is kunnen we daar aan de hand van de bekomen resultaten voor corrigeren.

3.3.5. *Niet-uniforme respons*

Dit is duidelijk het grootste probleem voor de MD-55-2 films. Een homogeen bestraalde film zal na uitlezing een niet-uniforme dosisrespons opleveren met uitschieters van 15 %. Dit is een gevolg van het feit dat de dikte van de gevoelige laag niet uniform is. Dit probleem werd opgelost door gebruik te maken van de zogenaamde “double exposure” techniek. Deze methode bestaat erin de film eerst homogeen te bestralen. Van het bekomen beeld wordt voor iedere pixel de afwijking ten opzichte van het gemiddelde berekend en opgeslagen in een correctiebestand. Wanneer de film dan een tweede maal bestraald wordt (de onbekende dosis), kan men pixel per pixel corrigeren voor niet-uniformiteiten. Logischerwijze zijn daarbij twee merkpunten op de film nodig om de twee beelden te linken. Die punten bevinden zich best in twee tegenoverliggende hoeken waar men geen dosisinformatie wil bekomen. Men verschuift het correctiebeeld tot de eerste merkpunten overlappen, waarna het correctiebeeld geroteerd wordt rondom het eerste merkpunt tot het tweede eveneens overlapt. Deze methode werd eerst getest door een reeds homogeen bestraalde film, en waarvan de correctiematrix bepaald is, nogmaals homogeen te bestralen met opnieuw een gekende dosis. Na correctie bekomt men dan een beeld dat volledig homogeen is, op stof en nieuwe krasjes na. Voor deze laatste imperfecties kan men dan eventueel nog corrigeren door alle pixels die te sterk afwijken van hun omgeving gelijk te stellen aan hun omgeving. Aangezien daarbij enkel naar extreme afwijkingen gekeken wordt zal men op die manier geen dosisinformatie beïnvloeden, zelfs niet in de buurt van hoge dosisgradiënten. Het resultaat van een dergelijke test is weergegeven in figuur 3.16.



Figuur 3.16: Voorbeeld 'double exposure' techniek. Figuur a stelt het ongecorrigeerd beeld voor. In b wordt de correctiematrix toegepast. In figuur c wordt geïnterpoleerd op sub-pixel schaal, waardoor de merkpunten perfect samenvallen. Tenslotte wordt het beeld in c gefilterd (krassen en stof) om uiteindelijk figuur d te bekomen. In deze figuur is de kleurverdeling anders dan in de vorige drie, waardoor het beeld min of meer vertekend is. De niet-uniformiteiten die nu nog te zien zijn, zijn kleiner dan één procent.

Voor verdere details betreffende deze correctie wordt verwezen naar (Reynaert, 2000).

Het is duidelijk dat deze methode steunt op de fractionering van de dosis. Aangezien de dosis niet volledig lineair met de optische densiteit varieert, mag men niet zomaar de optische densiteiten van elkaar aftrekken tijdens de berekeningen. Men moet dus in feite de totale dosis berekenen en achteraf de kalibratie dosis ervan aftrekken. Merk op dat bij het gebruik van die methode de film telkens ook gekalibreerd wordt. Wanneer men met een reeks films werkt kan men rekening houden met de relatieve gevoeligheid van iedere individueel filmstukje. Daarnaast zal een grote verandering in sensitiviteit ten opzichte van een vorige kalibratie onmiddellijk opgemerkt worden, waardoor men dan onmiddellijk een nieuwe kalibratie curve kan opmeten (zie vorige paragraaf). Die methode vraagt natuurlijk een hoop voorbereidend werk. Telkens wanneer men een meting wil uitvoeren, moeten de films eerst homogeen bestraald worden, waarna men twee dagen moet

wachten vooraleer ze uit te lezen. Men kan deze methode echter ook in omgekeerde volgorde uitvoeren. Men kan namelijk de meting uitvoeren met een nog niet bestraalde film. Na uitlezing kan men daar dan een homogene dosis bovenop zetten. Door het eerste van het tweede beeld af te trekken bekomt men het beeld afkomstig van de homogene bestraling dat men dan kan gebruiken voor het berekenen van de correctie matrix. Deze matrix kan dan op zijn beurt weer toegepast worden op het eerste beeld. Het aftrekken van twee beelden is wel een beetje omslachtig omdat men voor beide beelden de transmissies eerst moet omrekenen naar dosis (zie opmerking hierboven), dan de aftrekking verrichten, en dan opnieuw omrekenen naar transmissie. Het voordeel is nu natuurlijk dat de onzekerheid geïntroduceerd door eventuele fractioneringseffecten nu enkel een effect heeft op de correctiematrix (relatieve informatie) en niet op het beeld zelf (absolute informatie). Het blijkt trouwens dat beide methodes zo goed als identieke resultaten opleveren. Voor wat verder volgt hebben we besloten de eerst beschreven methode te volgen.

3.3.6. Energieafhankelijkheid

Voor de metingen aan een ^{192}Ir bron, is het noodzakelijk de film ook te kalibreren bij andere kwaliteiten dan de 6 MV fotonenbundel. Opnieuw werden de metingen in een polystyreen fantoom uitgevoerd. De gebruikte kwaliteiten zijn opgesomd in tabel 3.4.

Bundel	Filtratie	Gemiddelde energie (KeV)
^{60}Co	-	1250
250 kV x-rays	4 mm Al + 4 mm Sn	169.9
150 kV x-rays	4 mm Al + 0.53 mm Cu	79.8
50 kV x-rays	0.49 mm Al	28.6

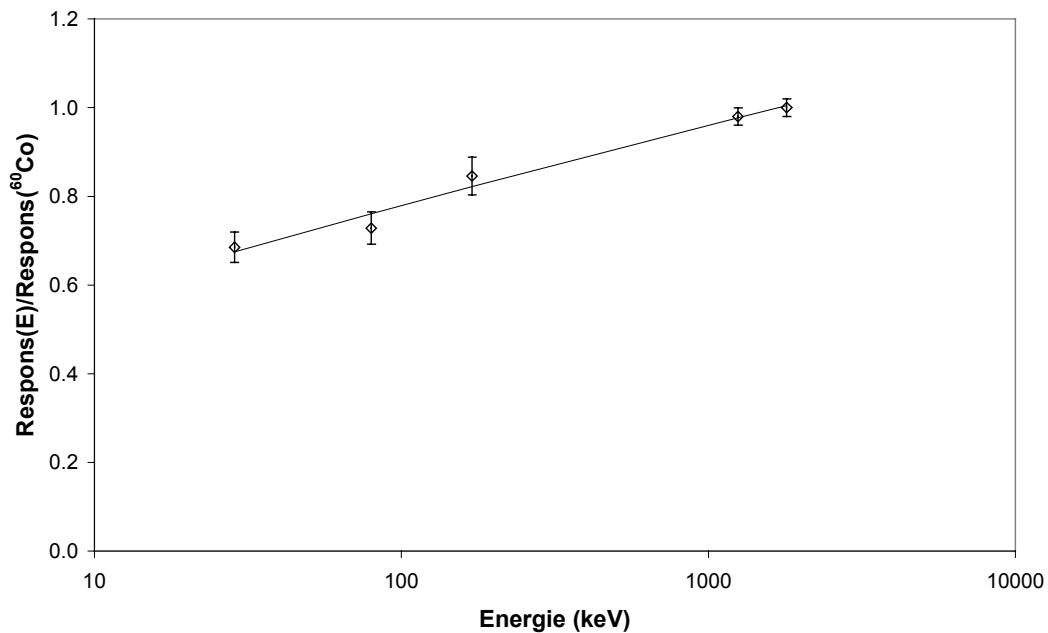
Tabel 3.4 : Gebruikte x-stralen kwaliteiten bij de bepaling van de energie-afhankelijkheid van de filmrespons.

De 50 kV stralingskwaliteit werd minder gefilterd dan in principe wenselijk is, wanneer een smal spectrum gewild wordt. Dit was echter noodzakelijk om de bestralingstijden te beperken. Op die manier werd er voor gezorgd dat de films nooit meer dan uur dienden bestraald te worden, om op die manier fouten geïntroduceerd door de stijgende respons in functie van de tijd te minimaliseren. Voor de

referentiemetingen werd een NE2571 ionisatiekamer gebruikt waarvan de energierespons zeer goed gekend is.

Voor de meting in de cobalt bundel werd het NCS protocol voor hoogenergetische fotonen toegepast (zie hoofdstuk 2). Voor de laagst energetische X-stralen kwaliteit werd het NCS protocol voor laagenergetische x-stralen (NCS, 1997) gebruikt, waarbij men een meting met een ionisatiekamer vrij in lucht uitvoert. De films worden dan aan het oppervlak van het fantoom gekleefd. Voor de 2 overige x-stralenkwaliteiten werd het dosimetrie protocol voor medium energie x-stralen gebruikt. De meting met de ionisatiekamer gebeurt nu op 2 cm diepte. Voor meer details betreffende de dosimetrie protocols wordt verwezen naar hoofdstuk 2.

De resultaten bekomen voor de filmrespons als functie van de energie worden weergegeven in figuur 3.17.



Figuur 3.17: Energieafhankelijkheid van radiochromatische film. Voor de kalibratiepunten bekomen bij X-stralen werd een onzekerheid van 5 % genomen (2σ), waarbij rekening gehouden wordt met de onzekerheid op de absolute meting met ionisatiekamer in het fantoom, en de reproduceerbaarheid van de film bestraling. Ook het feit dat het energiespectrum verbreed is in het fantoom, waardoor de waarde van de gemiddelde energie als parameter afneemt is in rekening gebracht. Voor de kalibratie aan de 6 MV linac en in ⁶⁰Co werd 2 % genomen (2σ).

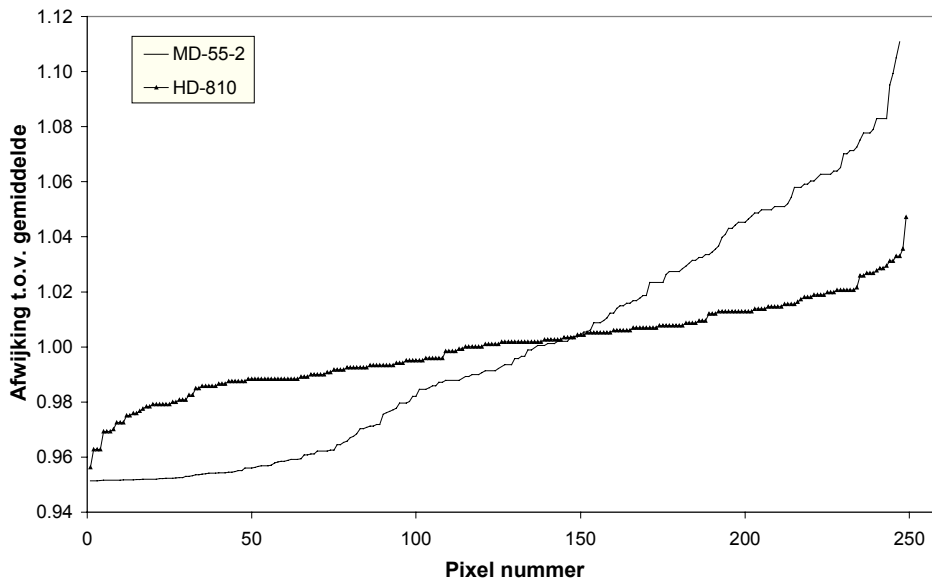
De film is dus 40 % minder gevoelig voor de laagste kwaliteit dan voor cobalt. Voor cobalt is de respons binnen de onzekerheid gelijk aan die bij 6 MV fotonen. Bij het interpreteren van deze curve moet echter opgelet worden: aan de hand van de ionisatiekamermetingen werd telkens de dosis in water bepaald, terwijl de films in

polystyreen bestraald werden. Om een echte correcte energieresponscurve te bekomen moeten de films ofwel in water bestraald worden of moet de bekomen dosis omgezet worden van polystyreen naar water. Deze werkwijze is bijgevolg correct op voorwaarde dat de metingen aan de ^{192}Ir bron eveneens in polystyreen gebeuren. De bekomen dosis is dan ook automatisch dosis in water, zonder verdere conversie. De bekomen fit werd geïntegreerd over het spectrum van ^{192}Ir . Met Monte Carlo berekeningen werd het fotonenspectrum op verschillende dieptes bepaald. Aangezien dit spectrum redelijk verandert in functie van de diepte, werd de energierespons correctie op verschillende dieptes berekend. De variatie in functie van de diepte bleek echter verwaarloosbaar. De uiteindelijke energie-correctie bedraagt 1.13 ($2\sigma=3\%$), wat betekent dat de film 13 % minder gevoelig is voor ^{192}Ir dan voor ^{60}Co . De onzekerheid werd afgeschat door de invloed van de energie-respons curve te bepalen op deze factor: de respons van de meetpunten werd daarbij met 2σ verlaagd, wat een 3 % hogere correctiefactor opleverde. Voor de metingen aan de ^{90}Y en ^{90}Sr bronnen wordt gebruik gemaakt van de kalibratie in een 6 MeV elektronenbundel. Aangezien de verhouding van de stoppende vermogens van water en filmmateriaal praktisch onafhankelijk van de energie is, mag verondersteld worden dat de filmrespons voor een ^{90}Y bron (en bijgevolg ook ^{90}Sr) identiek zal zijn als in ^{60}Co of 6 MeV elektronen.

3.3.7 HD-810 filmtipe

Zoals weergegeven in figuur 3.9 is deze film slechts 100 μm dik en bevindt de 7 μm dikke gevoelige laag zich aan het oppervlak. Dit biedt bijgevolg een groot voordeel bij meting aan een endovasculaire bron. Wanneer de film met de gevoelige laag naar de bron toe gericht is, is geen schalingscorrectie nodig, wat de verwerking sterk vereenvoudigt. Een twee voordeel is het feit dat dit type film een meer uniforme respons vertoont dan de MD-55-2 films. Dit wordt geïllustreerd in figuur 3.18. Voor een enkelzijdig en dubbelzijdig filmpje met dezelfde afmetingen werd telkens een diagonaal profiel getrokken. Om een duidelijke figuur te bekomen werden de afwijkingen t.o.v. de gemiddelde dosis gesorteerd. De dubbelzijdige film vertoont duidelijk een groter effect t.g.v. de niet-uniformiteit. Het blijkt trouwens dat 74 % van de pixels binnen 2 % van het gemiddelde liggen bij de enkelzijdige film. Voor het MD-55-2 type blijkt dit slechts 31 % te zijn (hierbij werd telkens uitgemiddeld over 5

filmpjes). Men kan bijgevolg de correctietechniek achterwege laten bij de enkelzijdige films, waardoor de procedure een stuk eenvoudiger wordt. De voorbestraling wordt overbodig en de verwerking gebeurt zonder correcties.

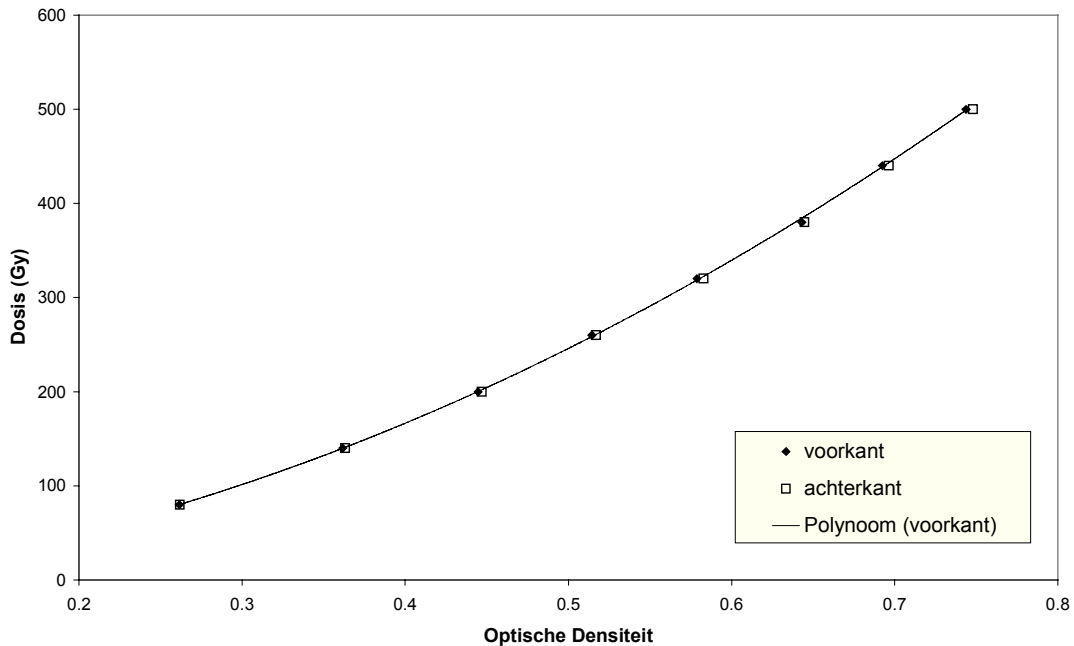


Figuur 3.18: Vergelijking niet-uniformiteiten enkelzijdige en dubbelzijdige films ingelezen bij een resolutie van 300 dpi (uitgemiddeld over 5 films).

Daarnaast blijkt de relatieve onzekerheid op de dosis ten gevolge van een onzekerheid op de optische densiteit kleiner te zijn dan bij de dubbelzijdige films. Dit werd onderzocht door voor het volledige dynamisch bereik het effect op de dosis te bepalen bij het verhogen van de OD met 5 %. Dit effect bleek onafhankelijk te zijn van de dosis en bedraagt 9 % voor de enkelzijdige films en 12 % voor het MD-55-2 type.

Het enige echte nadeel is de beperkte gevoeligheid en het iets kleiner dynamisch bereik. Best wordt de film gekalibreerd in een bereik van 80 Gy tot 500 Gy, terwijl dit voor de dubbele films (MD55-2) tussen 10 en 100 Gy is (voor het recente type dat 40 % gevoeliger is dan de vorige reeksen moeten beide waarden met 40 % verlaagd worden). Daarnaast is het gebruik van de NA densitometer niet mogelijk aangezien het toestel specifiek voor het MD-55-2 type film ontwikkeld werd (er wordt slechts een beperkt gebied van de schaal gebruikt). Het behandelen van de film vraagt meer omzichtigheid, aangezien rechtstreeks contact met de gevoelige laag mogelijk is.

Een kalibratiecurve voor de HD-810 film wordt weergegeven in figuur 3.19.



Figuur 3.19: Kalibratie curve voor enkelzijdige films. De spreiding op de punten is veel kleiner dan bij de dubbelzijdige films omdat het effect van een niet-uniforme respons praktisch te verwaarlozen is. Bijgevolg is ieder stukje even gevoelig. Tevens werd onderzocht of dat de zijde die naar de lamp gericht is tijdens het scannen, enig belang had. Dit effect bleek echter te verwaarlozen.

3.4 Gelmetingen

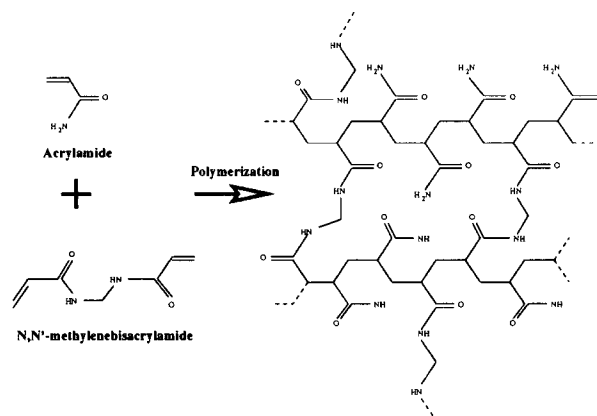
In samenwerking met Dr. Y. De Deene werden gelmetingen rond een PDR brachytherapie bron uitgevoerd. Eerst worden de principes van geldosimetrie weergegeven, maar dit wordt kort gehouden aangezien deze methode niet het centrale thema van deze scriptie is.

3.4.1 Eigenschappen van de gel

De BANG gel (De Deene et al, 1996) gebruikt in dit experiment bestaat uit de volgende bestanddelen :

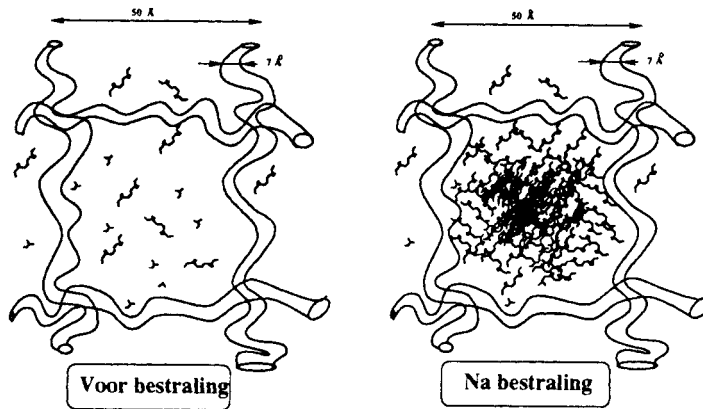
- het monomeer acrylamide (3 %)
- N, N' – methylene-bis-acrylamide (3 %)
- Gelatine (6 %)
- Water (88 %)

Onder invloed van straling treedt een polymerisatie op. In principe is het acrylamide monomeer daar reeds voldoende voor, maar de gevormde ketens zouden lineair zijn en zouden te gemakkelijk diffunderen door de gelatinematrix. Door de bijvoeging van de cross-linker N, N' – methylene-bis-acrylamide ontstaan er meer vertakkingen bij de polymeren en worden op die manier min of meer sferische clusters gevormd (zie figuur 3.20).



Figuur 3.20: Polymerisatiereactie : sferische cluster vorming (De Deene, 1996).

De gelatine zorgt er voor dat de clusters ter plaatse blijven zodat de lokale dosisinformatie niet verloren gaat (zie figuur 3.21).

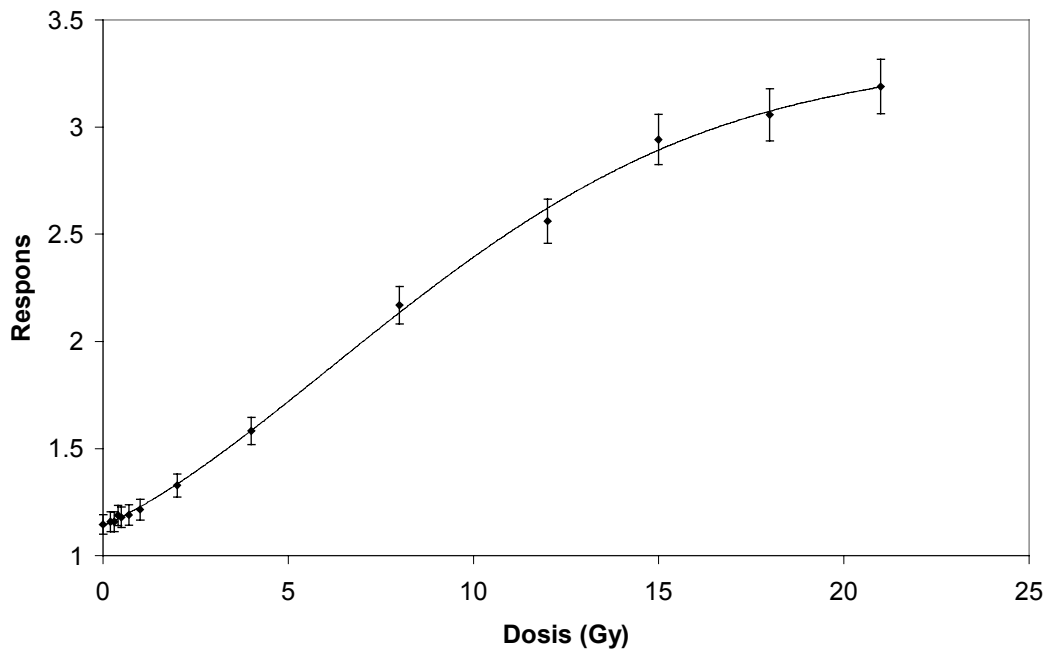


Figuur 3.21: Gelatine houdt sferische clusters min of meer ter plaatse gevangen, zodat de dosisinformatie behouden blijft (De Deene, 1996).

Invallende straling zorgt voor polymerisatie hoofdzakelijk door twee effecten. Enerzijds kan een invallend foton een watermolecule in radicalen splitsen die de polymerisatie initiëren. Anderzijds kan een foton rechtstreeks een monomeer treffen. Op die manier kunnen bij voldoende hoge dosis clusters gevormd worden van de orde van 1 μm , wat voor een kleurverandering zorgt van doorzichtig naar wit (wat bij hoge dosis visueel waarneembaar is). Deze polymerisatie wordt tegengewerkt door zuurstof. Zuurstofmoleculen worden namelijk door invallende straling in zeer reactieve radicalen opgesplitst die het polymerisatie proces tegenwerken. Daarom moet bij de bereiding van de gel de oplossingen met zuiver stikstofgas doorborreld worden om de zuurstofmoleculen te verdringen. Het vullen van de recipiënten moet in een met stikstof gevulde couveuse gebeuren. Alle gebruikte recipiënten moeten voor gebruik met stikstof gespoeld worden en na vullen zo goed mogelijk worden afgesloten. Op die manier poogt men een zuurstofconcentratie van minder dan 0.02 mg/l te bekomen. Na bestraling wordt de dosisinformatie uitgelezen met behulp van MRI. Voor een uitleg betreffende deze techniek wordt verwezen naar De Deene et al, (1996).

3.4.2. Kalibratie van de gel

Eerst en vooral werd de gel gekalibreerd aan een ^{60}Co bron in het labo voor standaarddosimetrie van de Gentse universiteit. Van dezelfde gel die gebruikt werd voor de uiteindelijke ^{192}Ir metingen werd een kalibratie batch gemaakt van een 40-tal proefbuisjes. Het is belangrijk de gel niet bloot te stellen aan licht. De gel reageert lineair op een dosis gaande van 1 tot 8 Gy. Bij de kalibratie werden dosissen gegeven gaande van 0.3 Gy tot 21 Gy zodat het lineaire gebied zeker volledig overbrugd was. Aangezien de gel gebruikt wordt om een grote gradiënt te meten, is het natuurlijk belangrijk de dynamische range van de gel zo goed mogelijk te benutten. Daarnaast werden een reeks buisjes gekalibreerd aan de SL18 lineaire versneller van het universitair ziekenhuis van Gent (bij 6 MV op vijf cm diepte, 10x10 cm veld). De resultaten van deze kalibratie zijn weergegeven in figuur 3.22. De fouten komen overeen met 2 sigma. Sigma werd afgeschat op 2 %, wat overeenkomt met de reproduceerbaarheid van de gelkalibratie in het waterfantom aan de ^{60}Co bron.

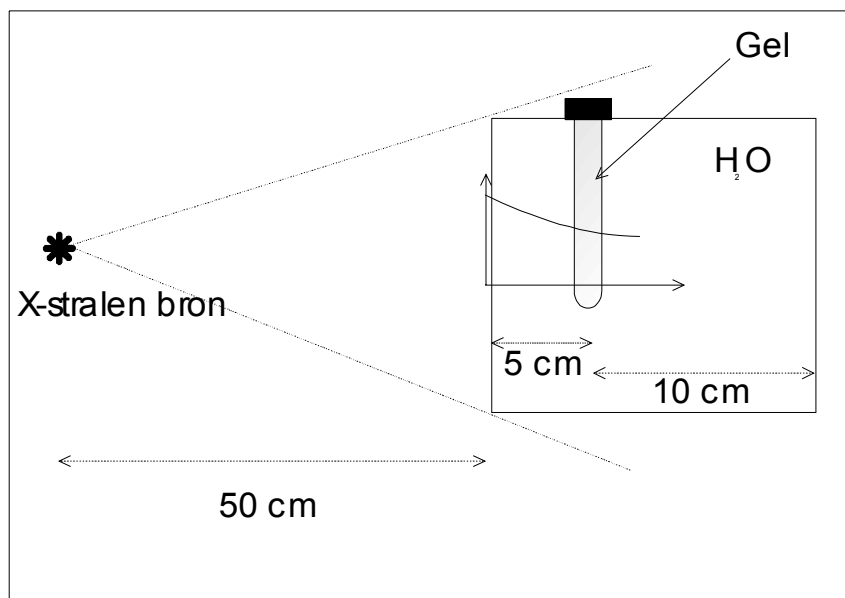


Figuur 3.22 : Kalibratiecurve gel. De foutenvlaggen geven 2 sigma weer.

Daarnaast moet ook de energieafhankelijkheid van de respons van de gel onderzocht worden, aangezien de dosisverdeling rond een ^{192}Ir bron bepaald moet worden. Algemeen wordt aangenomen dat de dosisrespons van de gel onafhankelijk is van de energie (Baldock et al, 1996; Maryanski et al, 1994). Maar aangezien slechts een beperkt aantal referenties zijn, waar dit effectief aangetoond wordt, hebben we

besloten om bij een tweetal kwaliteiten een respons meting uit te voeren, namelijk bij 250kV (+4mm Al +4 mm Sn $\rightarrow E_{av} = 169.9$ keV) en 150 kV (+4mm Al +0.53mm Cu $\rightarrow E_{av} = 79$ keV).

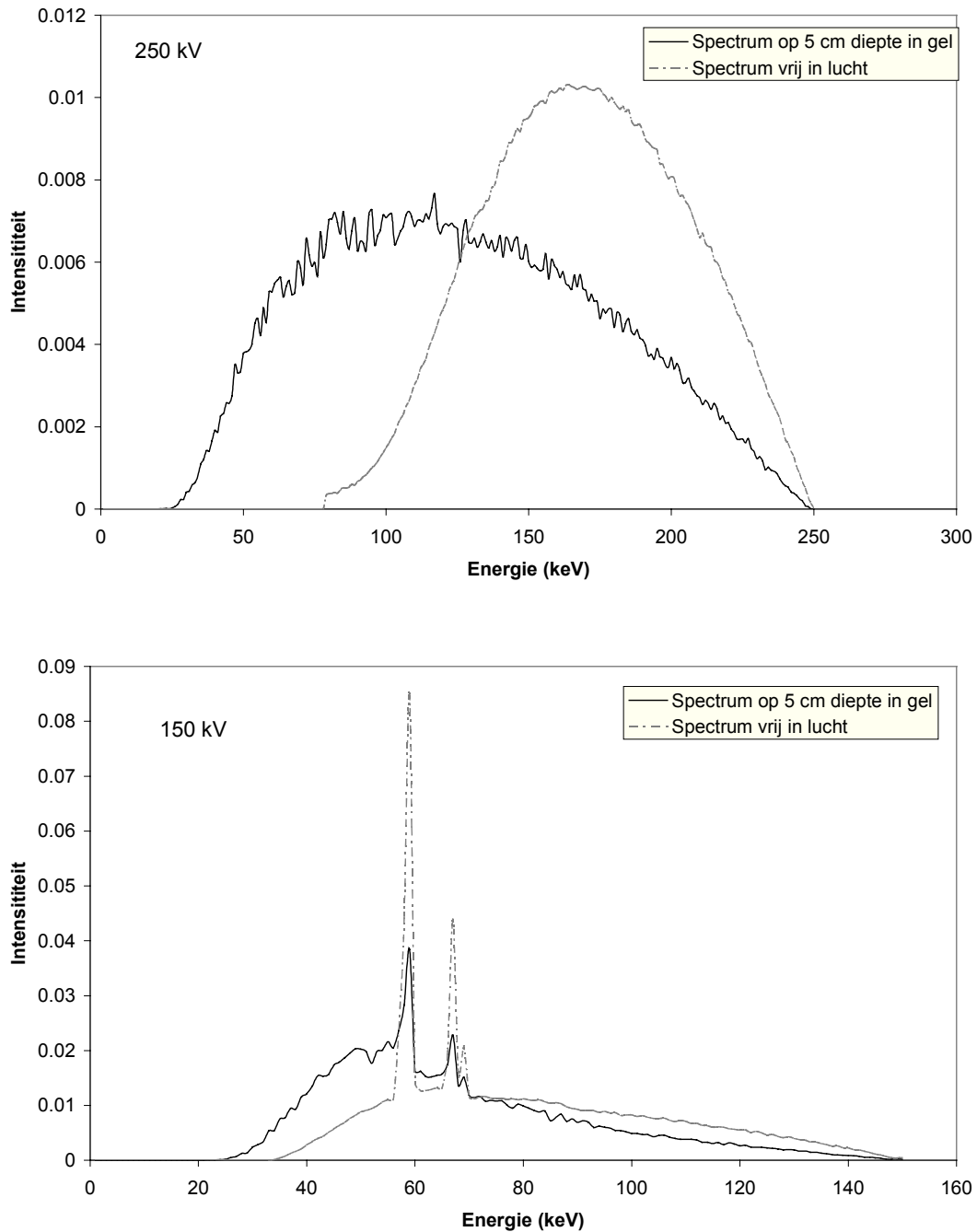
De werkwijze voor de gelkalibratie is volledig analoog aan die van de filmkalibraties. De dosismetingen gebeuren steeds met een gekalibreerde ionisatiekamer (NE2571) op 5 cm diepte in een gesloten waterfantom (in UZ Gent gebruikt voor dagelijkse dosimetrie van de lineaire versnellers). Het voordeel van een meting in fantoom t.o.v. vrij in lucht is dat de dosisgradiënt in de gel op die manier kleiner wordt en dat de glazen rand van het proefbuisje niet in rekening gebracht dient te worden. Het nadeel is echter dat het spectrum breder wordt in het medium waardoor de waarde van de gemiddelde energie als bundelspecifiek kleiner wordt. Maar aangezien we hier eigenlijk geen energieafhankelijkheid verwachten is dit laatste niet zo belangrijk aangezien er in dat geval toch geen correctie noodzakelijk is. Om een idee van het spectrum te hebben op 5 cm diepte en om te kunnen corrigeren voor de gradiënt in de gel, werden EGS4 Monte Carlo berekeningen uitgevoerd. De gesimuleerde opstelling is weergegeven in figuur 3.23.



Figuur 3.23: Opstelling gebruikt voor gelkalibraties en tevens de geometrie voor de EGS4 Monte Carlo berekeningen van het volume-uitmiddelings-effect in de gel en de x-stralenspectra.

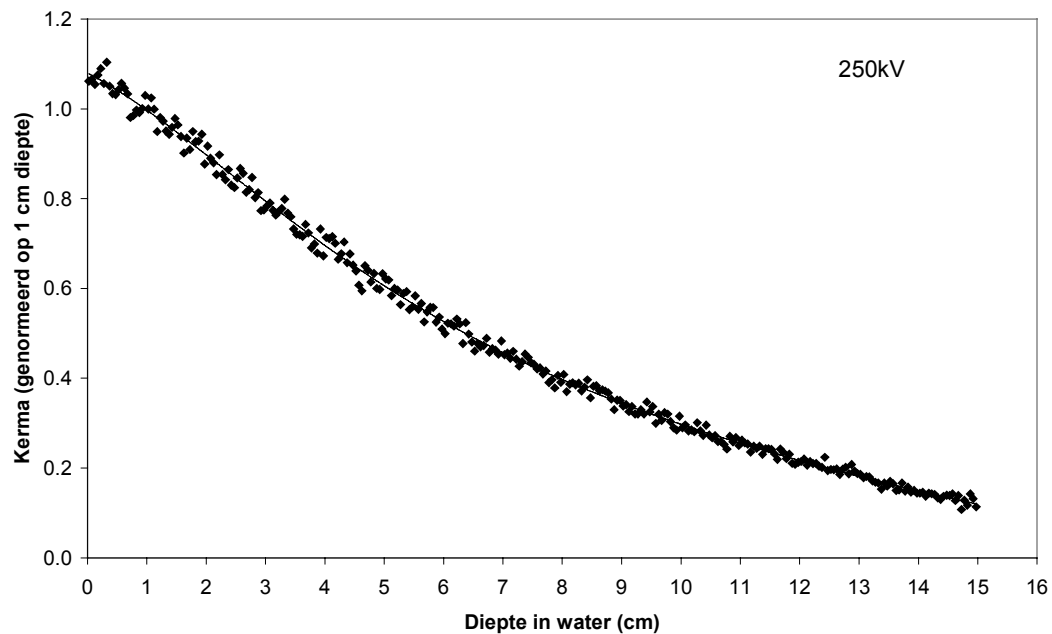
Een puntbron stuurt x-stralen met een energiespectrum dat bepaald is met het programma BEAM door Dr. F. Verhaegen (1999). De X-stralen leggen eerst een afstand in lucht af vooraleer ze invallen op het waterfantom. Ter hoogte waar de

gelbuis zich bevindt wordt de dosis op verschillende dieptes in de gel berekend, zodat een volume-uitmiddelingscorrectie kan bepaald worden. Daarnaast wordt op dezelfde plaats het spectrum berekend. De spectra worden weergegeven in figuur 3.24.



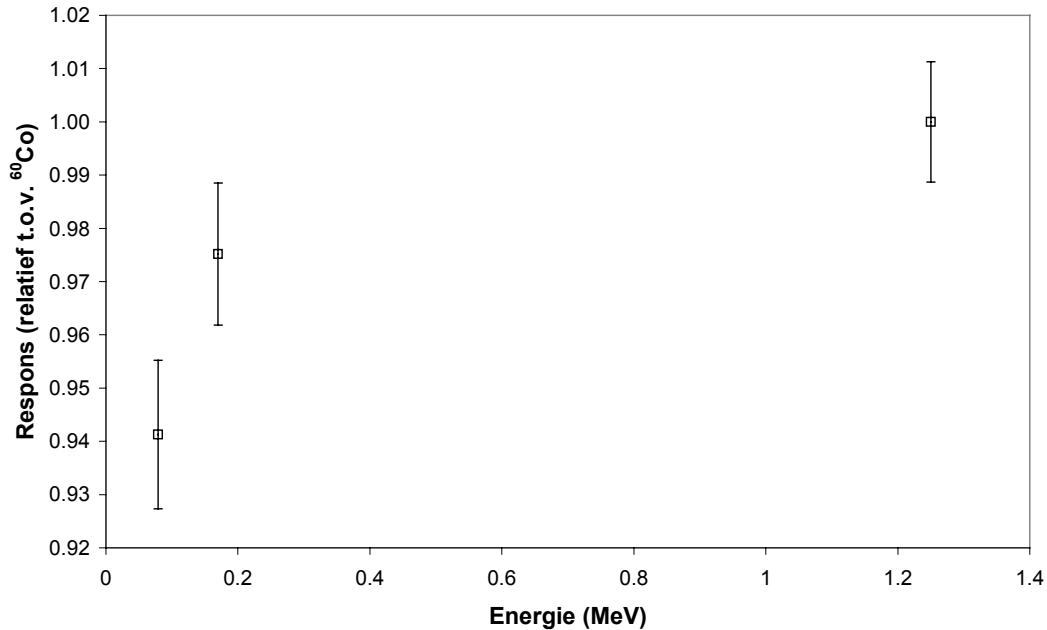
Figuur 3.24 : X-stralen spectra vrij in lucht en in de gel (EGS4 berekeningen). Zowel de spectra op vijf cm diepte als de spectra vrij in lucht zijn genormeerd (oppervlakte=1).

Vooral het 250 kV spectrum wordt sterk geattenuëerd, wat een sterke daling geeft van de gemiddelde energie. Dit is een gevolg van de grote werkzame doorsnede van het Compton-effect in dit energiegebied. Het 150 kV spectrum daarentegen is zo goed als onveranderd. De volume-uitmiddelingscorrecties (attenuatie bundel) bedragen respectievelijk 1.004 en 1.005 voor de 250 kV en de 150 kV kwaliteit. Bij de verwerking van de gelmeting moet de dosis bijgevolg uitgemiddeld worden over de volledige diameter van de buis ter hoogte van de invallende bundel (aangeduid op buisje). Op die manier is de correctie beperkt tot slechts een halve procent. Voor hogere energieën mag men deze correctie dus volledig verwaarlozen. De berekende dieptedosis wordt weergegeven in figuur 3.25 voor de 250 kV kwaliteit.



Figuur 3.25 : Dieptedosis in waterfantom bestraald met 250 kV x-stralen.

De resultaten van de energierespons metingen wijzen op een lichte energieafhankelijkheid (zie figuur 3.26).



Figuur 3.26: Energieafhankelijkheid van de gel-respons (bij dosis van 2 Gy). De meetpunten zijn gecorrigeerd voor volume-uitmiddeling tijdens de X-stralen kalibratie.

Merk echter op dat de statistiek te wensen overlaat. Door oververhitting tijdens de bestraling aan de X-stralenbuis werd de gel in een aantal buisjes vloeibaar, waardoor slechts een deel van de resultaten bruikbaar was. Wanneer deze curve gefit wordt en deze fit dan geïntegreerd wordt over het ^{192}Ir spectrum bekomen we een niet-significante energie-afhankelijkheid : de respons voor het ^{192}Ir spectrum is $0.994 \times$ respons bij ^{60}Co . Wanneer de onzekerheden op de drie meetpunten in rekening gebracht worden, door ze op te tellen bij de gemiddelde waarden bekomen we een energie respons factor die groter is dan 1 (1.007). Dit wijst erop dat de energieafhankelijkheid te verwaarlozen is. Daarom werd hier verder geen aandacht meer aan besteed. Zoals in hoofdstuk 6 zal blijken vertonen de gelmetingen een serieuze onderschatting van de dosis op afstanden < 7 mm van de bron. De energieafhankelijkheid blijkt hier dus slecht een mineur effect te zijn, ten opzichte van het infiltreren van zuurstof in de gel doorheen de katheterwand en andere effecten (zie hoofdstuk 6).

Referenties bij hoofdstuk 3

Achten E, (1997), *Cursus medische beeldvorming: Tomografische technieken: Magnetische Resonantie*

Attix, (1986), *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry* (New York: John Wiley & Sons)

Baldock C, Greener A G, Billingham N, Burford R P, Keevil S F, (1996), Energy response and tissue equivalence of polymer gels for radiation dosimetry by MRI, *Proc. Euro. Soc. Magnetic Resonance in Medicine and Biology*, Suppl. 4, II, 312

De Deene Y, (1996) *Experimentele Verificatie van de dosisverdeling bij hoge-precisie Radiotherapie.*, thesis Ghent University

Grosswendt B, (1990), Conversion coefficients for calibrating individual photon dosimeters in terms of dose equivalents defined in an ICRU tissue cube and PMMA slabs, *Radiation Protection Dosimetry* **32** (4), 219, 231

Hubbell J H and Seltzer S M, (1995), Tables of X-ray mass attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients 1keV to 20 MeV for elements Z= to 92 and 48 additional substances of dosimetric interest, National Institute for Standards and Technology report NISTIR 5632, Gaithersburg, USA.

ICRU (1984), Stopping powers for electrons and positrons, International Commission of Radiation Units and Measurements Report **37** (Bethesda: ICRU)

Klassen N V, Van der Zwan L, Cygler J, (1997) GafChromic MD-55: Investigated as a precision dosimeter, *Med. Phys.* **24** (12), 1924-1934

Maryanski M J, Ibbott G S, Eastman P, Schulz R J, Gore J C, (1994), Radiation therapy dosimetry using magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter, *Phys. Med. Biol.* **39**, 1437-1455

McLaughlin W L, Soares C G, Sayeg J A, McCullough E C, Kline R W, Wu A, Maitz H, (1994), The use of a radiochromic detector for the determination of stereotactic radiosurgery dose characteristics, *Med. Phys.* **21** (3), 379-388

Mobit P N, Nahum A E, Mayles P (1998) A Monte Carlo study of the quality dependence factors of common TLD materials in photon and electron beams, *Phys. Med. Biol.* **43**, 2015-2032

NCS (Netherlands Commission on Radiation Dosimetry) (1986) Code of practice for the dosimetry of high-energy photon beams. *NCS Report 2*, NCS, Delft, The Netherlands

NCS (Netherlands Commission on Radiation Dosimetry) (1997) Dosimetry of low and medium energy x-rays. *NCS Report 10*, NCS, Delft, The Netherlands

Nelson W R, Hirayama H, Rogers D W O (1985) The EGS4 code system. *Stanford Linear Accelerator Report SLAC-265*.

Niroomand-Rad A, Blackwell C R, Coursey B M, Gall K P, Galvin J M, McLaughlin W L, Meigooni A S, Nath R, Rodgers J E, Soares C G (1998) Radiochromic film dosimetry: Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55. *Med. Phys.* **25**, 2093-2114

Oberhofer M, Scharman A, (1981) Applied thermoluminescence dosimetry (ISPRA courses)

Shirley V S, (1991) *Nucl Data Sheets* **64** 205

Palmans H, (1999) Watercalorimetrie als primaire standaarddosimetriemethode voor klinische hoog-energetische fotonen- en protonenbundels, Thesis Universiteit Gent

Reynaert N, (2000) Radiochromatische film voor dosimetrie op korte afstanden van een brachytherapie bron, (Thesis)

Tölli H, (1997) Ionization chamber dosimetry for brachytherapy. *Ph.D. Thesis* University of Göteborg, Sweden

Verhaegen F, Nahum A E, Van de Putte S, Namito Y, (1999), Monte Carlo modelling of radiotherapy kV x-ray units, *Phys. Med. Biol.* **44**, 1767-1789

HOOFDSTUK 3 : Meettechnieken	41
3.1 Ionisatiekamer	41
3.1.1 Werking ionisatiekamer	41
3.1.2. Energieafhankelijkheid	42
3.1.3 In-fantoom metingen.....	44
3.2 Thermoluminescentie Detectoren (TLD's)	46
3.2.1 Algemene eigenschappen	46
3.2.2 Praktische werkwijze	49
3.2.3 Kalibratie	49
3.2.4. Energie afhankelijkheid.....	50
3.3 Radiochromatische film dosimetrie.....	54
3.3.1 Algemene eigenschappen	54
3.3.2 Gevolgde werkwijze :	57
3.3.3 Fractionering.....	61
3.3.4. Dosis in functie van tijd na bestraling.....	63
3.3.5. Niet-uniforme respons.....	65
3.3.6. Energieafhankelijkheid	67
3.3.7 HD-810 filmtypen.....	69
3.4 Gelmetingen	72
3.4.1 Eigenschappen van de gel	72
3.4.2. Kalibratie van de gel	74
Referenties bij hoofdstuk 3	79

Hoofdstuk 4: Monte Carlo simulaties

Elektronen en fotonen die doorheen een medium trekken, ondergaan allerlei interacties. Bij fotonen is het aantal interacties klein, maar zal per interactie een groot deel van de fotonenergie verloren gaan. Elektronen daarentegen ondergaan zeer veel interacties, waarbij telkens slechts een klein gedeelte van de energie wordt overgedragen. Elektronprocessen kunnen ingedeeld worden in twee groepen: botsingen en stralings-inducerende processen. Bij botsingen wordt een atoom geëxciteerd of geïoniseerd. In dit laatste geval zal de energie van het vrijgemaakte atomair elektron relatief laag zijn, waardoor zijn energie praktisch lokaal wordt neergezet. Soms kan het echter gebeuren dat een elektron wordt vrijgemaakt met een relatief grote kinetische energie. Dit ‘delta-elektron’ (knock-on elektron) kan zich dus over een relatief grote afstand verplaatsen en zal daarbij zijn energie over de afgelegde weg ‘uitsmeren’. Wanneer het primair elektron energie verliest onder de vorm van remstraling bij een afbuiging aan een atoomkern, ontstaat een foton met een energie uit een uniforme energie-distributie met maximale energie gelijk aan de oorspronkelijke kinetische energie van het primair elektron. Deze remstralingsfotonen gaan dan eveneens interageren met het medium. Daarbij wordt de energie op relatief grote afstand neergezet. Bij relatief laag-energetische fotonen (< 100 keV) zal vooral het foto-elektrisch effect domineren: het foton wordt geabsorbeerd, en zijn energie wordt volledig overgedragen aan een secundair elektron. Bij hoge energie (> 2 MeV) wordt paarvorming dominant. Een foton wordt omgezet in een elektron-positron paar. De kinetische energie van elektron en positron zijn gelijk aan $(E_\gamma - 2 m_e c^2)/2$. Hierbij is E_γ de oorspronkelijke fotonenergie. Bij tussenliggende energieën domineert het Compton effect: een foton verstrooit aan een atomair elektron waarbij een deel van zijn energie wordt overgegeven aan het atomaire elektron. Daarnaast kan een foton elastisch aan de atoomkern verstrooien (Rayleigh verstrooiing). Het hierboven beschreven transportprobleem kan analytisch opgelost worden aan de hand van een set gekoppelde integro-differentiaalvergelijkingen. Daarvoor moeten echter een reeks benaderingen ingevoerd worden. Zelfs wanneer men zich beperkt tot bepaalde interacties, het energiebereik beperkt wordt en één-dimensionaal gerekend wordt, blijft dit een zeer moeilijke berekening (Nelson et al, 1985). Een volledige oplossing van een drie-dimensionale bundel in verschillende media, zonder restricties op de deeltjesenergie lijkt praktisch onmogelijk. De Monte Carlo techniek biedt hierbij een

elegante oplossing. Alle processen kunnen in rekening gebracht worden en dit in een willekeurige geometrie. In een Monte Carlo wordt een radioactieve bron gemodelleerd aan de hand van waarschijnlijkheidsverdelingen (energiedistributie, activiteitsverdeling, lading van deeltjes, richtingsverdeling). Aan de hand van een random generator wordt een willekeurig getal bepaald tussen 0 en 1. Aan de hand van dit random getal wordt met behulp van de waarschijnlijkheidsverdeling een parameter geselecteerd. Concreet gebeurt dit door de genormeerde cumulatieve distributie (van bijvoorbeeld de energie van de deeltjes) gelijk te stellen aan dit random getal en de bijhorende energie af te lezen. Na het bepalen van alle parameters kan dit deeltje getransporteerd worden doorheen de gemodelleerde geometrie. Daarbij worden de interacties gemodelleerd aan de hand van cumulatieve waarschijnlijkheidsdistributies die telkens gelijkgesteld worden aan random getallen.

In het kader van dit doctoraat werd gebruik gemaakt van twee Monte Carlo codes, namelijk EGS4 (Nelson et al, 1985) en MCNP4B (Briessmeister, 1997). Dit leek onvermijdelijk gezien de toepassingen bestudeerd in het kader van dit doctoraat nogal veel vereisten van de Monte Carlo code. Bij alle berekeningen was een grote dosisgradiënt aanwezig en was het dus noodzakelijk met relatief kleine voxels te werken ($< 100 \mu\text{m}$). Voor de berekeningen aan de ^{192}Ir bronnen was het transport van laag-energetische fotonen belangrijk. Voor de simulatie van de respons van een ionisatiekamer heeft EGS4 lang voor problemen gezorgd (tot de invoering van PRESTA II (Bielajew and Kawrakow, 1997), zie verder). Bij de betabronnen moet het elektrontransport nauwkeurig gemodelleerd zijn. Door deze berekeningen steeds met twee principieel verschillende codes uit te voeren, komt de waarde en de onzekerheid op de resultaten van deze simulaties beter tot uiting. Wat het fotontransport betreft verschillen de twee codes vooral op het vlak van werkzame doorsnedes. Dit heeft vooral consequenties bij zeer lage energieën ($< 80 \text{ keV}$). In EGS4 wordt het Auger effect niet in rekening gebracht terwijl dit in MCNP wel het geval is (Briessmeister, 1997). Voor de toepassingen in dit doctoraat zijn deze verschillen echter verwaarloosbaar.

Principieel wordt een fotonenspoor (track) (zowel in MCNP als in EGS4) bepaald aan de hand van de interactie waarschijnlijkheid. De kans dat een foton tussen l en $l+dl$ een interactie ondergaat wordt gegeven door: $p(l)dl = e^{-\sum_t l} \sum_t dl$ met \sum_t de totale werkzame doorsnede van het medium. Wanneer we nu ξ invoeren als een

random getal tussen 0 en 1 en gelijkstellen aan de cumulatieve functie van de interactiewaarschijnlijkheid, bekomen we : $\xi = \int_0^1 e^{-\sum_t^s} \sum_t ds = 1 - e^{-\sum_t^1}$ waaruit volgt

dat $1 = -\frac{1}{\sum_t} \ln(1 - \xi)$. Dit kan nog geschreven worden als $1 = -\frac{1}{\sum_t} \ln(\xi')$. Na het

genereren van een random getal kan de afstand tot de interactie bijgevolg bepaald worden. Na het genereren van een tweede random getal wordt bepaald welke interactie zal plaatsvinden gebaseerd op de relatieve waarschijnlijkheden van de mogelijke fotoninteracties (compton interactie, foto-elektrisch effect, ...) bij de specifieke energie en het beschouwde materiaal. De uitwerking van bovenstaande integraal is relatief eenvoudig omdat de werkzame doorsnede onafhankelijk is van de door het foton afgelegde weg, aangezien het foton geen energie verliest tijdens een stap.

Wat het elektrontransport betreft vertonen beide codes fundamentele verschillen. Bijgevolg wordt in onderstaande paragrafen naast een algemene uitleg van de Monte Carlo codes, dieper op het elektrontransport ingegaan.

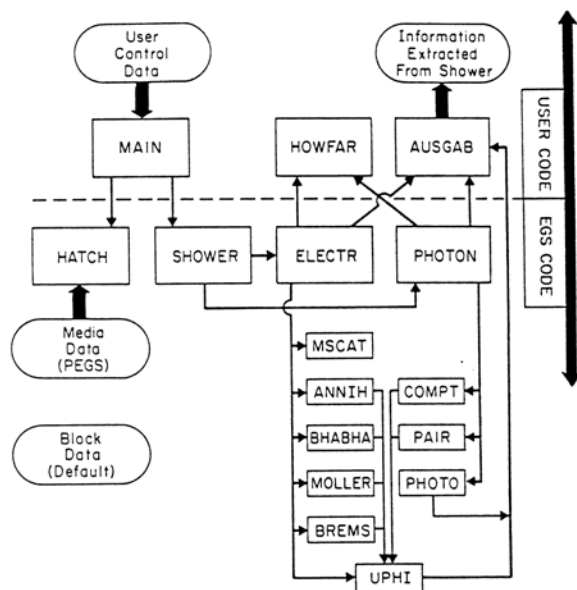
4.1 EGS4

In deze code wordt het gekoppelde transport van fotonen en elektronen gemodelleerd. Aangezien een 0.5 MeV elektron in aluminium ongeveer 10000 interacties per fotoninteractie ondergaat (Briessmeister, 1997), kunnen deze interacties niet allemaal in detail gesimuleerd worden. EGS4 is een voorbeeld van een zogenaamde ‘condensed history’ (Berger, 1963) Monte Carlo code. Dit betekent dat bij het elektrontransport gebruik wordt gemaakt van relatief grote stappen gebaseerd op de “Continuous Slowing Down Approximation” (CSDA). Enkel de remstralingsinteracties en de inelastische elektron-elektron interacties met een energieoverdracht groter dan een door de gebruiker in te stellen limiet (AP voor de fotonen en AE voor de elektronen) worden gemodelleerd. Tussen twee dergelijke interacties kunnen elektronen bijgevolg een relatief grote stap nemen. Logischerwijze zorgt deze benadering voor een grote tijdsinst. Enkel bij energiedepositie op nanometerschaal wordt voor een code gekozen, waarbij alle interacties expliciet worden gemodelleerd. Voor de richtingsverandering van de elektronen wordt gebruik

gemaakt van de Molière veelvoudige verstrooiingstheorie (Molière, 1948), die in principe enkel geldig is voor kleine strooihoeken.

4.1.1 Structuur van het programma

De structuur van het EGS4 programma wordt weergegeven in figuur 4.1.



Figuur 4.1: Structuur van het EGS4 programma (Nelson et al, 1985).

Het programma kan ingedeeld worden in een gebruikers- en een EGS-gedeelte.

- In het gebruikersgedeelte (boven de streeplijn) wordt het hoofdprogramma gedefinieerd. Hier worden de geometrische oppervlakken geprogrammeerd, wordt de bron gemodelleerd (energieverdeling, ruimtelijke verdeling, lading deeltjes). In de geometrie routine HOWFAR moet de gebruiker programmeren hoe de deeltjes van regio kunnen veranderen tijdens het deeltjes transport (zie verder). In AUSGAB worden de parameters voor output bepaald (=scoren). Dat kan gaan van het sommeren van energiedeposities in bepaalde regio's tot het berekenen van kerma en het bepalen van fotonen- en elektronenspectra.
- In het EGS-gedeelte (onder de streeplijn) wordt het transport van de betreffende deeltjes gesimuleerd. In de subroutine HATCH worden alle werkzame doorsnedes bepaald die nodig zijn voor een bepaalde simulatie. Aan de hand van de PEGS-routine (preprocessor EGS) worden door de gebruiker alle materialen gedefinieerd, nodig voor de simulatie, samen met minimale en

maximale energie voor discrete elektronen- en fotoneninteracties. Daarbij worden Sternheimer correcties (δ) in rekening gebracht. In het SHOWER gedeelte wordt het transport gesimuleerd waarbij de invoer-parameters uit het hoofdprogramma gehaald worden (door gebruiker gedefinieerd). Bij iedere interactie wordt zowel in ELECTR als in PHOTON een oproep gedaan naar AUSGAB om eventuele parameters te sommeren en naar HOWFAR om te bepalen welke oppervlakken moeten getest worden, en naar welke regio's het deeltje daarbij kan overgegaan.

Het deeltjestransport kan gebeuren tussen 1 keV en duizenden MeV in alle materialen. De elektronen en fotonen worden gevolgd tot een ondergrens voor de energie bereikt wordt, in te geven door de gebruiker (ECUT, PCUT). Bij lagere energie wordt de energie lokaal gedeponerd. Hoe lager deze parameters ingesteld worden hoe trager de simulatie loopt. Naast de interacties weergegeven in figuur 4.1, worden coherente (Rayleigh) verstrooiing, en fluorescente (K-edge, L-edge) fotonen bij het foto-elektrisch effect gemodelleerd. Hiervoor dient de gebruiker enkele eenvoudige aanpassingen aan de code aan te brengen.

4.2.2 Elektronentransport

Voor het elektronentransport wordt gebruik gemaakt van de PRESTA (Parameter Reduced Electron Step Algorithm) (Bielajew and Rogers, 1987) subroutine (niet weergegeven in figuur 4.1). PRESTA was in eerste instantie een poging om het elektronentransport te versnellen door grotere stappen toe te laten zonder de nauwkeurigheid te verminderen. Met andere woorden is PRESTA een variantie-reductie techniek. Logischerwijze zullen bij grotere stappen fouten gemaakt worden waarvoor moet gecorrigeerd worden. Dit gebeurt in PRESTA in drie stappen. Ten eerste wordt een padlengtecorrectie (PLC) doorgevoerd. De lengte van het rechte pad is namelijk kleiner dan het gebogen pad bestaande uit alle discrete stapjes (random walk). Dit heeft zijn consequenties op gebied van energieverlies. Met de PLC wordt hiervoor gecorrigeerd (zie figuur 4.2). Zeker bij relatief grote stappen is dit effect uiterst belangrijk.

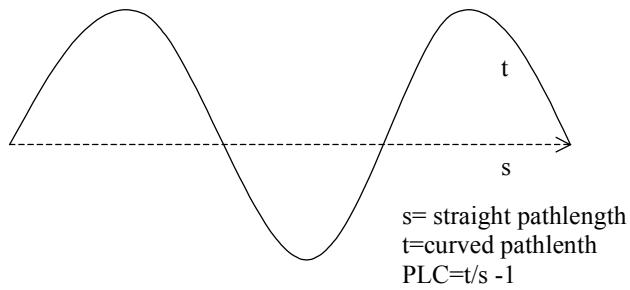
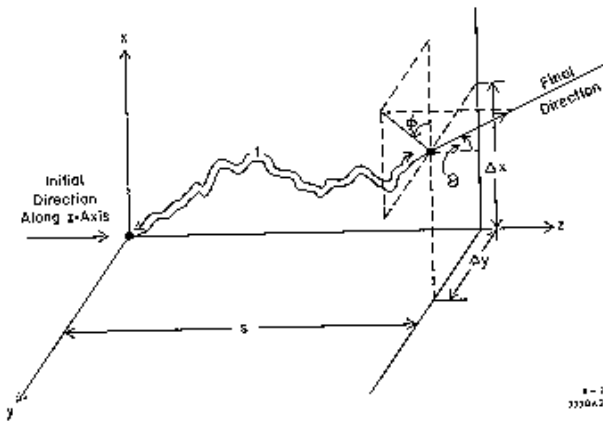


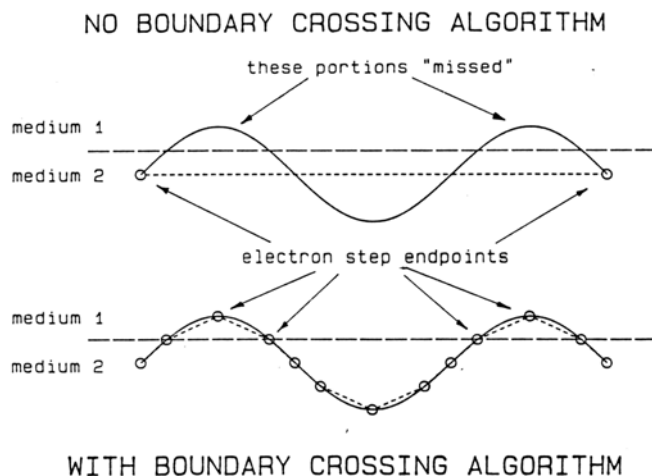
Fig 4.2: PLC correctie (Bielajew and Rogers, 1987).

Een tweede correctie (LCA, Lateral Correlation Algorithm) houdt rekening met het lateraal transport (loodrecht op de stap). Een elektron dat tot op nanometerschaal gevolgd wordt kan een laterale afwijking vertonen ten opzichte van het recht gemodelleerde pad (zie figuur 4.3).



Figuur 4.3: LCA correctie (Bielajew and Rogers, 1987).

De derde correctie (BCA, Boundary Crossing Algorithm) wordt geïllustreerd in figuur 4.4.



Figuur 4.4: Boundary Crossing Algorithm gebruikt in PRESTA. De elektron staplengtes worden systematisch korter bij het naderen van een scheidingsoppervlak (Bielajew and Rogers, 1987).

Wanneer een elektron een grens tussen twee gebieden nadert wordt de staplengte systematisch verkleind. De maximale staplengte is steeds kleiner dan de loodrechte afstand tot de grens. Daar wordt natuurlijk een limiet op gezet anders zou het elektron de grens nooit passeren. Wanneer het elektron de rand dicht genoeg genaderd is, wordt het kunstmatig over deze rand gezet en worden de stappen geleidelijk aan weer groter bij het zich verwijderen van de grens. In het gebied dicht tegen de rand wordt de veelvoudige verstrooiing (om de Molière-theorie te kunnen toepassen is het noodzakelijk dat er zich minstens 20 interacties per stap voordoen, Bielajew and Rogers, 1987) uitgeschakeld en wordt geen PLC correctie uitgevoerd. Naast deze drie correcties wordt telkens de energie van het deeltje halfweg de stap gebruikt voor het simuleren van de interacties.

In het origineel PRESTA rapport werd dit algoritme toegepast op de simulatie van de respons van een ionisatiekamer en werden resultaten bekomen die onafhankelijk waren van de staplengteparameter ESTEPE (deze door de gebruiker in te geven parameter bepaalt het maximale energieverlies per stap). Hierbij werd een tijds winst van een factor vier opgemerkt in vergelijking met de standaard EGS code. Dit werd echter enkel voor ^{60}Co fotonen onderzocht (1.25 MeV). Ook werden simulaties uitgevoerd aan hoge Z inhomogeniteiten. Daarbij werden nog grote afwijkingen geconstateerd, waarbij het resultaat wel degelijk afhankelijk was van ESTEPE. Kort daarop werd echter een artikel gepubliceerd door Rogers (1993)

waarin zelfs voor een ionisatiekamer grote afwijkingen vastgesteld worden. Bij een energie van 250 keV bedraagt de ESTEPE afhankelijkheid 7 %.

Zoals in hoofdstuk 5 tot uiting zal komen heeft dit tot problemen geleid bij het simuleren van de respons van een ionisatiekamer in de buurt van een ^{192}Ir bron. Daarbij zijn we vertrokken van een ESTEPE waarde van 10 %. De respons was duidelijk te hoog ($> 5\%$). Wanneer ESTEPE systematisch verlaagd werd, werd de respons lager en benaderde bijgevolg beter de correcte waarde, maar bij te lage waarden ($\text{ESTEPE} < 0.02$) werden afwijkingen waargenomen van meer dan 10 % maar dan in de andere richting. Hierbij was de voorwaarde voor de toepasbaarheid van de Molière veelvoudige verstrooiingstheorie geschonden en traden op die manier artefacten op. Daarnaast bleek de invloed van ECUT eveneens nogal groot te zijn.

Later werd PRESTAI (Bielajew and Kawrakow, 1997) ingevoerd en werd deze code bij ons geïnstalleerd. De resultaten bleken nu wel volledig correct te zijn zonder enige afhankelijkheid van door de gebruiker in te stellen parameters. In PRESTAI werden een aantal fundamentele wijzigingen aangebracht. Ten eerste werd het LCA algoritme verbeterd aangezien het gebrek aan longitudinale energiespreiding (straggling) aanleiding gaf tot een onderschatting van de laterale afbuigingen. Maar de belangrijkste wijziging was het transport in de buurt van grenzen. Daarbij werd op korte afstand overgegaan naar enkelvoudige verstrooiingsmode. Iedere interactie wordt bijgevolg discreet gemodelleerd. Dit heeft tot een serieuze verbetering geleid, ook in de buurt van hoge Z inhomogeniteiten.

Onlangs werd de nieuwe EGS-versie EGSnrc (Kawrakow and Rogers, 2000) ingevoerd waarbij PRESTAI gebruikt wordt. Daarnaast wordt nu ook gebruik gemaakt van een exacte veelvoudige verstrooiingstheorie gebaseerd op de screened Rutherford single elastic scattering werkzame doorsnedes (Kawrakow, 2000 I). In twee artikels wordt door Kawrakow (2000, I en II) aangetoond dat deze code artefact vrij is, zelfs in de buurt van inhomogeniteiten. Daarnaast werden een aantal interacties grondiger gemodelleerd. Bij het Comptoneffect wordt nu rekening gehouden met de bindingsenergie van het atomaire elektron. In het kader van dit doctoraat werden een aantal berekeningen die eerder met EGS4-PRESTAI werden uitgevoerd, herhaald met EGSnrc (zie verder).

4.2 MCNP

4.2.1 Praktische werkwijze

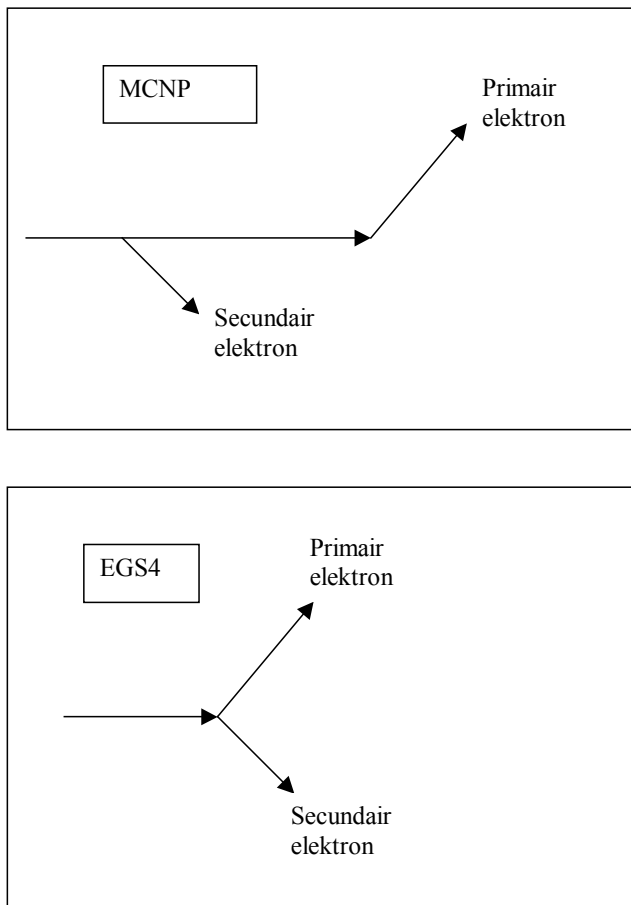
Op praktisch gebied zijn er grote verschillen tussen EGS4 en MCNP. De gebruiker moet een invoerbestand aanmaken, waarbij programmeren overbodig wordt. Dit heeft grote consequenties op het gebied van de modellering van de geometrie. De gebruiker moet net zoals in EGS4 de oppervlakken definiëren. Bij het definiëren van de regio's wordt aangegeven tussen welke oppervlakken de regio zich bevindt. In EGS4 gebeurt dit totaal verschillend. In de subroutine HOWFAR moet de gebruiker per regio programmeren welke oppervlakken kunnen benaderd worden en wat de aangrenzende regio's zijn (aan dit oppervlak). Alhoewel dit enigszins vereenvoudigd wordt door de voorgeprogrammeerde macro's is deze procedure omslachtiger dan in MCNP waar het programma zelf bepaalt in welke regio het deeltje terecht komt na het passeren van een oppervlak. Daarnaast kan de gebruiker zijn geometrie gemakkelijk verifiëren (grafisch).

Voor het scoren (sommen van dosis in bepaalde regio's) zijn verschillende voorgeprogrammeerde 'tallies' beschikbaar. Het bepalen van fluentiespectra (zowel van elektronen als fotonen) kan op die manier zeer eenvoudig gebeuren en vereist geen programmeerwerk. Het modelleren van de bron is eveneens veel eenvoudiger dan in EGS4. Het enige nadeel is dat het uitvoerbestand nogal moeilijk te bewerken valt. Wanneer men bijvoorbeeld de dosis wil bepalen in een groot aantal regio's is het moeilijk alle informatie uit het bestand te filteren. In dit geval is het interessanter een extra bestand (mctal) te laten uitschrijven waar enkel de 'tallies' in vermeld worden. Bij het verwerken van een dergelijk bestand moet dan wel opgelet worden de tallie waarden met de correcte regio's te linken.

4.2.2 MCNP Elektronentransport

Het elektronen transportmechanisme is fundamenteel verschillend van dat van EGS4. De 'condensed history' (Berger, 1963) technieken worden ingedeeld in twee klassen. EGS4 behoort tot de klasse II, terwijl MCNP een voorbeeld van een klasse I code is. In deze codes, bewegen de deeltjes op een voor-gedetermineerde energie rooster, waarbij het fractioneel energieverlies voor iedere stap constant is (9 % in MCNP). Dit heeft als voordeel dat veelvoudige verstrooiing nauwkeuriger beschreven

kan worden omdat de werkzame doorsnedes vooraf voor een eindig aantal gevallen kunnen bepaald worden, terwijl dit in EGS4 tijdens het transport zelf moet gebeuren. In het geval van energie straggling (spreiding rond gemiddelde), productie van remstraling (tijdens elektronenstap), en het passeren van grensovergangen, zal de elektronenergie niet noodzakelijk samenvallen met een van de roosterenergieën en is in een interpolatie wenselijk (Kawrakow, 2000 I). Een tweede nadeel is het feit dat de secundaire elektronen niet gecorreleerd zijn met de primaire. Dit wordt geïllustreerd aan de hand van figuur 4.5.



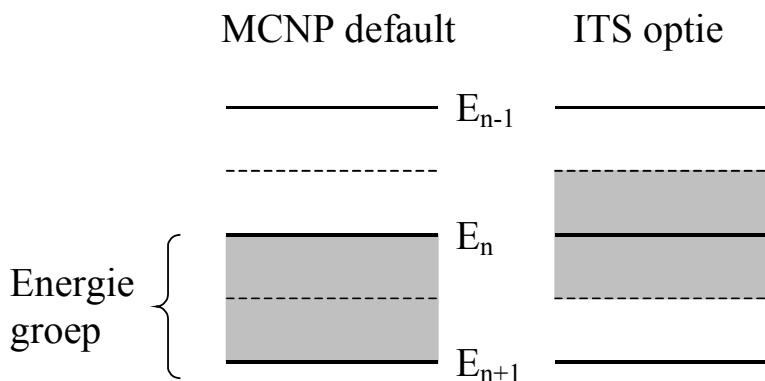
Figuur 4.5: Elektronentransport MCNP – EGS4. In MCNP zijn het primaire en secundaire elektron ongecorreleerd, zowel wat betreft de strooihoek en de energie.

In EGS4 (klasse II) zal bij het ontstaan van een secundair elektron het primaire eveneens afbuigen. Daarbij is de energie en de hoek van het primaire elektron afhankelijk van de parameters van het secundaire. Op die manier zijn beide deeltjes gecorreleerd. In MCNP echter wordt aan het begin van iedere stap het energieverlies bepaald (aan de hand van het stoppend vermogen van het materiaal). Daarnaast wordt

eventueel een secundair elektron in beweging gebracht aan de hand van een waarschijnlijkheidsverdeling, maar de energie (en de hoek) van dit specifieke elektron zijn niet rechtstreeks gecorreleerd met het energieverlies (en richting) van het primaire deeltje. Wanneer een hele verzameling elektronen gevolgd worden zal er uiteindelijk behoud van energie zijn, maar op het niveau van individuele deeltjes is er dus geen correlatie. Ook wanneer een remstralingsfoton gecreëerd wordt, wordt de stap van het elektron eerst volledig afgewerkt, zoals hij oorspronkelijk gepland was. Pas op het einde van de stap wordt de energie van het foton afgetrokken van de elektronenergie, en wordt het elektron afgebogen (zie figuur 4.3), waarbij de hoek niet gecorreleerd is met het secundaire remstralingsfoton. In EGS4 gebeurt dit onmiddellijk op de plaats waar het foton gecreëerd wordt. Dit lijkt een sterke benadering wat het MCNP elektrontransport betreft, maar men mag niet uit het oog verliezen dat deze benadering gebeurt op de sub-stap schaal (zie verder).

Veelvoudige verstrooiing wordt gemodelleerd aan de hand van de Goudsmit-Saunderson (Goudsmit and Saunderson, 1940 I en II) theorie met partiële golfanalyse. In tegenstelling tot de Molière theorie is deze theorie eveneens geldig voor grote verstrooiingshoeken (Kawrakow and Bielajew, 1998 I). Onlangs werd aangetoond door Bielajew en Kawrakow dat het toch mogelijk zou zijn de Goudsmit-Saunderson veelvoudige verstrooiingstheorie in te bouwen in EGS4 (1998 II). In de recentste versie (EGSnrc) is dit nog niet gebeurd, maar er wordt aan gewerkt (Kawrakow, 2000 I).

Het probleem van grensoverscheiding, padlengtecorrecties en laterale uitwijkingen van de elektronen wordt in MCNP opgelost door de stappen in te delen in kleinere deelstappen = substappen. Bij iedere substap wordt de angulaire afbuiging bepaald met behulp van de Goudsmit-Saunderson theorie, en wordt de productie van secundaire deeltjes gesimuleerd. Het energieverliestempo en eventuele straggling effecten worden enkel aan het begin van de ‘grote’ stappen bepaald (Briessmeister, 1997). Op die manier worden eventuele staplengte afhankelijkheden teniet gedaan. Een belangrijke parameter die het elektrontransport sterk beïnvloedt is de ITS optie (DBCN 17j 1 in inputfile). Deze optie zorgt ervoor dat het elektrontransport nauwer aansluit bij ITS. MCNP is op ITS gebaseerd maar gebruikt een andere energiebinning techniek (zie figuur 4.6).



Figuur 4.6: Energie-binning techniek in MCNP default mode en ITS mode.

Bij MCNP wordt de energie, waarbij werkzame doorsnedes berekend worden steeds gelijk gesteld aan de energie waarmee het elektron de stap begonnen is (bin-centreerde behandeling). De energie wordt dus steeds naar boven afgerond. Het ITS formalisme maakt gebruik van de werkzame doorsnede bij de energie waar de deeltjesenergie zich het dichtst bij bevindt.

Recent werd MCNP4C ingevoerd (Briessmeister, 2000). Hierbij wordt gebruik gemaakt van meer uitgebreide werkzame doorsnedes voor elektroninteracties (gebaseerd op ITS3.0) en werden aanpassingen aangebracht aan het elektrontransport. Daarbij werd vooral aandacht besteed aan de relativistische dichtheidscorrecties bij berekening van het stoppend vermogen (delta correctie), productie van remstraling en elektron impactionisatie. Het fotontransport is praktisch onveranderd. Zoals verder tot uiting zal komen vallen de resultaten bekomen met MCNP4B en MCNP4C praktisch samen.

Zoals zal blijken in de addendum treden een aantal problemen op bij het bepalen van dosisdistributies rond beta bronnen met behulp van MCNP. Om te weten te komen wat er concreet gebeurt, werd de MCNP code bestudeerd. Het gaat hier over een fortran code van 49000 lijnen. Een aantal zaken die in de handleiding nogal summier behandeld worden, werden hierbij duidelijk:

- substappen vs grote stappen: Inderdaad worden vooraf werkzame doorsnedes bepaald voor een energiegriid overeenkomend met de grote stappen. Dit gebeurt voor het stoppend vermogen, werkzame doorsnedes voor energie stragging, veelvoudige verstrooiing, discrete interacties, remstraling,... Als eerste energieniveau wordt steeds een door de gebruiker in te geven maximale energie gebruikt. Het volgende niveau wordt dan bepaald aan de hand van E_{i+1}

= $efac \cdot E_i$, met $efac = 0.917$ (komt overeen met een energieverlies van 9 % per grote stap). Het effectieve transport gebeurt echter steeds op het niveau van de substeps. Voor $Z < 6$ worden er 2 substappen per grote stap gemodelleerd. Deze waarde neemt toe met toenemende Z en wordt gelijk aan 15 voor $Z > 91$. De gebruiker heeft echter de mogelijkheid de parameter ESTEP in te voeren tijdens het ingeven van de materiaaldata. Deze parameter bepaalt het aantal substappen per grote stap en vervangt de default MCNP waarden.

- Het transport start bij de creatie van een nieuw elektron (in bron of ten gevolge van fotonen interactie). Van dit elektron wordt bepaald in welke energiegroep het zich bevindt. Daarna wordt de lengte van de substep ($9/ESTEP$ % energieverlies) bepaald aan de hand van het materiaal en de energiebin. Deze afstand wordt dan vergeleken met de afstand naar het eerst bereikte oppervlak dat de cel waar het elektron zich in bevindt, begrenst. Als de substep korter is dan de afstand tot het oppervlak wordt de substep afgewerkt, in het andere geval wordt het elektron op de wand gezet en wordt de substep afgebroken. De energieverandering ten gevolge van de effectief genomen stap (volledige substep of afstand tot oppervlak) wordt berekend door gebruik te maken van het stoppend vermogen horende bij de bin-energie van de 'grote stap' (en eventueel de straggling werkzame doorsnede). Er wordt bijgevolg effectief rekening gehouden met energieverliezen (en straggling) op substep schaal, waarbij echter gebruik gemaakt wordt van werkzame doorsnedes op de schaal van de grote stappen. Tevens gebeurt er geen interpolatie van de werkzame doorsnedes.
- Tijdens iedere substep worden veelvoudige verstrooiing, discrete interacties (knock-on) en remstraling behandeld. Bij deze laatste twee wordt de werkzame doorsnede wel geïnterpoleerd. Het is onduidelijk waarom hier wel een interpolatie gebeurt, terwijl dit bij de bepaling van het energieverlies en de veelvoudige verstrooiing niet mogelijk is. Bij een remstralingsinteractie, wordt de energie van het gecreëerde foton afgetrokken van het primaire elektron. Bij knock-on elektronen is dit niet het geval (zie hoger). Op het einde van iedere substep wordt in de default mode gecontroleerd of de elektronenergie niet van bin veranderd is (ten gevolge van remstralingsevent of van continu energieverlies), terwijl dit niet gebeurt in de ITS mode (het

elektron moet eerst alle substeps afwerken vooraleer een nieuwe 'grote' stap aangevat wordt). In dit geval wordt ook een nieuwe 'grote' stap aangevat.

- Wanneer een elektron een oppervlak bereikt, wordt een nieuwe substap gestart (en ook een nieuwe grote stap, in beide modes). In die situatie kan het gebeuren dat het elektron zich pas halverwege de energiebin bevindt, terwijl reeds een nieuwe grote stap aangevat wordt. Dit heeft als gevolg dat er bij hoge resolutie kortere 'grote' stappen genomen worden. Maar aangezien de energiegrid hierbij onveranderd is, beïnvloedt dit het elektrontransport niet, want alles gebeurt op substap-schaal.
- De energiedepositie in de cel (bepaald aan de hand van de tally *F8) wordt bepaald aan de hand van: $*F8 = E_{k,in} - E_{k,uit}$. Er wordt dus enkel rekening gehouden met inkomende en uitgaande energie. Maar aangezien de elektronenergie bijgehouden wordt op de schaal van de substappen lijkt dat geen probleem te vormen.

Men kan hieruit besluiten dat enkel de substappen van belang zijn (en niet de grote stappen) waarbij de werkzame doorsnedes voor continu energieverlies en veelvoudige verstrooiing echter bepaald zijn aan de hand van een ruwe energiegrid (zonder daarbij te interpoleren).

Referenties bij hoofdstuk 4

Berger M J, (1963), Monte Carlo calculations of the penetration and diffusion of fast charged particles *in: Methods in computational physics I: Statistical Physics* (New York: Academic Press)

Bielajew A, Rogers D W O, (1987), Presta: The parameter reduced electron-step transport algorithm for electron Monte Carlo transport, *Nucl. Instr. Meth. And Meth. Phys. Res.* **B18**, 165-181

Bielajew A, Kawrakow, I (1997), High accuracy Monte Carlo calculations, Abstract on the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, pl096, Nice, September 14-19

Briessmeister J, (1997), MCNP4 version 4B - a general Monte Carlo N-Particle Transport Code [computer program], (Radiation Shielding Information Center, Los Alamos NM.), LA-12625-M

Briessmeister J, (2000), MCNP4 version 4C - a general Monte Carlo N-Particle Transport Code [computer program], (Radiation Shielding Information Center, Los Alamos NM.), LA-12625-M

Goudsmit S A, Saunderson J L, (1940 I), Multiple scattering of electrons, *Phys. Rev.* **57**, 24-29

Goudsmit S A, Saunderson J L, (1940 II), Multiple scattering of electrons II, *Phys. Rev.* **58**, 36-42

Jeraj R, Keall P J, Ostwald P M, (1999), Comparisons between MCNP, EGS4 and experiment for clinical electron beams, *Phys. Med. Biol.* **44**, 705-717

Kawrakow I, Bielajew F, (1998, I), On the condensed history technique for electron transport, *Nucl. Instr. Meth.* **B142**, 253-280

Kawrakow I, Bielajew F, (1998, II), On the representation of electron multiple elastic-scattering distributions for Monte Carlo calculations, *Nucl. Instr. Meth.* **134B**, 325-336

Kawrakow I, Rogers D W O, (2000), The EGSnrc code system: Monte Carlo simulation of electron and photon transport *NRCC Report PIRS-701*, National Research Council of Canada, Ottawa

Kawrakow I, (2000 I), Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport I. Egsnrc, the new EGS4 version, *Med. Phys.* **27(3)**, 485-498

Kawrakow I, (2000 II), Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport II. Application to ion chamber response simulations, *Med. Phys.* **27(3)**, 499-513

Deel 2: Methode en Technieken: Monte Carlo simulaties

Molière G, (1948), Theorie der Struung schneller geladener Teilchen II Mehrfach- und Viel-fachstruung *Z. Naturf.* **A 3** 78-97

Nelson W R, Hirayama H, Rogers D W O (1985) The EGS4 code system. *Stanford Linear Accelerator Report SLAC-265*.

Rogers D W O, (1993), How accurately can EGS4/PRESTA calculate ion-chamber response ?, *Med Phys.* **20**, 319-323

Hoofdstuk 4: Monte Carlo simulaties	81
4.1 EGS4	83
4.1.1 Structuur van het programma	84
4.2.2 Elektronentransport.....	85
4.2 MCNP	89
4.2.1 Praktische werkwijze	89
4.2.2 MCNP Elektronentransport.....	89
Referenties bij hoofdstuk 4	95

Hoofdstuk 5: Radioactieve stents

5.1 Inleiding

Het plaatsen van een stent neemt een aantal oorzaken weg die tot restenosis kunnen leiden, namelijk het elastisch terug dichtklappen van het bloedvat en de late vasculaire remodellering (Casterella, 2001). Maar de neo-intima vorming wordt gestimuleerd omdat de stent de slagaderwand eveneens kwetst, en dit in ergere mate dan de PTCA ballon (Casterella, 2001). Er ontstaan scheuren in de vaatwand die tot in de lamina media doorlopen. Dit veroorzaakt een soort genezingsproces, waarbij gladde spiercellen vanuit de media en fibroblasten vanuit de adventitia naar de intima migreren en daar een extracellulaire matrix vormen. Op die manier zal de diameter van het bloedvat sterk gereduceerd worden. Men spreekt van restenosis als de diameter tot minder dan de helft herleid wordt (Casterella, 2001). Dit proces wordt dus versterkt door de aanwezigheid van de stent, waardoor restenosis, alhoewel reeds minder dan zonder stent, nog in meer dan 30 % van de gevallen voorkomt. Het inbrengen van een radioactieve bron kan dit restenosis-proces tegengaan. De meest praktische oplossing is het plaatsen van een radioactieve stent. Op die manier worden de drie effecten die restenosis veroorzaken tegengewerkt. Zelfs wanneer een katheter gebaseerde brachytherapie bron gebruikt wordt (beta- of gamma-emitter) is het nog steeds voordelig een niet-actieve stent te plaatsen om het elastisch dichtklappen en remodellering tegen te gaan.

Het “edge-restenosis” probleem (‘candy-wrapper effect’) is echter voorlopig de voornaamste reden waarom de zoektocht naar alternatieven verder gaat. Het is reeds duidelijk gebleken dat de restenosis binnen de stent (in-stent restenosis) tot minder dan 10 % van de gevallen gereduceerd wordt door middel van een ³²P stent (Albiero and Colombo, 2001). Aan de randen van de stent worden echter onaanvaardbaar hoge waarden genoteerd (40 %). Volgens Hehrlein et al (1996), is dit te wijten aan het feit dat de bestraalde oppervlakte kleiner is dan de zone die gekwetst werd door de ballonkatheter. De ballon is namelijk steeds iets langer dan de stent om het bloedvat voldoende open te zetten. In de literatuur wordt dit effect toepasselijk de ‘geometrical miss’ genoemd (Serruys and Kay, 2000). Ondertussen gaat de zoektocht verder naar stents die tot betere resultaten kunnen leiden. Daarbij denkt men aan zelf-expanderende stents zodat de ballonkatheter overbodig wordt en het geometrical miss

effect teniet wordt gedaan (Albiero et al, 2000). Verder zijn reeds klinische trials met hot-end en cold-end stents aan de gang waarbij de activiteit aan de uiteinden respectievelijk hoger of lager wordt genomen dan in het centrum van de stent. Dit heeft te maken met de resultaten bekomen in dierenexperimenten, waarbij opgemerkt werd dat intermediaire activiteiten tot een stimulus van restenosis leiden (Carter and Fischell, 1998). Aan de uiteinden van de stent neemt de dosis snel af waardoor vermoed wordt dat in een bepaalde regio een dergelijk stimulus zou optreden. Door de activiteit aan de rand te wijzigen hoopt men dit probleem op te lossen. Daarnaast wordt de mogelijkheid van gamma-stents geopperd (Serruys and Kay, 2000). Op die manier zou een belangrijk voordeel van de radioactieve stent verloren gaan. De veiligheidsvoorschriften zouden namelijk veel strenger worden. De toekomst zal nog moeten uitwijzen of de radioactieve stent tot een definitieve oplossing kan leiden.

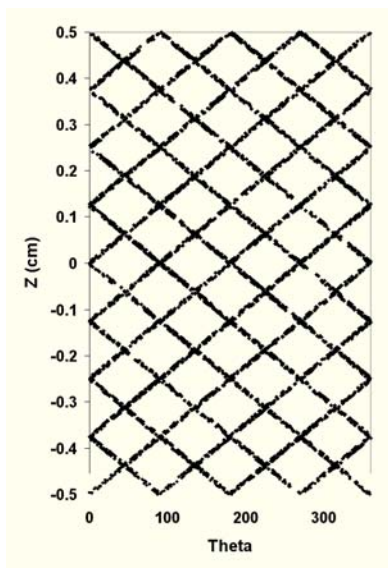
Op het moment dat dit werk gestart werd waren nog geen Monte Carlo berekeningen op radioactieve stents uitgevoerd. De dosimetrie van deze stents gebeurde steeds aan de hand van zogenaamde Dosis Punt Kernel (DPK) berekeningen (Prestwich and Kennett, 1995; Duggan et al, 1998; Janicki et al, 1997). Hierbij vertrekt men van een dieptedosis aan een puntbron van het betreffende isotoop (al of niet met Monte Carlo bepaald) die dan geïntegreerd wordt over de stent geometrie. Door Janicki et al (1997) werd de geometrie van een Palmatz-Schatz stent zeer nauwkeurig gemodelleerd. Op die manier was het mogelijk de discrete geometrie van de struts (draden) in rekening te brengen en het effect van de inhomogene dosisverdeling te onderzoeken. In het geval van een ^{32}P stent blijkt de dosis tegen het stentoppervlak dicht bij een strut een factor drie hoger dan halfweg tussen de draden. Deze verhouding, die we in het vervolg de piek tot vallei verhouding zullen noemen, toont aan dat lokaal hoge dosissen gegeven worden bij een bepaalde referentiedosis op 1 mm van het stentoppervlak. Dit kan zeker tot een van de nadelen van radioactieve stents gerekend worden, alhoewel dit gerelativeerd dient te worden aangezien het slechts een minieme oppervlakte van de vaatwand betreft.

Alhoewel de DPK berekeningen reeds tot belangrijke resultaten geleid hebben werd bij deze methode geen rekening gehouden met de zelfabsorptie in de stalen struts. Over het algemeen vertrekken de elektronen vanop het strut oppervlak en vaak gaan die dan ook een bepaalde afstand door dit staal afleggen vooraleer de intima te bereiken. Dit kan voor een dosisreductie zorgen, afhankelijk van het gebruikte isotoop. Hoe hoger de elektronenergie hoe kleiner het effect. De manier die het meest

voor de hand lag om dit effect te onderzoeken was het gebruik van Monte Carlo berekeningen.

5.2 Monte Carlo dosimetrie van stents

Wegens de vele vrijheidsgraden bij het definiëren van de geometrie werd geopteerd voor het EGS4 programma (zie hoofdstuk 4). Het stent model is redelijk ingewikkeld. Aangezien het effect van de struts onderzocht dient te worden was het logischerwijze noodzakelijk deze struts zo nauwkeurig mogelijk te modelleren. Dit gebeurt aan de hand van zogenaamde helixoides ter benadering van de Palmatz-Schatz stent en de Wall stent geometrie (zie figuur 5.1). Dit is een cirkel waarvan het middelpunt een beweging volgens een helix beschrijft. De diameter van deze cirkel is gelijk aan de gemiddelde afmeting van de struts=100 μm , want de struts van de Palmatz-Schatz stent hebben in principe een rechthoekige doorsnede. Aangezien het in eerste instantie niet de bedoeling was één specifiek stenttype te modelleren maar resultaten te bekomen die algemeen geldig zijn werd de strutdoorsnede cirkelvormig gemodelleerd. Aangezien de afmetingen zo klein zijn is het effect van deze benadering te verwaarlozen. Wel belangrijk is dat de verhouding van de metaaloppervlakte op de totale oppervlakte van de cilinder correct gemodelleerd is (metallic surface ratio).



Figuur 5.1: Structuur stent zoals gemodelleerd in EGS4.

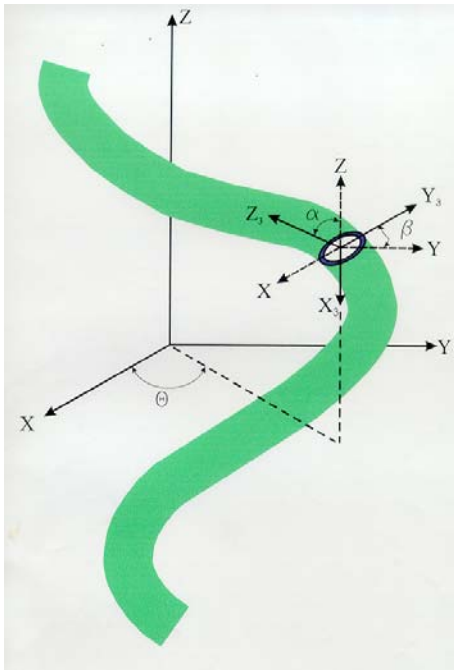
Een dergelijk oppervlak is zelfs in EGS4 moeilijk te modelleren, aangezien een module moet geprogrammeerd worden die het(de) snijpunt(en) van een rechte met de geometrie moet bepalen. Dit probleem is wiskundig moeilijk op te lossen en leidt in principe tot oneindig veel snijpunten tenzij met randvoorwaarden gewerkt wordt. Bij iedere elektronstap moet deze module doorlopen worden, waardoor het programma te traag zou lopen. Daarom werd verkozen de geometrie te discretiseren. De volledige geometrie (bron plus vaatwand regio) werd ingedeeld in cilindrische voxels van $50 \times 50 \times 50 \mu\text{m}$. Het komt er dan enkel op aan de media van de voxels te definiëren (staal of water). Daarvoor werd een c-routine geprogrammeerd. Dit programma zorgt voor een invoerbestand die alle media voor de betreffende voxels definiëert. Eens deze inputfile bepaald is, is de EGS4 geometrie zeer eenvoudig te programmeren. Hierna volgt een gedetailleerde uitleg van de programma's:

- Het bepalen van de media met behulp van c-routine: Hierbij wordt vertrokken van een geometrie ingedeeld in cilindrische voxels met dezelfde resolutie die zal gebruikt worden als in de uiteindelijke EGS4 berekeningen. Random wordt een punt geselecteerd op het oppervlak van een van de struts: daartoe wordt in eerste instantie een punt gesampeld op de helix. Daarna wordt een assentransformatie uitgevoerd waarbij het nieuwe assenkruis het geselecteerde punt als oorsprong heeft en de z'' -as loodrecht op de doorsnede van de helixoïde georiënteerd is (zie figuur 5.2). In dit nieuwe assenkruis wordt de poolhoek gesampeld, waardoor x'' en y'' vastliggen: Na terugrekenen naar het oorspronkelijk assenkruis, kan aan de hand van de coördinaten x , y , z de voxel bepaald worden waarin het gesampelde punt zich bevindt. Deze voxel wordt dan 'ingekleurd' met staal. Wanneer deze werkwijze voldoende herhaald wordt, wordt het oppervlak van de helixoïde perfect beschreven door de ingekleurde voxels. Deze procedure wordt dan uitgevoerd voor vier rechtsdraaiende en vier linksdraaiende helixoïdes die een kwart fase verschoven zijn ten opzichte van elkaar. Op die manier wordt een stent bekomen als combinatie van 8 helixoïdale struts, waarvan de 'metallic surface ratio' praktisch gelijk is aan die opgegeven door de fabrikant van de Palmatz-Schatz stent (15 %). Tenslotte moeten alle voxels die zich binnen het oppervlak van de struts bevinden eveneens ingekleurd worden aangezien we nu enkel de

Deel 3: Resultaten: Radioactieve stents

omschrijvende volume elementen aangeduid hebben. We bekommen dus een uitvoerbestand bestaande uit een reeks nullen en enen, die dan kan ingevoerd worden in het EGS4 programma.

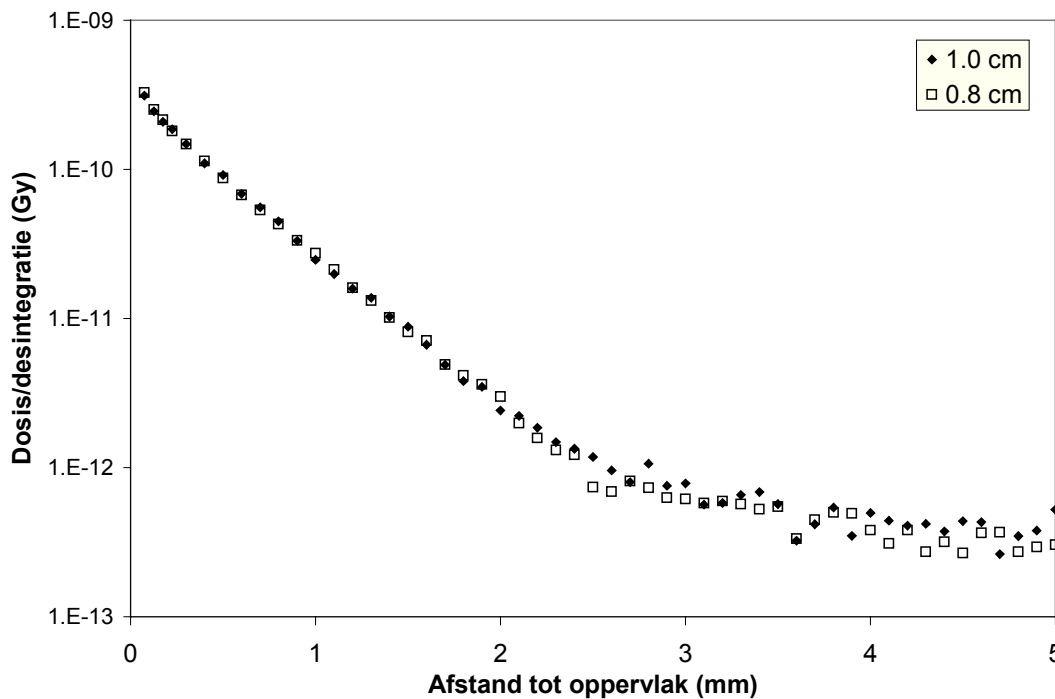
- EGS4 simulatie: Aan de hand van het bestand bekomen in de vorige paragraaf worden de media aan de voxels toegekend. Op de manier zoals hierboven beschreven wordt random een positie op het oppervlak van een van de struts geselecteerd vanwaar een elektron met energie gesampeld van het energie spectrum in een willekeurige richting vertrekt. In alle voxels aan de buitenzijde van de stent waar dit elektron passeert wordt de gedeponeerde energie bepaald. Op die manier wordt de dosisdistributie bepaald op radiale afstanden gaande van 25 μm van het stentoppervlak tot 5 mm. Laterale profielen worden over de volledige lengte (plus 2 mm aan beide uiteinden van de stent) bepaald en dit op alle mogelijke afstanden. Vanwege de fijne resolutie was het noodzakelijk meer dan een miljoen voxels te definiëren. Dit was blijkbaar de limiet want het verhogen van het aantal voxels met een factor 2 leidt tot geheugenproblemen op een pentium II van 400 MHz.



Figuur 5.2: Assentransformaties bij helix model.

Deel 3: Resultaten: Radioactieve stents

Resultaten: de uiteindelijke simulatie werd uitgevoerd voor ^{32}P en ^{198}Au stents met verschillende diameters (2.5, 3.0; 3.5 en 4.0 mm) en lengtes (0.5 tot 1.5 cm). De spectrale distributies werden bepaald aan de hand van de methode beschreven door Prestwich et al (1989). Het effect van de lengte op de dieptedosis wordt weergegeven in figuur 5.3. Het is duidelijk dat de dieptedosis enkel geschaald dient te worden met deze lengte aangezien deze de activiteitsverdeling bepaalt. Verdere correcties zijn echter niet nodig. Het effect van de diameter is daarentegen niet lineair en het blijkt noodzakelijk de dieptedosis voor een aantal diameters te bepalen en daarna logaritmisch te interpoleren. Voor meer gedetailleerde resultaten wordt verwezen naar artikel 1.



Figuur 5.3: Lengte-effect stent. De resultaten van de 8 mm stent werden vermenigvuldigd met 0.8 (schaling met lengte stent).

5.3 ^{32}P en ^{198}Au stents (Artikel 1)

Monte Carlo calculations of dose distributions around ^{32}P and ^{198}Au stents for intravascular brachytherapy

Reynaert N, Verhaegen F, Taeymans Y, Van Eijkeren M, Thierens H

Med. Phys. 26 (8), 1484-1491, 1999

Monte Carlo calculations of dose distributions around ^{32}P and ^{198}Au stents for intravascular brachytherapy

N. Reynaert and F. Verhaegen

Department of Biomedical Physics, University of Gent, Proefuinstraat 86, B-9000 Gent, Belgium

Y. Taeymans

Department of Cardiology, University Hospital (U.Z.) Gent, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, Belgium

M. Van Eijkeren

Department of Radiotherapy, University Hospital (U.Z.) Gent, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, Belgium

H. Thierens

Department of Biomedical Physics, University of Gent, Proefuinstraat 86, B-9000 Gent, Belgium

(Received 8 October 1998; accepted for publication 19 April 1999)

3D dose distributions are calculated for a ^{32}P impregnated stent and a ^{198}Au stent for intravascular brachytherapy with the EGS4 Monte Carlo simulation code. The stents were modeled as a combination of eight helicoidal struts. This allowed investigation of the effect of the stent geometry and the electron absorption in the strut material on the dose distributions. Absorbed dose to water was calculated at radial distances ranging from 50 μm to 5 mm from the stent surface. The dose distributions around the stents are compared to the dose distribution around an intravascular brachytherapy ^{192}Ir source, also calculated with the EGS4 Monte Carlo code. The dose profiles near the struts show hot spots. At 50 μm distance a peak to valley ratio of 3 for ^{32}P and 6 for ^{198}Au in the dose distribution is obtained. For both the isotopes the inhomogeneities decrease with distance and at a radial depth of 350 μm the effect becomes negligible. The calculations showed the importance of the effect of the absorption in the stent material as this leads to a dose decrease to 67% for the ^{198}Au stent and to 77% for ^{32}P near the stent at a distance of 2 mm from the stent axis. It is concluded that from the dosimetric point of view, the ^{198}Au stent is inferior to the ^{32}P stent and the ^{192}Ir source. Application of the ^{198}Au stent in clinical practice requires further investigation of the importance of the adventitia in the restenosis process, and the tolerance dose of the intima.
© 1999 American Association of Physicists in Medicine. [S0094-2405(99)02108-2]

Key words: intravascular brachytherapy, stents, Monte Carlo calculations

I. INTRODUCTION

30%–50% of patients who received percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) suffer from restenosis within 6 months after treatment.¹ Several effects can cause restenosis, which is defined as the renarrowing of a blood vessel to less than half its original diameter.^{2,3} Elastic recoil and vascular remodeling caused primarily by myofibroblasts in the adventitia^{4,5} can be prevented by inserting a permanent stent.⁶ On the other hand the stent will give rise to a higher injury to the vessel wall, so that due to the healing process neointimal formation is enhanced.⁷ It is generally accepted that proliferation and migration of smooth muscle cells (SMC's) from the media are responsible for the neointima formation.^{2,3,7} As the restenosis process can be compared to keloid formation⁸ (proliferation of myofibroblasts) and the formation of SMC tumors,⁶ irradiation might be useful to prevent restenosis.

Several options to deliver an irradiation dose are available. A first possibility is the use of external photon or electron beams.^{9,10} External beam radiotherapy reduces the restenosis rate, but also invokes an important radiation burden to critical organs.³ Afterloading brachytherapy gamma sources (e.g., ^{192}Ir) allow delivering the required dose more locally.

This technique gives very promising results in animal experiments^{5,11} as well as in recently performed clinical trials,^{1,12} but the radiation burden to the patient, due to the low attenuation of the gamma radiation in tissue, needs further investigation. A third possibility is the application of beta emitters in liquid and solid sources or impregnated on a stent. Among the possible beta emitting stent isotopes, primarily ^{32}P has been studied,^{2,8,13,14} especially because of its favorable decay characteristics ($t_{1/2}=14.3\text{days}$, $E_{\text{max}}=1708\text{keV}$) In our research group ^{198}Au stents ($E_{\text{max}}=961\text{keV}$, $t_{1/2}=2.69\text{days}$) are produced by neutron activation of a gold coated stent in the nuclear reactor of our university. Compared to the production of radioactive ^{32}P stents by ion implantation, this procedure is cheap and easy, and due to the high cross section no real limit is imposed on the activity of the ^{198}Au stent. For practical applications, first in animal studies and later for clinical trials, an accurate knowledge of dose distributions surrounding the stents is necessary. Recently, measurements of dose distributions with TLDs (Ref. 14) or radiochromic films^{2,7,8} have been compared to analytical calculations based on the application of Loewinger's equation^{14,15} or dose point kernel (DPK) functions.^{2,8,13,16,17} The use of DPK functions, which take

into account the detailed structure of the stent (assuming a homogeneous medium), provided very interesting results,^{2,8} showing hot spots in the proximity of the strut surfaces. But DPK function calculations require a homogeneous medium, so that the effect of the strut material (steel) can not be taken into account. Monte Carlo techniques have been used as well. Li *et al.*⁷ performed MCNP (Ref. 18) calculations for a ⁴⁸V nitinol stent taking into account the discrete structure of the stent, by simulating one part of a strut (approximated by a cylinder) and using the superposition principle. The effect of one strut on another was not considered. In the vicinity where two struts intersect this effect can not be neglected.

We used the EGS4 Monte Carlo code to map the 3D dose distribution around an accurately modeled ¹⁹⁸Au stent. Similar calculations were performed for a ³²P stent to compare the dose distributions of the two isotopes and to compare the Monte Carlo results to other methods of calculation. Finally, the 3D dose distribution around a ¹⁹²Ir source was also calculated and compared to the results for the stents.

II. MATERIALS AND METHODS

The calculations were performed with the electron gamma shower (EGS4) Monte Carlo code.¹⁹ The electron transport was performed with PRESTAL.²⁰ The electrons were transported down to 10 keV (ecut) and the photons down to 1 keV (pcut). Rayleigh scattering and *K*-shell fluorescence were included.

A. Stent model

The stent was modeled as a combination of eight helicoidal struts. Four of them turn clockwise, the rest counter-clockwise. In this way one obtains the structure of "alternating windows" shown in Fig. 1. The diameter of the stent is 3.5 mm and the length 1.0 cm. The diameter of the struts themselves was taken equal to 100 μ m. This structure is a very close approximation of the ACS-Multi Link stent shown in the scanning microscopic image in Fig. 1, but also of the Palmatz-Schatz stent described in other publications.^{2,8} The diameter of the struts in the latter stent is smaller. The geometric model is described in detail in the appendix. A cylindrical grid was used with voxel dimensions $dz = dr = 50 \mu$ m and $d\theta = 5^\circ$. The material of the strut voxels is stainless steel (AISI-316) and the rest of the geometry is assumed to be water equivalent. The electrons and photons were sampled randomly on the surface of the eight struts (surface activity). The beta spectra were calculated, starting from the end point energy,²¹ with the method described by Prestwich *et al.*¹⁷ Details concerning the ¹⁹⁸Au decay data are given in Table I. The energy deposition was calculated at radial distances ranging from 50 μ m to 5 mm from the stent surface (a distance of 50 μ m to the stent surface corresponds to a distance of 100 μ m to the central helix of a strut), and up to longitudinal distances of 2.5 mm from the stent outer limits. In total the deposited energy was calculated in 1.1×10^6 voxels. The calculation was divided in five batches on an array of 300 MHz PentiumII PC's. Each batch of 2×10^6 histories required a calculation time of 4 days. The results

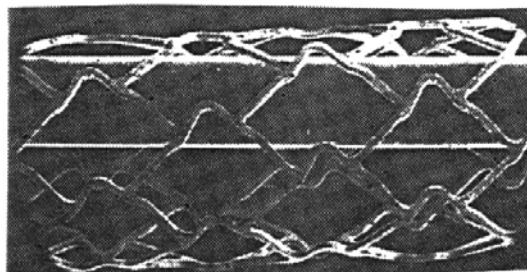
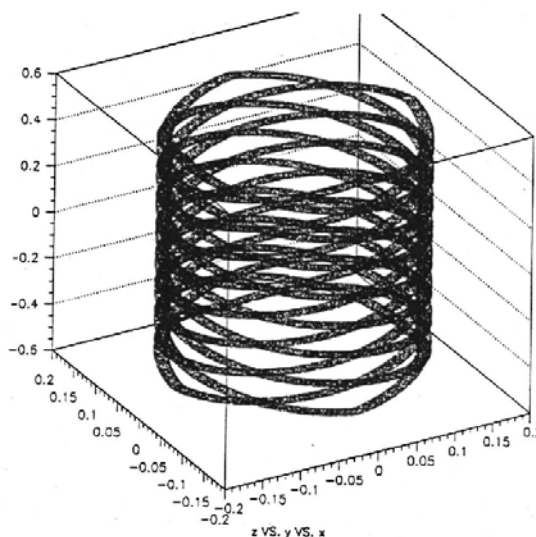


FIG. 1. Scanning microscopic image of the ASC Multilink wire mesh stent compared to the simulated geometry. The structures are very similar, only the intersections are different, but these are very difficult to model exactly.

from the five batches were then averaged and from the standard deviation s , the statistical uncertainty σ on the mean was then calculated, $\sigma = s/\sqrt{5}$. At short distances to the stent surfaces we obtained a statistical uncertainty of 4% on the dose scored in a voxel. The uncertainty gradually increases with distance to 20% near the end of the electron range.

The simulation was performed twice for the ³²P stent and twice for the ¹⁹⁸Au stent, namely, once with the stent mate-

TABLE I. ¹⁹⁸Au spectrum used for the calculations. Ce⁻ means internal conversion electrons.

Radiation	Intensity (Bq/s) ⁻¹	E_{\max} (keV)	$\langle E \rangle$ (keV)
β^-	0.013	290.0	80.0
β^-	0.987	961.0	315.0
γ	0.955		411.8
Ce ⁻	0.0288		328.7

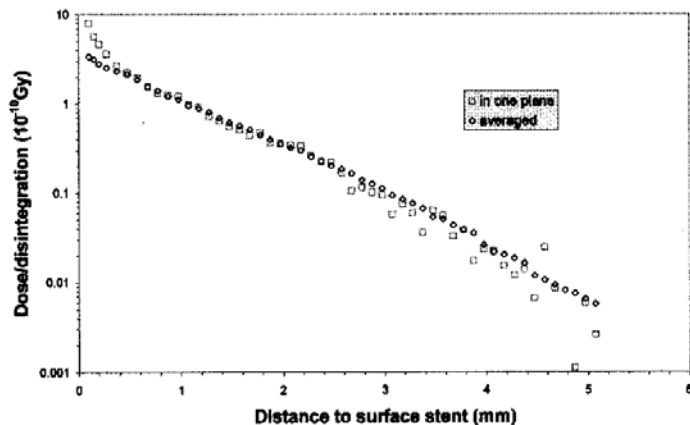


FIG. 2. Comparison of depth doses calculated with two different methods for the ^{32}P stent, namely, in one radial plane (angle-interval of 5°) at an intersection, and averaged over all 72 radial planes.

rial equal to stainless steel and once in a homogeneous water geometry. In this way the effect of the stent material on the dose distributions was investigated. Two depth dose curves for each stent are derived from the Monte Carlo calculations, firstly in an r - z plane containing intersections of the struts (maximum depth dose), and secondly averaged over a ring surrounding the stent (72 different angles). These results are compared in Fig. 2 for the ^{32}P stent. Only at short distances there is a difference between both depth dose curves. We have compared our results for the maximum and the minimum depth dose (in an r - z plane halfway between intersections) without taking into account the effect of the stent material, with the results obtained by Janicki *et al.*² At radial distances ranging from 0.5 mm to 2.0 mm to the stent surface, the results are in agreement within 5%. At shorter distances a comparison is not meaningful as the results depend strongly on the detailed stent geometry, especially at the intersections. In the next figures the averaged depth dose will be used, because of the better statistics.

B. HDR brachytherapy source

The HDR ^{192}Ir source was modeled in detail as demonstrated in Fig. 3. From the dimensions of the source, described in the caption of the figure, it can be concluded that

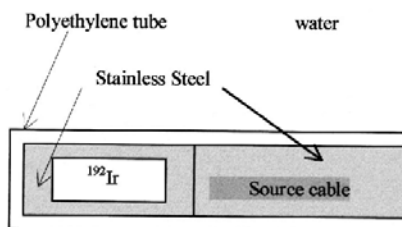


FIG. 3. The ^{192}Ir HDR source modeled for the simulations. The tip of the source is approximated as being flat. The height of the iridium cylinder is 3.5 mm; its diameter is 0.6 mm. The stainless steel source encapsulation has a diameter of 1.1 mm and a length of 5.1 mm while the polyethylene tube has a diameter of 2 mm.

we did not model an actual intravascular brachytherapy source, but that does not change anything concerning the conclusions that can be drawn from the depth dose distributions. The photons were sampled from the spectrum obtained from Shirley.²¹ To achieve good statistics the kerma was calculated as a close approximation of dose. Kerma was calculated from the photon fluence spectra obtained by summing photon track lengths. The electron transport was switched off and pcut was set equal to 1 keV. The resolution of the grid was approximately the same as for the stent calculations, so that an accurate comparison could be performed. The statistical uncertainty, obtained by combining 10 batches and defined as above, ranged from 0.2% at short distances to 0.8% at 7 mm from the vessel axis. We used the dose calculation formalism described by the ICWG (Ref. 22) and endorsed by the AAPM TG-43 (Ref. 23) to calculate the radial dose function $g(r)$, to be able to compare our results to those of Williamson and Li.²⁴ The radial dose function describes the radial distance dependence of the depth dose distribution on the transversal axis of the source.²⁴

III. RESULTS

A. Depth dose

In Fig. 4 absolute cumulated doses (total cumulated dose for $T \rightarrow \infty$) are shown for the two stents and are compared to the depth dose curve of the HDR ^{192}Ir source. The activities of both stents were matched so that the same cumulated dose is obtained at the reference point (2 mm from central axis of blood vessel). For the HDR source the dose has been normalized to coincide with that of the stents at the reference point. The comparison of the radial dose function $g(r)$ with the results published by Williamson and Li²⁴ is shown in Table II. The small differences at short distances are due to the fact that we used a smaller phantom to speed up the calculations. This means that the kerma at relatively large distances, such as 1 cm, is a little low due to lack of scattered photons, so that the radial dose function is a little higher at shorter distances [$g(r) \approx \text{kerma}(r)/\text{kerma}(1 \text{ cm})$]. The change in gradient of the depth dose curve for the ^{198}Au stent

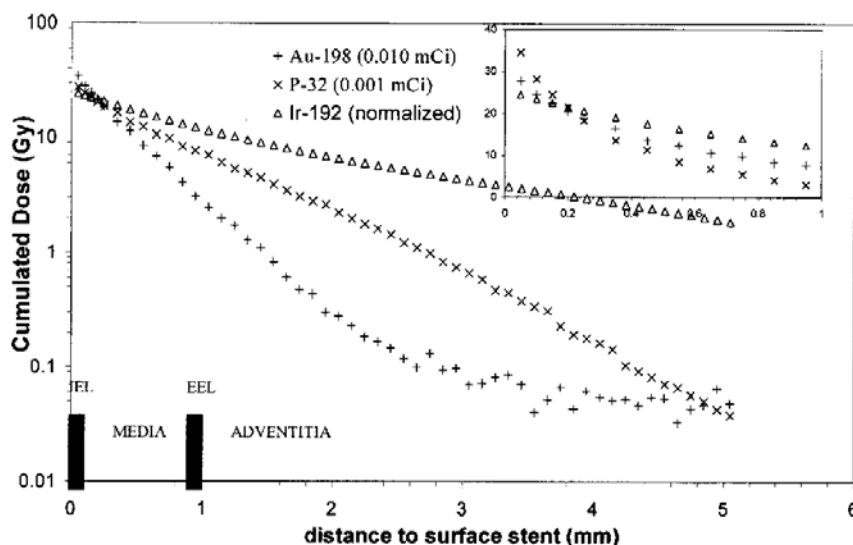


FIG. 4. Total cumulated dose ($T \rightarrow \infty$) for stents with different activities. To deliver an equal dose to the reference point (2 mm from central axis) for the two stent-types a 10 times higher activity ^{198}Au stent is necessary, which is of course partly due to the smaller half life (2.69 days for ^{198}Au compared to 14.3 days for ^{32}P). In the inset of the figure the results are plotted only to 1 mm radial distance (media), notice the linear dose scale. Also shown on the plot are the typical locations of the media surrounded by the internal elastic lamina (IEL) and the external elastic lamina (EEL), and the adventitia in the assumption that no plaque is present.

indicates where the electrons are out of range, so that dose is deposited by photons only at larger distances. But at these distances the dose is 500 times smaller than at the reference point, so that the effect of the photons on the depth dose distributions can be neglected.

B. Dose profiles

In Fig. 5 the dose profiles for the stents are calculated for different radial distances. Only relative information, like the peak to valley ratio, can be deduced from this figure because the number of peaks and the absolute height of the peaks is of course strongly dependent on the model chosen, especially at the intersections of the wires. For ^{32}P the peak to valley ratio equals 3 at a radial distance of 50 μm . For ^{198}Au the

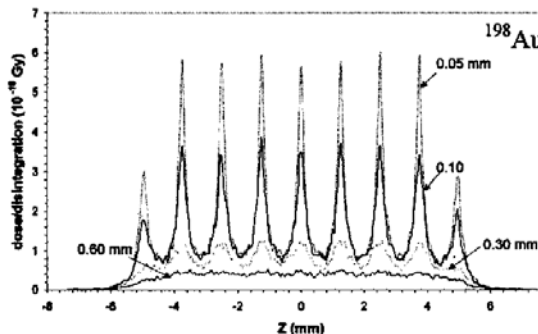
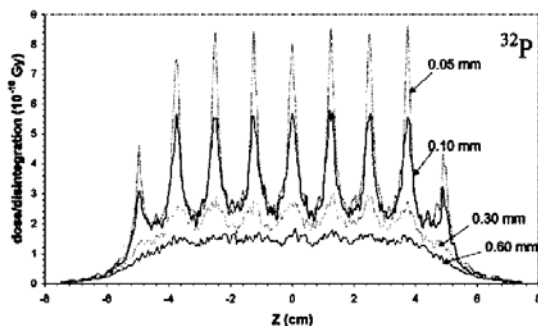


FIG. 5. Dose profiles at various distances for the two stents. The effect of the hot spots becomes negligible at distances larger than 0.4 mm for both isotopes.

TABLE II. Comparison of the radial dose function $g(r)$ for the HDR ^{192}Ir source, with the published results of Williamson and Li. Our results are systematically a little higher, because we used a cylindrical phantom with a diameter of 3 cm, while Williamson and Li (Ref. 24) used a 30 cm diam sphere.

Distance (cm)	Williamson and Li ^a	This work
0.2	0.990	1.011
0.3	0.993	1.006
0.4	0.995	1.011
0.5	0.997	1.008
0.6	0.998	1.003
0.7	0.998	1.007
0.8	0.999	1.001
0.9	0.999	1.000
1.0	1.000	1.000

^aReference 24.

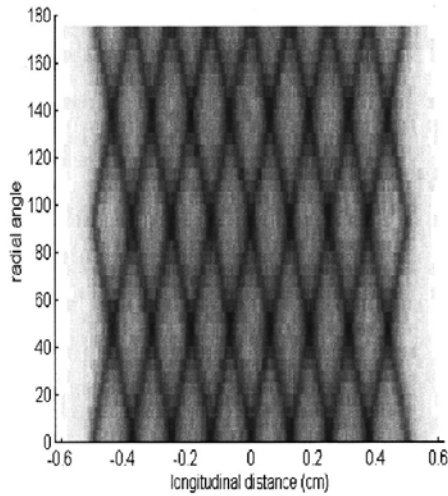


FIG. 6. Surface plot of the dose distribution. In this way the structure of the stent is easily discernable, which can be used to check the simulated geometry.

ratio equals 6. At distances larger than 0.5 mm from the stent surface the dose becomes homogeneous. Again it must be emphasized that these results are only valid in radial planes with intersections. In Fig. 6 a surface plot of dose vs radial angle θ and z at a radial distance of $50 \mu\text{m}$ is plotted as seen from above. The stent structure is clearly discernable. From this figure the position of the hot spots can easily be determined as a function of z and radial angle θ . It is obvious that the peak to valley ratio will be much smaller at $r-z$ planes that do not contain intersections.

In Fig. 7 the dose profiles at a radial distance of $50 \mu\text{m}$ are compared with profiles at an intermediate angle for the ^{198}Au stent. At angles where no intersections are present (e.g., 22.5°) the peak to valley ratio is two times smaller. At intermediate angles there are twice as many peaks because of

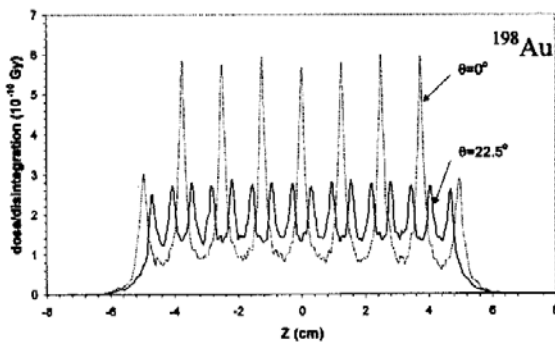


FIG. 7. The dependence of the peak to valley ratio on θ is shown in this figure. Dose profiles for ^{198}Au are shown for two angles (minimal and maximal peak to valley ratio). We can conclude that only at angles that are multiples of 45° (planes containing intersections) the peaks are very large. At other angles the problem is less severe but still not negligible.

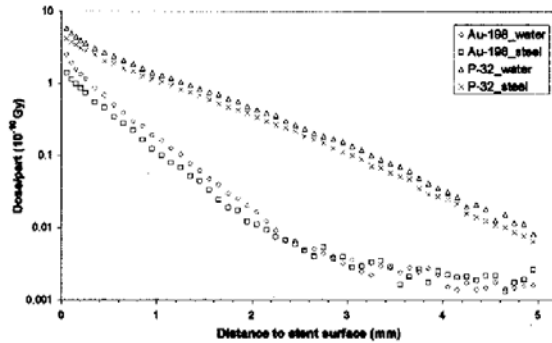


FIG. 8. Depth dose curves with the stent material equal to water or steel for the two isotopes. Doses are calculated per emitted particle so that no direct intercomparison between ^{32}P and ^{198}Au is possible.

the presence of two separate struts instead of one intersection. To calculate the overall effect of the peaks, the peak to valley ratio was averaged over all θ angles for each $r-z$ plane. For ^{32}P we obtained a value of 2.5 while the ratio equals 4.3 for ^{198}Au at $50 \mu\text{m}$. At the reference distance (2 mm from central axis at a depth of $200 \mu\text{m}$) the ratios are 1.6 and 2.1 for ^{32}P and ^{198}Au , respectively.

C. Effect of stent material

To examine the effect of the stent material we define an absorption factor as $f_{\text{att}} = D_{\text{hom}}/D_{\text{mat}}$, where D_{hom} is the dose in the homogeneous case (stent material equal to water) and D_{mat} is the dose with the stent material equal to stainless steel. The depth doses are again averaged over a ring surrounding the source in a transversal plane containing intersections. The strut material has a large effect on the absolute doses (see Fig. 8). Notice the distance dependence of the absorption in the strut material for the ^{198}Au stent. At short distances the ratio equals 1.8 ($1\sigma = 0.5\%$) for ^{198}Au . At distances ranging from 0.2 mm to 2.2 mm we obtain 1.50 ($1\sigma = 1.0\%$), while at larger distances, where the electron contribution to the dose becomes negligible, 1.0 is obtained for the absorption factor for ^{198}Au ($1\sigma = 5\%$, due to the bad statistics at large distances). For ^{32}P the absorption factor is independent of the radial distance and equals 1.30 ($1\sigma = 0.9\%$).

IV. DISCUSSION

Beta-particle emitting stents offer an interesting tool to prevent restenosis. Carter *et al.*²⁵ reported clinical studies with very low activity ^{32}P coronary stents (mean activity of $0.68 \mu\text{Ci}$). The follow-up during the first 30 days after implant provided promising results, as in animal experiments.²⁶ They did not report patient data from longer periods (6 months) yet. Clinical trials with higher activity beta emitting stents are planned as well.²⁵ Compared to ^{32}P the production of ^{198}Au stents with sufficient activity is rather cheap and easy so that ^{198}Au stents may be a valuable alternative to ^{32}P

impregnated stents. In this work the dose distributions calculated with EGS4 Monte Carlo calculations of both isotopes were compared.

Owing to the lower beta endpoint energy, the radial depth dose curve is steeper for ^{198}Au compared to ^{32}P . From the figure in the inset of Fig. 4 we can conclude that this effect is acceptable for the treatment if the reference point is chosen at 2 mm distance from the blood vessel axis which corresponds to a depth of 200 μm in tissue. The dose in the adventitia is much lower for the ^{198}Au stent, which can be a disadvantage, but the importance of the adventitia in the restenosis process is not known at the moment. To deliver the same cumulated dose at the reference depth with both stents the initial activity of the ^{198}Au stent must be 10 times higher than that of the ^{32}P stent. In Fig. 4 we have assumed that no plaque is present. In the presence of a plaque we would have to choose our reference point at a larger distance from the stent axis. In that case, to deliver the same dose at this reference point, the dose at short distances would be much higher for ^{198}Au compared to ^{32}P .

For both stents hot spots are obtained close to the struts of the stent. These effects are maximal at the intersections of struts. In this case the peak to valley ratio may reach values up to 6 for ^{198}Au and up to 3 for ^{32}P at a depth of 50 μm . The inhomogeneities are systematically larger for ^{198}Au than for ^{32}P , which is a consequence of the lower beta energy. The dose profiles become homogeneous at distances larger than 500 μm from the stent surface. In planes without intersections the inhomogeneities are much less pronounced (see Fig. 7). Taking into account the total stent geometry we can conclude that this effect is already negligible at 300 μm distance. In the presence of plaque the effect of the peaks would be nonexistent, because they would be absorbed in the plaque, which results in homogeneous dose profiles in intima and media.

The peak to valley ratios obtained with Monte Carlo calculations in the present work are in agreement with results obtained with DPK functions^{2,8} for the Palmaz-Schatz ^{32}P stent. This is a consequence of the fact that the intersections in the Palmaz-Schatz stent geometry are not that different from the ones in the geometry model used in this work. The effect of the stent material on the peak to valley ratio is negligible. This means that scatter effects are not that important, which is a consequence of the relative low energy of the electrons, so that the dose at short distances is almost entirely deposited by the electrons of one strut.

Very important in this work is the determination of the self-absorption in the strut material, which can be done only with Monte Carlo calculations. Until now the only paper where the strut material was taken into account was the one of Li *et al.*⁷ They calculated dose distributions around a cylindrical strut containing a uniform density of ^{48}V . They did not give absorption factors explicitly as is done in this work, but they mentioned that the self-absorption could give rise to a dose decrease by 50%. A direct comparison with our work is not possible, because of the different isotopes used. The activity of the ^{48}V stents is distributed over the volume, which leads to an even higher absorption than in the case of

the ^{32}P and the ^{198}Au stents, where the activity is restricted to the surface. The self-absorption is more important for the ^{198}Au stent than for ^{32}P , which is a consequence of the lower beta-energy. At the reference point we obtain an absorption factor of 1.5 for ^{198}Au and 1.3 for ^{32}P . The absorption factor is distance dependent for the ^{198}Au stent because at larger distances dose is deposited more by photons, which are only poorly attenuated in the strut material. For ^{32}P , only electrons are emitted so that the constant value of the absorption factor is explained.

Compared to the beta stents the dose gradient is much smaller for the ^{192}Ir source, so that a more homogeneous dose to media and adventitia can be delivered, but the dose is not restricted to the vessel wall. The effective dose received by the patient is still under investigation. For both stent isotopes the dose is highly localized so that source transport and storage create no concern for staff or patient safety. The large advantage of radioactive stents is that the patient needs no additional treatment or shielding. The advantage of the utilization of ^{192}Ir sources (or non-stent beta sources) is of course the absence of hot spots, provided that the distance between multiple dwell positions is not too large.

Compared to ^{32}P the ^{198}Au stent has inferior dosimetric characteristics. To obtain an equal dose at the reference point the dose to the intima is much higher and the dose to the adventitia becomes almost negligible for the ^{198}Au stent. If biological investigations would reveal that the importance of the adventitia in the restenosis process is rather large, then the ^{198}Au stent would not be a valuable alternative to the ^{32}P stent. The effect of high doses in the intima is under investigation for the moment, so no conclusions can be drawn yet. One has to bare in mind that a radioactive stent can be considered as a low dose rate brachytherapy source, so that it might be possible that larger doses may be tolerated by the intima.

The model used in this work is not a perfect match to the exact geometry, but it can be used as a very close approximation. Especially the intersections are not modeled exactly, which is not possible in Monte Carlo calculations due to the finite dimensions of the voxels and the limited voxel geometry. The number of turns of the struts was chosen in such a way, that the metallic surface area ratio of the modeled stent approximates the ratio given by ACS Multilink as close as possible (we obtained 16% instead of 15%, the value given by the manufacturer). This indicates that the absolute depth dose curves obtained in the present work, which are not depending on small changes in the geometry, can be used in treatment planning. For treatment we are working on a combination of our Monte Carlo results with analytical approaches, to be able to perform rapid calculations of dose distributions for stents with varying configurations and diameters.

V. CONCLUSION

^{32}P impregnated stents have proven to be an effective tool to prevent restenosis. In this work we studied the dosimetry of a ^{198}Au stent as an alternative beta radioactive isotope

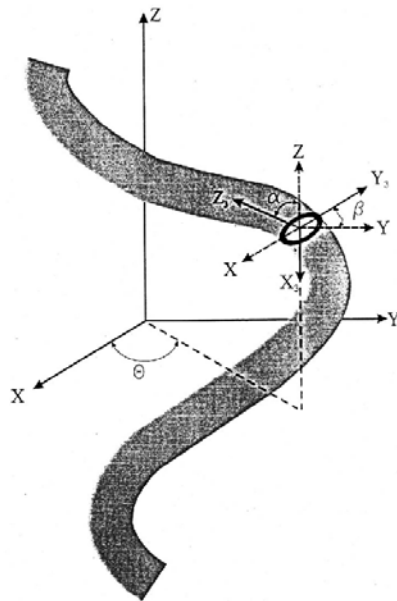


FIG. 9. Definition of angles used in the transformations to model a helicoidal strut.

compared to ³²P. The EGS4 Monte Carlo stent model presented in this work has proven to be an efficient tool to study effects of the stent geometry on 3D dose distributions and to calculate absolute dose distributions. The absorption by the strut material is important, resulting in absorption factors at the reference point of 2 mm distance from the vessel axis of 1.5 for ¹⁹⁸Au and 1.3 for ³²P. We can conclude from the dosimetric point of view that the ¹⁹⁸Au stent is inferior to the ³²P stent and the ¹⁹²Ir source. Application of the ¹⁹⁸Au stent in clinical practice requires further investigation of the importance of the adventitia in the restenosis process and the tolerance dose of the intima.

ACKNOWLEDGMENT

We would like to acknowledge I. Kawrakow for providing us with the prerelease version of PRESTAIL.

APPENDIX: STENT MODELING

A strut was modeled as a helicoid, which is a circle with its midpoint (x_m, y_m, z_m) describing a helix (see Fig. 9),

$$x_m = R \cos \theta,$$

$$y_m = R \sin \theta,$$

$$z_m = a \theta,$$

where *a* is the pitch of the helix and *R* its radius.

If we start in a coordinate system (x₃, y₃, z₃) that is centered in the circle (x₃ and y₃-axis are in the plane of the circle), we have the following equations:

$$x_3^2 + y_3^2 = r^2,$$

$$x_3 = r \cos \varphi,$$

$$y_3 = r \sin \varphi,$$

$$z_3 = 0,$$

where *r* is the radius of the strut (in our case *r* = 50 μm) and φ is the second cylindrical coordinate (angle with x₃-axis). The aim is now to obtain an expression for *x*, *y*, and *z* (coordinates in a fixed system) as a function of x₃, y₃, and z₃ (coordinates in the moving system) by using coordinate system transformations.

- (a) Rotation around the y₃ axis over angle α . If η is the angle of the z₃ axis made with the xy plane, which is the same on every point of the helicoid and can be determined from the helix dimensions [$\text{tg}(\eta) = (a/4R)$], then we have $\alpha = 90^\circ - \eta$ (η is negative if the helix turns clockwise),

$$x_2 = x_3 \cos \alpha - z_3 \sin \alpha,$$

$$y_2 = y_3,$$

$$z_2 = x_3 \sin \alpha + z_3 \cos \alpha.$$

After this first rotation the z₂-axis is parallel with the z-axis (x₂, y₂ already in the xy-plane).

- (b) Rotation around the z₂ axis over angle $\beta = 90^\circ - \theta$,

$$x_1 = x_2 \cos \beta + y_2 \sin \beta,$$

$$y_1 = x_2 \sin \beta + y_2 \cos \beta,$$

$$z_1 = z_2.$$

Now all axes are parallel.

- (c) Translation to the origin of the fixed coordinate system,

$$x = x_1 + x_m,$$

$$y = y_1 + y_m,$$

$$z = z_1 + z_m.$$

Combination of the three transformations leads to

$$x = x_m + x_3 \sin \eta \sin \theta + y_3 \cos \theta,$$

$$y = y_m - x_3 \sin \eta \cos \theta + y_3 \sin \theta,$$

$$z = z_m + x_3 \cos \eta.$$

Sampling φ and θ results in a point on the surface of the helicoid. To obtain a model for the complete stent, *n* of these struts must be combined (*n*/2 clockwise and *n*/2 counter-clockwise) with a phase shift of 720°/*n* between the struts. We have chosen to let *n* = 8 and to sample θ between 0 and 720° (two turns). In this way we obtained a metallic surface area ratio of 16% which is very close to 15% (real ratio given by the manufacturer).

This sampling procedure was not only used to define the initial position of the electrons and photons, but also to produce a geometry input file with the materials (stainless steel and water) for the grid used in the EGS4 simulation code. This input file was created with a separate program where all the voxels that belonged to the surface of one of the struts were "set to" steel. Then a filling procedure was used to cover the whole volume of the struts.

- ¹B. Schopohl, D. Lienmann, L. J. Pohlit, R. Heyd, G. Strassmann, R. Bauersachs, D. Schulte-Hermmann, C. G. Rahl, K-H. Manegold, J. Kollath, and H. D. Bötcher, "¹⁹²Ir endovascular brachytherapy for avoidance of intimal hyperplasia after percutaneous transluminal angioplasty and stent implantation in peripheral vessels: 6 years of experience," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **36**, 835–840 (1996).
- ²C. Janicki, D. M. Duggan, C. W. Coffey, D. R. Fischell, and T. A. Fischell, "Radiation from a phosphorus-32 impregnated wire mesh vascular stent," *Med. Phys.* **24**, 437–445 (1997).
- ³T. A. Fischell, B. K. Khanna, D. R. Fischell, P. G. Loges, C. W. Coffey, D. M. Duggan, and A. J. Naftilan, "Low-dose β -particle emission from 'stent' wire results in complete, localized inhibition of smooth muscle cell proliferation," *Circulation* **90**, 2956–2963 (1994).
- ⁴Y. Shi, J. E. O'Brien, L. Ala-Kokko, W. Chung, J. D. Mannion, and A. Zaleski, "Origin of extracellular matrix synthesis during coronary repair," *Circulation* **95**, 997–1006 (1997).
- ⁵R. Waksman, J. C. Rodriguez, K. A. Robinson, G. D. Cipolla, I. R. Crocker, N. A. Scott, S. B. King, and J. N. Wilcox, "Effect of intravascular irradiation on cell proliferation, apoptosis, and vascular remodeling after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries," *Circulation* **96**, 1944–1952 (1997).
- ⁶W. J. van der Giessen and P. W. Serruys, " β -particle-emitting stents radiate enthusiasm in the search for effective prevention of restenosis," *Circulation* **94**, 2358–2360 (1996).
- ⁷A. N. Li, N. L. Eigler, F. Litvack, and J. S. Whiting, "Characterization of a positron emitting V48 nitinol stent for intracoronary brachytherapy," *Med. Phys.* **25**, 20–28 (1998).
- ⁸D. M. Duggan, C. W. Coffey, and S. Levit, "Dose distribution for a ³²P-impregnated coronary stent: Comparison of theoretical calculations and measurements with radiochromic film," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **40**, 713–720 (1998).
- ⁹D. Nori, S. Parikh, and J. Moni, "Management of peripheral vascular disease: Innovative approaches using radiation therapy," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **36**, 847–856 (1996).
- ¹⁰H. B. Wolkov and M. Bagshaw, "Conventional radiation therapy in the management of arteriovenous malformations of the central nervous system," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **15**, 1461–1464 (1988).
- ¹¹R. Waksman, K. A. Robinson, I. R. Crocker, C. Wang, M. B. Gravanis, G. D. Cipolla, R. A. Hillstead, and S. B. King, "Intracoronary low-dose β -irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in the swine restenosis model," *Circulation* **92**, 3025–3031 (1995).
- ¹²P. S. Teirstein, V. Massullo, S. Jani, J. J. Popma, G. S. Mintz, R. J. Russo, R. A. Schatz, E. M. Guarneri, S. Steutenman, N. B. Morris, M. B. Leon, and P. Tripuraneni, "Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting," *N. Engl. J. Med.* **336**, 1697–1703 (1997).
- ¹³W. V. Prestwich and T. J. Kennett, "The dose distribution produced by a ³²P coated stent," *Med. Phys.* **22**, 313–320 (1995).
- ¹⁴Z. Xu, P. R. Almond, and J. O. Deasy, "The dose distribution produced by a ³²P source for endovascular irradiation," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **36**, 933–939 (1996).
- ¹⁵R. Loevinger, E. M. Japha, and G. L. Brownell, "Discrete radioisotope sources" in *Radiation Dosimetry*, edited by H. J. Hine and G. L. Brownell (Academic, New York, 1956), pp. 693–799.
- ¹⁶H. I. Amols, M. Zaider, J. Weinberger, R. Ennis, P. B. Schiff, and L. E. Reinstein, "Dosimetric considerations for catheter-based beta and gamma emitters in the therapy of neointimal hyperplasia in human coronary arteries," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **36**, 913–921 (1996).
- ¹⁷W. V. Prestwich, J. Nunes, and C. S. Kwok, "Beta dose point kernels for radionuclides of potential use in radioimmunotherapy," *J. Nucl. Med.* **30**, 1036–1046 (1989).
- ¹⁸MCNP-A General Monte Carlo *N*-Particle Transport Code (computer program), Briesmeister JF. Version 4A, Radiation Shielding Information Center, Los Alamos, New Mexico, 1993, LA-12625-M.
- ¹⁹W. R. Nelson, H. Hirayama, and D. W. O. Rogers, "The EGS4 code system," Stanford Linear Accelerator Report No. SLAC-265.
- ²⁰A. Bielajew and I. Kawrakov, "High accuracy Monte Carlo calculations, Abstract on the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Nice, September 14–19, 1997, p. 1096.
- ²¹V. S. Shirley, *Nucl. Data Sheets* **64**, 205 (1991).
- ²²L. L. Anderson, R. Nath, K. A. Weaver, D. Nori, T. L. Phillips, Y. H. Son, S-T. Chiu Tsao, A. S. Meigooni, J. A. Meli, and V. Smith, *Interstitial Collaborative Working Group, Interstitial Brachytherapy, Physical, Biological, and Clinical Considerations* (Raven, New York, 1990).
- ²³R. Nath, L. Anderson, G. Luxton, K. Weaver, J. F. Williamson, and A. S. Meigooni, "Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 43," *Med. Phys.* **22**, 209–234 (1991).
- ²⁴J. F. Williamson and Z. Li, "Monte Carlo aided dosimetry of the microelectron pulsed and high dose-rate ¹⁹²Ir sources," *Med. Phys.* **22**, 809–819 (1995).
- ²⁵A. J. Carter and T. A. Fischell, "Current status of radioactive stents for the prevention of in-stent restenosis," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **41**, 127–133 (1998).
- ²⁶C. Hehrlein, M. Stintz, R. Kinscherf, K. Schlösser, E. Huttel, L. Friedrich, P. Fehsenfeld, and W. Kübler, "Pure β -particle-emitting stents inhibit neointima formation in rabbits," *Circulation* **93**, 641–645 (1996).

5.4 Kernel methode

5.4.1 Monte Carlo gebaseerde kernelmethode

Zoals reeds vermeld in de inleiding van dit hoofdstuk werden reeds resultaten van dosisverdelingen bepaald met de zogenaamde DPK methode gepubliceerd. Hierbij werd echter geen rekening gehouden met de zelfabsorptie in het materiaal. De EGS4 berekeningen beschreven in vorige paragraaf hebben tot correcties geleid die zeker niet te verwaarlozen zijn. Niettemin zijn aan deze Monte Carlo berekeningen een aantal nadelen verbonden. De berekeningen nemen veel computertijd in beslag. Grotere voxels in de vaatwand leiden zonder twijfel tot volume-uitmiddeling. Het bleek noodzakelijk de berekeningen, gespreid over vijf pentium pc's, gedurende meer dan 100 uur te laten lopen voor één bepaalde stentgeometrie. Daarnaast is de resolutie beperkt waardoor het discretiseren van de stentgeometrie tot fouten aanleiding kan geven. Een nog fijnere resolutie leidde tot geheugenproblemen tijdens het compileren en het runnen van het programma. Dit heeft geleid tot een alternatieve methode.

De kernelmethode werd uitgebreid om zodoende rekening te houden met het stentmateriaal. Bij deze methode werd geen gebruik gemaakt van gekende functies maar werd met behulp van Monte Carlo berekeningen de dieptedosis aan een puntbron berekend. Voor deze optie werd gekozen omdat het toch noodzakelijk was dergelijke berekeningen uit te voeren om het effect van het strut materiaal te bepalen. Deze MC berekeningen werden trouwens uitgevoerd met twee MC codes, namelijk EGS4 en MCNP. De bekomen dieptedosis wordt dan geïntegreerd over de stent geometrie beschreven in de vorige paragraaf, waarbij tevens gecorrigeerd wordt voor de doorgang door staal. De methode wordt hierna uitvoerig besproken:

- Monte Carlo berekening van dieptedosis aan puntbron: de dosis wordt gescoord in concentrische sferische schillen rond de puntbron die elektronen (en eventueel gamma's) uitstuurt gesampeld van het spectrum van het betreffende isotoop. Op die manier wordt de dieptedosisverdeling in homogeen water bekomen. Om de invloed van het strutmateriaal te bepalen, wordt de puntbron in een stalen sfeer gepositioneerd met variërende diameter (gaande van 10 μm tot de volledige range van de elektronen). Voor iedere diameter wordt op iedere diepte de verhouding berekend van de dosis ten opzichte van de homogene situatie. Op die manier kan een drie-dimensionale

tabel opgesteld worden die absorptiecorrectiefactoren bevat in functie van de afgelegde afstand in staal en de afstand tot de puntbron. Deze tabel dient dan samen met de homogene dieptedosisverdeling als input voor het convolutie algoritme. Deze berekeningen werden zowel met EGS4 als met MCNP (met ITS optie, zie addendum) uitgevoerd wat tot een zeer goede overeenkomst geleid heeft, zodat de resultaten onafhankelijk blijken te zijn van de gebruikte MC code.

- Convolutie algoritme (c routine): de bron wordt gemodelleerd als een combinatie van puntbronnen waarbij de coördinaten bepaald worden zoals beschreven in vorige paragraaf. De ruimte rond de stent wordt ingedeeld in detectie punten op regelmatige afstanden. Voor ieder bronpunt wordt de afstand berekend tot ieder detectie punt en wordt de afstand afgelegd in staal bepaald. Opnieuw is dit probleem moeilijk analytisch op te lossen en werd de stentgeometrie gediscrètiseerd in cilindrische voxels. De media van de voxels worden opnieuw ingevuld aan de hand van de input file bekomen in vorige paragraaf. Iedere bron-detector lijn wordt ingedeeld in discrete stappen (lengte 10 μm). Van iedere stap wordt bepaald in welke voxel die gebeurt en aan de hand daarvan wordt het medium bepaald. Op die manier worden alle stapjes in staal gesommeerd en wordt de totale weg doorheen het strut materiaal bepaald. Aan de hand van dit gegeven en de bron-detector afstand kan de dosis bepaald worden met de correctiefactor voor zelfabsorptie. Deze procedure wordt toegepast over de volledige stentgeometrie. Het voordeel van deze methode is dat het programma veel sneller tot de gewenste dosisverdeling leidt. Daarnaast is het nu wel mogelijk de resolutie willekeurig op te drijven, dit natuurlijk ten koste van de rekentijd. Bij eenzelfde resolutie als gebruikt in de full MC methode (50 μm) blijken de resultaten in zeer goede overeenkomst. Het blijkt echter dat de zelfabsorptiecorrecties sterk afhankelijk zijn van de resolutie. Een grotere resolutie leidt tot een betere modellering en tot kleinere absorptiefactoren (zie artikel 2), dit omdat bij een te grote resolutie de strutafmetingen te groot zijn. Bij voxelafmetingen van 25 μm blijken de resultaten te satureren. Waarschijnlijk is dit een gevolg van het feit dat alle strut dimensies een veelvoud zijn van 25 μm (diameter = 100 μm , doorsnede in z=cte vlak = 175

µm). Dit betekent dan ook dat de resultaten bekomen met Monte Carlo berekeningen, intrinsiek tot een overschatting leiden van de zelfabsorptiecorrecties (15 % in het geval van ³²P).

Om de kernelresultaten enigszins te valideren, werd de “Full MC” code aangepast, waarbij de score geometrie werd ingedeeld in slechts een rij voxels voor het bepalen van de dieptedosis. Op die manier was het toch mogelijk de bron te modelleren met 25 µm voxels. De resultaten bekomen waren opnieuw in perfecte overeenkomst met de kernelberekeningen.

5.4.2 Kernel methode gebaseerd op dieptescaling in staal

De methode uiteengezet in vorige paragraaf is nogal omslachtig, en de gebruiker is verplicht Monte Carlo berekeningen uit te voeren. Een meer toegankelijke methode is het gebruik maken van reeds gepubliceerde kernelresultaten voor de homogene situatie, waarbij zelfabsorptie in de struts in rekening gebracht wordt door de ‘homogene’ kernel te schalen in het materiaal. De methode die hiervoor gebruikt wordt is uitgewerkt in hoofdstuk 2 (paragraaf 2.5), waarbij we ons hier op puntbronnen kunnen concentreren. Concreet gaan we bij doorgang van bvb. 0.1 mm staal corrigeren met volgende uitdrukking:

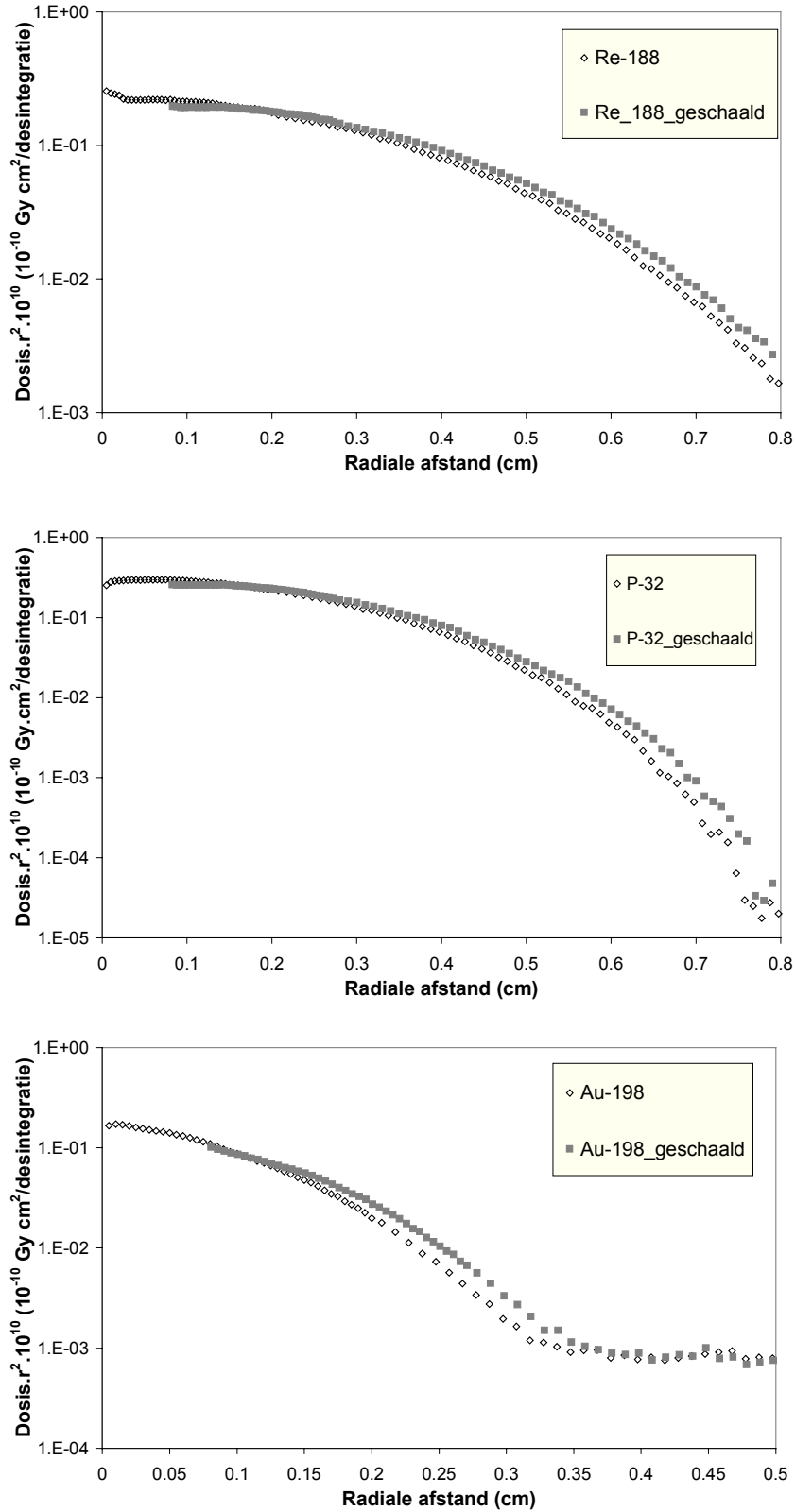
$$D^h(x - 0.01 + 0.01 * \rho_{\text{staal}} \eta_{\text{staal}}) = D^f(x) \cdot \frac{x^2}{(x - 0.01 + 0.01 * \rho_{\text{staal}} \eta_{\text{staal}})^2} \quad \text{waarbij } h \text{ en } r$$

respectievelijk voor homogeen en reëel staan (deze uitdrukking is gebaseerd op het ICRU rapport 56, 1997). M.a.w. we bekomen de voor zelfabsorptie gecorrigeerde dosis D^f op afstand x door de homogene puntkernel dosis te bepalen op een geschaalde diepte, waarna nog een correctie voor de kwadraatwet volgt. In volgende berekeningen werd steeds een dichtheid van 8.06 genomen voor staal. De schalingsfactor η wordt bepaald aan de hand van uitdrukking (2) in hoofdstuk 2. De verhouding van het stoppend vermogen werd berekend aan de hand van een integratie over het elektronenspectrum van het betreffende isotoop. Daarbij werden voor ¹⁹⁸Au ($E_{\text{av}}=315$ keV), ³²P ($E_{\text{av}}=696$ keV) en ¹⁸⁸Re ($E_{\text{av}}=783$ keV) respectievelijk 0.909, 0.932 en 0.935 gevonden. Daarbij werd bijgevolg een energieafhankelijkheid opgemerkt. Zowel in het artikel van Janicki et al (1999) als in het ICRU 56 rapport (1997), wordt gewaarschuwd dat deze methode slechts toepasbaar is wanneer Z_{eff} van

het absorberend materiaal kleiner is dan 18. Desondanks leek het toch de moeite waard deze methode eens uit te proberen. Dit werd trouwens gedaan in een recent artikel van Fox en Henson (2000), waarbij echter niet nagegaan werd of de resultaten enigszins betrouwbaar waren. Daarbij werd trouwens een schalingsfactor van 1.01 gebruikt, die zoals verder zal blijken tot nog grotere afwijkingen aanleiding geeft.

In eerste instantie werd de schalingsmethode toegepast op punt dosis berekeningen. Een puntbron werd omringd door een staalbolletje met straal 0.1 mm (zoals gedaan werd in de Monte Carlo gebaseerde kernelmethode, zoals we de methode beschreven in paragraaf 5.3 zullen noemen). In figuur 5.4 wordt de bekomen dosisverdeling met de rechtsreeks berekende curve (in homogeen water) voor de drie onderzochte isotopen weergegeven.

Deel 3: Resultaten: Radioactieve stents



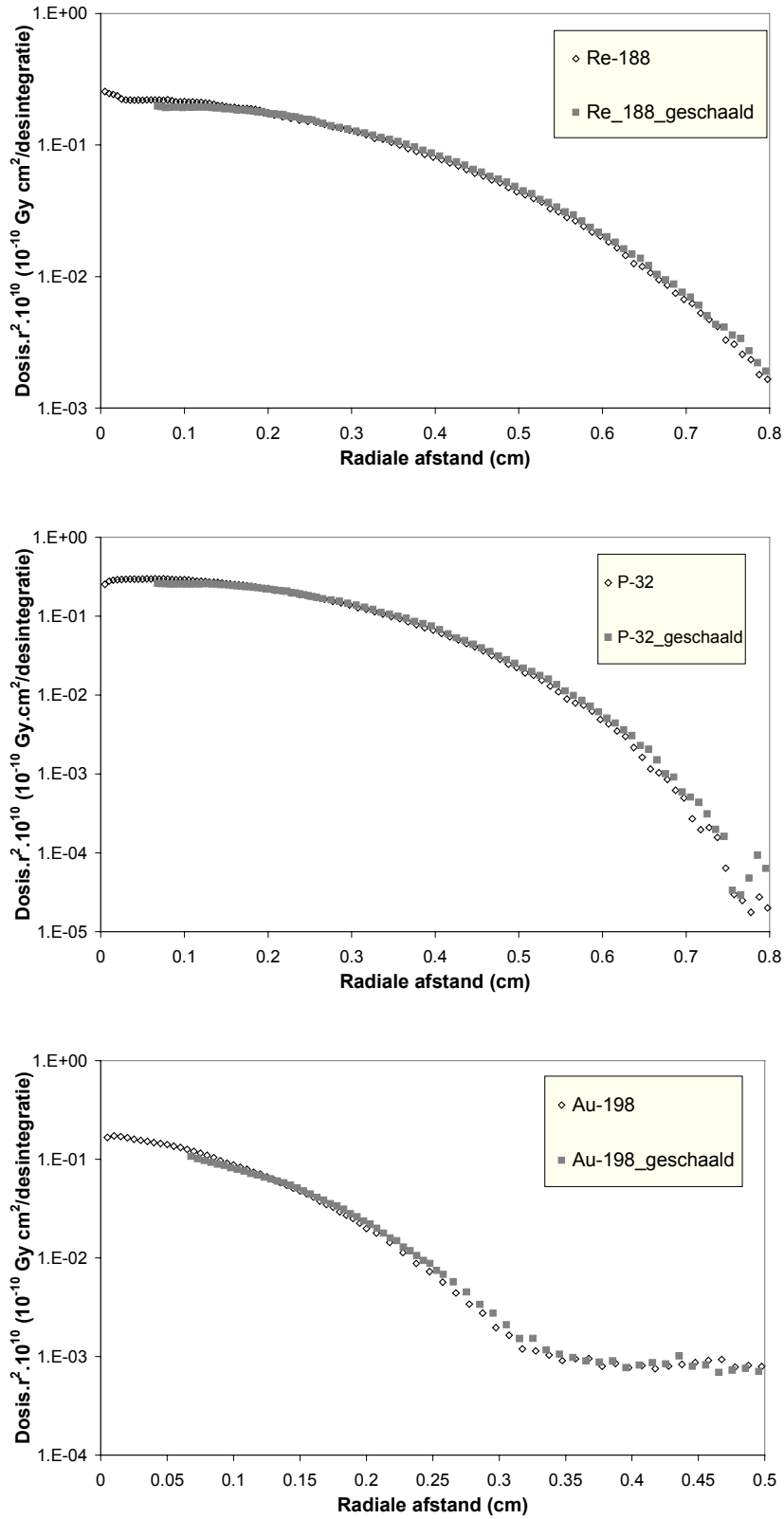
Figuur 5.4: Vergelijking geschaalde dieptedosis (na doorgang door 100 μm staal) met rechtstreeks berekende dosisverdeling in homogeen watermedium.

Deel 3: Resultaten: Radioactieve stents

Telkens worden grote afwijkingen ($> 20\%$) waargenomen, zeker naar grote afstanden toe. Het is duidelijk dat de schalingtheorie in geval van staal tekortschiet. Het staal effect wordt door deze theorie sterk overschat. Een nog hogere waarde voor de schalingsfactor (zie Fox and Henson, 2000) leidt nog tot grotere afwijkingen. Om de invloed van de schalingsfactor te onderzoeken werd deze systematisch gewijzigd tot de overeenkomst optimaal was. Dit was het geval bij $\eta=0.75$ (zie figuur 5.5).

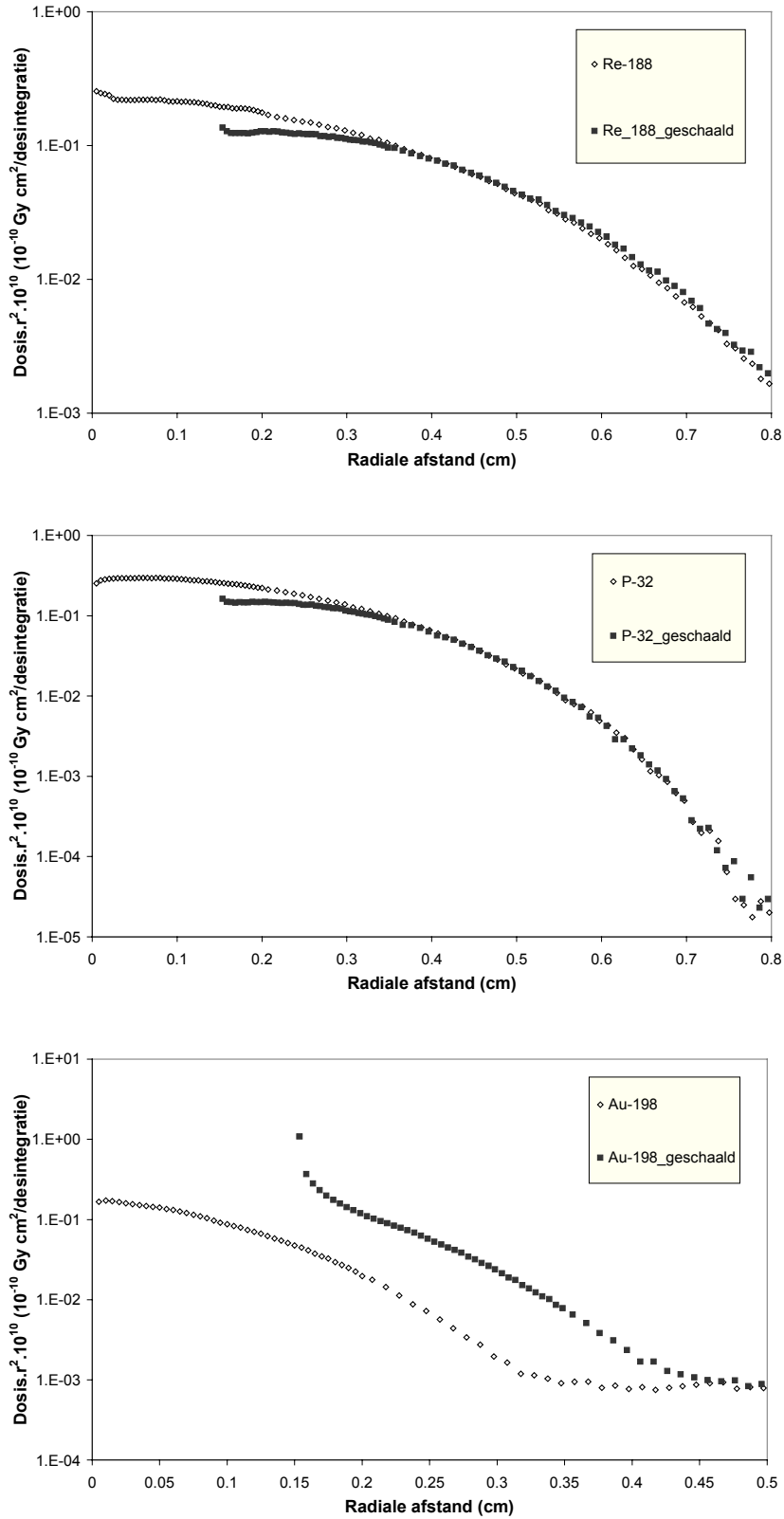
Wanneer deze waarde voor η eveneens toegepast werd voor een staalbolletje van 0.25 mm bleken de resultaten voor ^{32}P en ^{188}Re nog steeds in acceptabele overeenkomst. Voor ^{198}Au echter was de afwijking onaanvaardbaar (zie figuur 5.6). Bijgevolg is de schalingsmethode onbruikbaar voor een hoog- Z materiaal als staal, zelfs met artificiële schalingsfactoren.

Deel 3: Resultaten: Radioactieve stents



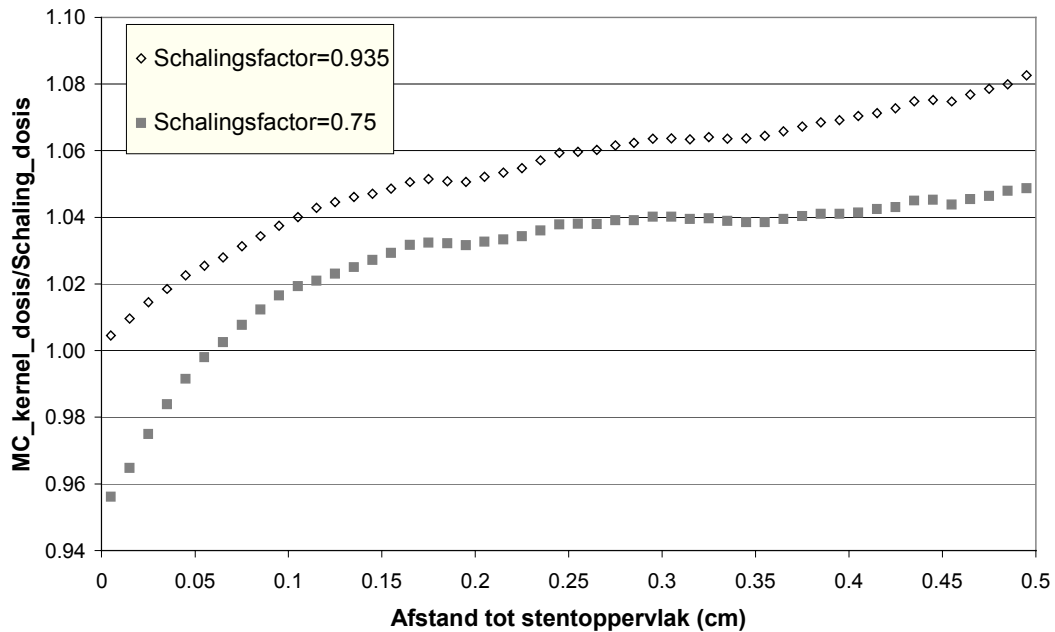
Figuur 5.5: Effect schaling, met schalingsfactor $\eta=0.75$ (zie tekst).

Deel 3: Resultaten: Radioactieve stents



Figuur 5.6: Effect schaling 0.25 mm staal bolletje met $\eta=0.75$.

Deze afwijkingen lijken reeds aan te tonen dat we de schalingstheorie niet kunnen toepassen voor het bepalen van de zelfabsorptie bij een radioactieve stent. Let wel dat een afwijking van 20 % op de absorptiecorrectie slechts een overcorrectie van 3 % zal opleveren voor een volledige stent (als de zelfabsorptiecorrectie voor bvb. een ^{32}P stent slechts 15 % bedraagt). Het blijft dus noodzakelijk de schalingsmethode rechtstreeks in te voeren in de stentberekening. Dit leidde voor de ^{188}Re tot figuur 5.7. Op deze figuur wordt de verhouding uitgezet van de Monte Carlo gebaseerde kernelmethode (beschreven in paragraaf 5.4) op de schalings-gebaseerde methode.

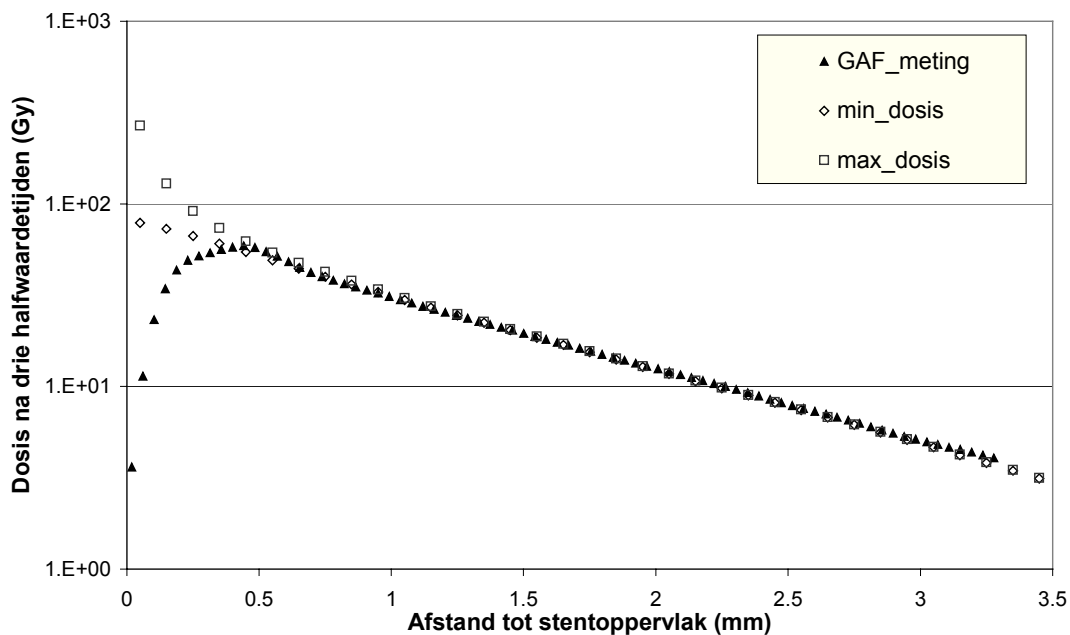


Figuur 5.7: Verhouding van Monte Carlo gebaseerde kernelresultaten op schalingsgebaseerde dosis voor ^{188}Re stent. Zelfs voor $\eta=0.75$ worden significante afwijkingen waargenomen.

Op korte afstand wordt een goede overeenkomst gevonden, maar op grote afstanden zien we afwijkingen tot 10 % (voor de ^{32}P en de ^{198}Au stents is het effect nog iets groter). Wanneer een schalingsfactor van 0.75 ingevoerd wordt blijken de resultaten nog steeds af te wijken alhoewel dit bij de puntbronberekeningen tot relatief goede resultaten aanleiding gaf. Intuïtief lijkt de Monte Carlo gebaseerde methode betrouwbaarder, aangezien de schalingmethode niet toepasbaar is voor $Z>18$. In een recente publicatie van Cross et al (2001) werd aangetoond dat een elektronenspectrum meer verhard wordt in een hoge-Z materiaal dan in een waterlaag met equivalente dikte. Daardoor zal de elektronenbundel die het hoge-Z materiaal uittreedt een hogere

dracht hebben dan in het geval van water en leidt de schalingstheorie voor dergelijke materialen tot een overschatting van het absorptie-effect.

Beide methodes werden absoluut vergeleken met filmmetingen. Om absolute kernel resultaten te bekomen, moet de stentactiviteit in rekening gebracht worden. Dit is niet zo evident. De putkamer waarmee de stentactiviteit werd opgemeten werd gekalibreerd met een perrhenate (bevat ^{188}Re) oplossing, die op zijn beurt geijkt is aan een Germaniumdetector (via het 150 keV fotonenaandeel van het ^{188}Re spectrum). Wanneer nu echter de activiteit van een stent wordt opgemeten moet rekening gehouden worden met zelfabsorptie in de struts. Men meet slechts een schijnbare activiteit. Moeten we deze methode toepassen op een zuivere beta-emitter dan kunnen we de absorptiecorrectie bekomen met de kernelberekeningen rechtstreeks toepassen (als we de correctie tegen het stentoppervlak nemen, om de invloed van het fantoommateriaal weg te nemen). De putkamer zal echter voornamelijk de fotonencomponent (150 keV) meten, maar tevens een deel van de remstraling van de beta-component. Deze laatste bijdrage is echter moeilijk te bepalen. De bekomen resultaten (zie figuur 5.8) moeten bijgevolg gerelativeerd worden.



Figuur 5.8: Vergelijking van absolute DPK (Monte Carlo gebaseerde methode) resultaten met radiochromatische filmmetingen.

Desalnietemin blijkt de Monte Carlo methode zowel relatief als absoluut in perfecte overeenkomst met de filmmetingen. De schalingsgebaseerde methode leidt tot

Deel 3: Resultaten: Radioactieve stents

afwijkingen (zowel relatief als absoluut). De gecombineerde onzekerheid van activiteit en filmmeting ($2\sigma=15\%$) zorgt er echter voor dat deze resultaten niet als ultiem bewijs mogen gezien worden.

5.5 ^{32}P , ^{198}Au en ^{188}Re stents (Artikel 2)

**Self-absorption correction for ^{32}P , ^{198}Au and ^{188}Re stents:
Dose point kernel calculations versus Monte Carlo,**

Reynaert N, Häfeli U,

Med. Phys. 28(9), 1883-1897, 2001

Self-absorption correction for ^{32}P , ^{198}Au and ^{188}Re stents: Dose point kernel calculations versus Monte Carlo

N. Reynaert

Department of Biomedical Physics, University of Gent, Proeftuinstraat 86, B-9000 Gent, Belgium

U. O. Häfeli^{a)}

Department of Radiation Oncology, Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Avenue T28, Cleveland, Ohio 44195

(Received 28 December 2000; accepted for publication 9 July 2001)

Monte Carlo simulations of dose distributions around radioactive stents are very time intensive. Thus, in order to calculate the dose distribution around a ^{188}Re stent, we chose to test a point kernel method, a method which is known to be faster but the accuracy of which has not been established for this application. The dose point kernel method, which takes into account absorption in the strut material (=self-absorption), was based on different beta-emitting point source distributions in water by itself and surrounded by steel spheres of different thicknesses. This information was input into an integration routine that modeled either a Palmaz-Schatz or Multilink stent. The dose distributions around ^{198}Au and ^{32}P stents calculated with the dose point kernel method were compared to those calculated using EGS4 and MCNP 4B Monte Carlo methods. The resulting correction for self-absorption in steel was distance dependent and averaged 1.12 for ^{32}P and 1.25 for ^{198}Au stents. The dose point kernel method gave nearly identical results to these full Monte Carlo simulations and was thus used to calculate the dose distributions around a ^{188}Re stent. Although ^{188}Re has a half-life of only 17 hours, it is posited to be useful for radioactive restenosis prevention, given that a recently developed rapid electrodeposition procedure allows stents to be made radioactive, at predetermined activities, within 15 minutes. The dose point kernel calculations of a ^{188}Re -coated Multilink stent were compared to its radiochromic film measurements. The dose fall-off agreed with the calculations within 5% over 0.4 to 3.5 mm from the stent surface. The dose point kernel method is a valuable tool to determine depth dose distributions around activated stents taking into account the detailed geometry and the self-absorption in the struts. It not only requires much less processing time than Monte Carlo methods, but also allows the use of higher resolutions in modeling the geometry, which leads to more accurate self-absorption correction factors. © 2001 American Association of Physicists in Medicine. [DOI: 10.1118/1.1397756]

I. INTRODUCTION

Up to 40% of patients treated with PTCA (=percutaneous transluminal coronary angioplasty) suffer from restenosis within six months of treatment, especially those patients with long lesions in small vessels.¹ Currently the only effective therapy to prevent restenosis is irradiation of the coronary vessel wall within 3 days of PTCA. Irradiation can be achieved by inserting a catheter-based line source into the coronary artery for a few minutes. This catheter-based endovascular brachytherapy using γ -(^{192}Ir)^{2,3} and β -emitters ($^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$)⁴⁻⁶ has been tested in clinical trials. Disadvantages of these systems are that they are highly radioactive and require radiation protection. Also, late-effects such as the recently reported high late thrombosis rate are troublesome.⁷

An alternative to catheter-based endovascular brachytherapy is the use of radioactive stents. Their mechanism of inhibition of neointima formation is thought to be different from that of the catheter-based sources. Like the catheter-based brachytherapy, they irradiate the myofibroblasts and smooth muscle cells, but in addition, it has been suggested that they form an "electron-beam fence," which prevents these cells from migrating and invading the intima.⁸

The most heavily studied radioactive stent is the ^{32}P stent,

which is activated by ion-implanting ^{32}P into its surface.^{9,10} Several clinical trials have been performed and over 250 patients treated with activities ranging from 0.5 μCi to 24 μCi .^{1,6,10-13} A dose-dependent reduction of restenosis has been found in the center of the stent. Unfortunately, increased neointima formation appears at the edges of the stent, a phenomenon termed the "candy wrapper" effect.⁸ It is thought to be a consequence of the "geographical miss,"¹³ which is a mismatch between the injured and the irradiated area. The balloon used to expand the vessel is longer than the stent, which leads to injured tissue that does not receive a high enough radiation dose at the outer boundaries of the stents. Several methods of reducing the problem of edge-restenosis are now undergoing testing, including the use of hot-end stents, cold-end stents, γ -stents, and self-expandable stents.^{8,13}

Alternatives to the ^{32}P stent are also under investigation. They differ not only in the radionuclide used, but also in the method of stent preparation.^{11,14-16} One of these stents, the ^{198}Au stent, recently has been investigated.^{16,17} The β -particle-emitting gold stent was tested in a porcine restenosis model and resulted in increased neointima formation. It seems that the low average β -particle energy of ^{198}Au

leads to a high dose gradient, making it difficult to give a high enough dose to the adventitia without over-dosing the intima. Despite ^{198}Au not looking too promising for restenosis applications, we included it in this paper to allow for the comparison of different calculation techniques, based on our earlier publication.¹⁷

A more promising alternative is the ^{188}Re electroplated stent.^{18,19} The β -particle energy of this nuclide (endpoint energy 2.12 MeV) is higher than that of ^{32}P (endpoint energy 1.708 MeV) and its half-life is much shorter (17 h). This leads to a higher dose rate, which is considered radiobiologically superior. The procedure to activate the stent takes 15 minutes and can easily be performed just before the treatment of the patient (see the details in Sec. II). In this way it is possible to prepare a perfectly fitted stent with a prescribed activity, adapted to the specific lesion.

Accurate knowledge of the dose distribution around an activated stent is very important and has been simulated using dose point kernel calculations.^{20,21} Additionally taking self-absorption in a stent's strut material into account, these distributions have also been calculated recently using the EGS4 Monte Carlo program.¹⁷ In this paper, a calculation method which includes self-absorption and is based on the much faster dose point kernel calculations is presented. The new method was applied to ^{188}Re -stents and compared to both Monte Carlo simulations and radiochromic film measurements.

II. MATERIALS AND METHODS

A. Dose point kernel method (DPK)

The dose point kernel (DPK) method consists of two main parts. First, the dose distribution around a point source is obtained from EGS4-PRESTAN^{22,23} Monte Carlo calculations, taking into account different strut material thicknesses. Then, the obtained depth dose distributions are used as input to the integration routine of the studied radioactive stent to obtain dose distributions around the stent.

1. Monte Carlo calculations of isotropic point source

The isotropic dose distribution around a point source was calculated using the Monte Carlo code EGS4. The electrons' particle energy was sampled from the energy spectrum as calculated by Prestwich *et al.*,²⁴ using the endpoint energy values given by Shirley.²⁵ The dose was scored in regions between concentric spheres of increasing radii with the point source as midpoint. A base level depth dose distribution was obtained in a homogeneous water medium. In order to take absorption in the strut material into account, the point source was then surrounded by increasing thicknesses of stainless steel. The diameter of the "absorption sphere" was varied from 10 μm to 1 mm, the thickness that totally absorbs the electrons. The depth doses were calculated from the surface of the sphere to 8 mm from the point source. By comparing the attenuated depth dose distributions to the depth dose distribution in water, a three-dimensional matrix containing a

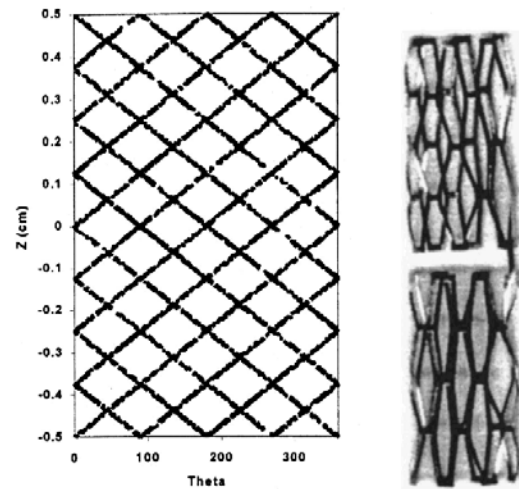


FIG. 1. The helix stent model (left) used for the dose point kernel calculations is based on the Palmaz-Schatz stent (right). The number of turns for the eight helicoids was chosen such that the metallic surface ratio was 16%.

self-absorption factor as a function of the distance to the point source and the distance traveled through stainless steel was created.

To allow for an independent comparison of our results with our previous full Monte Carlo (FMC) calculations,¹⁷ the point dose results were verified using MCNP,²⁶ another Monte Carlo code. In this way, it was possible to obtain kernel results independent of the Monte Carlo code used.

2. Integration over the stent geometry

The absorption factor matrix and the homogeneous depth dose distribution were used as input for the integration routine written in the programming language C. Two different stent types were modeled. The first, an approximation of the Palmaz-Schatz stent, was used in the FMC calculations¹⁷ and consisted of 8 helicoidal (i.e., circular helix intersections) struts (Fig. 1). The thickness of the struts was 100 μm . The second stent model was based on the ACS Multilink stent (Guidant, Temecula, CA; see Fig. 2). In this model, two approximations were used. Specifically, the struts were modeled as round instead of flat but with the same cross-sectional area, and the small bendings at the top of each sine were left out. For both models, the metallic surface ratio was 16%, thus closely modeling the manufacturer's specifications (Multilink: 15%, Palmaz-Schatz: 16%).

The integration routine works by selecting a position on the strut surface (source) and drawing a straight line through this point and a scoring point (detector). The source-detector distance was calculated, allowing for the determination of the dose in the detector point. This dose was corrected for self-absorption in the wires and the procedure repeated for every source-detector combination. Self-absorption occurs when an electron is created at the back-side of a strut and crosses the strut before entering the scoring region. It also

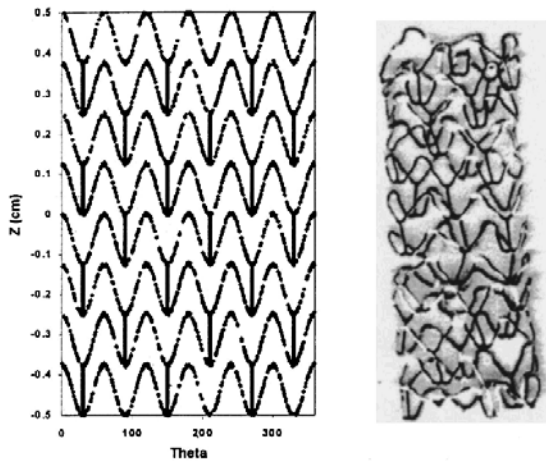


FIG. 2. The sine stent model (left) used for the dose point kernel calculations is based on the ACS Multilink stent, shown here after coating with radioactive ^{188}Re and a final gold layer (right). The model consists of eight sinusoids with straight interconnecting pieces. The number of sines is based on the real geometry, resulting in a metallic surface ratio of 16%.

occurs when an electron created on one strut crosses another wire before depositing energy in the surrounding medium.

To correct for self-absorption in the strut material, it is necessary to determine the distance traveled by the electrons through the stainless steel wires. One option is to calculate the intersection points of the source–detector line with the wires, from which the distance through the wires can be determined. As this problem is difficult to solve analytically, an alternative “gridding” method was chosen. Specifically, the geometry was divided into concentric cylindrical voxels (regions between two cylinders and two planes). The material of the voxels was determined in a separate C-program, which needs to be executed only once for a specific stent geometry. The source–detector line was divided into small $10\ \mu\text{m}$ -steps and the voxel containing the end point of each step determined. If the voxel material was stainless steel, the distance traveled through steel was increased with the step length. By choosing the step and voxel dimensions small enough, the “gridding” method closely approximates the analytical method. The effect of different voxel dimensions on the electron’s distance traveled was investigated.

Depth dose distributions depend largely on the position (z, θ) along the stent. At short distances (tenths of millimeters) from the stent surface, the dose will be much higher when calculated close to a strut. For the comparison of the depth doses obtained with the two stent models, depth doses for different (z, θ) combinations were calculated. The “maximal” depth dose corresponds to a (z, θ) where two struts intersect, and the “minimal” depth dose corresponds to a (z, θ) in a region between the wires. These depth doses are of particular interest for treatment planning calculations, because it is important to give the media and adventitia the prescribed dose without exceeding toxic radiation doses to the intima.

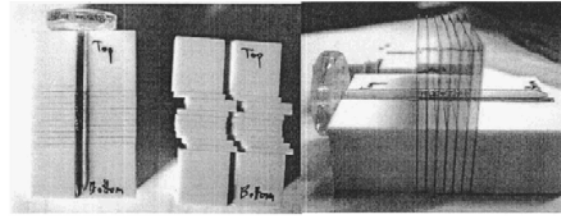


FIG. 3. Experimental setup for the radiochromic film dosimetry of the ^{188}Re -stent. Seven pieces of gafchromic film were placed 2 mm from each other perpendicular to the stent inside a “Plastic Water™” phantom. The pictures show the open phantom with the rod holding the stent (left), and the stent inserted through the gafchromic film pieces (right).

B. Comparison of DPK method with full Monte Carlo (FMC) simulations

The voxels used in the FMC calculations are rather large due to limitations in the number of regions that can be defined in the EGS4 program. This leads to an over-estimation of the self-absorption effect. The geometry used in the FMC calculations consisted of 1.1×10^6 voxels with a voxel size of $50\ \mu\text{m} \times 50\ \mu\text{m} \times 5^\circ$. The program would not run at a higher resolution due to memory limitations (Pentium II, 450 MHz), although some arrays in EGS4 were expressed as a function of the media numbers instead of the region numbers (IRAYLR, ECUT, PCUT). The DPK calculations, however, allowed us to use a $10\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$ resolution, and higher resolutions are possible.

To compare the DPK results with the FMC dose distributions, the voxel dimensions were chosen equally at $50\ \mu\text{m} \times 50\ \mu\text{m}$ for the helix model of the ^{198}Au and the ^{32}P stents, where FMC calculations were available.¹⁷ The effect on self-absorption was then determined using the higher resolution of $25\ \mu\text{m} \times 25\ \mu\text{m}$.

C. ^{188}Re stents

Dose distributions around stainless steel ACS Multilink stents coated with ^{188}Re , were obtained from radiochromic film measurements and compared to DPK calculations.

1. Preparation of radioactive ^{188}Re -stents

The Multilink stents used for radiochromic film dosimetry were coated with ^{188}Re using an electrodeposition process.¹⁸ In this process, the ^{188}Re is co-deposited with cobalt at $87.5\ \text{A}/\text{m}^2$ in a 1 M boric acid buffer pH 4 of 0.44 M CoCl_2 for 2 minutes. The resulting $\sim 1\ \mu\text{m}$ thick layer is then coated with $3\ \mu\text{m}$ of gold, using a 0.25 M phosphate buffer pH 7 of 0.07 M $\text{KAu}(\text{CN})_2$ for 5 minutes at a current density of $102\ \text{A}/\text{m}^2$. The gold layer is necessary to prevent the Co–Re-layer from cracking, seal the radioactive layer, and render the stent biocompatible.

2. Radiochromic film measurements

Gafchromic film is a thin, almost colorless polyester sheet embedding a chromophore that turns dark blue under the influence of radiation.²⁷ Gafchromic film type MD-55 (often called MD-55-2; Nuclear Associates, Carle Place, NY) was

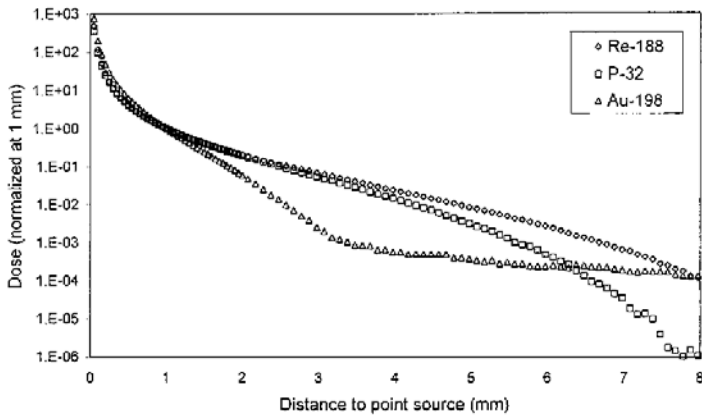


FIG. 4. EGS4 Monte Carlo depth dose distributions around a point source in the homogeneous medium water, with the particle energy sampled from the energy spectrum of the three isotopes.

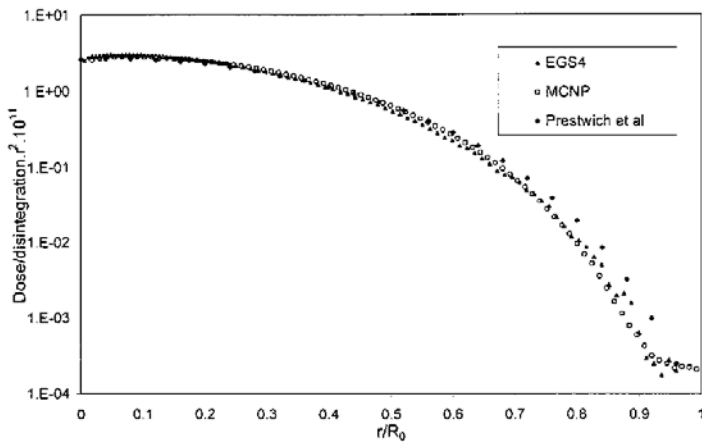


FIG. 5. A comparison of point dose distributions obtained with MCNP and EGS4 Monte Carlo calculations for a ³²P stent. Also shown are the results obtained by Prestwich *et al.*¹²

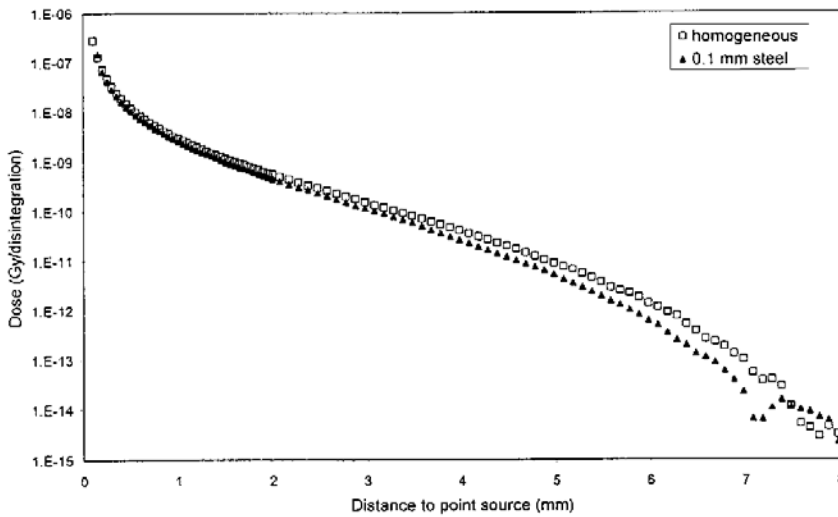


FIG. 6. A comparison of the dose distribution around a ³²P point source surrounded by a 100 μ m stainless steel sphere with the point source surrounded by water (= homogeneous case).

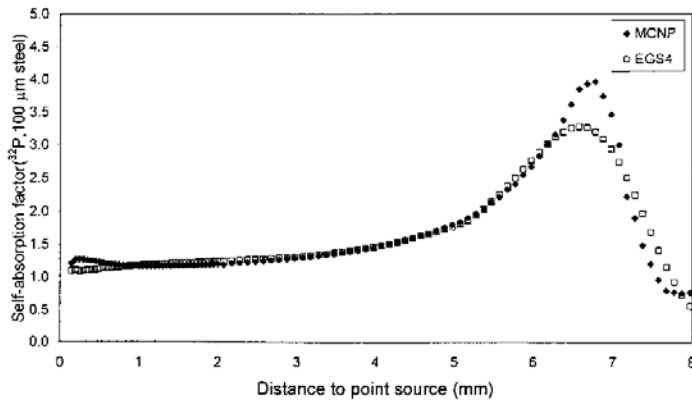


FIG. 7. Dependence of the absorption factor of a 100 μm stainless steel sphere on the distance to the ^{32}P source it surrounds. The peak at 7 mm is a consequence of the fact that the electrons that traveled through the stainless steel sphere were out of range.

calibrated with 6-MV photon doses ranging from 0 to 200 Gy within 1 day of the start of experimental measurements and kept in the dark at room temperature until scanning. Calibration and experimental measurements were always done with gafchromic film from an identical batch. After at least 24 hours from the end of irradiation, all gafchromic film samples including the $1 \times 1 \text{ cm}^2$ calibration pieces were scanned together into a single file at 600 dpi using a HP 636 scanner with a transparency unit. The calibration points were generally determined from a $6 \times 6 \text{ mm}^2$ square chosen optically for good homogeneity and a scratch-free surface. In these particular experiments, the 10 Gy calibration square was analyzed for homogeneity. The square's pixels exhibited a standard deviation of $\pm 3.9\%$.

To obtain depth dose distributions, a 15 mm long ^{188}Re -stent deflated to 3.5 mm outer diameter was positioned over a polystyrene rod and placed in a specially made phantom (see Fig. 3) made from "Plastic WaterTM" (CIRS Inc., Norfolk, VA). The stent was placed perpendicularly through 7 pieces of $5 \times 5 \text{ cm}^2$ gafchromic film with a 3.6 mm diameter hole drilled through the middle. Between each piece of film was a 2.0 mm thick piece of "Plastic Water."TM At the time of stent placement, the activity of the stent was 6.13 MBq (165.8 μCi), and the gafchromic film was irradiated for exactly 3 half-lives (51 hours), depositing 87.5% of the dose that would have been deposited had complete decay oc-

curred. The calibration of the ionization chamber (Radcal calibrator Model 4050, Radcal Corporation, Monrovia, CA) was performed by measuring the activity of a 1.0 ml perrhenate solution with a NIST-calibrated germanium-detector (Reactor facility of Ohio State University, Columbus, Ohio) and adjusting the dose calibrator accordingly.

Dose fall-offs were then determined from the resulting 2-dimensional dose distributions by extracting a vertical 5 pixel ($= 212 \mu\text{m}$) thick slice through the center of the drill hole, while the radiochromic film was positioned such that the symmetrical protuberances stemming from the phantom (where the two halves connected; see Figs. 3 and 16) were horizontal.

3. Calculations

EGS4 calculations of depth dose distributions around a ^{188}Re point source were performed and the effect of self-absorption was taken into account as described in the previous section. The obtained input matrix was used for the DPK integration of the sine model (see Fig. 2). Lateral profiles as well as different depth dose distributions were calculated, simulating the specific geometries used for the radiochromic film measurements.

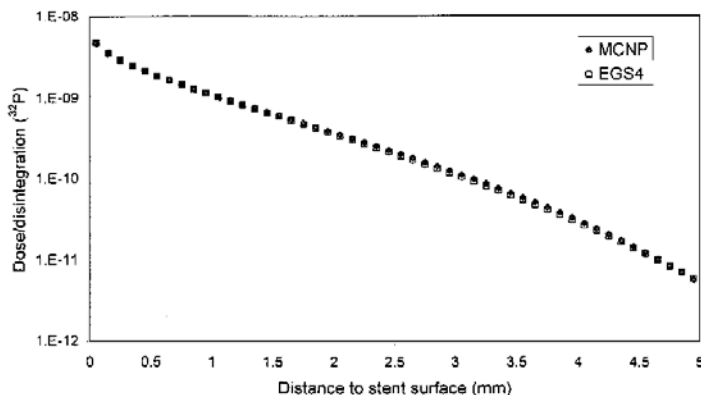


FIG. 8. Dose distributions around a ^{32}P stent obtained with the dose point kernel method. The point dose distributions used for the integration and the absorption correction file were obtained with EGS4 and MCNP. The choice of the Monte Carlo code did not influence the results.

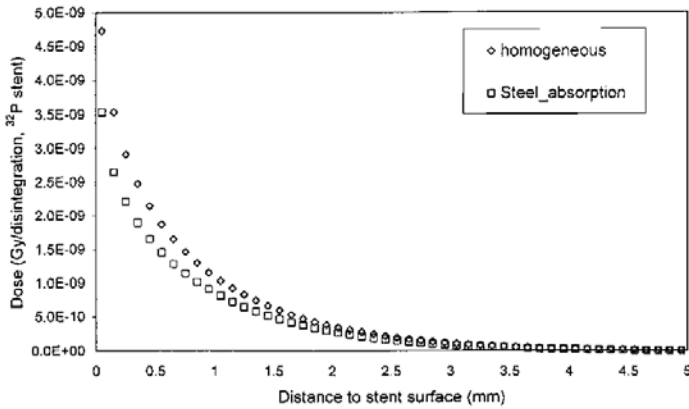


FIG. 9. The effect of radiation dose absorption in the strut material of a ³²P-stent. The linear scale emphasizes the differences. These results were obtained with the geometry modeled with a relatively large voxel size of 50 μm (see text).

D. DPK method based on scaling properties of electrons

The possibility of using the scaling properties of electrons in different materials to obtain the self-absorption correction in the stent material was also investigated. This method was used by Janicki *et al.*²⁸ to determine the dosimetric effects of calcium plaque in the vessel wall. Even more recently, Fox and Henson used this method to obtain the dose absorption in the steel wires of ¹⁸⁸Re and ³²P stents,²⁹ although both the

ICRU 56 report and Janicki described the scaling method to be valid only for materials with $Z < 18$.^{28,30} In order to scale the depth dose around a point source surrounded by 100 μm of steel in homogeneous water, the following equation was used:

$$D^m(x) = \eta(x) \left(\frac{\langle \eta \rho \rangle_m}{\rho_w} \right)^2 D^w \left(\frac{\langle \eta \rho \rangle_m}{\rho_w} x \right).$$

This generalization of the expression given in the ICRU 56

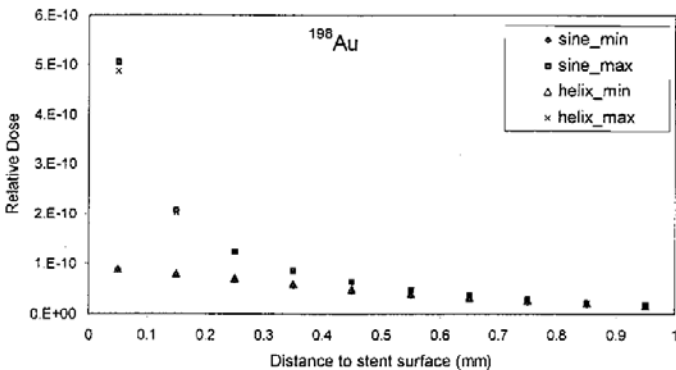
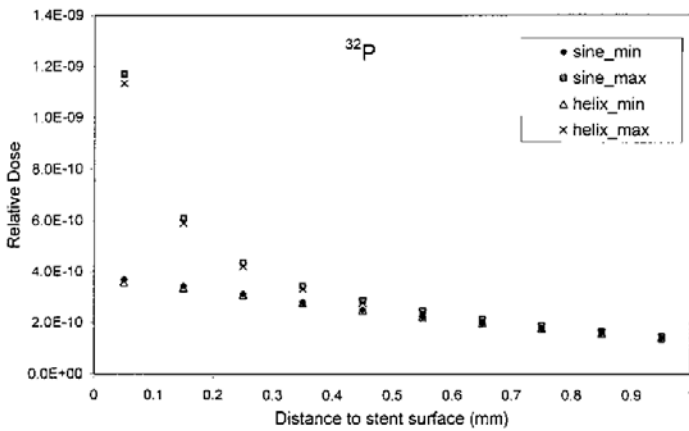


FIG. 10. Minimal and maximal depth dose distributions for the helix and the sine models of ³²P or ¹⁹⁸Au coated stents.

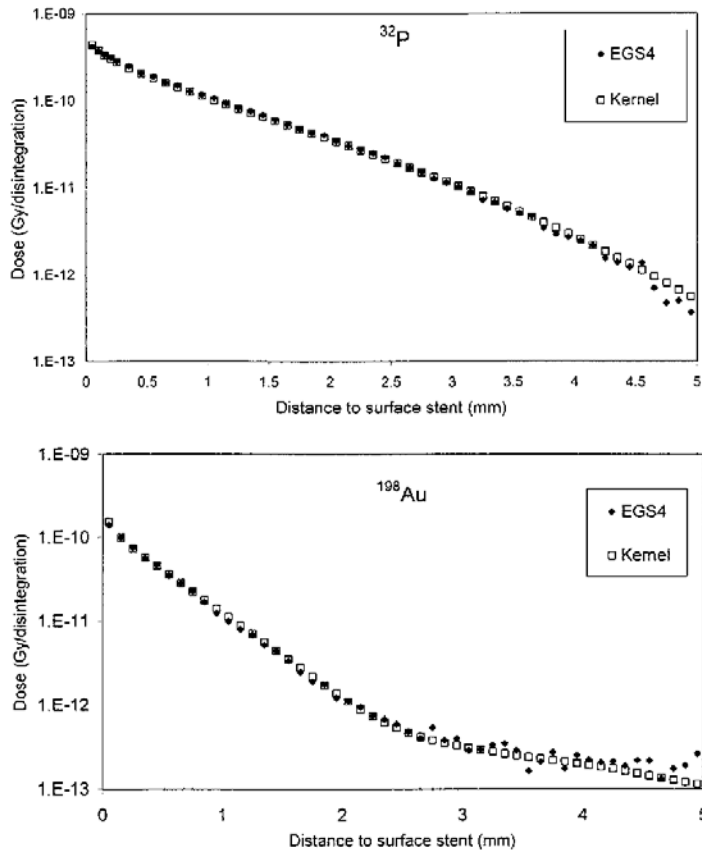


FIG. 11. A comparison of dose point kernel (DPK) results with full Monte Carlo (FMC) calculations for the ^{32}P and the ^{198}Au stent, using identical voxel dimensions of $50 \times 50 \mu\text{m}^2$.

report³⁰ for different layers of different materials between source and detector has been introduced by Janicki *et al.*²⁸ The scaling factor η is given by

$$\eta(x) = (0.777 + 0.03756Z_{\text{eff}} - 0.00066Z_{\text{eff}}^2) \times \frac{\rho_w S^m}{\rho_m S^w},$$

with $Z_{\text{eff}} = \sum w_i Z_i^2 / \sum w_i Z_i / A_i$.

When applying these expressions to our case, we obtain

$$D^w(x + 0.01 \times (\rho_{\text{steel}} \eta_{\text{steel}} - 1)) = D^m(x) \times \left(\frac{x}{x + 0.01 \times (\rho_{\text{steel}} \eta_{\text{steel}} - 1)} \right)^2.$$

To determine the scaling factor we integrated the mass stopping power ratio of steel to water over the electron spectrum of the specific isotopes used in this investigation.

III. RESULTS

A. Dose point kernel (DPK) calculations

1. Point source simulations

The point source EGS4 Monte Carlo calculations performed for three different nuclides in a homogeneous water-equivalent medium are shown in Fig. 4. The depth dose is much steeper for ^{198}Au than for the other nuclides, due to its

low electron energy. Above 3 mm, the photons emitted by the ^{198}Au stent are the only remaining contributors to dose, because at that point the maximum electron range is exceeded. The depth doses for ^{32}P and ^{188}Re coincide more or less for distances shorter than 2 mm, but the range of the ^{188}Re electrons is considerably larger, presenting a dosimetric advantage compared to the already extensively studied ^{32}P stent. Although the range of the ^{188}Re electrons exceeds 8 mm, we stopped calculations at that distance. The dose of less than 0.01% at this distance compared to a distance of 1 mm has no influence on the dose distribution at clinically relevant distances. Additional effects from the γ -component of the ^{188}Re stent (155 keV with 15% abundance) are also small and much less than in the case of a ^{192}Ir brachytherapy source because of ^{188}Re 's lower energy. Our calculations, as well as the gafchromic film measurements, include this component to the deposited dose.

To verify the EGS4 results, MCNP calculations were performed as well. The obtained results (Fig. 5) agree within 4%, at distances up to 6 mm. The x -axis was scaled with the *csda*-range of the phosphorus electrons as given by Prestwich *et al.*²⁴ (0.831 cm). The y -axis contains dose multiplied with r^2 and a normalization factor to better visualize the differences between the different codes. For comparison reasons, Fig. 5 also shows the results by Prestwich *et al.*²⁴

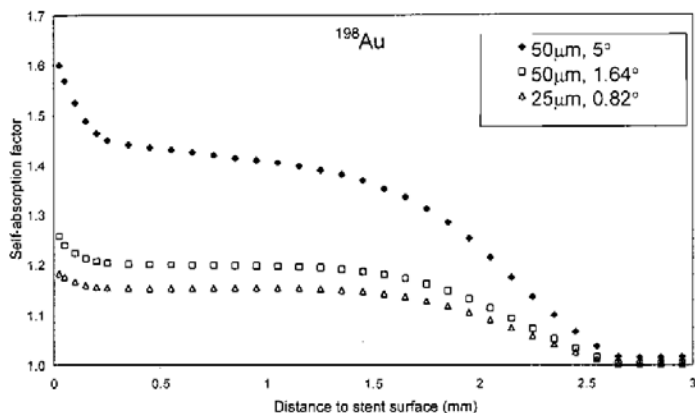


FIG. 12. Influence of the voxel dimensions on the absorption correction factors. Too large voxels, as used in the full Monte Carlo calculations, gave rise to serious and incorrect overestimation of the absorption effect.

All of these calculations are Monte Carlo based, and differences therefore might be due to the evolving Monte Carlo code. The MCNP method not only requires less time for calculation, but also yields results with better statistics, even at large distances. The deviations at larger distances are a consequence of the different modeling of low-energy electrons in the different Monte Carlo codes.

The effect of a central stainless steel sphere with a radius of 100 µm on the dose distribution is shown in Fig. 6. The dose at a distance of 1 mm from the point source is 10% lower when compared to the homogeneous (water) case. The self-absorption factor, which is defined as the ratio between the dose in a homogeneous phantom to the dose at the same distance in the presence of a steel sphere, increases with increasing distance and theoretically reaches infinity because of the smaller electron range in steel. The variation of the absorption factor with distance for the same stainless steel sphere of a 100 µm radius is given in Fig. 7. At 7 mm distance, the dose of the electrons that traveled through steel was almost zero, which is represented as the peak in the curve. At larger distances the dose of the “homogeneous” electrons reaches zero as well. The results in Fig. 7 obtained with MCNP are in agreement with the EGS4 results. The ab-

sorption coefficients as well as the point source dose distributions are thus shown to be independent of the Monte Carlo code used.

The statistical uncertainty of the EGS4 results (obtained by dividing the calculation into ten batches and evaluating the standard deviation) is within 0.5% at distances $< R_0/2$. Up to $2R_0/3$ the standard deviation is $< 1\%$, increasing rapidly at larger distances up to about 10% at the end of the range. Unrealistically long calculation times are needed to obtain better statistics at these distances. The absorption correction factors are thus within 1% at short distances from the steel spheres and within 2% up to $0.7 R_0$. The absorption curves as a function of radial distance where fitted with 6th order polynomials and used in the input tables.

2. Integration over stent geometry

The depth doses for a point source were integrated over the stent volumes. These depth doses, as well as the correction factors for stent strut absorption, were obtained both with EGS4 and MCNP. Figure 8 shows the resulting integration over the ^{32}P -activated stent from Fig. 1. The depth dose was averaged over all θ values for a transversal plane containing

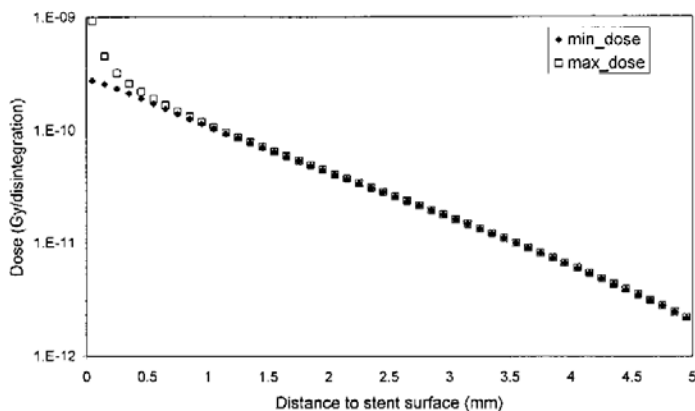


FIG. 13. Depth dose distributions for the ^{188}Re stent.

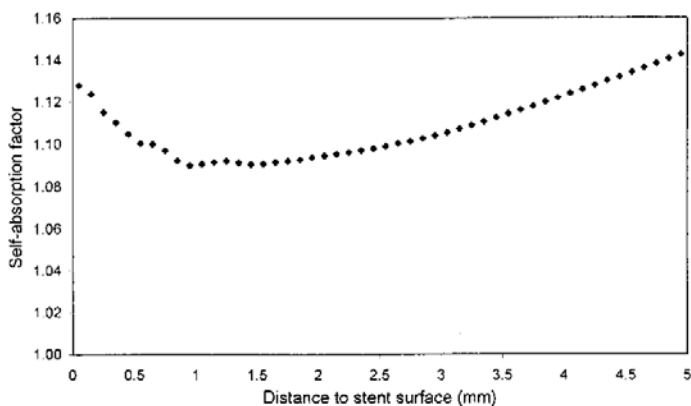


FIG. 14. Effect of the ^{188}Re absorption in the strut material as a function of distance to the stent surface. The average effect equals 12%.

strut intersections (helix model). The obtained results are independent of the Monte Carlo code used, thus providing an independent verification of the FMC results.

The effect of radiation dose absorption in the wires of a ^{32}P -stent is demonstrated in Fig. 9. The resolution from the

FMC calculations ($50 \times 50 \mu\text{m}^2$, 5°) was used. The linear y-axis emphasizes the differences in the clinically relevant range up to 2 mm more clearly.

In different stent models with equal metallic surface ratios, the depth dose profiles averaged over all (z, θ) values

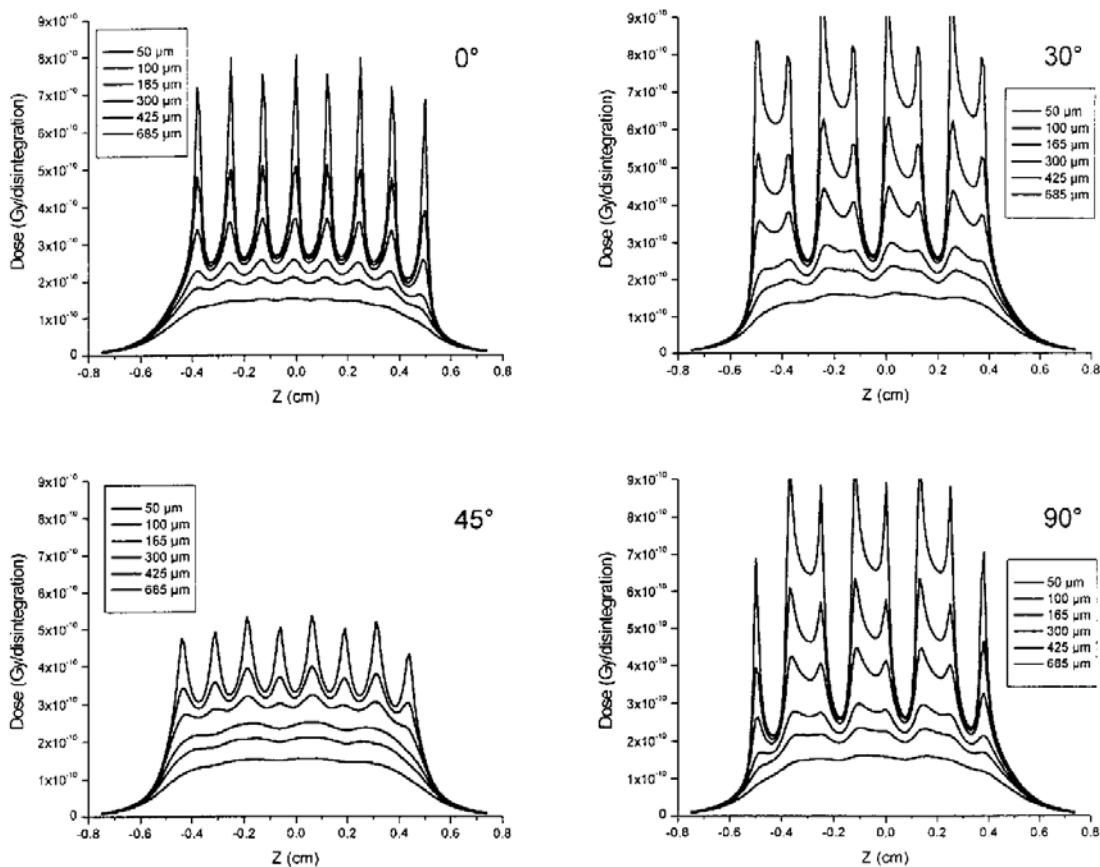


FIG. 15. Dose profiles for a ^{188}Re -stent (sine model) at several angles and distances from the stent surface.

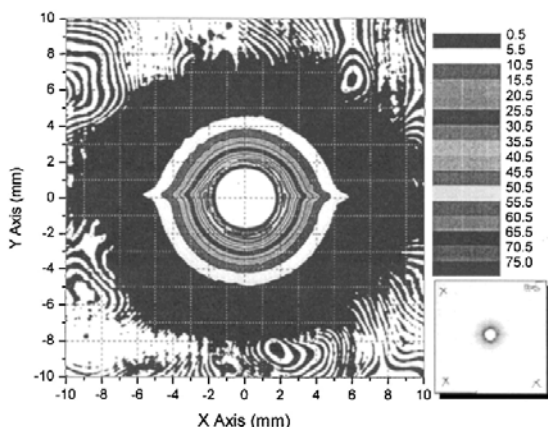


FIG. 16. Two-dimensional dose distribution around a radioactive ¹⁸⁸Re-Multilink stent measured perpendicularly through the center of the stent. The perturbations in the horizontal midaxis are caused by the phantom halves joining at that point. The dose deposited until complete decay is expressed in (Gy) and color-coded as shown to the right of the plot. The actual gafchromic film scan is also shown to the right.

will coincide. The minimal and maximal depth dose profiles (as defined above) for the helix and sine models, however, can be different and were compared in Fig. 10. The depth dose results for these extremes were also independent of the chosen Monte Carlo method.

B. Comparison of DPK method with FMC calculations

When the DPK calculations were performed with the same voxel dimensions as were used for the FMC method ($50 \times 50 \mu\text{m}^2$, 5°), good agreement was obtained for ¹⁹⁸Au and ³²P (Fig. 11). Only the ¹⁹⁸Au and the ³²P helicoidal stent results are presented, since FMC simulations were performed only for these nuclides. FMC results were corrected for

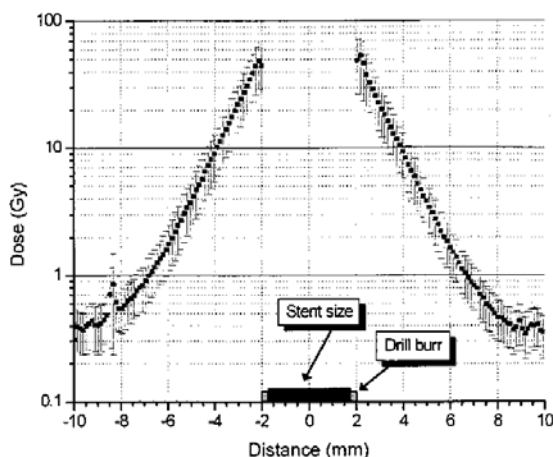


FIG. 17. Dose fall-off through the center of the radioactive ¹⁸⁸Re-Multilink stent. The central three dose distributions were averaged for this dose distribution.

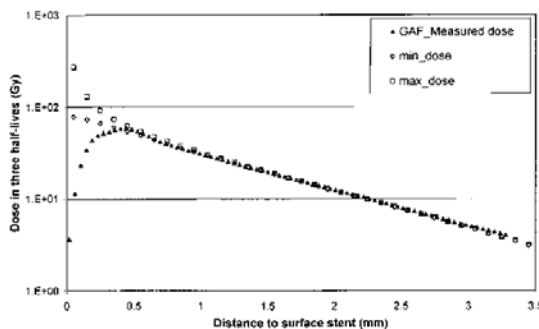


FIG. 18. A comparison of absolute dose point kernel results and gafchromic film measurements for the ¹⁸⁸Re stent. The dose was deposited in three half-lives (51.0 h).

volume-averaging (8% at the stent surface). It is obvious that the fluctuations are smaller for the DPK method, although the calculation time is 50 times faster.

The large voxel dimensions used in the FMC method lead to an overestimation of the absorption in the stainless steel stents, because the chosen outer boundaries are always too large. The higher the resolution, the better the agreement of the modeled struts to the real geometry of the wires. This effect was investigated by increasing the resolution used for the kernel calculations. The results for the ¹⁹⁸Au stent are shown in Fig. 12. Taking smaller θ angles has a large influence on the absorption correction. When the voxel dimensions become smaller than $25 \times 25 \mu\text{m}^2$ and 0.82° , the results remain unchanged. This can be explained by the fact that this resolution perfectly describes the stent, since all wire dimensions are multiples of $25 \mu\text{m}$. Using this higher resolution, the absorption factor in the region between 0.3 and 1.5 mm from the ¹⁹⁸Au-stent surface becomes a constant 1.15 instead of 1.40 at the FMC resolution. The effect for ³²P is comparable, reaching a constant absorption factor of 1.10 instead of 1.25.

C. ¹⁸⁸Re stents: Comparison of the DPK method with radiochromic film measurements

1. DPK calculations

The depth dose distributions of a 1 cm long ACS Multi-link stent (sine model) electroplated with ¹⁸⁸Re, are shown in Fig. 13. These minimal and maximal dose distributions were calculated using the DPK method. No diameter corrections were necessary for the comparison with the electro-coated ¹⁸⁸Re-stent, since both the real and simulated stents had the same 3.5 mm diameter. The absorption factors for ¹⁸⁸Re shown in Fig. 14 as a function of depth are comparable to those of ³²P. An average correction factor of 1.12 was obtained.

Lateral profiles for different θ -values are shown in Fig. 15. The maximal peak to valley ratio equals 3 at $50 \mu\text{m}$ from the stent surface. At a distance of more than $400 \mu\text{m}$ the lateral dose profiles become more or less flat.

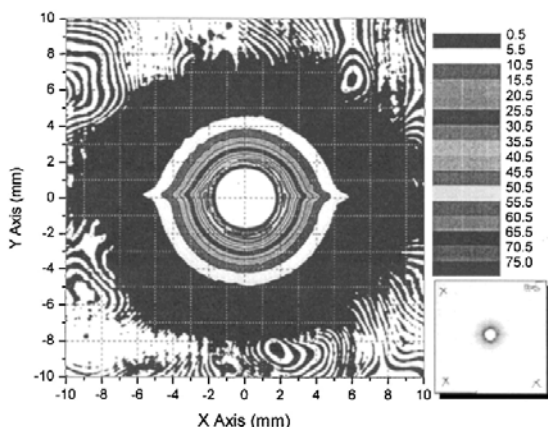


FIG. 16. Two-dimensional dose distribution around a radioactive ¹⁸⁸Re-Multilink stent measured perpendicularly through the center of the stent. The perturbations in the horizontal midaxis are caused by the phantom halves joining at that point. The dose deposited until complete decay is expressed in (Gy) and color-coded as shown to the right of the plot. The actual gafchromic film scan is also shown to the right.

will coincide. The minimal and maximal depth dose profiles (as defined above) for the helix and sine models, however, can be different and were compared in Fig. 10. The depth dose results for these extremes were also independent of the chosen Monte Carlo method.

B. Comparison of DPK method with FMC calculations

When the DPK calculations were performed with the same voxel dimensions as were used for the FMC method (50×50 μm², 5°), good agreement was obtained for ¹⁹⁸Au and ³²P (Fig. 11). Only the ¹⁹⁸Au and the ³²P helicoidal stent results are presented, since FMC simulations were performed only for these nuclides. FMC results were corrected for

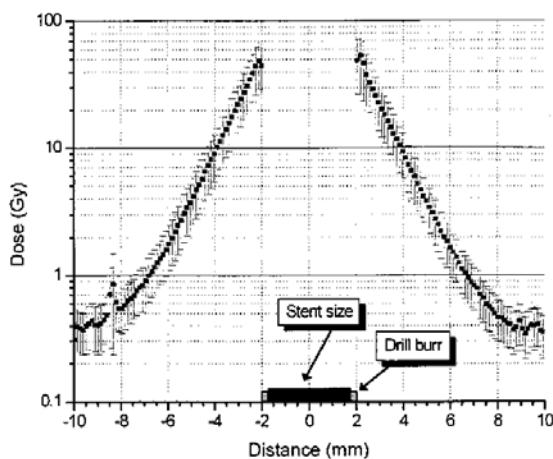


FIG. 17. Dose fall-off through the center of the radioactive ¹⁸⁸Re-Multilink stent. The central three dose distributions were averaged for this dose distribution.

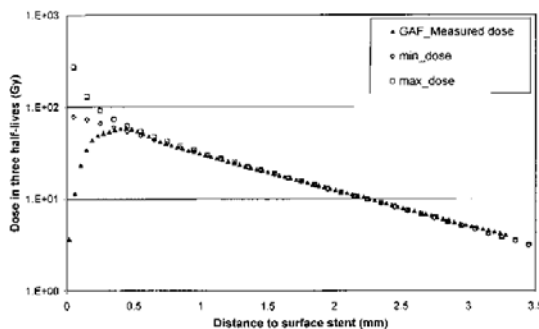


FIG. 18. A comparison of absolute dose point kernel results and gafchromic film measurements for the ¹⁸⁸Re stent. The dose was deposited in three half-lives (51.0 h).

volume-averaging (8% at the stent surface). It is obvious that the fluctuations are smaller for the DPK method, although the calculation time is 50 times faster.

The large voxel dimensions used in the FMC method lead to an overestimation of the absorption in the stainless steel stents, because the chosen outer boundaries are always too large. The higher the resolution, the better the agreement of the modeled struts to the real geometry of the wires. This effect was investigated by increasing the resolution used for the kernel calculations. The results for the ¹⁹⁸Au stent are shown in Fig. 12. Taking smaller θ angles has a large influence on the absorption correction. When the voxel dimensions become smaller than 25×25 μm² and 0.82°, the results remain unchanged. This can be explained by the fact that this resolution perfectly describes the stent, since all wire dimensions are multiples of 25 μm. Using this higher resolution, the absorption factor in the region between 0.3 and 1.5 mm from the ¹⁹⁸Au-stent surface becomes a constant 1.15 instead of 1.40 at the FMC resolution. The effect for ³²P is comparable, reaching a constant absorption factor of 1.10 instead of 1.25.

C. ¹⁸⁸Re stents: Comparison of the DPK method with radiochromic film measurements

1. DPK calculations

The depth dose distributions of a 1 cm long ACS Multilink stent (sine model) electroplated with ¹⁸⁸Re, are shown in Fig. 13. These minimal and maximal dose distributions were calculated using the DPK method. No diameter corrections were necessary for the comparison with the electro-coated ¹⁸⁸Re-stent, since both the real and simulated stents had the same 3.5 mm diameter. The absorption factors for ¹⁸⁸Re shown in Fig. 14 as a function of depth are comparable to those of ³²P. An average correction factor of 1.12 was obtained.

Lateral profiles for different θ-values are shown in Fig. 15. The maximal peak to valley ratio equals 3 at 50 μm from the stent surface. At a distance of more than 400 μm the lateral dose profiles become more or less flat.

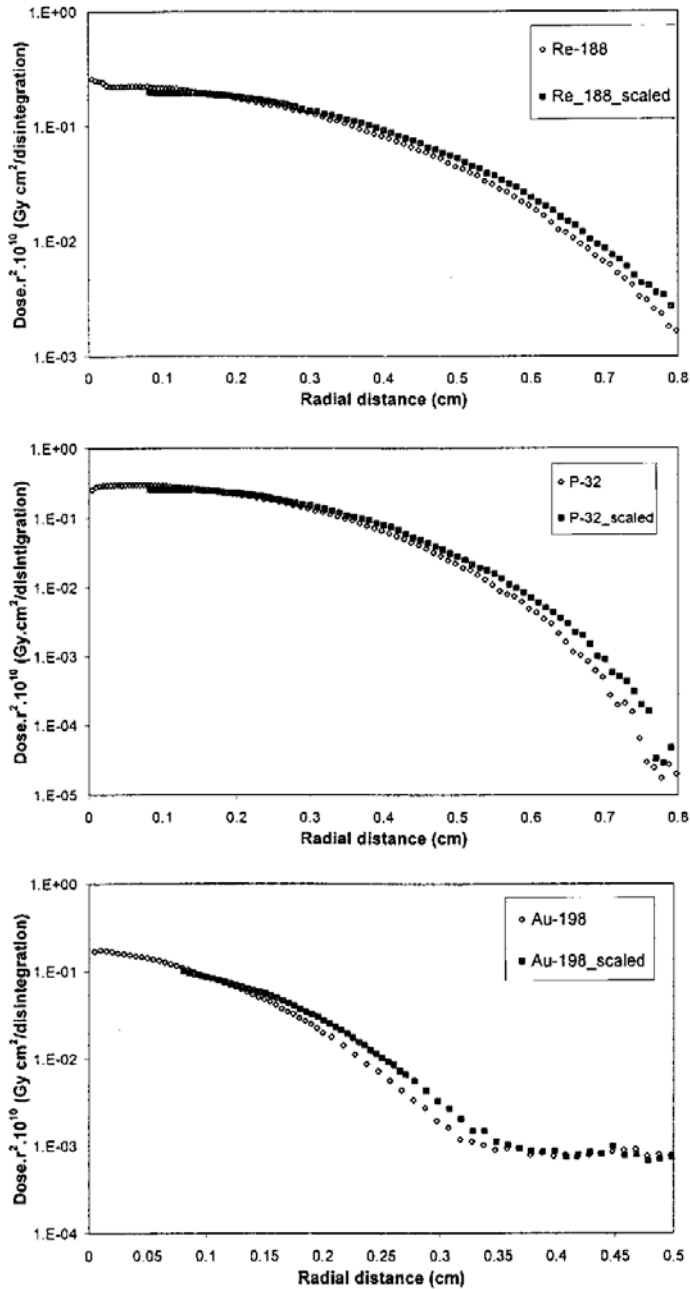


FIG. 19. Evaluation of the scaling method for dose point calculations and a comparison to our calculations. With a scaling factor of 0.935 as calculated from the expression given in the text, the scaling method overestimates the effect of the stainless steel sphere.

2. Radiochromic film measurements

A plot of the dose distribution around the central area of the ¹⁸⁸Re stent is shown in Fig. 16. Using gafchromic film with a hole does not allow for the determination of the dose distribution closer than 0.2 mm from the film's edge because of artifacts from mechanical damage and heat effects produced during the drilling of the hole. The homogeneous dose distribution around the stent, however, allowed for the ex-

traction of the dose fall-off from all sections in a vertical direction. As expected, the middle 3 slices showed the most homogeneous dose distribution and were averaged and graphed in Fig. 17.

Between 0.4 and 3.5 mm from the stent surface, the DPK calculations agree within 5% with the radiochromic film measurements (see Fig. 18). The dosimetry at these distances is optimal since no edge effects occur and since the deposited

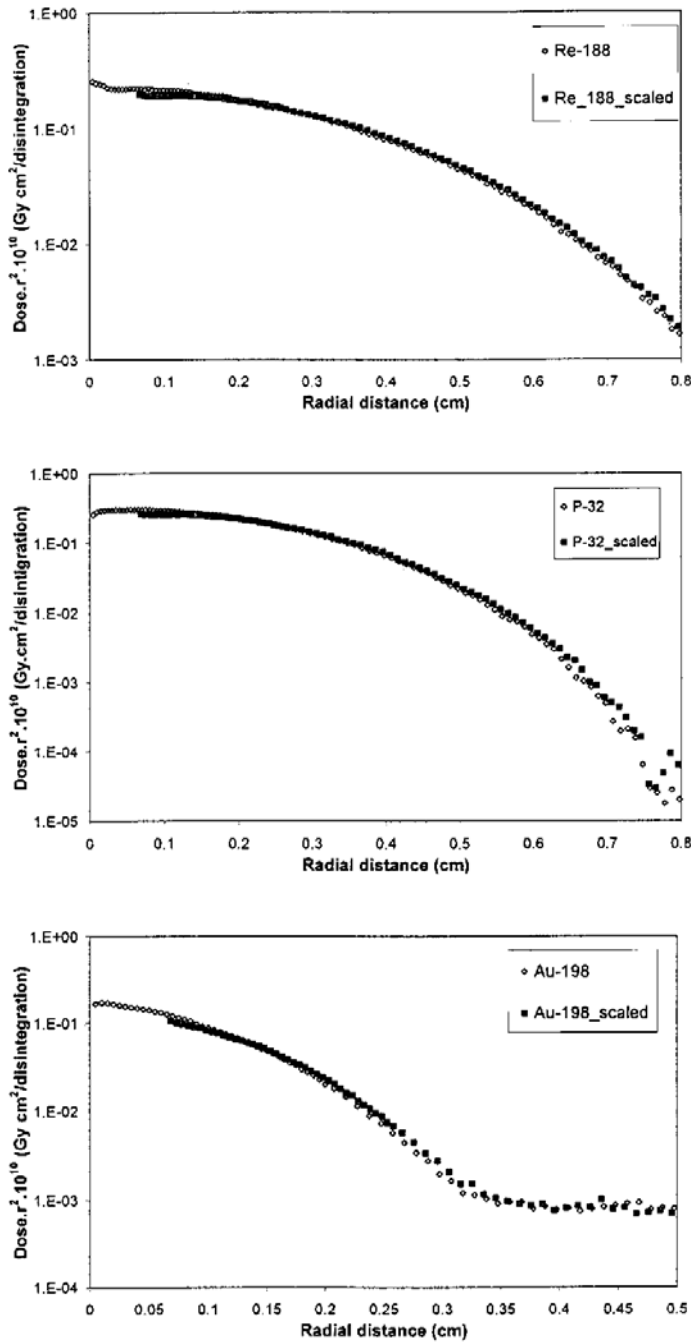


FIG. 20. An evaluation of the scaling method for dose point calculations. The scaling factor was varied until the agreement was optimal at a value of 0.75 for a thickness of 100 μm of steel.

doses are still high enough (above 2 Gy) to be statistically reliable.

D. Results based on scaling theory

The scaling factors for ^{188}Re , ^{32}P , and ^{198}Au were obtained by integrating the stopping power ratio of steel to water over the electron spectra of the isotopes, and were

0.935, 0.932 and 0.909, respectively, using a Z_{eff} of 26.53 and a steel density of 8.06 g/cm^3 (values for stainless steel 316S are incorporated in EGS4). The scaling factors deviate substantially from 1.011, the value used by Fox and Henson.²⁹ Using our scaling factors and calculating the depth dose behind 100 μm of steel to homogeneous water, we obtain the dose distributions shown in Fig. 19. The deviations

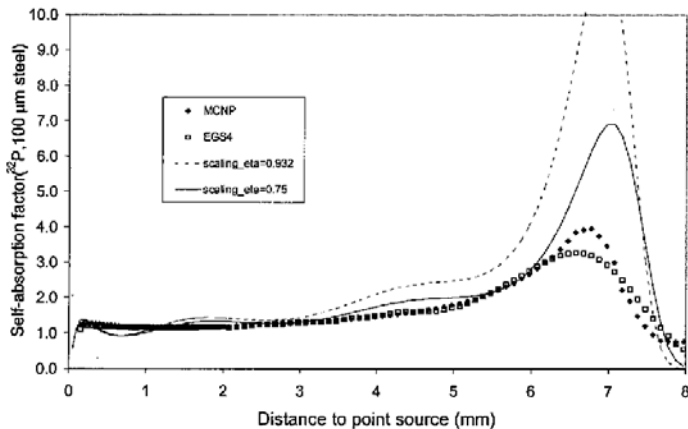


FIG. 21. Self-absorption is largely overestimated by the scaling technique for dose point calculations.

from our kernel results in homogeneous water are rather large, especially at large distances. We investigated then the question if a scaling factor exists that produces congruent curves. A value of 0.75 resulted in acceptable agreement (see Fig. 20). Introducing larger spheres of steel, however, worsened the results for ^{188}Re and ^{32}P , and the deviations for ^{198}Au became very large. Figure 21 clarifies the obtained results and shows again that the self-absorption is largely overestimated by the scaling technique. Simply changing the scaling factors thus will not lead to accurate results.

To assess the effect of these discrepancies the scaling method was applied to the stent calculations. The distance traveled through steel was scaled, and the dose to water was obtained at this distance and normalized for r^2 dependence. The ratio of the obtained depth dose with the dose obtained using the DPK method based on Monte Carlo calculations is shown in Fig. 22 for the ^{188}Re stent. Deviations of 8% (up to 11% for ^{32}P and even more for ^{198}Au) are obtained at 5 mm distance. Even changing the scaling factor to 0.75 leads to differences. From these results we conclude that the scaling method cannot be applied to high z -materials such as steel. It should be noted that a scaling factor of 1.011 as used by Fox and Henson²⁹ leads to even higher deviations.

IV. DISCUSSION

The DPK calculations offer advantages over the FMC method, the method that originally took into account the self-absorption in the strut material.¹⁷ First, it allows for the integration to be performed in a much shorter time. Specifically, after the point source calculations have been completed using the same resolution as for the FMC method, the actual integration can be done within 15 minutes instead of 5 days, using a 500 MHz Pentium III PC.

A second advantage is that a finer resolution can be set while keeping an acceptable integration time, something that was not possible with the FMC method due to memory limitations. Choosing an appropriate resolution is very important and influences the end result. For example, with the Multi-link and Palmaz-Schatz stents (Figs. 1 and 2), a resolution of $25\ \mu\text{m}$ is optimal since their struts of $100\ \mu\text{m}$ diameter can be modeled precisely with the voxel dimension of $25\ \mu\text{m}$ ($=\Delta z = \Delta r = r\Delta\theta$). At this or smaller voxel dimensions, the self-absorption factors remain unchanged because the dimensions of the elliptical intersection of a strut with a plane perpendicular to the z -axis are multiples of $25\ \mu\text{m}$ ($100 \times 175\ \mu\text{m}$) and the $r-\theta$ planes can thus be modeled exactly.

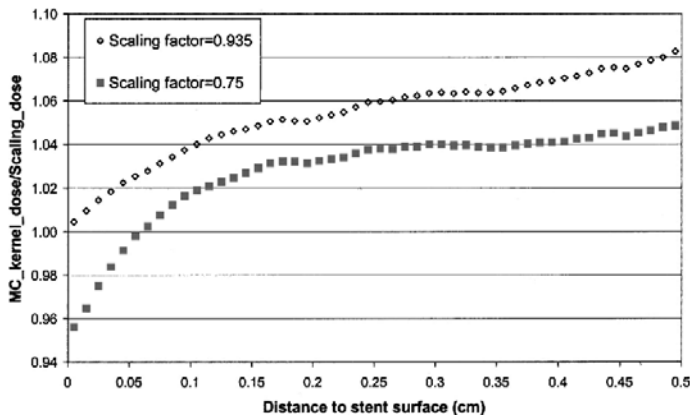


FIG. 22. An evaluation of the scaling method for the ^{188}Re stent for two different scaling factors. The method based on the Monte Carlo kernels has been denoted as the MC_kernel_dose, while the scaling method has been abbreviated by the scaling_dose.

The circumference of the struts was modeled very well due to the shape of the cylindrical voxels. The only deviation from the real strut geometry is due to the finite Δz intervals and has a negligible influence on the dose distributions and the self-absorption corrections. The large voxel dimensions used in the FMC method led to an over-estimation of the self-absorption effect. The correction remained over 10% for all nuclides investigated in this work, which is higher than the experimental uncertainties when radiochromic film measurements are performed.

The scaling method cannot be applied to obtain the self-absorption in the struts, because it leads to a 10% overestimation of the absorption effect at 5 mm distance for the investigated radionuclides ^{188}Re , ^{32}P , and ^{198}Au . On the other hand, the simulations at clinically relevant distances are in better agreement than the uncertainty of the radiochromic film measurements, and these measurements thus cannot be used to decide which method is superior. From a fundamental point of view, however, it seems fair to say that the method presented in this paper is more accurate than the scaling method because it is not based on a theory that is only valid for $Z < 18$ and it uses the most up-to-date Monte Carlo results.

The excellent agreement between the absolute doses obtained with the Monte Carlo kernel method and the radiochromic film measurements has to be put into perspective. It is not straightforward to link the measured stent activity to the actual number of electrons emitted by the stent. The well chamber used to measure the stent activity was calibrated with a NIST-traceable liquid ^{188}Re perrhenate solution. In order to perform absolute calculations, it is important to take self-absorption in the stent material into account and obtain the contained, not apparent activity. Averaging the steel correction for the minimal and maximal depth dose (see Sec. II A) at a short distance to the stent surface in order to remove the influence of the phantom material we obtained a correction factor of 1.11 and lowered the calculated dose by this factor. For ^{188}Re with its photon contribution (155 keV), the conversion from apparent to contained activity is even more difficult, because the contribution of the photons to the signal measured in the well chamber is not well known.

Using an appropriately high resolution, the DPK integration routine takes 3 hours of calculation time on a 500 MHz Pentium III PC to fully simulate the 9 lateral profiles and 4 depth doses of a radioactive stent. For clinical applications, it would be sufficient to calculate the minimal and maximal depth dose distributions around a stent, something which would take about 5 minutes. Such quick calculation times would allow for the investigation of changes in the length or diameter of proposed stents for specific clinical applications. A database of depth doses for different stent diameters can be calculated and used as input for an online treatment planning program. At Gent University, such a treatment planning system based on IVUS images and DPK results is used.

The ^{188}Re electro-coated stent offers an interesting alternative to the more conventional ^{32}P coated stent. The peak to valley ratio and the self-absorption effect as well as the depth dose at short distances to the stent (intima and media) are

comparable for the two radioisotopes. The electron energy is higher for ^{188}Re , which leads to a larger range and a higher dose in the adventitia. The logistic problem caused by ^{188}Re 's shorter half-life was solved using an electro-coating technique, which enables the activation of the stent to precise activities just before it is inserted into the patient. The ^{188}Re stent efficacy for the prevention of restenosis has not yet been proven, but *in vivo* studies in an animal model are ongoing.

A future application of the presented DPK method is to treat and simulate the presence of plaque in a similar way to the stent strut material. The effect of plaque inhomogeneities on the DPK dose distributions has been investigated in detail by Janicki *et al.*^{28,31} but the influence of the strut material was not taken into account. Only the outside of the stent was activated, so that self-absorption was minimal.

V. CONCLUSIONS

The DPK method offers an interesting tool to calculate dose distributions around a radioactive stent. The dose absorption in the strut material requires corrections of 10 to 25% depending on the radioisotope. The agreement with FMC calculations is excellent when identical voxel dimensions are used. The DPK method, however, has the advantage over FMC calculations that a higher resolution can be chosen, leading to smaller and more correct absorption factors. In addition, calculation times are about 50 times faster.

The Monte Carlo and DPK calculations showed excellent agreement with the radiochromic film measurements performed on the ^{188}Re stent. This stent offers an interesting alternative to the more commonly used ^{32}P stents. The dose distributions at short distances for the two isotopes are comparable, while the ^{188}Re stent leads to a higher dose in the adventitia, due to the larger range of the ^{188}Re electrons.

ACKNOWLEDGMENTS

We like to thank Ty Hu and Guidant Corporation for providing us with Multilink stents for our work. We also appreciate the helpful discussions with Bill Roberts, Hubert Thierens and Hugo Palmans.

^{a)}Corresponding author. Electronic mail: hafeliu@ccf.org

¹D. R. Holmes, R. E. Vlietstra, H. C. Smith, G. W. Vetrovec, K. M. Kent, M. J. Cowley, D. P. Faxon, A. R. Gruentzig, S. F. Kelsey, K. M. Detre, M. J. van Raden, and M. B. Mock, "Restenosis after PTCA: A report from the PTCA registry of the National Heart, Lung and Blood Institute," *Am. J. Cardiol.* **53**, 77C–81C (1984).

²B. Schopohl, L. Jühling, H. D. Böttcher, D. Liemann, J. Kollath, C. G. Rahl, K. H. Manegold, and U. Ramm, "Endovascular irradiation for avoidance or recurrent stenosis after stent implantation in peripheral arteries—5 years follow-up," *Proceedings of the Restenosis Meeting, Atlanta*, 1996, Vol. 1, pp. 89–92.

³P. S. Teirstein, V. Massullo, S. Jani, J. J. Popma, G. S. Mintz, R. J. Russo, R. A. Schatz, E. M. Guarneri, S. Steuteran, N. B. Morris, M. B. Leon, and P. Tripathi, "Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting," *New England J. Med.* **336**, 1697–1703 (1997).

⁴V. Verin, P. Urban, Y. Popowski, M. Schwager, P. Nouet, P. A. Dorsaz, P. Chatelain, J. M. Kurtz, and W. Rutishauser, "Feasibility of intracoronary B-irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty," *Circulation* **95**, 1138–1144 (1997).

- ⁵ S. B. King, D. O. Williams, P. Chougule, J. L. Klein, R. Waksman, R. Hilstead, J. Macdonald, K. Anderberg, and I. R. Crocker, "Endovascular beta radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: Results of the beta energy restenosis trial (BERT)," *Circulation* **97**, 2025–2030 (1998).
- ⁶ V. L. Coen, A. H. M. Knook, A. J. Wardeh, W. J. van der Giessen, C. De Pan, D. Sipkema, J. P. A. Marijnissen, M. Sabate, A. den Boer, P. W. Serruys, and P. C. Levendag, "Endovascular brachytherapy in coronary arteries: the Rotterdam experience," *Cardiovasc. Radiat. Med.* **2**, 42–50 (2000).
- ⁷ R. Waksman, B. Bhargava, L. White, R. C. Chan, R. Mehran, A. J. Lansky, G. S. Mintz, L. F. Satler, A. D. Pichard, M. B. Leon, and K. K. Kent, "Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis," *Circulation* **101**, 1895–1898 (2000).
- ⁸ P. W. Serruys and I. P. Kay, "I like the candy, I hate the wrapper: The P-32 radioactive stent," *Circulation* **101**, 3–7 (2000).
- ⁹ A. J. Carter, D. Scott, L. Bailey, T. Hoopes, R. Jones, and R. Vimmani, "Dose-response effects of P-32 radioactive stents in an atherosclerotic porcine coronary model," *Circulation* **100**, 1548–1554 (1999).
- ¹⁰ R. Albiero, M. Adamian, N. Kobayashi, A. Amato, M. Vagheti, C. Di Mario, and A. Colombo, "Short and intermediate-term results of P-32 radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: the Milan dose-response study," *Circulation* **101**, 18–26 (2000).
- ¹¹ C. Hehrlein and T. A. Fischell, "History of the radioisotope stent," *Vasc. Radiothe. Monitor* **1**, 66–69 (1999).
- ¹² A. J. Wardeh, I. P. Kay, M. Sabate, V. L. Coen, A. L. Gijzel, J. M. Ligthart, A. den Boer, P. C. Levendag, W. J. van der Giessen, and P. W. Serruys, "Beta-particle emitting radioactive stent implantation. A safety and feasibility study," *Circulation* **100**, 1684–1689 (1999).
- ¹³ R. Albiero, T. Nishida, M. Adamian, A. Amato, M. Vagheti, N. Corvaja, C. Di Mario, and A. Colombo, "Edge restenosis after implantation of high activity P-32 radioactive beta-emitting stents," *Circulation* **101**, 2454–2457 (2000).
- ¹⁴ L. Dinkelborg, F. Blume, C. S. Hilger, J. Platzek, U. Niedballa, H. Miklauth, U. Speck, S. Duda, G. Tepe, B. Noll, and H. Görner, "Stents with a radioactive surface coating, processes for producing the same and their use for restenosis prevention," Germany Patent No. WO9848851A2, 5 November 1998.
- ¹⁵ A. J. Taylor, P. Gorman, C. Hudak, A. Farb, and R. Vimmani, "Dose response of Y-90 beta particle emitting stents in the canine coronary injury model," *Proceedings of the Cardiovascular Radiation Therapy*, Washington, 17–19 February, 1999, p. 79.
- ¹⁶ C. Schulz, C. Niederer, C. Andres, R. A. Herrmann, X. Lin, R. Henkelmann, W. Panzer, C. Herrmann, D. F. Regulla, I. Wolf, K. Ulm, and E. Alt, "Endovascular irradiation from beta-particle-emitting gold stents result in increased neointima formation in a porcine restenosis model," *Circulation* **101**, 1970–1975 (2000).
- ¹⁷ N. Reynaert, F. Verhaegen, Y. Teymans, M. Van Eijkeren, and H. Thierens, "Monte Carlo calculations of dose distributions around P-32 and Au-198 stents for intravascular brachytherapy," *Med. Phys.* **26**, 1484–1491 (1999).
- ¹⁸ U. O. Häfeli, M. C. Warburton, and U. Landau, "Electrodeposition of radioactive rhenium onto stents to prevent restenosis," *Biomaterials* **19**, 925–933 (1998).
- ¹⁹ U. O. Häfeli, E. J. Lee, J. Ciezki, G. J. Paauer, and M. S. Weinhaus, "Suitability of beta-emitting rhenium for inhibiting restenosis in coronary arteries," *J. Brachyther. Int.* **15**, 1–11 (1999).
- ²⁰ C. Janicki, D. R. Fischell, D. M. Duggan, and C. W. Coffey, "Near field dosimetry of a P-32 impregnated coronary stent," *Med. Phys.* **23**, 1081 (1996).
- ²¹ C. Janicki, D. M. Duggan, C. W. Coffey, T. A. Fischell, and D. R. Fischell, "Radiation dose from a P-32 impregnated Palmaz-Schatz vascular stent," *Med. Phys.* **24**, 437–445 (1997).
- ²² W. R. Nelson, H. Hirayama, and D. W. O. Rogers, "The EGS4 code system," Report No. SLAC-265, Stanford Linear Accelerator, 1985.
- ²³ A. Bielajew and I. Kawrakov, in *High Accuracy Monte Carlo Calculations*, Nice, France, 1997, p. 1096.
- ²⁴ W. V. Prestwich, J. Nunes, and C. S. Kwok, "Beta dose point kernels for radionuclides of potential use in radioimmunotherapy," *J. Nucl. Med.* **30**, 1036–1046 (1989).
- ²⁵ V. S. Shirley, "Nuclear data sheets," *Journal* **64**, 205 (1991).
- ²⁶ J. Briessmeister, in LA-12625-M, Radiation Shielding Information Center, Los Alamos, NM, 1997.
- ²⁷ A. Niroomand-Rad, C. R. Blackwell, B. M. Coursey, K. P. Gall, J. M. Galvin, W. L. McLaughlin, A. S. Meigooni, R. Nath, J. E. Rodgers, and C. G. Soares, "Radiochromic film dosimetry: recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55. American Association of Physicists in Medicine," *Med. Phys.* **25**, 2093–2115 (1998).
- ²⁸ D. Janicki, D. M. Duggan, A. Gonzalez, C. W. Coffey, and D. A. Rahdert, "Dose model for a beta-emitting stent in a realistic artery consisting of soft tissue and plaque," *Med. Phys.* **26**, 2451–2460 (1999).
- ²⁹ R. A. Fox and P. W. Henson, "The dosimetry for a coronary artery stent coated with radioactive Re-188 and P-32," *Phys. Med. Biol.* **45**, 3643–3655 (2000).
- ³⁰ "Dosimetry of external beta rays for radiation protection," ICRU report No. 56, pp. 1–133, 1997.
- ³¹ D. A. Rahdert, W. L. Sweet, O. T. Fermin, C. Janicki, and D. M. Duggan, "Measurement of density and calcium in human atherosclerotic plaque and implications for arterial brachytherapy," *Cardiovasc. Radiat. Med.* **1**, 358–367 (1999).

Referenties bij hoofdstuk 5

- Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, Amato A, Vagheti M, Di Mario C, Colombo A, (2000), Short and intermediate-term results of P-32 radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: the Milan dose-response study, *Circulation* **101**, 18-26
- Albiero R, Colombo A, (2001), Radiation therapy in coronary arteries: radioactive stent trials, (Intravascular Brachytherapy, from theory to practice, Remedica Publishing) 215-224
- Carter A J, Fischell T A, (1998), Current status of radioactive stents for the prevention of in-stent restenosis., *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* **41**, 127-133
- Casterella P J, (2001) Restenosis the scope of the problem, (Intravascular Brachytherapy, from theory to practice, Remedica Publishing) 143-165
- Cross W G, Hokkanen J, Järvinen H, Mourtada F, Sipilä P, Soares C G, Vynckier S, (2001), Calculation of beta-ray dose distributions from ophthalmic applicators and comparison with measurements in a model eye, *Med. Phys.* **28 (7)**, 1385-1396
- Duggan D M, Coffey C W, Levit S, (1998), Dose distribution for a ³²P-impregnated coronary stent: comparison of theoretical calculations and measurements with radiochromic film, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* **40**, 713-720
- Fox R A, Henson P W, (2000), The dosimetry for a coronary artery stent coated with radioactive ¹⁸⁸Re and ³²P, *Phys. Med. Biol.* **45**, 3643-3655
- Hehrlein C, Stintz M, Kinscherf R, Schlösser K, Huttel E, Friedrich L, Fehsenfeld P, Kübler W, (1996) Pure β -particle-emitting stents inhibit neointima formation in rabbits., *Circulation* **93**, 641-645
- ICRU Report 56, Dosimetry of External Beta Rays for Radiation Protection (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1997)
- Janicki C, Duggan D M, Coffey C W, Fischell D R, Fischell T A, (1997) Radiation from a phosphorous-32 impregnated wire mesh vascular stent, *Med. Phys.* **24**, 437-445
- Janicki C, Duggan D M, Gonzalez A, Coffey C W, Rahdert D A, (1999) Dose model for a beta-emitting stent in a realistic artery consisting of soft tissue and plaque, *Med. Phys.* **26**, 2451-2460
- Prestwich W V, Nunes J, Kwok C S, (1989), Beta dose point kernels for radionuclides of potential use in radioimmunotherapy, *J. Nucl. Med.* **30**, 1036-1046
- Prestwich W V, Kennett T J, (1995), The dose distribution produced by a ³²P-coated stent, *Med. Phys.* **22**, 313-320

Deel 3: Resultaten: Radioactieve stents

Serruys P W and Kay I P, (2000) I like the candy, I hate the wrapper: The P-32 radioactive stent, *Circulation* **101**, 3-7

Deel 3: Resultaten: Radioactieve stents

Hoofdstuk 5: Radioactieve stents.....	97
5.1 Inleiding	97
5.2 Monte Carlo dosimetrie van stents	99
5.3 ^{32}P en ^{198}Au stents (Artikel 1)	103
5.4 Kernel methode	112
5.4.1 Monte Carlo gebaseerde kernelmethode.....	112
5.4.2 Kernel methode gebaseerd op dieptescaling in staal	114
5.5 ^{32}P , ^{198}Au en ^{188}Re stents (Artikel 2)	123
Referenties bij hoofdstuk 5	140

Hoofdstuk 6: ^{192}Ir bronnen

6.1 Inleiding

In de recente AAPM richtlijnen betreffende endovasculaire brachytherapie (Nath et al, 1999) wordt aangeraden van een luchtkerma kalibratie te vertrekken om de absolute dosis op 2 mm afstand van een ^{192}Ir bron te bepalen. De meeste firma's vertrekken van een activiteitsmeting en gebruiken dan een Sievert integratie om de absolute dosisinformatie te bekomen (bvb. Cordis, zie artikel 4). Bij deze methode duiken echter een aantal onzekerheden op betreffende de gammaconstante (Reher et al, 1994). Daar het interessant is twee verschillende technieken te gebruiken voor de dosimetrie van relatief nieuwe bronnen (zie endovasculaire bronnen, verder in dit hoofdstuk), hebben we besloten de bronnen rechtstreeks in water (of een waterequivalent materiaal) te kalibreren met behulp van een NE2571 ionisatiekamer. Deze techniek biedt een aantal voordelen. Ten eerste is de omzetting van gemeten signaal in het fantoom naar dosis in water fysisch duidelijker. Een conversie van luchtkermasterkte naar dosis in water via de specifieke dosistempo-constante (Λ_0) (Nath et al, 1995, 1999) is fundamenteel gezien minder verantwoord. Het is namelijk moeilijk deze constante een fysische betekenis te geven of ze op te splitsen in factoren die een duidelijke fysische betekenis hebben. Deze constante moet dus op zuiver empirische wijze bepaald worden (dit kan aan de hand van TLD metingen (Valicenti et al, 1995) of Monte Carlo berekeningen (Williamson and Li, 1995; Ballester et al, 1997; Luxton et al, 1994)). Aan de andere kant heeft deze methode op praktisch gebied zijn nut bewezen. De lucht kerma kalibratie in een Nucletron “jig” levert eenvoudige, snelle en reproduceerbare metingen op. De conversieconstante is reeds voldoende gekend en wordt door verschillende onderzoeksgroepen bevestigd (Williamson and Li, 1995; Ballester et al, 1997; Luxton et al, 1994)). Met de invoering van de in-fantoom kalibratie hebben we bijgevolg niet de intentie de lucht kerma techniek te vervangen, maar eerder als een verificatie te beschouwen.

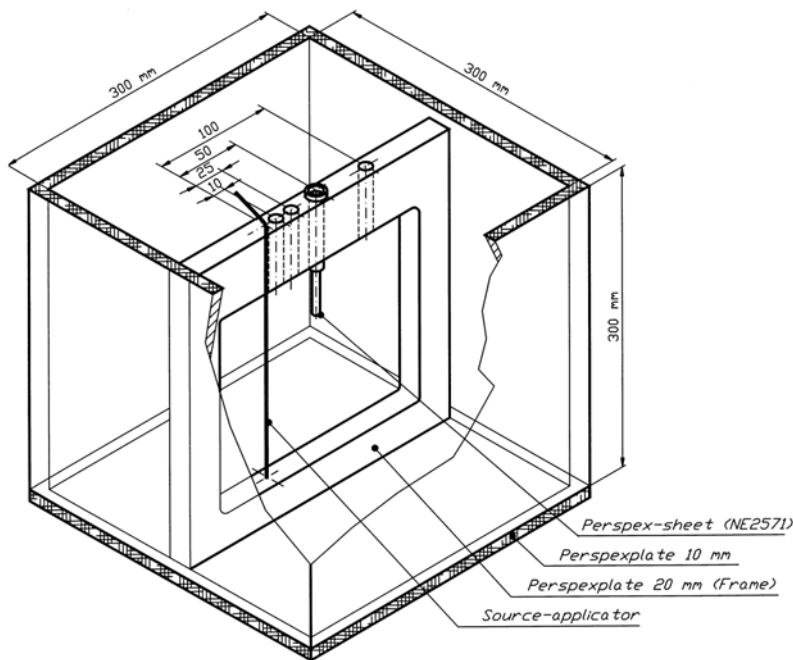
Aangezien veel informatie beschikbaar is betreffende de dosimetrie van HDR en PDR ^{192}Ir bronnen en de ervaring op dit gebied zeer uitgebreid is (zie hogergenoemde referenties en Nath et al, 1995, 1999), werd in eerste instantie de ingevoerde techniek op deze bronnen toegepast. Pas wanneer de resultaten overeenkwamen met de literatuurgegevens kon beslist worden de techniek toe te passen op endovasculaire bronnen. In dit hoofdstuk zullen we dus in eerste instantie

de kalibratiemethode uitleggen met de nadruk op het bepalen van de conversiefactoren. Daarna wordt een dosimetrieprotocol voorgesteld gebaseerd op het hoger beschreven protocol voor medium-energie x-stralen. In artikel 3 worden resultaten voorgesteld van de toepassing van dit protocol op PDR bronnen. Aangezien deze metingen achteraf uitgebreid werden naar HDR bronnen, en TLD metingen uitgevoerd werden ter verificatie, wordt daar even bij stil gestaan, aangezien dit gedeelte niet gepubliceerd werd. Uiteindelijk werd het protocol uitgebreid voor de endovasculaire bronnen wat geleid heeft tot artikel 4.

6.2 In-fantom kalibratie van PDR bronnen

6.2.1 Metingen

Voor de kalibratie van PDR bronnen werd een waterfantom geconstrueerd weergegeven in figuur 6.1.



Figuur 6.1: Waterfantom voor kalibraties van PDR ^{192}Ir bron met behulp van NE2571 ionisatiekamer. De PMMA sheet voor de ionisatiekamer kan vervangen worden door een TLD huls met identieke afmetingen (zie verder).

Een “frame” met opgespannen katheter wordt in een 30*30*30 cm fantoom geschoven. Dit frame bevat openingen voor een waterdichte detectorhuls op 1, 2.5 en 5 cm van de bronkatheter. Bewust werd gekozen voor vaste afstanden, omdat dit de reproduceerbaarheid van de metingen ten goede komt. Zeker op 1 cm afstand is dit

zeer belangrijk. Bij het nameten van de feitelijke afstanden (met schroefmicrometer) werden wel lichte afwijkingen vastgesteld (1.07, 2.55, 5.06 cm) wat onvermijdelijk is bij de constructie van een dergelijk fantoom. Aangezien de dosis ongeveer kwadratisch afvalt in functie van de diepte is de absolute afstand zeer belangrijk (zeker op 1 cm). De bronkatheter wordt aangesloten op het PDR afterloading toestel, zodat de bron kan ingebracht worden op verschillende dieptes. Het is steeds noodzakelijk door “trial and error” de bronpositie op te zoeken die tot de hoogste respons leidt. Op dit moment bevinden het centrum van bron en detector zich op een zelfde hoogte. Deze regeling gebeurt in stappen van 1 mm wat voldoende nauwkeurig is. Tussen twee metingen worden bron en detector telkens gerepositioneerd, om op die manier de reproduceerbaarheid in de onzekerheid in rekening te brengen. Daarnaast wordt de kamer telkens geroteerd zodat de hoekafhankelijkheid van de respons kan onderzocht worden. Dit leidde echter nooit tot afwijkingen groter dan 1.0 %. Dit kan ook verwacht worden aangezien de gemiddelde energie van het ^{192}Ir spectrum relatief hoog is. Door Seuntjens en Verhaegen (1996) werd bij iedere kwaliteit gebruikt bij de kalibratie van de kamer de hoekafhankelijkheid opgemeten. In het kader van dit doctoraat werd aan de hand van Monte Carlo berekeningen (EGS4) de angulaire distributie van de ^{192}Ir fotonen ter hoogte van de caviteit bepaald. Daarvoor werd voor ieder foton dat de caviteit binnenkomt de coördinaten bepaald en de tracklengte van dit foton in de caviteit (om de bijdrage tot de respons te wegen), waarna een integratie over de hoekresponsfunctie volgt. De resultaten van dergelijke hoekverdeling berekeningen weken niet veel af van een parallelle bundel vrij in lucht, wat een gevolg is van de relatief hoge energie. In het protocol voor medium-energie x-stralen (zie hoofdstuk 2) worden dergelijke factoren getabelleerd (in principe betreft het k_{ch} maar aangezien $p_{\text{st}}k_{\text{st}} \approx 1$ bij deze energie is $k_{\text{ch}} \approx k_{\alpha}$). Bij de hoogst-energetische getabelleerde X-stralen kwaliteiten ($E_{\text{av}} < 200 \text{keV}$) is deze correctie reeds te verwaarlozen (1.001). In dit werk werden correcties bekomen voor de angulaire distributie (p_{α} in artikel 3) gaande van 0.998 op 1 cm tot 0.993 op 5 cm afstand. De reden dat deze factoren kleiner dan 1 zijn, is dat de zijde die naar de bron gericht was (zowel bij kalibratie als in-fantoom meting) niet tot de hoogste respons leidde. Deze resultaten zijn identiek voor de endovasculaire bronnen aangezien de hoekverdeling ter hoogte van de caviteit weinig afhankelijk is van de lengte van de bron, zolang de bron evenwijdig met de caviteit gepositioneerd is. Tijdens de uiteindelijke metingen

werd steeds gezorgd dat de kamer met dezelfde zijde naar de bron gericht was als tijdens de kalibratie.

6.2.2 Conversiefactoren

Het is duidelijk dat een ionisatiekamer met een dergelijk volume (0.6 cc) gepositioneerd op 1 cm afstand van een puntbron tot volume-uitmiddeling zal leiden. De uitlezing dient dus geconverteerd te worden naar dosis in water op 1 cm afstand van de bron. Daarvoor werden verschillende methoden onderzocht die hierna behandeld worden. Aangezien verder met het medium energie x-stralen protocol gewerkt zal worden, wordt de conversiefactor gedefinieerd aan de hand van $\dot{D}_w(r) = CF \cdot \dot{K}_{\text{det}}(r)$.

6.2.2.1 Monte Carlo

De meest voor de hand liggende methode die direct de conversiefactor oplevert is het simuleren van de ionisatiekamer respons. Daarbij werd de ionisatiekamer in detail gemodelleerd. De dosis werd berekend in de caviteit aan de hand van de energiedepositie in lucht. Aangezien dit moeilijk tot voldoende statistiek kan leiden werd een variantie reductie techniek gebruikt, waarbij de fotonen uitgestuurd worden in een kegel met afmetingen gelijk aan de lengte van caviteit plus wand plus de dracht van secundaire elektronen met een kinetische energie van 600 keV. De invloed van de beperking tot deze kleinere kegel werd bepaald door luchtkerma te scoren in de caviteit bij deze kegel en eveneens bij een 4π geometrie. De verhouding van deze twee kerma waarden levert een correctiefactor die de caviteitsdosis bepaalt. Kerma werd steeds berekend door de tracklengtes van de fotonen in de caviteit te bepalen en de volgende uitdrukking te berekenen:

$$K_m = \sum E_i T_i \left(\frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \right)_{E,m}$$

waarbij m in dit geval lucht voorstelt. Aangezien het effect

van secundaire elektronen in rekening gebracht wordt door de kegel net voldoende groot te nemen, en de rest enkel van de fotonenfluentie afhankelijk is, bestaat de enige benadering uit het feit dat secundaire elektronen gecreëerd buiten de kegel met een energie groter dan 600 keV eventueel tot de gedeponeerde energie kunnen bijdragen. De bijdrage van deze elektronen is echter zeer klein. Uiteindelijk werd de dosis in

lucht bekomen: D_{gas} . Aangezien we K_{det} nodig hadden voor het bepalen van de conversiefactoren moest D_{gas} omgerekend worden naar de kerma waarde in de detector. Deze conversie wordt gedetailleerd in artikel 3 beschreven.

De kerma in de caviteit werd daarna vergeleken met de dosis gesimuleerd in homogeen weefsel in een cilindrische voxel rondom de bron met afmetingen van 100 μm zodat volume-uitmiddelingen effecten te verwaarlozen zijn. Deze procedure werd herhaald voor de drie afstanden waarop gemeten wordt. Dit leidde tot conversiefactoren tot 1.45 op 1 cm afstand.

Bij deze berekeningen traden aanvankelijk nogal wat problemen op. Het PRESTA elektronen transport leidde duidelijk tot grote problemen bij de grafiet-lucht overgang (zie ook Rogers, 1993). De resultaten waren erg afhankelijk van de instelling van de parameter ESTEPE. Deze bepaalt het maximale fractionele kinetische energieverlies per ‘condensed history’ stap. Over het algemeen wordt een waarde van 0.1 genomen. Bij overgang tussen twee media met verschillende dichtheden is het aan te raden een kleinere waarde te nemen. Een te kleine waarde leidt echter tot inconsistenties in de Molière multiple scattering theorie (zie hoofdstuk 4). Terwijl de resultaten de werkelijkheid beter benaderden bij lager wordende ESTEPE waarden bleek een te lage instelling inderdaad pure nonsens op te leveren. De afwijkingen lopen hierbij op tot meer dan 10 %. In een publicatie van Rogers (1993) wordt de ESTEPE afhankelijkheid van de ionisatiekamer respons aangetoond. Daarbij worden effecten van 7 % gerapporteerd en wordt aangeraden bij ESTEPE=0.04 te werken. Dit leidde inderdaad tot goede resultaten. Toch blijft deze afhankelijkheid een vervelende zaak. De opluchting was dus groot toen we konden beschikken over PRESTAI (Bielajew and Kawrakow, 1997). Bij het naderen van een inhomogeniteit schakelt het multiple scattering mechanisme over op single scattering. Op die manier valt het belang van ESTEPE weg. De resultaten bleken inderdaad onafhankelijk te zijn van door de gebruiker in te stellen parameters. Uiteindelijk werd besloten deze berekening te herhalen met MCNP (zie hoofdstuk 4). Dit gebeurde echter na de publicatie van de resultaten (zie verder).

6.2.2.2 *Verhouding van berekende absolute dosis en gemeten luchtkerma*

Dergelijk grote conversiefactoren dienen geverifieerd te worden met behulp van andere methodes. Een eerste techniek bestaat eruit de dosis in water absoluut te

berekenen aan de hand van de fotonenfluentie (zie artikel 3). Deze fotonenfluentie wordt berekend vertrekkende van de luchtkerma sterkte. De conversiefactor is nu simpelweg de verhouding van deze absolute dosis en de gemeten luchtkerma in het fantoom. Deze techniek bevat als zwak punt dat de luchtkerma sterkte van de bron gebruikt wordt, terwijl het net de bedoeling is een dosiswaarde te bekomen op een manier die onafhankelijk is van de luchtkerma meting. Deze methode mag dus in principe enkel gebruikt worden om de conversiefactoren te verifiëren. Verder worden deze resultaten niet gebruikt voor de uiteindelijke dosisbepaling.

6.2.2.3 Dosimetrie protocol voor hoog-energetische fotonen

Door Tölli (1997) werd het dosimetrie protocol voor hoog-energetische fotonen uitgebreid voor metingen aan een ¹⁹²Ir bron. Daarvoor werd een divergentiecorrectie ingevoerd berekend op een analytische manier door Bielajew (1990). De dosisconversie gebeurt aan de hand van de volgende uitdrukking:

$$\dot{D}_w = N_D M \left(\frac{\bar{S}}{\rho} \right)_{w,air} p_{wall} p_{cel} p_d p_n \quad (\text{Tölli, 1997}) \quad (1)$$

met N_D de geabsorbeerde dosis in lucht ionisatiekamer factor, M het gemeten signaal (gecorrigeerd voor druk en temperatuur), p_{wall} een correctiefactor voor het wandmateriaal dat verschilt van water, p_{cel} een correctie voor de centrale elektrode, p_d de correctie voor de verplaatsing van het effectieve meetpunt (displacement correctie) en p_n de divergentiecorrectie (volume-uitmiddeling door divergentie van de bundel). Bij het toepassen van uitdrukking (1) werd veel aandacht besteed aan de correctie voor de kamerwand p_{wall} . Maar dat is nu net de zwakke plek van het toepassen van dit protocol op een relatief laag-energetische bron. De wand bevat namelijk imperfecties zoals metaaldeeltjes. De invloed van deze deeltjes wordt groter naarmate de energie lager is. Zeker in het geval van het ¹⁹²Ir spectrum zal dit leiden tot een p_{wall} die kamerafhankelijk is en die voor iedere kamer afzonderlijk bepaald moet worden wat niet zo interessant is. Daarnaast stelt zich de vraag of aan alle voorwaarden voor het toepassen van de Bragg-Gray relatie voldaan is. Men kan zich inderdaad afvragen of de secundaire elektronen fluentie en energiedistributie effectief gelijk zijn in wand en caviteit. Waarschijnlijk zal dit bij dergelijk lage energie niet het geval zijn.

6.2.2.4 Dosimetrie protocol voor medium-energie x-stralen

Naast de redenen hierboven opgesomd heeft de toepassing van het dosimetrie protocol voor medium-energie x-stralen als bijkomend voordeel dat de ionisatiekamer als fotonendetector kan beschouwd worden (zie hoofdstuk 2). In dit geval herleiden alle correcties zich tot fotonencorrecties en gebeurt de conversie van lucht naar water aan de hand van de verhouding van massieke energie-absorptie coëfficiënten in de plaats van de stoppende vermogens. We zijn dus enkel geïnteresseerd in de fotonenspectra ter hoogte van de caviteit, die veel eenvoudiger te bepalen zijn dan elektronenspectra. In het protocol ingevoerd door Töllli (1997) werd dit probleem verwaarloosd en wordt op elke diepte eenzelfde $(S/\rho)_{w,air}$ verhouding genomen, alhoewel het spectrum wel degelijk verandert. Bij de Monte Carlo berekeningen gebruikt voor de bepaling van de correctiefactoren, mag het elektronentransport uitgeschakeld worden. Op die manier wordt minder vereist van het deeltjestransport en lopen de berekeningen een heel stuk sneller. Deze berekeningen werden uitgevoerd voor PRESTAIII beschikbaar was, waardoor we dus toch tot betrouwbare conversiefactoren konden komen zonder problemen met het elektronentransport van de code. Pas later was het dus mogelijk deze conversiefactoren te verifiëren aan de hand van de Monte Carlo methode beschreven in 6.2.2.1.

De uitdrukking gebruikt voor de conversie naar kerma in water ziet er als

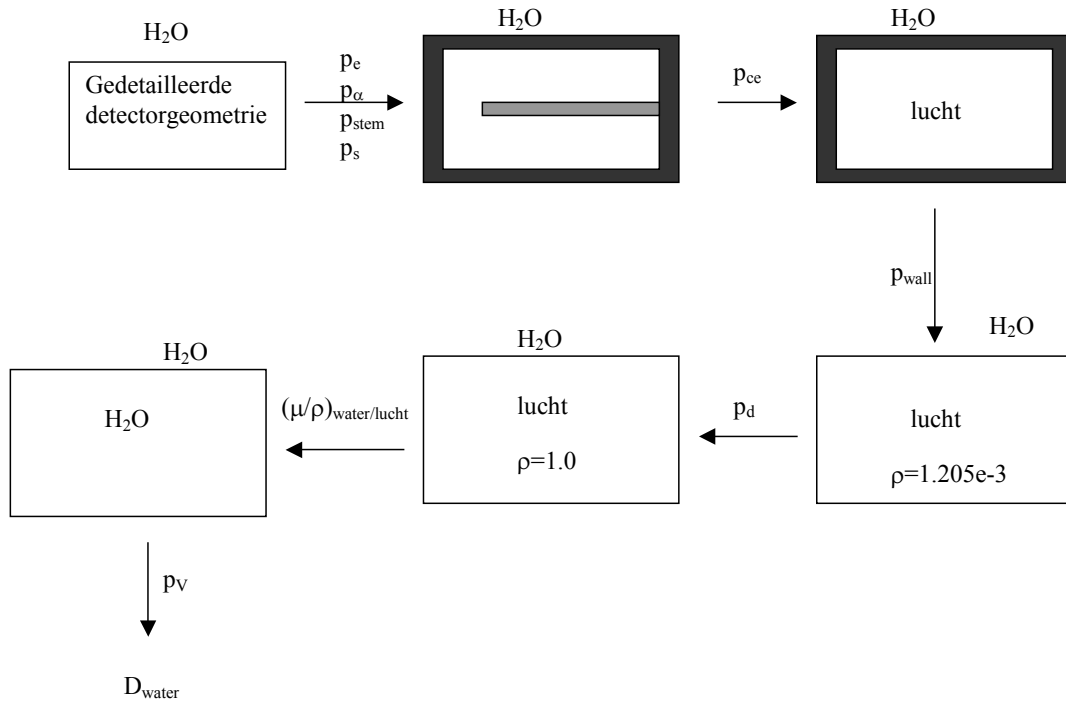
$$\text{volgt uit: } \dot{D}_w(r) = N_k(^{192}\text{Ir}) M_{pt}(r) p_s p_{st} p_e p_d \left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{w,air} p_v p_\alpha \quad (2)$$

met:

- N_k de luchtkerma kalibratiefactor van de ionisatiekamer voor het ^{192}Ir spectrum.
- M_{pt} het voor druk en temperatuur gecorrigeerde signaal
- p_s een correctie voor de protectiehuls (sleeve)
- p_{st} een correctie voor de “stem” van de kamer
- p_e een correctie voor elektronen afkomstig van buiten de kamerwand (zie verder)
- p_d de “displacement” correctie
- p_v de volume-uitmiddellings correctie (divergentie bundel)
- p_α de correctie voor de hoekafhankelijke respons van de kamer

Dit is niets anders dan het dosimetrie protocol voor medium-energetische x-stralen uitgebreid met twee extra correctiefactoren. De factor p_v corrigeert voor volume-uitmiddeling in een volume gelijk aan caviteit plus wand en is te vergelijken met de divergentiecorrectie ingevoerd in vorige paragraaf (maar dan toegepast op een groter volume). Daarnaast moest dit protocol uitgebreid worden met een correctie p_e voor de bijdrage geleverd door elektronen afkomstig van buiten het caviteit-plus-wand volume. Bij de toepassing van dit protocol wordt namelijk verondersteld dat de dosis volledig afkomstig is van elektronen gecreëerd in caviteit of wand. Door de relatief hoge energie hebben bepaalde secundaire elektronen echter een voldoende grote dracht om de kamerwand te doorkruisen en zodoende bij te dragen tot de energiedepositie in de caviteit. Deze factor werd bepaald met een EGS4 code waarbij de bijdrage van deze 'uitwendig' gecreëerde elektronen tot de energiedepositie bepaald werd. Uiteraard werd voor deze berekeningen PRESTAIR gebruikt. Aangezien deze bijdrage op 1 cm slechts 2.5 % bedraagt en op grote afstand zelfs te verwaarlozen is wordt door deze factor geen extra onzekerheid toegevoegd aan de metingen. Dit is natuurlijk wel het geval voor de volume-uitmiddelingsfactoren (zeker op korte afstand). Daarom wordt in artikel 3 aangeraden om de meting op 2.5 cm als referentie te gebruiken. Zoals later zal blijken zal dit probleem bij de endovasculaire bronnen wegvallen.

In het volgende gedachtenexperiment (zie figuur 6.2) wordt stap voor stap uitgelegd waar de correctiefactoren voor staan.



Figuur 6.2: Voorstelling correctiemethode bij aangepast dosimetrieprotocol voor medium-energie X-stralen. Het gemeten luchtkerma tempo wordt eerst en vooral gecorrigeerd voor de aanwezigheid van de stem, de protectiehuls, de ‘uitwendige’ elektronen (zie tekst) en de hoekafhankelijkheid van de respons van de kamer. In een volgende stap wordt gecorrigeerd voor de centrale elektrode. Voor de volledigheid wordt hier eveneens de wandcorrectie weergegeven, alhoewel die niet expliciet in rekening dient gebracht te worden (zie kalibratie). Uiteindelijk bekomen we een luchtvolume met dimensies gelijk aan caviteit plus wand omgeven door homogeen water. Via de displacement correctie en de verhouding van de massieke energie-absorptie coëfficiënten wordt het lucht medium in water omgezet. Daarna dient enkel nog gecorrigeerd te worden voor volume uitmiddeling om de dosis in een punt in water te bekomen. De dichtheden zijn opgegeven in g/cm^3 .

Hierbij vertrekken we van een ionisatiekamer (met waterdichte huls) gepositioneerd op korte afstand van een puntbron (hoewel de bron er in principe niet toe doet). Na correctie met p_e (zie hoger) moet eerst en vooral gecorrigeerd worden voor ‘vreemde’ materialen. Op die manier wordt de hulscorrectie p_s gedefinieerd als de verhouding van de kerma waarde met het hulsmateriaal op water gezet en op perspex. Op analoge manier komen we tot de stemcorrectie gedefinieerd als de verhouding tussen de respons zonder en met gemodelleerde stem. Het effect van de grafietwand is inbegrepen in de kalibratiefactor ($k_{\text{wall}} \cdot p_{\text{wall}} = 1$). Voorlopig blijft er dus een luchtcaviteit met volume gelijk aan wand plus caviteit in homogeen water over. Voor de overgang van lucht naar water zijn twee factoren noodzakelijk. Enerzijds zal de

afwijkende dichtheid het fotonenspectrum beïnvloeden, waarvoor een displacement correctie wordt ingevoerd: p_d . Dit is dus een pure dichtheidscorrectie en houdt dus geen rekening met het detectorvolume. Anderzijds wordt de kerma in lucht geconverteerd naar water met behulp van de verhouding van de massieke energie-absorptie coëfficiënten van water op lucht uitgemiddeld over het fotonenspectrum ter hoogte van het detectievolume. Uiteindelijk bekomen we als detector een watervolume met afmetingen gelijk aan wand plus caviteit omringd door homogeen water (op de bron na). Na correctie voor volume-uitmiddeling wordt dan uiteindelijk de dosis in een punt bekomen op de betreffende afstand van de bron.

De kalibratie van de ionisatiekamer wordt besproken in hoofdstuk 3. Bij alle kwaliteiten, dus ook de laag-energetische, wordt gekalibreerd met build-up kap om zodoende consistente resultaten te bekomen. De meting in het fantoom gebeurt echter zonder opbouwkap. Het is bijgevolg noodzakelijk een conversie uit te voeren van respons met kap naar respons zonder voor het ^{192}Ir spectrum. Deze factor werd zowel bepaald met EGS4 als experimenteel aan een ^{192}Ir bron in het Nucletron fantoom. Aangezien deze meting in lucht gebeurd is, is het spectrum enigszins anders dan op de verschillende afstanden in het fantoom. De Monte Carlo berekeningen werden bijgevolg uitgevoerd voor het ^{192}Ir spectrum vrij in lucht zodat een vergelijking met de experimenten mogelijk was. Dit leidde tot een goede overeenkomst. Deze correctie was trouwens niet echt afhankelijk van de diepte in het fantoom. Voor de resultaten van deze methode en deze beschreven in 6.2.2.1 wordt verwezen naar artikel 3.

6.3 PDR bronnen (Artikel 3)

In-water calibration of PDR ^{192}Ir brachytherapy sources with an NE2571 ionization chamber

Reynaert N, Verhaegen F, Thierens H,

Phys. Med. Biol. 43(8): 2095-107, 1998

In-water calibration of PDR ^{192}Ir brachytherapy sources with an NE2571 ionization chamber

N Reynaert, F Verhaegen and H Thierens

Department of Biomedical Physics, University of Gent, Proeftuinstraat 86, B-9000 Gent, Belgium

Received 3 March 1998

Abstract. An ionometric calibration procedure for ^{192}Ir PDR brachytherapy sources in terms of dose rate to water is presented. The calibration of the source is performed directly in a water phantom at short distances (1.0, 2.5 and 5.0 cm) using an NE2571 Farmer type ion chamber. To convert the measured air-kerma rate in water to dose rate to water a conversion factor (CF) was calculated by adapting the medium-energy x-ray dosimetry protocol for a point source geometry (diverging beam). The obtained CF was verified using two different methods. Firstly, the CF was calculated by Monte Carlo simulations, where the source-ionization chamber geometry was modelled accurately. In a second method, a combination of Monte Carlo simulations and measurements of the air-kerma rate in water (at 1.0, 2.5 and 5.0 cm distance) and in air (1 m distance) was used to determine the CF. The obtained CFs were also compared with conversion factors calculated with the adapted dosimetry protocol for high-energy photons introduced by Tölli. All calculations were done for a Gammamed PDR ^{192}Ir source-NE2571 chamber geometry. The conversion factors obtained with the four different methods agree to within 1% at the three distances of interest. We obtained the following values (medium-energy x-ray protocol): CF(1 cm) = 1.458; CF(2.5 cm) = 1.162; CF(5.0 cm) = 1.112 ($1\sigma = 0.7\%$ for the three distances of interest).

The obtained results were checked with TLD measurements. The values of the specific dose rate constant and the radial dose function calculated in this work are in accordance with the literature data.

1. Introduction

Up to now brachytherapy sources have generally been calibrated in terms of reference air-kerma rate free-in-air at 1 m distance. Usually this is done in clinical practice by measuring the air-kerma rate at 100 mm from the source with a cylindrical ionization chamber in the Nucletron jig calibration set-up. This result is then converted to air kerma rate free-in-air at 1 m distance. Another possibility is a direct calibration at 1 m distance of the source with a large spherical ion chamber, which is more difficult due to room scatter (Verhaegen *et al* 1992). Following the ICWG dose calculation formalism (Anderson *et al* 1990) (also endorsed by the AAPM Task Group 43 (Nath *et al* 1995)), the measured air-kerma strength S_k (in $\mu\text{Gy m}^2 \text{h}^{-1}$) is then converted to dose rate to water on the transverse axis at distance r of the source using the specific dose rate constant Λ_0 , and the radial dose function $g(r)$:

$$\dot{D}_w(r) = S_k \Lambda_0 \frac{1}{r^2} g(r) \quad (1)$$

2096 *N Reynaert et al*

for the case of a PDR source (\approx point source). The specific dose rate constant is given by

$$\Lambda_0 = \dot{D}_w(1 \text{ cm})/S_k \quad (2)$$

and can be determined by TLD measurements (Valicenti *et al* 1995) and by Monte Carlo simulations (Williamson and Li 1995, Ballester *et al* 1997, Luxton 1994).

In the present work we describe an ionometric calibration procedure of PDR ^{192}Ir sources in a water phantom, in terms of dose rate to water with an NE2571 thimble ionization chamber. The choice of an NE2571 ion chamber as detector is based on the possibility of modelling it for Monte Carlo calculations (well known geometry and materials), the reproducibility of the measurements, and the relatively flat energy response, in particular in the photon energy range of the ^{192}Ir spectrum (energies from 20 keV to 1380 keV).

The proposed procedure necessitates the determination of a conversion factor (CF) which relates the dose rate to water to the measured air-kerma rate in the phantom

$$\dot{D}_w(r) = \text{CF} \times \dot{K}_{\text{det}}(r) \quad (3)$$

with \dot{K}_{det} the air-kerma rate measured by the ion chamber (cavity plus wall), which can be derived from the chamber reading. An in-water calibration has the advantage that one is measuring in the correct beam geometry and scatter conditions.

The CFs at several distances (1.0 cm, 2.5 cm and 5.0 cm) from a Gammamed PDR ^{192}Ir source are determined using an extension of the dosimetry protocol for medium-energy x-rays for a diverging beam. With this method the conversion factor can be split up into different well defined contributions. Two different methods were used to verify the obtained CFs: complete Monte Carlo simulations of the source-detector geometry and secondly Monte Carlo simulations of the source in a homogeneous phantom to obtain \dot{D}_w in combination with the measured \dot{K}_{det} .

The results obtained by Tölli (1997) who adapted the dosimetry protocol for high-energy photons for diverging beams (Bragg-Gray theory) were also used to calculate CF and compared with our results.

The results of the calculations also allowed the determination of the specific dose rate constant Λ_0 and the radial dose function $g(r)$. Measurements with TLDs were performed to verify the in-water calibration procedure.

2. Materials and methods

2.1. Ionometry

All measurements were performed at the radiotherapy department of the University Hospital in Gent. An afterloading device with a Gammamed PDR ^{192}Ir source (activity 37 GBq) was used. For the purpose of the present work a calibration of the source in terms of reference air-kerma rate free-in-air as well as a calibration in terms of dose rate to water in a water phantom was performed.

2.1.1. Free-in-air measurements. The calibration free-in-air in terms of reference air-kerma rate at 1 m distance was performed in two ways: in a Nucletron jig calibration set-up (NE2571 chamber) at 10 cm, and a direct determination at 1 m with a spherical PTW LS01 chamber. In this method correction for room scatter was performed by application of the shadow cone method (Verhaegen *et al* 1992).

The Nucletron jig set-up consists of a PMMA frame that allows stretching of two plastic source applicators. An ionization chamber can be positioned in between and at 10 cm from these two applicators. The measurements with the source positioned on both sides of the ion chamber were averaged, so that positioning errors (radial distance between source and ion chamber) were taken into account.

The calibration factor of the ion chamber with build-up cap (Delrin) used for ^{192}Ir photon radiation was derived from calibration factors (with build-up cap) for ^{60}Co , ^{137}Cs and several x-ray qualities ranging from 50 kV_p (HVL = 0.020 mm Cu) to 250 kV_p (HVL = 4.2 mm Cu). These calibrations were performed at our laboratory against primary dosimetry standards. By fitting these data and integrating the obtained function over the ^{192}Ir photon spectrum the calibration factor was obtained.

2.1.2. In-water measurements. A 30 cm × 30 cm × 30 cm PMMA walled phantom was constructed in which an ^{192}Ir source and a Farmer type ionization chamber can be positioned accurately (see figure 1). A PMMA frame can be positioned vertically in the phantom. This enables one to stretch a source applicator, and allows also the insertion of a waterproof PMMA sleeve, which can be positioned at three different distances of the source: 1, 2.5 and 5 cm. The phantom is filled with water so that full scatter conditions are obtained. The source and ion chamber centre are positioned at the same height. The source position (height) is determined experimentally by measuring the dose at different vertical positions of the source, so that the optimal source position (maximal reading) can be obtained by interpolation. Special arrangements can then be taken to minimize the possible positioning error of the source: the source applicator must be repositioned in the frame to make sure that the source can be positioned in the applicator at the exact height where the ion chamber reading is maximal. This is necessary because the vertical position of the source cannot be changed in steps smaller than 5 mm.

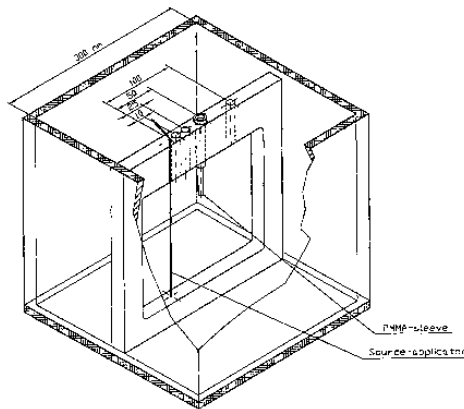


Figure 1. Phantom used for in-water calibrations. The frame can be positioned vertically. The source applicator is stretched over the frame. A waterproof PMMA sleeve can be positioned at several distances from the source (1.0, 2.5 and 5.0 cm). A measurement at 10 cm distance is also possible, but the dose rate for the PDR source used is very low at that distance, so that no accurate measurements could be done.

2.2. Determination of the conversion factors

Inserting an ionization chamber with a diameter of 8.0 mm (sleeve included) at a distance of 1 cm from the source causes an important photon fluence perturbation. A large dose gradient is present over the ionization chamber volume, which results in a large displacement of the effective point of measurement. Therefore a conversion from the chamber reading, related to the kerma in the chamber cavity plus wall, to dose to water (without a field perturbation) has to be performed. Three different methods are used to calculate the conversion factor for the detector–source geometry used.

2.2.1. Medium-energy x-ray dosimetry approach. The CF can be split up in different contributions, following the medium-energy x-ray protocol (NCS 1997) with two extra correction factors

$$\dot{D}_w(r) = N_k(^{192}\text{Ir})M_{pt}(r)p_s p_{st} p_e p_d \left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{w,air} p_V p_\alpha \quad (4)$$

where M_{pt} is the reading of the ion chamber corrected for ambient pressure and temperature. N_k , the calibration factor of the ion chamber without build-up cap, is derived by calibrating the ionization chamber with build-up cap in ^{60}Co , ^{137}Cs and several x-ray qualities, as defined earlier. Conversion from calibration factor with cap to N_k without cap is done by Monte Carlo calculations. The ion chamber was modelled accurately in a parallel photon beam with the photon energy sampled from the photon fluence spectra present in the homogeneous water phantom at the specific distances (see next section). With correlated sampling the effect of the Delrin build-up cap was investigated. Kerma and dose per emitted photon were calculated at the same time so that attenuation and build-up effects could be studied separately. p_s is the sleeve correction that takes into account the non-water equivalence of the PMMA sleeve (Ma and Seuntjens 1997). p_{st} is the stem correction for stem scatter in water. k_{st} , the correction for stem scatter in air during the calibration is already included in the calibration factor N_k . p_d is the displacement factor, defined by: $p_d = K_{pw}^{air}/K_{pw}^{air}$ (Ma and Nahum 1995), i.e. the air-kerma ratio averaged in an air volume with dimensions of cavity plus wall, where only the density is changed. So this is in fact a photon fluence perturbation correction. $(\bar{\mu}_{en}/\rho)_{w,air}$ is averaged over the photon spectrum at the specific depth, and also over the volume of cavity plus wall. It is therefore not a point value as in most protocols. The reason for this change of definition will be explained later. p_V is the volume averaging correction factor that converts the kerma in a volume equal to that of cavity plus wall (in the presence of a non-uniform photon fluence) to the kerma in a point at the distance of interest: $p_V = K_{w,point}/K_{w,volume}$. p_α corrects for the angular dependence of the response of the ion chamber. This is equal to the reciprocal of the more often used k_α , except that p_α is determined in water instead of in air which is a consequence of the fact that this correction is made as a last step. The measured data of the angular dependence of the response (Seuntjens and Verhaegen 1996) were integrated over the photon spectra in water at the three distances of interest. At this point we assume that $D_w = K_w$ (Nahum 1996), which is satisfied in this energy region.

The protocol described above would be completely correct if the quantity that is measured is really kerma, i.e. if the ion chamber could be considered as a photon detector. This requires that all electrons in the cavity were created in the wall or the cavity itself. So no electrons created in the water or in the sleeve should enter the cavity. This is not satisfied for the high-energy photons of ^{192}Ir , necessitating an additional correction factor $p_e = (D_{tot} - D_{ext})/D_{tot}$ which is less than unity. D_{ext} is the energy deposited by electrons

which have been created in the water or in the sleeve of the detector, D_{tot} is the total dose. We did not take into account the effects of attenuation in the small build-up layer surrounding the ion chamber, because these effects are negligible. Simulations were performed using the electron-photon code EGS4 (Nelson *et al* 1985). For the calculation of p_e PRESTAI (Bielajew and Kawrakov 1997) was used to simulate the electron transport (ecut = 10 keV). The other factors were calculated without electron transport.

2.2.2. Verification of the obtained CF.

(i) *First method: complete Monte Carlo simulations of the source-ionization chamber geometry.* Simulations were performed with EGS4 (Nelson *et al* 1985). Photons and electrons were transported with an energy cut-off (pcut, ecut) equal to 10 keV. Rayleigh scattering was included. The transport of electrons was simulated using PRESTAI (Bielajew and Kawrakov 1997). Source, source applicator, chamber and sleeve were modelled accurately and the dose to the gas in the chamber cavity (per emitted photon), $D_{\text{det,phot}}$, was calculated. Photons were sampled uniformly in an ^{192}Ir cylinder with the geometry of the used Gammamed source and set in motion in a 4π geometry because backscattered photons cannot be ignored. The energy of the photons was sampled from the ^{192}Ir spectrum (Shirley 1991). The distances between source and ion chamber centre were 1.0, 2.5 and 5.0 cm. To convert the obtained result for $D_{\text{det,phot}}$ to $K_{\text{det,phot}}$ the two following expressions are combined

$$D_{\text{gas}} = N_{k,^{60}\text{Co}} k_{\text{att}} k_m (1 - g) M \quad \text{and} \quad K_{\text{det}} = N_{k,^{192}\text{Ir}} M$$

where we use the air-kerma calibration factor for ^{60}Co in the first expression and that for the ^{192}Ir radiation quality (without build-up cap) in the second, k_m is a correction for the non-air equivalence of the chamber wall and the build-up cap, and k_{att} is a correction for attenuation in the wall and the build-up cap. M is the chamber reading. We obtain

$$K_{\text{det,phot}} = D_{\text{det,phot}} \frac{N_{k,^{192}\text{Ir}}}{N_{k,^{60}\text{Co}} k_{\text{att}} k_m (1 - g)}. \quad (5)$$

The conversion from $D_{\text{det,phot}}$ to $K_{\text{det,phot}}$ introduces an extra uncertainty on the CF obtained with this approach.

In a separate simulation, the dose to water in the absence of the ionization chamber was calculated. The scoring volume was a toroid around the source, centred at the position of the source based on the cylindrical symmetry of the problem. The dimensions of the rectangular cross section of the toroids were 0.15 mm \times 0.15 mm, so that the calculated dose is a close approximation to the dose to a point at the considered distance. This calculation was done at several distances simultaneously.

The conversion factor CF is obtained directly by dividing $D_{w,\text{phot}}$ by $K_{\text{det,phot}}$. The statistical error on the calculated doses is obtained by splitting the calculations into ten batches and calculating the standard deviation. We simulated 2 million photons per batch, which takes approximately three days on a Pentium II (360 MHz) computer.

During the simulations photon fluence spectra at several depths were also calculated by summing the track lengths of the photons in the detecting volumes in energy bins of 10 keV. The total and the Compton photon spectra can be calculated simultaneously, so that the effects of scatter and attenuation can be studied separately. The attenuation spectra were also calculated analytically by integrating attenuated photon tracks over the total volume of the source (Verhaegen *et al* 1992) to verify the EGS4 calculations. We found an agreement to within 1%. These spectra were used to calculate kerma and as input spectra for the calculations of the effect of the build-up cap (see previous section).

2100 *N Reynaert et al*

(ii) *Second method: combination of \dot{K}_{det} measurement with Monte Carlo simulations of \dot{D}_w .* We used the following approach: $\text{CF} = \dot{D}_w(r)/\dot{K}_{\text{det,meas}}(r)$ where the denominator was measured in the water phantom. The absolute dose rate in water in the absence of the ionization chamber \dot{D}_w is given by

$$\dot{D}_w(r) = D_{w,\text{phot}}(r)\dot{\varphi} \quad (6)$$

with $D_{w,\text{phot}}(r)$ the dose to water per emitted photon calculated with EGS4 and $\dot{\varphi}$ the number of photons emitted by the source per unit time. The latter can be derived from the measured air-kerma strength using the expression

$$S_k = \frac{\dot{\varphi}}{4\pi r^2} \sum E_\gamma I_\gamma \left(\frac{\mu_{\text{tr}}}{\rho} \right)_{E_\gamma, \text{air}} k_{\text{att}} \quad (7)$$

where $(\mu_{\text{tr}}/\rho)_{E_\gamma, \text{air}}$ is the mass-energy transfer coefficient in air for energy E_γ taken from Hubbell and Seltzer (1995). The attenuated photon spectrum in air I_γ is calculated analytically and a correction factor for attenuation is added explicitly: k_{att} . The uncertainty on CF obtained with this procedure is influenced by the uncertainty of $\dot{K}_{\text{det}}(r)$, and the uncertainty of $\dot{\varphi}$ obtained in (7). For the in-phantom measurements the same NE2571 ion chamber was used as for the in-air measurements of the air-kerma strength. For S_k the calibration factor with build-up cap is used, and for $\dot{K}_{\text{det}}(r)$ the calibration factor without the build-up cap.

2.3. TLD measurements

To check our results obtained for the conversion factors with the procedures mentioned above, TLD measurements were performed in water at the Gammamed PDR ^{192}Ir source. Sixty thin TLDs (TLD100; LiF produced by Harshaw) with dimensions $3.2 \times 3.2 \times 0.38$ mm were calibrated individually in ^{60}Co , ^{137}Cs and several x-ray qualities with an NE2571 ionization chamber applying the NCS protocols for high-energy photons (NCS 1986) and medium energy x-rays (NCS 1997).

A waterproof sleeve with the same dimension as was used for the ion chamber was constructed. A groove was made in the sleeve where five TLDs could be positioned. Interpolating the five TLD readings allows determination of the dose at the vertical position of the centre of the source.

3. Results and discussion

3.1. Ion chamber calibrations and measurements of air-kerma free-in-air

For the calibration factor with build-up cap for the ^{192}Ir radiation quality, obtained by the calibration procedure, we found: $N_k(^{192}\text{Ir}, \text{air})/N_k(^{60}\text{Co}) = 0.988$ and $N_k(^{192}\text{Ir}, \text{water})/N_k(^{60}\text{Co}) = 0.987$ at the three distances of interest in the water phantom. The calibration factors with build-up cap were then converted to calibration factors without build-up cap, using the procedure described above. We obtained for the ratio of N_k without to N_k with build-up cap values of 1.010, 1.004 and 1.0 for the photon spectrum at respectively 1.0 cm, 2.5 cm and 5.0 cm from the source. For the photon spectrum calculated at 5.0 cm distance there is little attenuation (no change in calculated kerma) and no build up (no change in dose) in the Delrin cap, while for the spectrum determined at shorter distances the effect of the build up in the Delrin cap is larger than that of attenuation.

The air-kerma rate free-in-air obtained with the two different methods (with the Nucletron jig set-up and with the spherical ion chamber) described in section 2.1 (free-in-air measurements), agreed to within 1%. We obtained an air-kerma rate of 2800 U ($1 \text{ U} = 1 \mu\text{Gy m}^2 \text{ h}^{-1}$) at 1 m for the measured PDR source.

3.2. Photon fluence spectra

To determine the scatter contribution to the total kerma the photon fluence spectra obtained in the EGS4 simulations were split into primary and scattered photon spectra and multiplied by $4\pi r^2$ to remove the r^{-2} dependence. The spectra were normalized per emitted photon. These results are plotted in figure 2 and are in good agreement with those obtained by Russell and Ahnesjö (1996). At distances larger than 6 cm the contribution of scattered photons to the kerma is larger than that of the primaries.

The photon fluence spectra were also used to calculate the average energy at 1.0 to 14.0 cm depth. The results are shown in the last column of table 5.

The average photon energy decreases rapidly with distance: this is in agreement with the fact that the scatter contribution is very important at larger distances. This means that accurate calculations of scatter corrections in clinically used brachytherapy treatment planning systems are very critical, even at short distances.

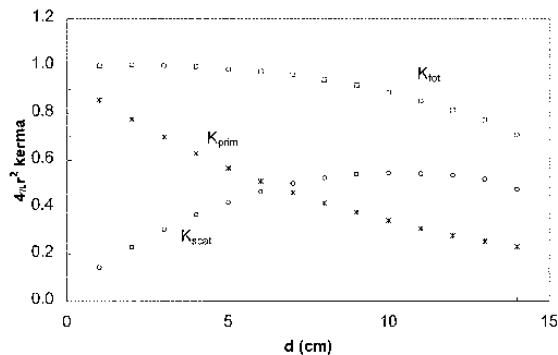


Figure 2. Calculated total kerma is split up into separate contributions of scattered and primary photons. The kermas are multiplied by $4\pi r^2$. At distances larger than 6 cm the scatter contribution is larger than that of the primaries. The results are normalized at 1 cm. This figure can be compared with the results obtained by Russell and Ahnesjö (1996).

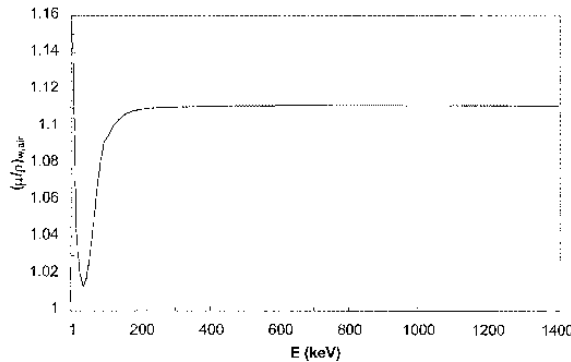
3.3. Conversion factors

The results of the calculations with the modified medium-energy x-ray dosimetry protocol are shown in table 1. An overview of columns 2 and 3 shows that the correction factors for the sleeve p_s and the stem p_{st} are not important in the energy range of iridium ($<0.1\%$). These results can be confirmed by extrapolation of the data presented by Seuntjens and Verhaegen (1996).

The correction factor p_e for the dose deposited by the electrons created in water must be taken into account at close distances and becomes less important at larger distances as

Table 1. Correction factors for the medium-energy x-ray protocol. The conversion factors CF_M are shown in the last column.

d (cm)	p_s	p_{sr}	p_e	p_d	$(\mu_{en}/\rho)_{w,air}$	p_V	p_α	CF_M
1.0	1.000	0.999	0.977	0.993	1.109	1.358	0.998	1.458
2.5	1.000	0.999	0.985	0.994	1.108	1.077	0.995	1.162
5.0	1.000	0.999	1.000	0.995	1.108	1.017	0.993	1.112

**Figure 3.** The water-to-air ratio of the mass-energy attenuation coefficients.

a consequence of the fact that the spectrum softens with distance, and the range of the secondary electrons decreases.

The displacement correction factor p_d is nearly constant with distance, in spite of the change of the photon spectrum. The same applies for $(\mu_{en}/\rho)_{w,air}$, averaged over the cavity plus wall volume.

The volume-averaging correction p_V is the most important correction, especially at short distances. The values obtained are in good agreement with the values for the non-uniformity correction factors p_n measured by Tölli (1997). These non-uniformity corrections, p_n , are defined in the theory of Kondo and Randolph (1960), which has been modified by Bielajew (1990), and can be calculated as the ratio of the kerma averaged over the cavity volume in a parallel beam to the kerma in the same volume in the presence of the point source (diverging beam). The difference between p_n and p_V is that by definition of p_n in this way there is still a gradient over the cavity volume in a parallel beam (due to the exponential attenuation, introduced by correcting with p_d which sets the density to that of water). Averaging the kerma over this volume in a parallel beam is not the same as the kerma in a point. This effect is obviously very small, so practically it makes no difference if one uses p_V or p_d , but we have chosen the approach which is fundamentally more correct. The volume-averaging correction p_V must be calculated in water (no change in material must be invoked in changing the cavity volume). This is the reason why we need to calculate $(\mu_{en}/\rho)_{w,air}$ over the cavity volume before correcting with p_V . It was verified by simulations that it makes no difference if one calculates $(\mu_{en}/\rho)_{w,air}$ in a point or in a volume in spite of the fast change of this quantity below 200 keV (see figure 3) (Hubbell and Seltzer 1995). This is a consequence of the fact that the photon spectrum is almost the same when calculated

in a point or in the volume of wall plus cavity, and because $(\mu_{\text{en}}/\rho)_{\text{w,air}}$ is almost constant with distance between 1.0 and 5.0 cm (see column 6 in table 1).

The correction for the angular dependence of the ion chamber response p_{α} increases at larger distances as a consequence of the scatter contribution. These results can again be compared with extrapolated values from the work of Seuntjens and Verhaegen (1996).

Combining all these correction and conversion factors, we get a total conversion factor CF_M (the index M denotes medium-energy x-ray dosimetry protocol) from measured kerma to dose to water.

3.3.1. Verification methods. The values of the conversion factors obtained with verification methods 1 and 2, described above for the studied Gammamed PDR source–NE2571 ion chamber combination, are shown in table 2. In the second column the results obtained by the detailed EGS4 calculations are shown (verification method 1) while in the third column the results of the combination of simulations and measurements (verification method 2) can be seen. The differences between the values obtained with the two methods to calculate CF are less than 1%. These results are also in accordance with CF_M (tables 1 and 2).

Table 2. Conversion factors obtained using the two verification methods. The results of verification method 1 are shown in the second column.

d (cm)	CF	
	$D_{\text{w,EGS4}}/K_{\text{det,EGS4}}$	$\dot{D}_{\text{w,EGS4}}/\dot{K}_{\text{det,meas}}$
1.0	1.449	1.445
2.5	1.154	1.160
5.0	1.117	1.108

As an alternative to the medium-energy x-ray approach the dosimetry protocol for high-energy photons can be modified for ^{192}Ir brachytherapy (Tölli 1997). The detector is treated as a Bragg–Gray cavity resulting in the following expression

$$\dot{D}_{\text{w}} = N_d M \left(\frac{\bar{S}}{\rho} \right)_{\text{w,air}} p_{\text{wall}} p_{\text{cel}} p_d p_n. \quad (8)$$

The correction factors in this expression are defined in the work of Tölli (1997), so only a brief description will be given here. N_d is the dose calibration factor ($= N_{\text{gas}}$), p_{wall} corrects for the non-water equivalence of the wall material, p_{cel} is a correction for the central electrode. The displacement correction factor p_d in this protocol is not the same as in the protocol for medium-energy x-rays (Ma and Nahum 1995). p_n is the non-uniformity correction factor introduced by Kondo and Randolph (1960) and Bielajew (1990). $(\bar{S}/\rho)_{\text{w,air}}$ is the average water to air stopping power ratio.

CF_H can be defined by the following expression

$$\dot{D}_{\text{w}} = N_k M \times \text{CF}_H \quad (9)$$

where N_k is the calibration factor for kerma in ^{60}Co and the index H denotes the high-energy photon dosimetry protocol. Taking (8) and (9) together we obtain a definition for CF_H : the conversion factor obtained from the high energy photon protocol

$$\text{CF}_H = \frac{N_d}{N_k} \left(\frac{\bar{S}}{\rho} \right)_{\text{w,air}} p_{\text{wall}} p_{\text{cel}} p_d p_n. \quad (10)$$

The values of the correction factors are taken from the work of Tölli (1997) so that CF_H could be calculated and compared with CF_M . Table 3 shows that CF_M and CF_H are in good agreement.

Table 3. Comparison of the results for the conversion factors obtained by using the two different protocols. In the second column the results of the medium-energy x-ray protocol are shown, while in the third column we see the results obtained with the high-energy protocol.

d (cm)	CF_M	CF_H
1.0	1.458	1.459
2.5	1.162	1.174
5.0	1.112	1.115

A problem associated with application of the high-energy photon protocol is that one needs to calculate a wall correction. The wall material contains small impurities such as metal particles that can influence the reading of the chamber. In high-energy photon beams, where the majority of the electrons that contribute to the dose are created in the water surrounding the chamber, a wall correction is less important. But in the case of ^{192}Ir most of the electrons that contribute to the dose are created in the wall ($\approx 70\%$) which results in an inaccurate knowledge of this correction. The low-energy photons in particular are very sensitive to impurities in the wall due to the photoelectric effect. It is of course not possible to incorporate these impurities in Monte Carlo simulations.

3.3.2. *TLD measurements.* In table 4 the results of the TLD measurements are compared with the dose values obtained with the ion chamber, with application of CF_M .

3.4. The specific dose rate constant and the radial dose function

By combining the measured air-kerma strength S_k with the absolute dose rate in water obtained by applying CF_M (1 cm), a value for the specific dose rate constant $\Lambda_0 = 1.128 \text{ cGy h}^{-1} \text{ U}^{-1}$ ($\pm 1.5\%$, see later) is derived, based on expression (2). This result is in agreement with previously published values for PDR sources (Williamson and Li 1995).

In table 5 our results concerning the radial dose functions are compared with the data of Williamson and Li (1995). These results are also plotted in figure 4. The deviations of at most 1.5% at larger distances are due to the fact that we used a cylindrical phantom geometry (diameter = 30 cm = height) whereas Williamson and Li used a sphere of 30 cm diameter. Up to 5 cm distance from the source, the results obey the squared distance law (i.e. $g(r) \approx 1$), but at larger distances the dose decreases more rapidly. So at these distances the decrease in dose due to attenuation is higher than the increase in dose due to scatter.

3.5. Uncertainties

The uncertainties are shown in table 6. The uncertainty of CF_M amounts to 0.7% (combination of the different contributions). The statistical uncertainty of CF obtained by the EGS4-PRESTAII calculations is less than 0.5% (by simulating enough histories). But the conversion from dose to gas in the cavity to kerma introduces an extra uncertainty. The uncertainty on the measurements with the ion chamber is composed of:

(i) An uncertainty on the vertical position of the source centre relative to that of the ion chamber. This error was reduced to 0.5% by making special arrangements (see above).

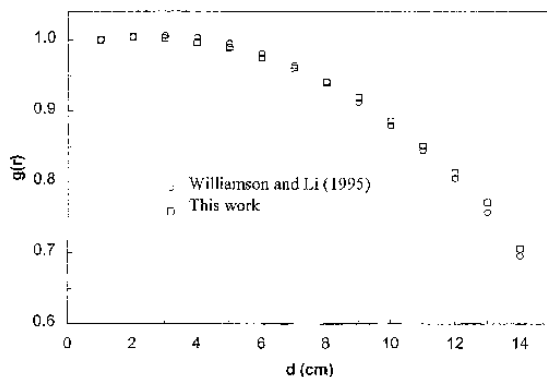


Figure 4. Comparison of the radial dose function obtained in this work with the one obtained by Williamson and Li (1995).

(ii) The statistical uncertainty of the distance between source and cavity centre. To estimate this uncertainty a measurement was always repeated five times. Each time the chamber was repositioned to investigate the reproducibility. Possible positioning errors are then incorporated into the standard deviation of the measurement. At 1 cm 1σ on the five data points was less than 0.9%. The main contribution to the overall uncertainty is the systematic uncertainty on the distance between source and chamber centre. In particular, because the source diameter (1.1 mm) is small compared with the inner diameter of the source applicator (1.6 mm) the source can easily be positioned incorrectly. This is important at 1 cm distance. One needs to take special care that the source is always positioned in the middle of the applicator. We changed the position of the applicator entrance during one measurement set, to investigate the reproducibility of the source positioning. We found a variation smaller than could be expected from the above. This variation was also included in the standard deviation.

The uncertainty on the TLD measurements consists mainly of positioning errors during the measurement in the water phantom. As total uncertainties we get 2% at 1 cm and 1.5% at 2.5 cm and 5 cm distance. If we combine the uncertainties on the TLD and the chamber measurements, we see that the results are in reasonably good agreement (deviation smaller than 2σ at all distances, see table 4).

Table 4. Comparison of TLD measurements with ion chamber measurements. The combined uncertainties (1σ) are given in brackets.

d (cm)	Ratio
1.0	0.97 (2.3%)
2.5	1.00 (1.8%)
5.0	1.03 (1.8%)

4. Conclusions

The present work shows that the in-water calibration technique can be used as a valuable alternative (a more direct approach) to the reference air-kerma rate calibration technique

Table 5. Comparison of the radial dose functions obtained by our calculations and those obtained by Williamson and Li (1995), who used another simulation code (MCPT). The deviations at larger distances can be explained by the fact that we used another phantom geometry. In the last column the average energy is shown. All these quantities are calculated using photon fluence spectra obtained from EGS4 calculations.

d (cm)	$g(r)^a$	$g(r)^b$	$\langle E \rangle$ (keV)
1.0	1.000	1.000	332.6
2.0	1.004	1.004	301.9
3.0	1.002	1.006	276.1
4.0	0.996	1.003	255.0
5.0	0.984	0.995	237.4
6.0	0.975	0.981	224.5
7.0	0.961	0.964	213.5
8.0	0.940	0.941	203.7
9.0	0.918	0.912	197.7
10.0	0.886	0.879	190.1
11.0	0.850	0.844	183.4
12.0	0.812	0.804	178.1
13.0	0.770	0.756	174.2
14.0	0.705	0.695	170.3

^a This work.

^b Williamson and Li (1995).

Table 6. Uncertainties. In the last two columns the uncertainties on the dose rate to water obtained respectively with the ion chamber and the TLD measurements are shown. All uncertainties equal 1σ .

d (cm)	Vertical position of the source (%)	Source-chamber distance (%)	$\dot{K}_{\text{det,meas}}$ (%)	CF_M (%)	\dot{D}_w (NE2571) (%)	\dot{D}_w (TLD) (%)
1.0	0.5	0.9	1.1	0.7	1.3	2.0
2.5	0.5	0.5	0.7	0.7	1.0	1.5
5.0	0.5	0.4	0.6	0.7	0.9	1.5

which is still generally used. The uncertainty of the dose in water obtained with the latter method amounts to 1.0%, comparable with our method. We do not recommend using 1 cm distance as the reference point for measurements, because the uncertainties on the distance result in a relatively large inaccuracy of the calibration. It would be better to use 2.0 or 2.5 cm as a reference distance. The squared distance law together with the radial dose function can then be used to calculate the dose at 1 cm, the distance which most treatment planning systems use as their reference point.

The overall conversion factors obtained with the modified medium-energy x-ray approach are in excellent agreement with the results of the other methods. The same applies to the results obtained by Tölli (1997), who used the high-energy photon dosimetry protocol and treated the chamber as a Bragg-Gray cavity.

The values for the conversion factors are also confirmed by the performed TLD measurements. The specific dose rate constant Λ_0 and the radial dose function $g(r)$ derived in the present work are in accordance with published values for PDR sources (Williamson 1995).

Acknowledgments

We would like to thank M Van Eyckeren, MD and H Van Hecke for the use of the brachytherapy facility at the Radiotherapy Department of the University Hospital in Gent and for their assistance during the measurements. Dr I Kaurakov is acknowledged for letting us use a pre-release version of PRESTA II. Also Dr A E Nahum from ICR (Sutton, UK) and Dr J Seuntjens from NRC (Canada) are acknowledged for the very fruitful discussions concerning the adaptation of the medium-energy x-ray protocol. We would also like to thank J Huyghe for constructing the phantom.

References

- Anderson L L, Nath R, Weaver K A, Nori D, Phillips T L, Son Y-H, Chiu-Tsao S-T, Meigooni A S, Melli J A, Smith V and Interstitial Collaborative Working Group 1990 *Interstitial Brachytherapy, Physical, Biological and Clinical Considerations* (New York: Raven)
- Ballester F, Hernandez C, Pérez-Calatayud J and Lliso F 1997 Monte Carlo calculations of dose rate distributions around ^{192}Ir wires *Med. Phys.* **24** 1221–8
- Bielajew A 1990 Correction factors for thick-walled ionisation chambers in point-source photon beams *Phys. Med. Biol.* **35** 501–16
- Bielajew A and Kawrakov I 1997 High accuracy Monte Carlo calculations *Abstracts of the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (Nice, 14–19 September)* *Med. Biol. Eng. Comput.* p 1096
- Hubbell J H and Seltzer S M 1995 Tables of x-ray mass attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients 1 keV to 20 MeV for elements Z= to 92 and 48 additional substances of dosimetric interest *National Institute for Standards and Technology Report NISTIR 5632* (Gaithersburg: NIST)
- Kondo S and Randolph M L 1960 Effect of finite size of ionization chambers on measurements of small photon sources *Radiat. Res.* **13** 37–60
- Luxton G 1994 Comparison of radiation dosimetry in water and in solid phantom materials for I-125 and Pd-103 brachytherapy sources: EGS4 Monte Carlo study *Med. Phys.* **21** 631–41
- Ma C-M and Nahum A E 1995 Calculations of ion chamber displacement effect corrections for medium-energy x-ray dosimetry *Phys. Med. Biol.* **40** 45–62
- Ma C-M and Seuntjens J 1997 Correction factors for water-proofing sleeves in kilovoltage x-ray beams *Med. Phys.* **24** 1507–13
- Nahum A E 1996 Perturbation effects in dosimetry: Part I. Kilovoltage x-rays and electrons *Phys. Med. Biol.* **41** 1531–80
- Nath R, Anderson L, Luxton G, Weaver K, Williamson J F and Meigooni A S 1995 Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 43 *Med. Phys.* **22** 209–34
- NCS (Netherlands Commission on Radiation Dosimetry) 1986 Code of practice for the dosimetry of high-energy photon beams *NCS Report 2* (Delft: NCS)
- 1997 Dosimetry of low and medium energy x-rays *NCS Report 10* (Delft: NCS)
- Nelson W R, Hirayama H and Rogers D W O 1985 The EGS4 code system *Stanford Linear Accelerator Report SLAC-265*
- Russell K R and Ahnesjö A 1996 Dose calculation in brachytherapy for a ^{192}Ir source using a primary and scatter dose separation technique *Phys. Med. Biol.* **41** 1007–24
- Seuntjens J and Verhaegen F 1996 Dependence of overall correction factor of a cylindrical ionization chamber on field size and depth in medium-energy x-ray beams *Med. Phys.* **23** 1789–96
- Shirley V S 1991 *Nucl. Data Sheets* **64** 205
- Tölli H 1997 Ionization chamber dosimetry for brachytherapy *PhD Thesis* University of Göteborg, Sweden
- Vallicenti R K, Kirou A S, Meigooni A S, Mishra V, Das R K and Williamson J F 1995 Experimental validation of Monte Carlo dose calculations about a high-intensity Ir-192 source for pulsed dose-rate brachytherapy *Med. Phys.* **22** 821–9
- Verhaegen F, van Dijk E, Thierens H, Aalbers A and Seuntjens J 1992 Calibration of low activity ^{192}Ir brachytherapy sources in terms of reference air kerma with large volume spherical ionization chambers *Phys. Med. Biol.* **37** 2071–81
- Williamson J F and Li Z 1995 Monte Carlo aided dosimetry of the microselectron pulsed and high dose-rate ^{192}Ir sources *Med. Phys.* **22** 809–19

6.4 Verificatie met TLD metingen

Aangezien dit gedeelte niet gepubliceerd werd, zal hier even nader op in gegaan worden. De individuele kalibratie van de TLD's voor het ^{192}Ir spectrum werd beschreven in hoofdstuk 3. Voor de metingen in het waterfantom werd een volle huls gemaakt vergelijkbaar met die voor de ionisatiekamer. Ter hoogte van de caviteit werd echter een gleuf gefreesd waarin vijf TLD's op een rij gepositioneerd kunnen worden. De reden waarom steeds vijf TLD's gebruikt worden heeft te maken met de onzekerheid op de hoogte van de bron. Op die manier zal het maximum zeker geregistreerd worden op één van de TLD's. Aangezien steeds eerst met de ionisatiekamer gemeten werd en de centrale TLD in de TLD-huls zich precies op dezelfde hoogte bevindt als het centrum van de caviteit in de kamer-huls (en aangezien beide hulsen een identieke uitwendige geometrie hebben) was het steeds de centrale TLD die het hoogste signaal ontving. Wel konden de andere TLD uitlezingen gebruikt worden om de symmetrie te controleren en te verifiëren of de centrale TLD effectief centraal gepositioneerd was. Soms bleek het inderdaad noodzakelijk een interpolatie uit te voeren om de dosis op de hoogte van de bron te bepalen. Daarvoor werd de parabolische vorm van de dosisverdeling in functie van de hoogte met EGS4 gesimuleerd. Eveneens werd via Monte Carlo berekeningen de “displacement” en de volume-uitmiddelingscorrectie van de TLD's bepaald (gedefinieerd zoals bij de ionisatiekamer). Er werd gebruik gemaakt van volgende uitdrukking voor de

$$\text{conversie van TLD uitlezing naar dosis in water : } \dot{D}_w = N_{\text{Ir}}^{\text{TLD}} M \left(\frac{\bar{\mu}_{\text{en}}}{\rho} \right)_{\text{H}_2\text{O, PMMA}} p_d p_v$$

met p_d de “displacement” correctie en p_v de volume-uitmiddelings correctie van de TLD. Deze conversie is niet zo eenvoudig. Aangezien de TLD's gekalibreerd zijn in functie van dosis in PMMA (zie hoofdstuk 3) is de dosis die we nu bekomen dit eveneens. De TLD-huls is namelijk eveneens uit PMMA gemaakt en is groot genoeg (diameter = 8 mm) om ervoor te zorgen dat geen secundaire elektronen van buiten deze huls tot de TLD's kunnen doordringen. De combinatie van TLD en huls kan dus opgevat worden als een fotonendetector. Dit betekent dat alle elektronen die bijdragen tot het signaal gecreëerd zijn in de huls of in het TLD materiaal zelf. Deze omstandigheden zijn bijgevolg identiek aan deze bij de kalibratie. De verschillen in attenuatie tussen PMMA en water worden in de kalibratie in rekening gebracht door de afstand waarop gekalibreerd wordt te schalen met de dichtheid van PMMA. We

bekomen dus rechtstreeks dosis is PMMA alhoewel we meten in een waterfantom. Op die manier valt de invloed van het LiF materiaal er uit, waardoor een aantal correcties wegvallen. Na vermenigvuldiging met de verhouding van de massieke energie-absorptie coëfficiënten van water op PMMA uitgemiddeld over het spectrum ter hoogte van de detector bekomen we de dosis in water. De displacement correctie is opnieuw een dichtheidscorrectie en is te verwaarlozen in dit geval. De volume-uitmiddelingcorrectie vormt echter een groter probleem. Het is namelijk moeilijk te bepalen welk volume nu effectief optreedt als detectievolume. Deze situatie verschilt namelijk veel van deze van een ionisatiekamer, waar ieder elektron gecreëerd in de wand of de caviteit van de kamer bij kan dragen tot het signaal. Bijgevolg wordt in dit geval dan ook uitgemiddeld over dit volume. Bij de TLD huls hebben de meeste elektronen gecreëerd op te grote afstand van de TLD's een te beperkte range. Het detectievolume moet bijgevolg gedefinieerd worden als de som van de TLD's plus een laag perspex eromheen. De afmetingen van deze laag worden gedicteerd door de CSDA-range van de hoogst-energetische secundaire elektronen. De volume-uitmiddeling blijkt verwaarloosbaar op 2.5 en 5 cm terwijl op 1 cm 1.013 bekomen wordt. Aangezien deze waarde eveneens klein is is de onzekerheid ingevoerd in bovenstaande methode (CSDA benadering) verwaarloosbaar. De $(\bar{\mu}_{\text{en}}/\rho)_{\text{H}_2\text{O,PMMA}}$ waarde werd over ditzelfde volume uitgemiddeld, waarbij op 1, 2.5 en 5 cm respectievelijk 1.036, 1.048 en 1.069 bekomen werd. Zoals eerder al vermeld was de displacement correctie steeds kleiner dan 0.1 %.

Deze procedure werd voor de volledigheid eveneens toegepast op HDR bronnen (eveneens niet gepubliceerd). De conversiefactoren van beide methodes zijn identiek (binnen 0.3 %). Vanwege het feit dat de activiteit van deze bronnen een factor 10 hoger is dan bij de PDR bronnen, werd eveneens een meting uitgevoerd op 10 cm. Op die afstand wordt een totale conversiefactor van 1.072 bekomen (volume uitmiddeling correctie bedraagt slechts 1.004). Opvallend is het feit dat de angulaire correctiefactor p_α (=0.982) op die afstand veel belangrijker wordt. Dit is een gevolg van het feit dat de gemiddelde energie reeds veel lager is omdat de scatter bijdrage relatief groot is. In tabel 6.1 worden de TLD resultaten vergeleken met ionisatiekamermetingen voor 4 meetsets aan een PDR en een HDR bron.

Afstand (cm)	PDR		HDR	
	Ionisatiekamer/TLD	2 σ (%)	Ionisatiekamer/TLD	2 σ (%)
1.0	0.991	1.5	1.027	0.5
2.5	0.992	0.9	0.996	2.8
5.0	0.991	2.2	1.012	2.1
10.0			1.019	1.7

Tabel 6.1: Vergelijking TLD metingen met ionisatiekamer resultaten voor PDR en HDR bronnen.

De specifieke dosistempo constante uitgemiddeld over deze acht metingen was 1.126 (2 σ =0.3%). Deze waarde is in goede overeenkomst met eerder bekomen resultaten (zie artikel 3).

6.5 MCNP berekeningen

Gezien de problematiek rond het elektronentransport bij de simulatie van de respons van een ionisatiekamer, werden de conversiefactoren eveneens bepaald met het MCNP Monte Carlo programma (zie hoofdstuk 4). De ionisatiekamer werd op analoge manier gemodelleerd als bij de EGS4 berekeningen. De conversiefactoren bekomen met beide codes zijn identiek (binnen 0.3 %). Deze resultaten bevestigen niet enkel de waarden bekomen in dit werk, maar tonen eveneens de waarde aan van het MCNP elektronentransport algoritme, wat de simulatie van de respons van een ionisatiekamer betreft. Het opsplitsen van een ‘condensed history’ stap in deelstapjes zoals beschreven in hoofdstuk 4, leidt duidelijk tot even goede resultaten als PRESTAI1 bij EGS4 voor deze toepassing. Daarnaast dient opgemerkt te worden dat de variantie-reductie techniek beschreven in paragraaf 6.2.2.1 hier overbodig was. Het scoren van gedeponeerde energie in de luchtcaviteit leidt zonder problemen tot voldoende statistiek, waarbij de resultaten onafhankelijk van het aantal gesimuleerde fotonen zijn. Wel werd een afhankelijkheid van de elektron CUT parameter waargenomen (onderlimiet van de energie tot waar elektronen getransporteerd worden). Bij CUT=10 keV waren de resultaten 5 % afwijkend van die bekomen bij 1 keV. Aangezien de Molière theorie hier niet gebruikt wordt mag ECUT op 1 keV ingesteld worden, in tegenstelling tot EGS4. Zoals in de addendum zal blijken schiet MCNP echter sterk te kort bij het modelleren van beta bronnen.

6.6 Relatieve dosimetrie op korte afstand

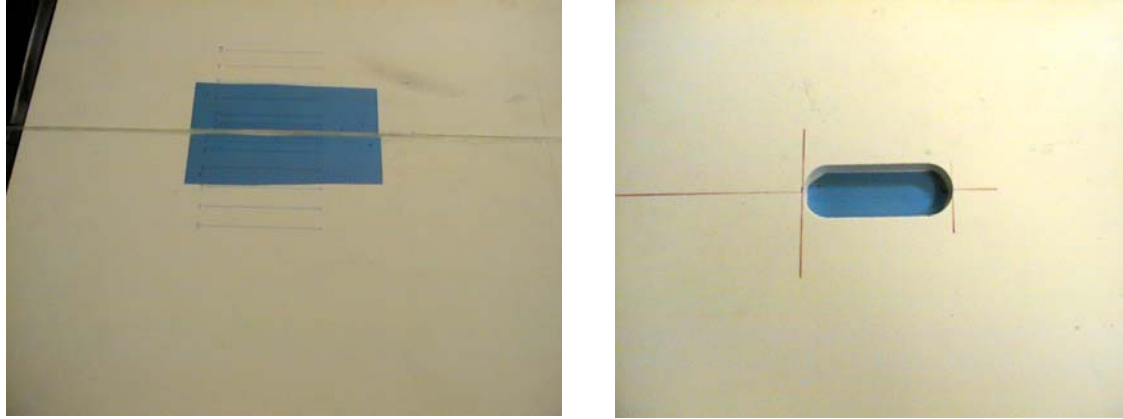
6.6.1 Radiochromatische film metingen

6.6.1.1 Inleiding

Aangezien reeds voldoende informatie betreffende de dosimetrie op afstanden groter dan 1 cm van een ^{192}Ir bron (Nath et al, 1995, 1999) beschikbaar is, hebben we ons vooral geconcentreerd op de korte afstanden. Er werden ook metingen op grotere afstanden verricht, maar dit was voornamelijk ter controle van de filmtechniek. Het Universitair Ziekenhuis van Gent beschikt over twee PDR systemen. Zoals reeds eerder vermeld kan men de PDR bron met lengte en diameter gelijk aan 0.5 mm als een puntbron beschouwen. Wanneer we enkel met de geometrie rekening zouden houden, verwachten we dus een $1/r^2$ dosisverval. Het blijkt nu dat voor een ^{192}Ir bron attenuatie- en scatter effecten elkaar min of meer compenseren, zodat vorige veronderstelling opgaat. Dit betekent dan ook dat wanneer we de dosis in de eerste centimeter willen kennen, we rekening moeten houden met de aanwezigheid van grote gradiënten. Over een afstand van 3 mm krijgen we een 15 maal lagere dosis. Een goede positionering is bijgevolg uiterst belangrijk. Een tweede probleem is de range van de kalibratie curve. Boven de 100 Gy begint de gevoeligheid van de film te satureren. Aangezien de VIDAR scanner slechts vanaf 10 Gy gevoelig is beschikken we bijgevolg over een range van 10 tot 100 Gy. Maar wanneer we de films zouden voorbestralen met een dosis van 10 Gy, wat toch noodzakelijk is bij het toepassen van de double exposure techniek, kunnen we de range uitbreiden van 1 Gy (weliswaar met zeer beperkte nauwkeurigheid wat de lage dosissen betreft) tot 90 Gy. Op die manier is het dus mogelijk om dosisinformatie te bekomen tussen 1 en 10 mm afstand van de bron, met slechts 1 film.

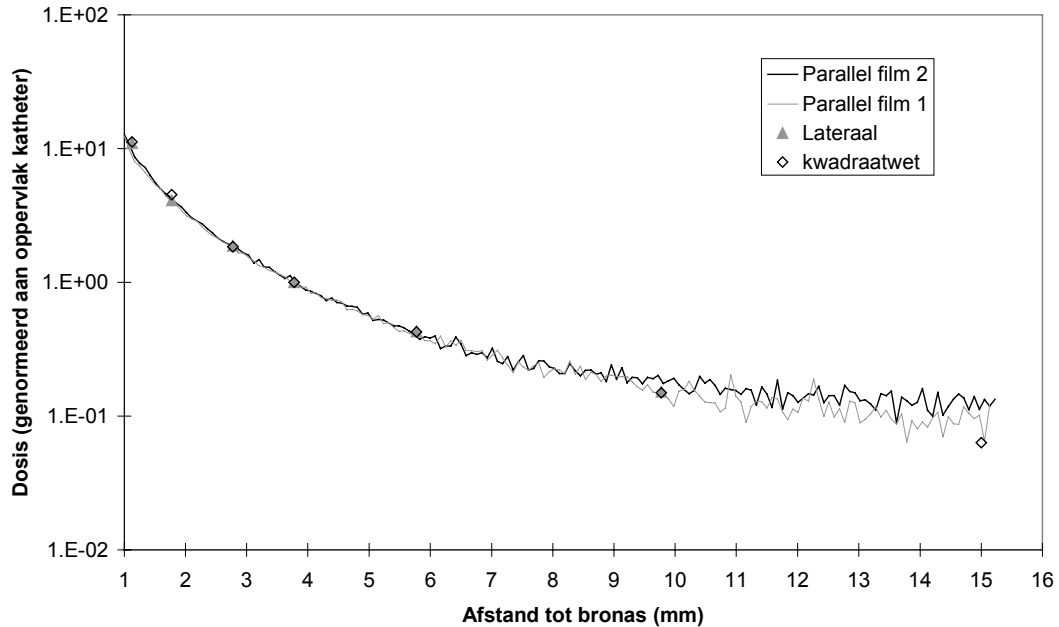
6.6.1.2 Relatieve metingen

Er werd een polystyreen fantoom geconstrueerd (zie figuur 6.3) waar een nylon tube werd ingespannen, die als geleider voor de ^{192}Ir bron dient, tussen twee platen van 1 cm dik.



Figuur 6.3 : Polystyreenplaten gebruikt voor metingen aan ^{192}Ir bron. Met de opstelling links weergegeven, worden dieptedosis- en laterale profielen bekomen op één film, terwijl de bij de rechtse opstelling verschillende films moeten gecombineerd worden om tot een dieptedosisprofiel te komen. De afstand wordt geregeld met inlegplaatjes.

Wanneer een film tussen deze 2 platen tegen de nylon tube gepositioneerd wordt, bekomt men tegelijk radiale en transversale profielen tot tegen de katheter. Verschillende films werden op die manier bestraald met verschillende bestralingstijden. Daarbij zorgden we dat de dosis ongeveer gelijk was aan de maximale waarde (100 Gy) op verschillende afstanden, zodat we na combinatie van de verschillende filmen dosisinformatie hebben van 1 mm tot 3 cm van de bron-as. In één van de platen waar de bron is tussen gespannen werd een opening, waar films kunnen in gepositioneerd worden, uitgefreesd tot net tegen de nylon katheter. Met inlegplaatjes van 1 en 2 mm dikte kan de afstand gevarieerd worden. Door deze metingen op verschillende afstanden uit te voeren, bekomt men een dieptedosis profiel dat rechtstreeks kan vergeleken worden met de profielen bekomen met de eerste methode, waarvoor de positionering nogal kritisch is. Resultaten bekomen met beide methodes worden weergegeven in figuur 6.4, waar tevens vergeleken wordt met de kwadraatwet.



Figuur 6.4: Vergelijking parallelle en laterale filmmetingen met de kwadraatwet. De filmmetingen zijn genormeerd op 4 mm afstand van de katheter. Op grote afstand wijken de filmmetingen af van de kwadraatwet, omdat de filmdosis reeds te laag is en de kalibratiecurve geen betrouwbare extrapolatie naar lage dosis oplevert (< 5 Gy). Op korte afstand is de gemeten dosis iets te klein, wat een gevolg is van saturatie en verkeerde extrapolatie van de kalibratiecurve naar hoge dosis (dosis > 100 Gy).

Let erop dat bij de afstanden van de tweede methode nog rekening moet gehouden worden met de dikte van de polystyreenlaag tussen katheter en film of inlegplaatje. Men kan deze onrechtstreeks meten met een micrometer. Ondanks alle onzekerheden die met deze metingen gepaard gaan, bekomen we toch een zeer goede overeenkomst. Beide methodes geven resultaten die inderdaad zeer nauw aansluiten bij de kwadraatwet.

6.6.1.3 Absolute resultaten

Absoluut blijken de resultaten met 3 à 4 % af te wijken, wanneer we rekening houden met de gevoeligheid van de film voor het ^{192}Ir spectrum op de betreffende dieptes (zie tabel 3). De dosis gegeven aan de films werd bepaald aan de hand van de luchtkerma kalibratie en EGS4 Monte Carlo berekeningen voor de terugrekening naar de afstanden in kwestie. Er werd telkens uitgemiddeld over twee films.

Afstand tot bronas (mm)	Gegeven Dosis (dosis in water)	Gemeten Dosis	(Gemeten dosis) / (gegeven dosis)
1.125	14.65	14.78	1.009
1.775	5.88	5.52	0.937
2.775	9.31	9.76	1.049
3.775	7.55	7.81	1.035
5.775	9.01	9.34	1.036
9.775	9.41	9.94	1.056
gemiddelde			1.02 (stdev 4 %)

Tabel 3 : Absolute resultaten filmmetingen op korte afstand (laterale metingen).

In figuur 6.10 (paragraaf 6.5.3) worden twee profielen bekomen met de eerste methode gecombineerd. Op film 1 werd een dosis van 90 Gy gegeven op 1mm afstand, waardoor we nog informatie hebben tot op 1 cm afstand, waar de dosis te laag wordt. Op de tweede film bedroeg de dosis 90 Gy op 0.5 cm. Voor deze film is alle informatie op afstanden kleiner dan 4 mm zinloos door saturatie effecten, maar de dosis kan uitgelezen worden tot op 2.5 cm afstand. Verder wordt de dosis te laag en de kalibratie dus onbetrouwbaar.

Het polystyreen fantoom werd voorzien van de mogelijkheid om een ionisatiekamer in te brengen (zie figuur 6.5).



Figuur 6.5: Meting ionisatiekamer op 1 cm afstand van PDR bron.

Aan de PDR bron werden op verschillende afstanden films bestraald, zodat ook een absolute vergelijking mogelijk was met een ionisatiekamer. Dit is eigenlijk niet zo evident. Op te grote afstanden ($> 2 \text{ cm}$) is het dosistempo te laag om binnen aanvaardbare tijden voldoende dosis ($> 10 \text{ Gy}$) aan de films te geven. Op korte afstand echter begint het volume van de ionisatiekamer een rol te spelen. De correctiefactoren voor het ionisatiekamervolume zijn gekend zijn van 1 cm tot 5 cm afstand van de bron (zie artikel 3). We kunnen die metingen dus als referentie gebruiken om de filmresultaten te testen. Daarnaast werden trouwens luchtkerma kalibraties uitgevoerd. In een eerste experiment werden filmmetingen uitgevoerd op 1 en 2 cm afstand, en per afstand werden drie stukjes film genomen. Een tweede maal werden 8 stukjes film op 1 cm afstand bestraald en werden de films zowel uitgelezen met de witte als de rode lamp (wat binnen 2 % identieke resultaten opleverde). Op die manier kon de statistiek enigszins opgedreven worden. In tabel 5 worden de filmresultaten vergeleken met de ionisatiekamermetingen, die een gemiddelde voorstellen van de metingen in het fantoom op de vijf afstanden en de geconverteerde luchtkerma meting. Het tweede experiment heeft duidelijk het eerste bevestigd.

Experiment	Ionisatiekamer (Gy/min)	Radiochrom.film (Gy/min)	Verhouding
1	0.6693 (0.6 %)	0.7010 ($2\sigma=6 \%$)	1.03
2	0.4603 (1.2 %)	0.4884 ($2\sigma=3 \%$)	1.04

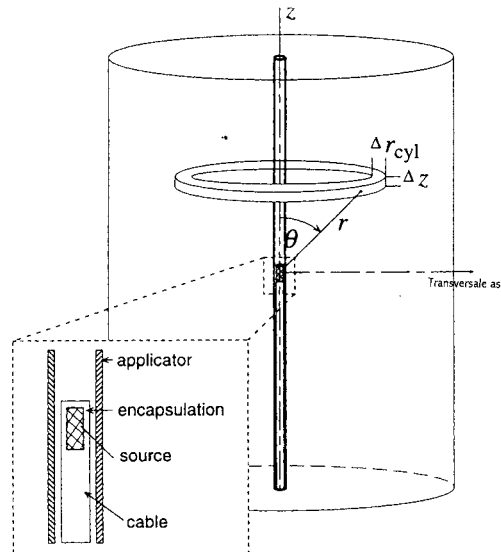
Tabel 5 : Afwijkingen absolute filmresultaten ten opzichte van ionisatiekamermetingen.

De filmresultaten weergegeven in de tabel zijn gecorrigeerd voor energieafhankelijkheid (factor 1.13). Bij deze metingen werd de afstand (1 cm) zorgvuldig gecontroleerd. De gebruikte polystyreenplaten waren effectief iets minder dan 1 cm dik, maar daar is voor gecorrigeerd. Ook werd tijdens het tweede experiment aan de twee zijden van de bron gemeten (twee films tegelijk) wat geen systematische verschillen opleverde. Ook de ionisatiekamerplaat werd gerooteerd tijdens de metingen om rekening te houden met een eventuele schuine uitboring in de platen. Dit bleek inderdaad noodzakelijk want het verschil tussen de uitlezingen bij de twee verschillende oriëntaties bedraagt 8 % op 1 cm ($\approx 200 \mu\text{m}$ schuin geboord).

Bij de absolute vergelijking van de filmresultaten op kortere afstanden (zie vorig hoofdstuk) vonden we die verschillen eveneens terug (op de meting op 1.775 mm na), weliswaar met minder statistiek.

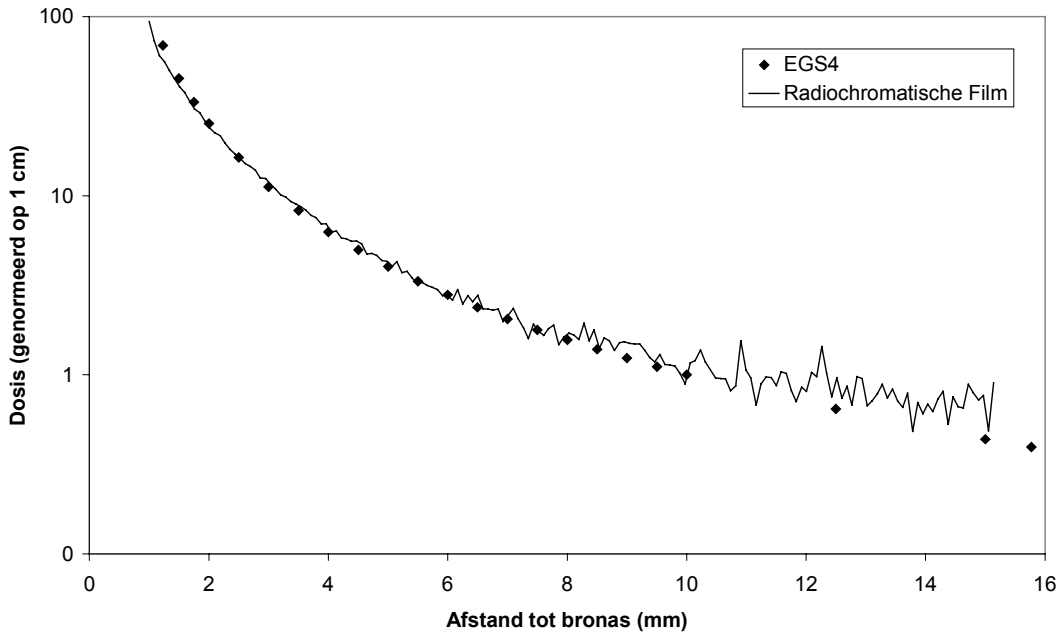
6.6.2 EGS4 Monte Carlo berekeningen

Met het EGS4 Monte Carlo systeem werd de dosisverdeling rond een PDR bron bepaald. De bron werd gemodelleerd zoals weergegeven in figuur 6.6.



Figuur 6.6: Geometrie ^{192}Ir bron. De afmetingen van de bron zijn overdreven groot getekend voor de duidelijkheid (Russell and Ahnesjö, 1996).

De dosis wordt bepaald in smalle cilindrische schillen rond de bron. Op die manier wordt gebruik gemaakt van de symmetrie van het probleem. Zowel gedeponeerde energie als kerma worden gescoord. Op korte afstand is de dosis iets groter dan de kerma waarde wegens elektronen gecreëerd in het staal rond de bron. Vanaf 2 mm afstand is dit effect echter te verwaarlozen. Voor de vergelijking met de gelmetingen, beschreven in volgende paragraaf, werd de Bang-gel gemodelleerd, alhoewel deze gel niet exact gelijk is aan de door ons gebruikte gel. Het verschil tussen de dosisverdeling in gel en in water bleek echter verwaarloosbaar. In figuur 6.7 wordt de berekende dieptedosis vergeleken met die bekomen met film.

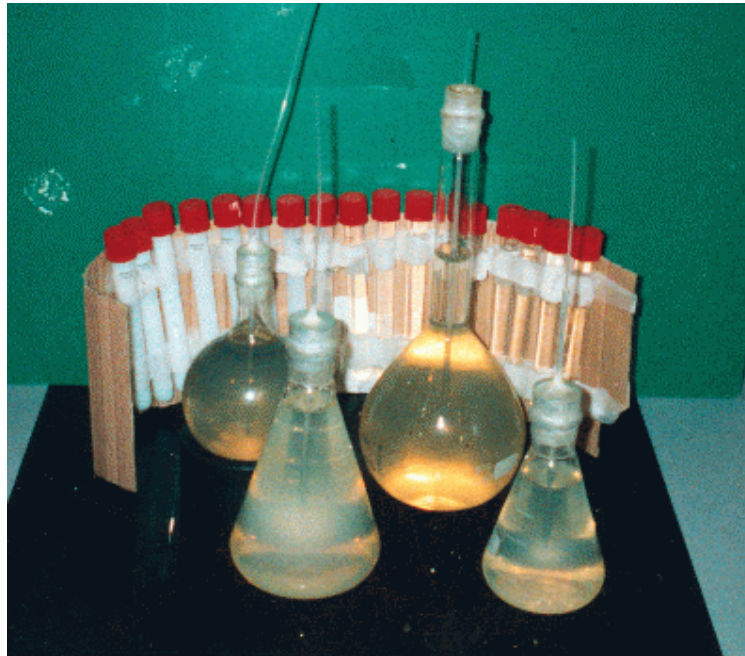


Figuur 6.7: Vergelijking dieptedosis bekomen met film met Monte Carlo berekeningen. De twee curves zijn gelijkgesteld op 2 mm, omdat de dosis op de film op 1 cm afstand reeds te klein is (beperkte dynamisch range).

Opnieuw zien we duidelijk dat de filmmeting tot verkeerde resultaten leidt op grote afstand (> 1 cm). Daar is de dosis reeds kleiner dan 5 Gy en kan niet meer op de kalibratiecurve vertrouwd worden. Ook op zeer korte afstanden is een kleine afwijking op te merken, en dit omdat we reeds in het saturatiegebied van de kalibratiecurve zijn terechtgekomen (> 100 Gy). De Monte Carlo berekeningen zijn geverifieerd met literatuurresultaten (in artikel 3) en blijken een correcte dieptedosis weer te geven.

6.6.3 Gel metingen

Bij een eerste experiment werden zeven glazen vaten gevuld met dezelfde gel als bij de kalibraties, beschreven in hoofdstuk 3. De vaten worden na het vullen met de gel (wat allemaal onder stikstof druk gebeurt, zodat geen zuurstof de vaten kan binnendringen) afgesloten met een stop met daardoor een katheter voor het inbrengen van de bron (zie figuur 6.8).



Figuur 6.8 : Gebruikte fantomen na bestraling. Op de voorgrond zien we vier van de zeven gebruikte erlenmeyers, waarbij de verkleuring rond de katheter duidelijk te zien is. Op de achtergrond is de kalibratieset te zien, waarbij de langst bestraalde buisjes (links) duidelijk wit geworden zijn.

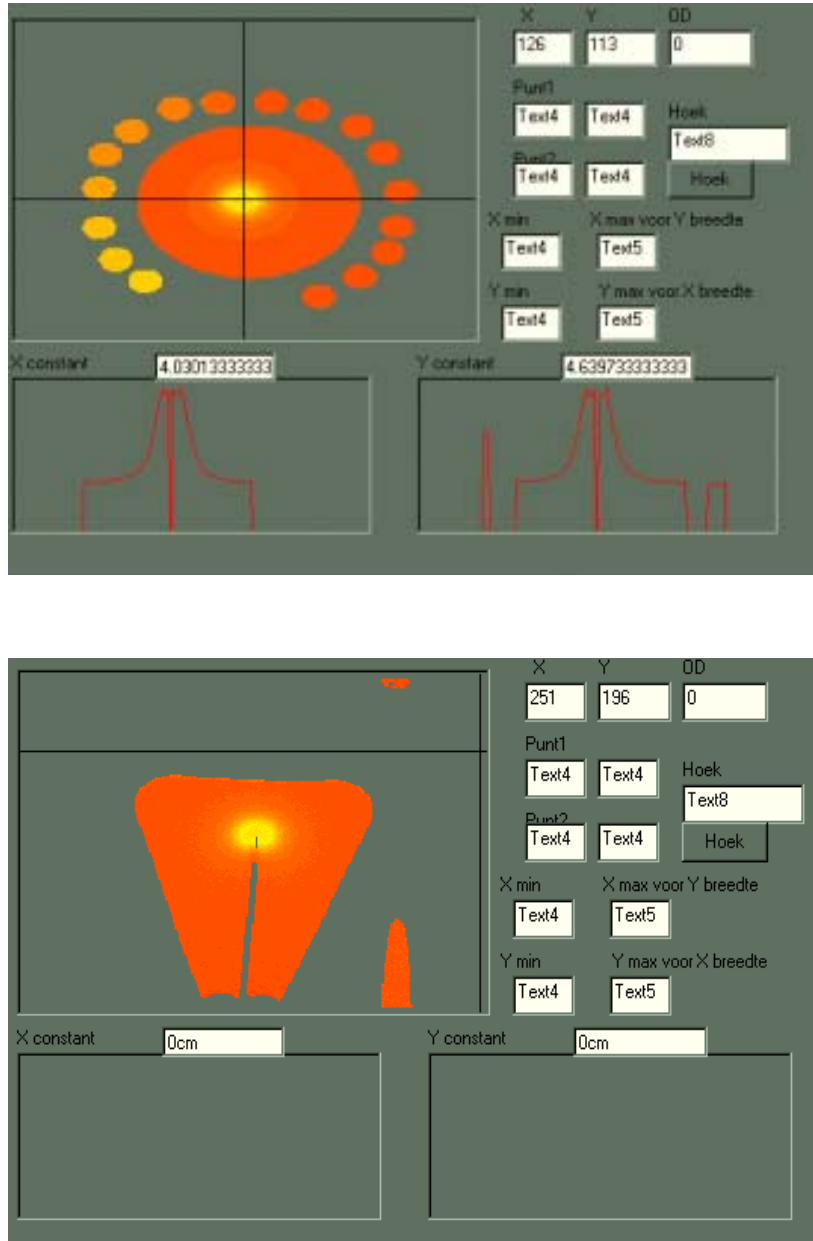
De katheter is onderaan gesloten zodat geen zuurstof via deze weg de gel kan infiltreren. In principe is het mogelijk dat de nylon wand een kleine hoeveelheid zuurstof doorlaat. De reden dat we meerdere vaten nodig hebben, is dat het dynamisch bereik van de gel te beperkt is om de volledige dieptedosis tussen 1 mm en 1 cm van de bron te meten. Aangezien de gradiënt ongeveer kwadratisch is (puntbron), zal de dosis tussen laatstgenoemde punten met een factor 100 afvallen. Dus is het noodzakelijk bij ieder vat een maximale dosis te geven op een andere diepte. Bij twee vaten werd 8 Gy gegeven op 1 mm afstand, zodat de resultaten op afstanden groter dan 3 mm niet meer betrouwbaar zijn. De twee volgende vaten kregen een dosis van 8 Gy op 2 mm en de andere 8 Gy op 1 cm. Achteraf werden de resultaten van de

verschillende vaten gecombineerd tot een dieptedosis curve van tegen de katheter tot ongeveer 4 cm afstand van de katheter.

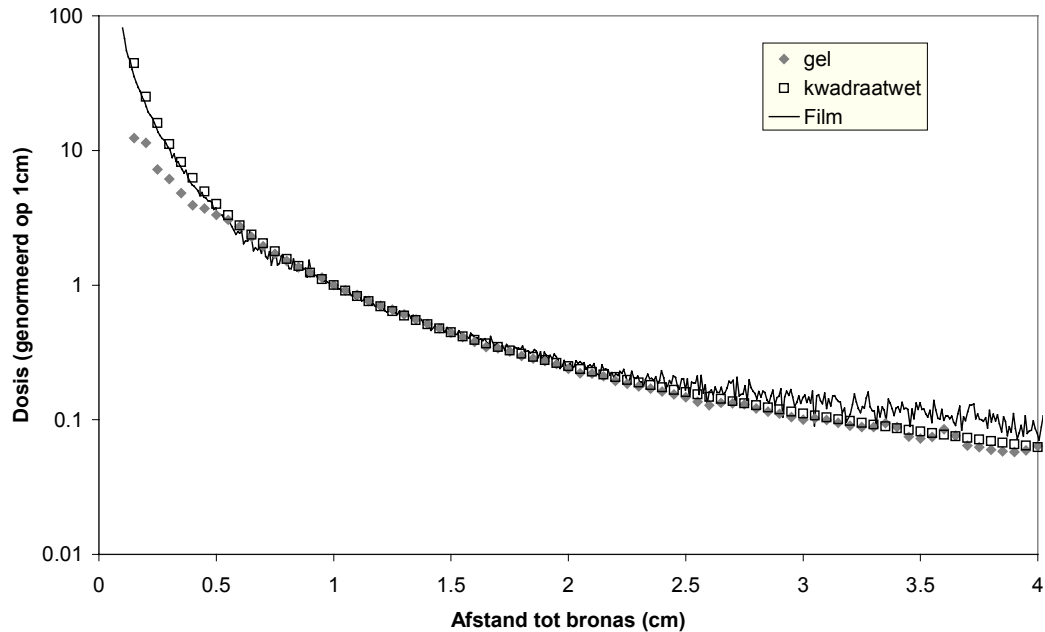
Transversale en coronale scans werden genomen om dosisinformatie te bekomen in 2 vlakken. Een paar voorbeelden zijn weergegeven in figuur 6.9. Deze figuren zijn ‘screen captures’ van een Visual Basic programma, waarmee de gelrespons-data worden omgezet in een dieptedosis curve. Met een dradenkruis dat de muis volgt, wordt de positie van het middelpunt van de bron in de gel opgezocht. Onderaan worden de profielen in de twee richtingen getoond ter hoogte van het dradenkruis. Op de positie van de katheter is de uitlezing minimaal (lucht). Het middelpunt kan bijgevolg opgezocht worden door het dradenkruis te verschuiven tot de profielen een centrale dip vertonen (zie figuur). Door in dit punt te klikken wordt de dieptedosis berekend door uit te middelen over 72 richtingen, waarbij de cilindrische symmetrie gebruikt wordt. Hierbij wordt dan telkens geïnterpoleerd tussen de gelrespons waarden. Onderaan figuur 6.9 wordt een sagitale scan weergegeven, waar duidelijk te zien is waar de katheter van de bron zich bevindt. De uiteindelijk bekomen dieptedosis wordt samen met de filmresultaten getoond in figuur 6.10.

Bij deze methode wordt het middelpunt slechts op een gehele pixel na bepaald. In De Deene et al (2001) wordt aangetoond dat deze methode tot afwijkingen leidt. In het artikel wordt een methode voorgesteld om het middelpunt tot op sub-pixel schaal te bepalen. Dit gebeurt door bij iedere bronpositie de standaarddeviatie op de dosiswaarden in cirkels rond het geselecteerde bronpunt te bepalen. Wanneer deze minimaal is, is de bronpositie gelokaliseerd. Voor een meer gedetailleerde beschrijving wordt echter verwezen naar het artikel (dit artikel werd niet bijgevoegd in dit doctoraat wegens het gel-georiënteerde karakter).

Deel 4: Resultaten: ^{192}Ir bronnen



Figuur 6.9: Gebruikte Visual Basic programma om gelrespons beelden om te zetten in een dieptedosiscurve voor een transversale en sagitale scan. Voor de transversale scan is duidelijk te zien aan de twee profielen onderaan dat het dradenkruis zich precies ter hoogte van de bron bevindt (zie tekst). Bij deze scan werden tegelijk de kalibratiebuisjes meegescand zodat eventuele verschillen (temperatuur) tussen kalibratieset en ^{192}Ir fantomen wegvallen.



Figuur 6.10: Vergelijking dieptedosis opgemeten in gel met de inverse kwadraatwet en film meting. Vanaf 5 mm van de katheter is de overeenkomst zeer goed. Op kortere afstanden zijn de afwijkingen van de gelmeting echter groot. De filmmetingen wijken op grote afstand af omdat de dosis < 5 Gy, wat tot een verkeerde extrapolatie van de kalibratiecurve leidt. Op korte afstand zijn de filmmetingen echter veel beter in overeenkomst met de inverse kwadraatwet.

Voor de resultaten op korte afstand (< 7 mm afstand tot de katheter) werd gebruik gemaakt van twee gelfantomen waar 8 Gy gegeven werd op 1 mm afstand van de katheter (FOV = 160 mm, $\Delta z = 2$ mm), terwijl op grotere afstanden gebruik gemaakt werd van de fantomen die 32 maal zo lang bestraald werden (8 Gy op 1 cm, FOV = 200 mm, $\Delta z = 2$ mm). Om de twee curves te kunnen combineren werd telkens omgerekend naar een zelfde bestralingstijd. De bekomen dieptedosis is gecorrigeerd voor volume-uitmiddeling. Daarvoor werden EGS4 Monte Carlo berekeningen uitgevoerd, waarbij de bron gedetailleerd gemodelleerd werd (zie figuur 6.6). De dosis werd bepaald enerzijds bij een voxelgrootte van 0.625 mm x 0.625 mm x 2 mm (FOV = 160 mm, $\Delta z = 2$ mm) overeenkomend met de beste resolutie gebruikt in het experiment. Voor de metingen opgenomen met een FOV van 200 mm (enkel bij afstanden > 7 mm), is het effect van de overgang van FOV=160 mm ($\Delta x = \Delta y = 0.625$ mm) naar 200 mm ($\Delta x = \Delta y = 0.78$ mm) op de uitmiddelingcorrectie verwaarloosbaar. De bekomen correcties worden weergegeven in tabel 4. In De Deene et al (2001) worden deze afwijkingen grondig verklaard. In eerste instantie zal een zekere hoeveelheid zuurstof doorheen de katheterwand diffunderen. Daarnaast treden artefacten op bij het uitlezen van de gel door de aanwezigheid van de katheter

(susceptibiliteitsverschillen tussen katheter en gel). Voor dit laatste effect kan gecorrigeerd worden zoals blijkt uit De Deene et al, 2001. Het zuurstofprobleem kan enkel opgelost worden door de meting uit te voeren in een stikstof gesatureerde omgeving. Voor een meer uitgebreide beschrijving wordt dan ook verwezen naar dit artikel.

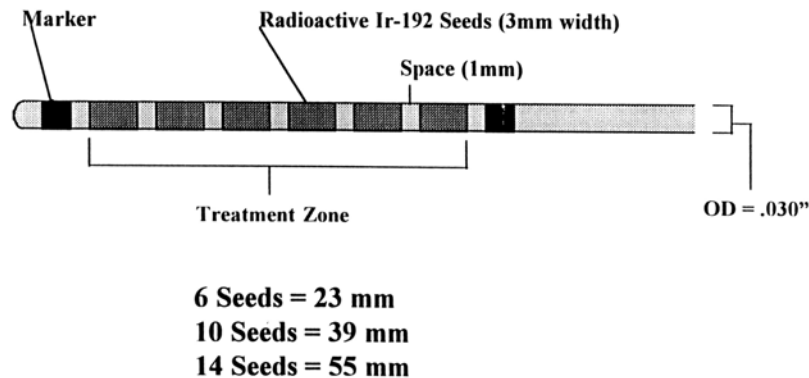
Afstand tot katheter (mm)	$F_{\text{vol_av}}$
0.5	1.116
1	1.064
2	1.031
3	1.027
4	1.016
5	1.010
7	1.010
10	1.004
15	1.000

Tabel 4 : Volume-uitmiddelingscorrecties bij gelmetingen.

6.7 Uitbreiding naar endovasculaire bronnen

6.7.1 Inleiding

In het kader van een klinische trial uitgevoerd in de Cardiologie afdeling van het Universitair Ziekenhuis te Gent werd een dosimetrie protocol opgesteld voor de kalibratie van ^{192}Ir bronnen gebruikt voor endovasculaire brachytherapie. De bronstructuur wordt weergegeven in figuur 6.11.



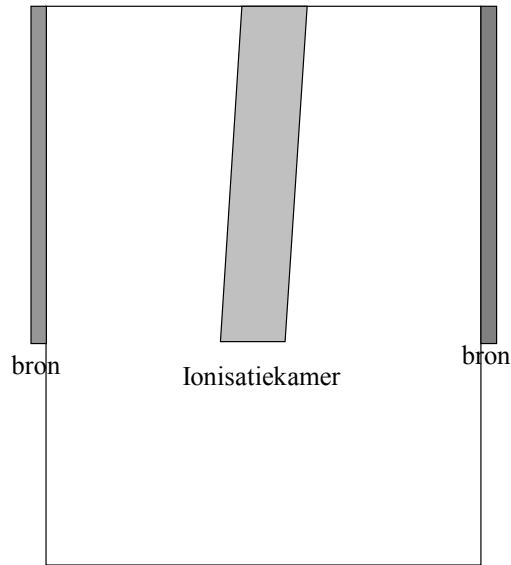
Figuur 6.11: Geometrie ^{192}Ir bron voor endovasculaire brachytherapie (Cordis).

In deze studie werd gebruik gemaakt van bronnen met 6, 10 en 14 segmenten (respektievelijk 2.3, 3.9 en 5.5 cm lengte). Deze bronnen werden elke maand vervangen opdat de bestralingstijden in de patiënt niet te veel zouden oplopen. De firma Cordis levert als informatie tevens de bestralingstijden noodzakelijk voor een dosis van 14 Gy op 2 mm afstand in H_2O . Het was bijgevolg noodzakelijk een efficiënte reproduceerbare kalibratieprocedure op te stellen om deze waarden te verifiëren.

6.7.2 Kalibratie bronnen

Het dosimetrieprotocol voor medium-energie x-stralen ingevoerd voor de metingen aan de PDR bron werd eveneens toegepast op endovasculaire bronnen. De meeste correctiefactoren blijken enkel afhankelijk van het energie-spectrum ter hoogte van de detector, en zijn dus onafhankelijk van de bronlengte. De volume-uitmiddelingcorrectie is natuurlijk sterk verschillend. Omdat bij deze studie metingen verricht werden aan drie bronnen op vijf verschillende afstanden werd in eerste instantie een analytische benadering gebruikt voor het berekenen van de volume-

uitmiddelingfactoren. In deze c-routine wordt de bron opgesplitst in puntbronnen. Voor iedere puntbron wordt $1/r^2$ uitgemiddeld over het detectievolume (caviteit plus wand). Dit wordt D_{volume} genoemd. Dezelfde procedure wordt toegepast voor het bepalen van de dosis in het centrum van de caviteit: D_{punt} . Dit laatste komt in feite neer op het bepalen van de geometriefunctie van de bron: $G(r)=2 \text{ Atan}(L/2r)/Lr$ waarbij L de lengte is van de bron en r de bron-detector afstand. Hierbij beperken we ons tot de transversale as. De volume-uitmiddelingcorrectie is dan niets anders dan de verhouding van D_{punt} op D_{volume} . Ter verificatie werden EGS4 Monte Carlo berekeningen uitgevoerd op de manier beschreven in paragraaf 6.2.2.4. De resultaten weergegeven in artikel 4 vertonen een eigenaardige trend. Er is namelijk geen eenduidig verband tussen de uitmiddelingfactoren en de afstand tot de bron. Bij nader onderzoek bleek alles echter te kloppen. Wat echter meer opvalt is het feit dat de correcties relatief klein zijn. Voor de 14 segmenten bron is de correctie praktisch te verwaarlozen en dit op een afstand van 1 cm. Dit betekent dat een grote onzekerheid wegvalt en dat de methode praktisch veel bruikbaar wordt (zelfs op 1 cm). De beperkende factor is de onzekerheid op de bron-detector afstand. Om deze factor te beperken werd een vast fantoom geconstrueerd bestaande uit polystyreen platen. De katheter is in een gleuf gekleefd op één van de platen. In een plaat van 2 cm dikte werd een holte geboord waarvan de vorm precies aansluit met die van een NE2571 ionisatiekamer. Op die manier kunnen op een zeer reproduceerbare manier metingen uitgevoerd worden op verschillende afstanden. De onzekerheid op de afstand wordt afgeschat op 100 μm . De onzekerheid op de dikte van de platen werd op 25 μm geschat (gemeten met schroefmicrometer) waarbij de homogeniteit binnen 50 μm is. De voornaamste onzekerheid op de afstand betreft de mate waarin de ionisatiekamerholte geboord is. Dit werd gecontroleerd door aan beide zijden metingen uit te voeren (zie figuur 6.12).



Figuur 6.12: Om het effect van een eventuele schuine boring in rekening te brengen werd de bron zowel links als rechts van de ionisatiekamer geïmponeerd.

De verhouding van de dosis op 1 cm bedraagt in dat geval 1.07. Dit komt overeen met een schuine boring van 200 μm . Deze waarde werd bevestigd door deze meting op andere afstanden te herhalen. Ook een eventuele verkeerde positionering in het vlak van de plaat werd onderzocht. Dit was echter verwaarloosbaar. Daaruit kunnen we dus besluiten dat mits de nodige voorzorgen een onzekerheid van 100 μm mag verondersteld worden wat tot een onzekerheid van 1.5 % op de dosis op 1 cm afstand van de bron leidt. Combinatie met de onzekerheid op de conversiefactoren leidt tot een totale onzekerheid van 2.0 % wat reeds een aanvaardbare waarde is.

Van deze bronnen werd eveneens de luchtkerma sterkte gemeten. Op die manier was het mogelijk twee onafhankelijke meettechnieken met elkaar te vergelijken.

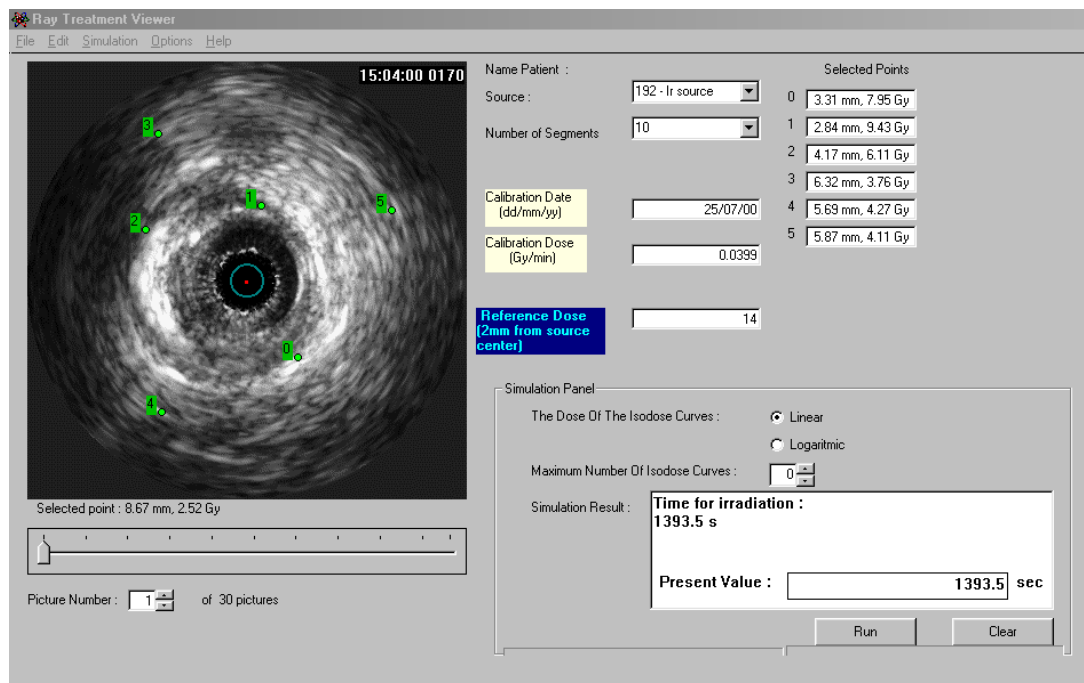
Voor de conversie van dosis op 1 cm naar het referentiepunt (2 mm) werden Monte Carlo berekeningen uitgevoerd. Deze berekeningen werden op grote afstand geïmponeerd met ionisatiekamermetingen en op korte afstand met radiochromatische filmmetingen en Sievert integraal berekeningen.

Op die manier werd berekend hoelang de bronnen in de patiënt moesten verblijven om een dosis van 14 Gy te leveren op 2 mm diepte. Deze tijden werden vergeleken met de waarden geïmponeerd door de firma Cordis. Door hen werd een Sievert integratietechniek gebruikt gebaseerd op een activiteitsmeting. De resultaten van deze vergelijking worden weergegeven in artikel 4.

6.7.3 Treatment verificatie op basis van IVUS beelden

Voor de behandeling van patiënten met ^{192}Ir bronnen werd een Visual Basic routine geschreven. De eerste versie van dit programma, die enkel bruikbaar was voor ^{198}Au stents, werd geschreven door Sven Coppens in het kader van een licentiaatsverhandeling. Voor een gedetailleerde beschrijving van het programma wordt dan ook verwezen naar zijn thesis (Coppens, 1999). In het kader van de samenwerking met Cordis werd het programma uitgebreid voor ^{192}Ir bronnen en werden grondige wijzigingen aangebracht. De dosisverdelingen (zowel voor ^{198}Au als ^{192}Ir) zijn bepaald met de EGS4 Monte Carlo code (zie hoger).

De hierna gegeven uitleg zal zich voornamelijk beperken tot de ^{192}Ir toepassing. In het programma worden de IVUS (Intra Vascular Ultra Sound) beelden ingeladen (zie figuur 6.13).



Figuur 6.13: Visual Basic programma gebruikt evaluatie van de behandelingen aan de hand van IVUS beelden, Monte Carlo berekeningen en absolute kalibratie bronnen.

Na de keuze van het isotoop en de bron (aantal segmenten) en de definitie van de dosis op het referentiepunt (2 mm van het centrum van de bron) wordt de dosisverdeling op de IVUS beelden gesuperponeerd en wordt de bestralingstijd

weergegeven. Daarvoor worden de recentste kalibratie resultaten voor de Cordis bronnen (in-fantoom metingen) automatisch opgeladen. Isodosen (lineair of logaritmisches) kunnen gesuperponeerd worden op het IVUS beeld. Door met de cursor over het beeld te bewegen wordt de dosisinformatie (en afstand tot bron) aangepast en weergegeven. Bij een muisklik wordt een markering gezet met rechts dosis en afstand ter hoogte van dit punt. Op die manier kan de cardioloog een aantal specifieke regio's bekijken en de informatie opslaan. De bron kan door de gebruiker verplaatst worden. Automatisch wordt dan ook de dosisverdeling aangepast. Op die manier kan het effect onderzocht worden van een gedecentreerde positionering in het bloedvat. Het grootste probleem is natuurlijk dat de bron niet in beeld kan gebracht worden. Daarom kunnen enkel bepaalde situaties gesimuleerd worden. Wanneer de katheter (weergegeven als cirkel in figuur 6.12) in contact is met de binnenzijde van het bloedvat bedraagt de dosis aan het oppervlak 58 Gy voor de 6 segmenten bron. Dit is 4 % hoger dan de maximale waarde die vastgelegd werd bij het opstellen van het protocol (55.7 Gy). Deze afwijking en de kans dat een dergelijke positionering voorkomt zijn zo minuscule dat dit effect verwaarloosd mag worden. De bovengrens is trouwens maar een arbitraire waarde. Tijdens deze studie werd het programma vooral gebruikt om de uitgevoerde behandeling achteraf te controleren. Maar wanneer de IVUS beelden voldoende snel kunnen getransporteerd worden naar de PC waarop het programma draait, kan men dit programma gebruiken voor on-line treatment planning. Wanneer de bron eveneens zou kunnen gevisualiseerd en gesuperponeerd op de IVUS beelden worden kan met alle mogelijke parameters rekening gehouden worden.

6.8 Endovasculaire ^{192}Ir bronnen (Artikel 5)

Dosimetry of ^{192}Ir sources used for endovascular brachytherapy

Reynaert N, Van Eijkeren M, Taemans Y, Thierens H,

Phys. Med. Biol. **46**, 499-516, 2001

Dosimetry of ^{192}Ir sources used for endovascular brachytherapy

N Reynaert¹, M Van Eijkeren², Y Taeymans³ and H Thierens¹

¹ Department of Biomedical Physics, Faculty of Medicine, Ghent University, Proeftuinstraat 86, B-9000 Gent, Belgium

² Department of Radiotherapy, Ghent University Hospital, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, Belgium

³ Department of Cardiology, Ghent University Hospital, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, Belgium

Received 27 September 2000

Abstract

An in-phantom calibration technique for ^{192}Ir sources used for endovascular brachytherapy is presented. Three different source lengths were investigated. The calibration was performed in a solid phantom using a Farmer-type ionization chamber at source to detector distances ranging from 1 cm to 5 cm. The dosimetry protocol for medium-energy x-rays extended with a volume-averaging correction factor was used to convert the chamber reading to dose to water. The air kerma strength of the sources was determined as well. EGS4 Monte Carlo calculations were performed to determine the depth dose distribution at distances ranging from 0.6 mm to 10 cm from the source centre. In this way we were able to convert the absolute dose rate at 1 cm distance to the reference point chosen at 2 mm distance. The Monte Carlo results were confirmed by radiochromic film measurements, performed with a double-exposure technique. The dwell times to deliver a dose of 14 Gy at the reference point were determined and compared with results given by the source supplier (CORDIS). They determined the dwell times from a Sievert integration technique based on the source activity. The results from both methods agreed to within 2% for the 12 sources that were evaluated. A Visual Basic routine that superimposes dose distributions, based on the Monte Carlo calculations and the in-phantom calibration, onto intravascular ultrasound images is presented. This routine can be used as an online treatment planning program.

(Some figures in this article are in colour only in the electronic version; see www.iop.org)

1. Introduction

Endovascular brachytherapy has proved to be an effective tool to prevent restenosis after a PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) procedure (Nath *et al* 1999, Fishell *et al* 2000). The use of ^{192}Ir brachytherapy sources in particular has led to a significant decrease in the restenosis rate. In the SCRIPPS trial the restenosis rate was reduced to 17% (Teirstein *et al* 1997), compared with 54% in the control group.

Compared with radioactive stents the catheter-based irradiation technique has the advantage that the source length can be chosen to be larger than the site of injury caused by the balloon expansion. In this way the edge-restenosis effect, which is at the moment the main drawback of the radioactive stents (Fischell *et al* 2000, Albiero *et al* 2000), is absent. The relatively small gradient provides more or less homogeneous irradiation of the vessel wall (Reynaert *et al* 1999). The larger gradients provided by beta sources lead to higher intima doses, which might cause several side-effects, especially in the case of large vessels (Nath *et al* 1999).

The use of gamma emitters also has some disadvantages, especially concerning radioprotection (Nath *et al* 1999). The dose is not restricted to the region of interest, due to the relatively large range of the photons (Nath *et al* 1999). The influence on healthy organs (heart muscle and lungs) is still under investigation. During the irradiation all staff must leave the room and special care must be taken concerning the shipment and storage of the sources.

It is important to have an accurate knowledge of the dose distributions close to the source. Because these sources may not be positioned in the centre of the vessel (no centring mechanism is used) it is necessary to determine the dose as close to the catheter surface as possible, because the catheter might be in contact with the vessel wall. We have performed Monte Carlo calculations to examine this effect. For the determination of the absolute dose rate we have performed in-phantom calibrations at several distances ranging from 1 to 5 cm with an ionization chamber with well-known characteristics. The conversion to dose to water at the centre of the detector is based on an adapted version of the dosimetry protocol for medium-energy x-rays that takes into account the diverging beam characteristics. This protocol was introduced for a ^{192}Ir PDR (pulsed dose rate) source in a previous paper (Reynaert *et al* 1998) and has now been applied to the dosimetry of endovascular sources.

The same ionization chamber was used to determine the air kerma strength of the source, which is converted to dose to water by using the AAPM protocol (Nath *et al* 1999). Radiochromic film measurements were performed to validate the Monte Carlo results at short distances.

By combining the obtained results we were able to calculate source dwell times necessary to give a dose of 14 Gy at a distance of 2 mm from the source. These dwell times were compared with the values given by the source supplier (CORDIS), who used a Sievert integration technique (Williamson 1996) based on an activity calibration. In this way we were able to compare two totally independent methods for the evaluation of source dwell times.

A Visual Basic routine that superimposes dose distributions, based on the Monte Carlo results and the in-phantom calibrations, onto intravascular ultrasound (IVUS) images is presented.

2. Materials and methods

2.1. ^{192}Ir sources

The source geometry is given in figure 1. Sources with 6, 10 and 14 seeds were investigated. The seeds have a length of 3 mm and the space in between the seeds is 1 mm. The seeds were calibrated individually by the source supplier in terms of activity, and found to have values of approximately 1300 MBq. The total activity of a source was obtained by multiplying the number of seeds by the mean activity of a sample of individually calibrated seeds from the same batch of irradiated seeds. It is further certified by the supplier that all the ^{192}Ir ribbons are measured individually and that only those with an activity within 5% of the average value are used.

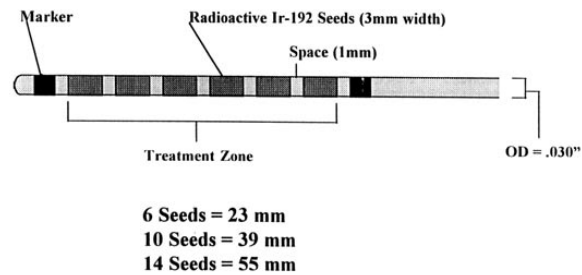


Figure 1. Source configuration: the source consists of 6, 10 or 14 radioactive seeds. The length of the sources is given as well. The outer diameter (OD) is 0.76 mm.

Table 1. X-ray qualities used for the calibration of the NE2571 ionization chamber.

kV_p (kV)	HVL ^a (mm Cu)	E_{av} (keV)
50	0.020	28.6
50	0.030	29.8
50	0.048	32.0
50	0.072	34.6
80	0.049	40.7
80	0.079	43.3
80	0.13	46.6
100	0.062	46.6
100	0.11	49.5
80	0.26	52.9
100	0.18	53.1
120	0.13	54.7
120	0.23	58.3
100	0.36	59.9
150	0.32	65.6
120	0.47	65.7
150	0.63	73.3
150	0.87	79.8
200	1.20	92.2
200	1.77	103.9
250	2.12	114.4
250	2.50	121.9
250	2.90	131.7
200	3.13	137.4
250	4.20	169.9

^a HVL = half-value layer.

2.2. Absolute dosimetry

2.2.1. In-phantom calibration with an ionization chamber. A polystyrene phantom consisting of $30 \times 30 \times 1$ cm slabs was used. A hole was drilled into a 2 cm thick slab to allow the insertion of an NE2571 ionization chamber. The ion chamber is calibrated in ^{60}Co , ^{137}Cs and a series of x-ray qualities given in table 1. The calibration factor $N_k(^{192}\text{Ir})$ was obtained by integrating the fit through the calibration data points over the ^{192}Ir spectrum determined at the depth of measurement in the phantom material (see figure 2). These spectra were calculated

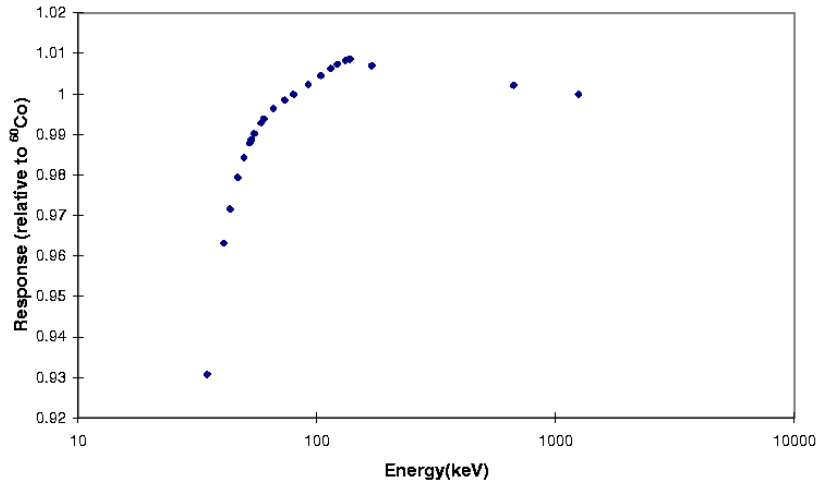


Figure 2. Energy response curve for the NE2571 chamber used for the in-phantom measurements and the air kerma calibrations.

with the EGS4 Monte Carlo program (Nelson *et al* 1985) where PRESTAI (Bielajew and Kawrakov 1997) was used to model the electron transport. In this program the source is modelled in detail and the spectrum obtained from Shirley (1991) is used as input. A source catheter was stretched between two slabs. Therefore a groove was drilled into the slab in which the catheter was glued. In this way no air is present between the two slabs. By combining the slabs, measurements can be performed at distances ranging from 1 cm to 5 cm. For a routine calibration, measurements are performed at 1 cm. Measurements at 3 and 5 cm were performed to check the consistency of the system, but this will be described in the following paragraph. To take into account the fact that the chamber hole may not be centred perfectly, the source was positioned at the two sides of the detector slabs and the results were averaged. For the measurements at 1 cm distance we found a difference of 6% between the two detector plate orientations, which corresponds to an off-centre positioning of the chamber of 200 μm . The differences at larger distances confirmed this value. A possible incorrect positioning in the plane perpendicular to the source–detector axis was investigated by shifting the slabs relative to each other. The influence of these shifts was negligible. The influence of gravity on the source position within the catheter was investigated by performing measurements with the chamber under and above the source. The difference was less than 0.2%, so this effect was neglected. The thickness of the slabs was measured accurately up to 10 μm . We obtained an average value of 0.98 cm instead of 1 cm. On the other hand the thickness was very homogeneous and approximately the same for all slabs ($2\sigma = 35 \mu\text{m}$).

To obtain the actual dose at 1 cm depth, the measured values must be converted. Therefore the dosimetry protocol introduced in our previous work was used. This protocol is an adapted version of the dosimetry protocol for medium-energy x-rays (NCS 1997) (see Reynaert *et al* (1998) for more details):

$$\dot{D}_w(r) = N_k(^{192}\text{Ir}) M_{pt}(r) p_s p_{sc} p_e p_d \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{w,air} p_V p_\alpha$$

where M_{pt} is the reading of the ion chamber corrected for ambient pressure and temperature,

N_k is the calibration factor of the ion chamber; p_s is the sleeve correction factor; p_{st} is the stem correction, p_d is the displacement factor (density correction), p_v is the volume averaging correction factor that converts the kerma in a volume equal to that of cavity + wall to the kerma in a point at the distance of interest:

$$p_v = K_{w,\text{point}}/K_{w,\text{volume}}$$

p_α corrects for the angular dependence of the response of the ion chamber and p_e is a correction for the dose delivered by electrons that were not created in the cavity plus wall volume (deviation from medium-energy approximation). Some of the correction factors in this formula, especially the volume-averaging correction, are highly dependent on the source geometry and the source-detector distance. Two different methods were used to determine the volume-averaging factor. First an analytical approximation was applied. The line source, for which the spaces between the seeds are neglected, is treated as a combination of point sources, and for each of these point sources r^{-2} is averaged over the detector volume.

EGS4 Monte Carlo calculations were performed to confirm the analytical calculations. Therefore dose was scored in a volume of water equal to that of the detector cavity (plus wall as described in Reynaert *et al* (1998)) and compared with the dose in a small sphere centred at the point of interest. Another factor that might depend on the source length is the stem effect. A longer source will lead to a higher stem effect, because photons from the source edges have a chance of crossing the aluminium of the stem before entering the cavity. This effect was investigated by EGS4 Monte Carlo calculations. The ionization chamber was modelled in detail (as described in Reynaert *et al* (1998)) and correlated sampling was applied to determine the effect of the stem. For the 14-seed source the stem gave rise to a dose decrease of 0.3% ($2\sigma = 0.4\%$) at 1 cm distance. The stem influence is even smaller and thus negligible at other distances. For the shorter sources (6 and 10 seeds) the stem correction is negligible at all distances. The other correction factors were also determined with EGS4 but the influence of the source geometry on these factors was negligible, because the energy spectrum at a specific depth is almost independent of the source geometry. Therefore the values given in our previous work will be used for the three source geometries.

2.2.2. Air kerma calibrations. The phantom used for these measurements is shown in figure 3. This phantom geometry is based on the Nucletron phantom that is routinely used in hospitals for the calibration of PDR and HDR (high dose rate) ^{192}Ir sources. An ionization chamber is positioned with build-up cap in between two source catheters, both at 10 cm distance from the chamber centre. By measuring at both sides of the detector it is possible to take into account the effect of a possible off-centre positioning of the chamber. Due to the construction, the contribution of scattered photons is negligible, which is a large advantage over the measurements at 1 m distance described in Verhaegen *et al* (1992). The value obtained at 10 cm must be converted to 1 m distance to obtain the air kerma strength S_k . For PDR and HDR sources a correction for the inverse-square distance law must be applied, because these sources can be treated as point sources. In the case of line sources the geometry function $G(r)$ as defined in the AAPM protocol (Nath *et al* 1999) (θ is omitted because we are only interested in doses on the transverse axis), must be used for this conversion. The S_k is then converted to dose in water at 1 cm distance by multiplying with the specific dose rate constant Λ_0 and taking into account the source geometry factor at 1 cm distance $G(1\text{ cm})$. In summary we obtain the formula $\dot{D}_w(1\text{ cm}) = S_k \Lambda_0(\text{point source})G(1\text{ cm})$. For Λ_0 the PDR value of 1.128 is used (Reynaert *et al* 1998, Williamson 1996). $G(1\text{ cm})$ is given by $2A \tan(L/2)/L$ with L the source length. In this way we obtain a second method to obtain the dose rate at 1 cm.

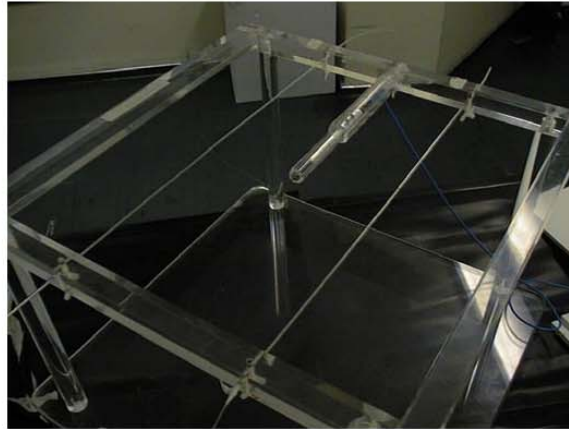


Figure 3. Phantom for the determination of the air kerma strength of the sources. The ionisation chamber is positioned with build-up cap surrounded by two source catheters at 10 cm distance. The scatter contribution in this set-up can be neglected.

2.2.3. *Sievert integration.* This is an analytical approximation (Williamson 1996). The activity of the source has been measured by the company (traceable to NIST) and from that the dose rate at 2 mm distance from the source axis was calculated with the Sievert integration method. From the dose rate at 2 mm distance the source dwell time is calculated for a prescription dose of 14 Gy at this distance. This dwell time can then be compared directly with the value obtained using the method described in the previous sections.

2.3. Relative dosimetry

2.3.1. *EGS4 Monte Carlo calculations.* Obviously we are interested in doses at very small distances. EGS4 Monte Carlo calculations were performed to obtain the depth dose distributions at radial distances ranging from the catheter surface to 10 cm. The sources were modelled accurately surrounded by a homogeneous water cylinder (diameter and height = 30.0 cm). Energy deposition and kerma were scored in cylindrical voxels surrounding the source. Kerma is calculated from the photon tracks in the voxels: $K_m = \sum_i E_i (\mu_{en}/\rho)_{m,E_i} T_i$ with T_i the track length of photon i in the region of interest with medium m (water or polystyrene). Voxel dimensions of $50 \times 50 \mu\text{m}$ at short distances with a systematic increase as a function of source to voxel distance were applied. Dose profiles were calculated up to lateral distances of 10 cm from the source centre. PRESTAI was used for the electron transport.

To calculate the influence of the phantom material, dose calculations were also performed in polystyrene with a density of 1.025 g cm^{-3} (as measured from our phantom slabs) instead of water. In this way we could calculate the necessary corrections for the in-phantom measurements.

The Monte Carlo results were used to convert the absolute dose rate at 1 cm depth to the reference point positioned at 2 mm depth. The effect of the discrete structure of the sources was negligible at these distances. In the following paragraphs several techniques for evaluating the Monte Carlo results will be discussed.



Figure 4. Set-up for the film measurements. Two radiochromic film pieces are positioned at both sides of the source catheter, which is embedded in the polystyrene slab. In this way it is possible to measure lateral profiles and a depth dose profile at the same time.

2.3.2. Ionization chamber measurements. As described above, we performed measurements with the ionization chamber in our polystyrene phantom at distances of 1, 2, 3, 4 and 5 cm. By using the dosimetry protocol for medium-energy x-rays described above we converted the readings to dose to water. The depth dose distribution obtained this way was compared with the Monte Carlo depth dose.

2.3.3. Radiochromic film measurements. With the ion chamber we were only able to validate the Monte Carlo results at relatively large distances. At shorter distances we performed radiochromic film measurements, where we mainly focused our attention at radial distances ranging from 1 to 15 mm. We used the MD-55-2 type film of thickness $280\ \mu\text{m}$ (double-layered) (see Niroomand-Rad *et al* (1998) for more details). A white-light 12-bit Vidar VXR scanner was used to determine the transmission of light through the film. The radiochromic film pieces had to be positioned in a large frame. The double-exposure technique was applied to allow correction for the non-uniformities (Niroomand-Rad *et al* (1998) and references therein). The films were always scanned 2 days after irradiation and special care was taken that the films were always stored in a light-tight envelope in reference conditions (temperature, humidity). Dust, scratches and fingerprints were avoided. The film batch was calibrated in a 6 MV clinical accelerator beam, ^{60}Co irradiation and three medium- (low-) energy x-ray qualities (250 kV_p, HVL = 4.2 mm Cu, $E_{\text{av}} = 169.9\ \text{keV}$; 150 kV_p, HVL = 0.87 mm Cu, $E_{\text{av}} = 79.8\ \text{keV}$; 50 kV_p, HVL = 0.020 mm Cu, $E_{\text{av}} = 28.6\ \text{keV}$). For each quality the average reading of five films was applied ($2\sigma = 5\%$ for the x-ray qualities, taking into account the absolute dose rate measurement, the broadening of the energy spectrum in the phantom and the film response; and 2% for the high-energy beam qualities). In this way it was possible to study the energy response and to obtain a calibration factor specific for the ^{192}Ir spectrum.

For the actual measurements the films were positioned between the two source slabs against the source catheter, parallel with the transverse axis (see figure 4). In this way we obtain a 2D dose distribution and a depth dose distribution without having to combine several film pieces. This procedure has been validated by comparing it with depth dose distributions

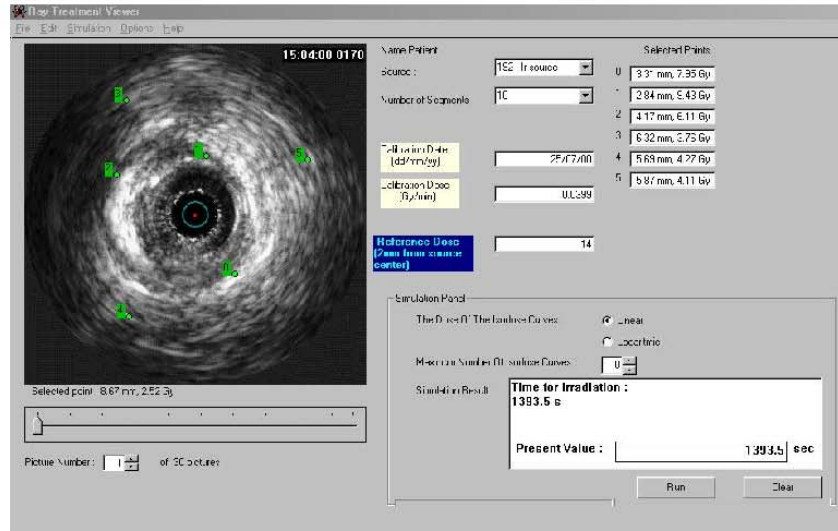


Figure 5. The treatment planning program. The dose information, based on the Monte Carlo calculations and the in-phantom calibrations, is superimposed on the IVUS images of the patient. The circle and the dot represent respectively the outer edge of the source catheter and the source centre. For this picture we have made the assumption that the source was centred perfectly in the vessel. The date of calibration and the absolute dose rate are given on the right. The dose at the reference depth and the number of seeds must be given as input. For this example a reference dose of 14 Gy was chosen for a 10-seed source. The program then calculates the source dwell time and by a click on the image several reference points can be stored (with dose and distance given on the right). This program can also be used for radioactive stents.

obtained by combining several pieces of film that are positioned perpendicular to the transverse axis of a PDR source.

The source to film pixel distance was determined by using markers at several distances and by positioning the flat side of the film against the catheter. Obviously this doesn't provide an accuracy of $100\ \mu\text{m}$. Therefore it was always checked that the measured absolute dose value was correct. This never led to deviations larger than 5%, which is the accuracy of a pixel value on a film. The depth dose distributions obtained in this way were compared with the Monte Carlo data.

2.4. IVUS images and treatment planning procedure

A Visual Basic routine has been written that imports the IVUS images of the coronary arteries. By positioning the source in the artery the dose distribution based on the EGS4 Monte Carlo calculations can be superimposed on the IVUS image (see figure 5). The dose at a distance of 2 mm from the source centre is prescribed to be 14 Gy (Nath *et al* (1999) and references therein). An upper limit of 55.7 Gy was chosen for the dose at the intima. Because it was not possible to have IVUS images with the source in position, we can only simulate certain cases. A worst-case scenario is the source catheter making contact with the internal lumen of the artery. In this case the dose is slightly higher (4%) than the upper limit for the six-seed source. For the other source types the dose gradient is smaller and therefore no problems

Table 2. Volume-averaging correction factors obtained with EGS4 Monte Carlo calculations and an analytical approximation.

Distance (cm)	Analytical approximation			EGS4 Monte Carlo ($2\sigma = 1\%$)		
	6 seeds	10 seeds	14 seeds	6 seeds	10 seeds	14 seeds
1	1.126	1.041	1.019	1.12	1.03	1.000
3	1.041	1.032	1.024	1.05	1.03	1.02
5	1.017	1.016	1.015	1.02	1.02	1.01

are encountered. At the moment this program is being used for retrospective dosimetry, but in future this will be used as an online treatment planning program.

3. Results and discussion

3.1. Absolute dose measurements

3.1.1. In-phantom measurements. The volume-averaging corrections calculated with the two different methods are summarized in table 2. At first glance these results seem strange, for example we obtain a larger correction at 3 cm than at 1 cm for the 14-seed source. But the Monte Carlo calculations confirmed the analytically obtained results. A more fundamental investigation of the volume-averaging corrections led to the results shown in figure 6. For the 10- and 14-seed sources the correction becomes even smaller than 1.0 at short distances. This is a consequence of the fact that photons emitted from the edges of the source will contribute more to the dose in the cavity volume than to the dose at the cavity centre (figure 7). Compared with the analytical approximation, the Monte Carlo results lead to smaller corrections at 1 cm. This is caused by the smaller contribution to the dose at the cavity centre of the outer edge photons due to a higher absorption in the source material. These photons still contribute to the dose in the cavity volume (the edge of this volume), because the angle relative to the transverse axis is much smaller, so that the self-absorption is less. This effect is obviously not taken into account in the analytical approximation, so the Monte Carlo results are more accurate. They also take into account the energy of the individual photons, which determines the relative impact of these particles. The small differences at other distances are within the statistical uncertainty of the Monte Carlo calculations, which was obtained by subdividing the simulation into 10 batches. Combining the uncertainties of the dose to cavity and the dose to a point calculations leads to a 2σ value of 1%.

It is striking that these corrections are relatively small, especially when compared with the values obtained for a PDR source in our previous work ($\approx 35\%$) that led to the conclusion that the in-phantom measurements should be restricted to larger distances. Taking into account the small correction factors for these longer sources this restriction disappears. If care is taken, accurate positioning can be obtained and although a relatively large detecting volume is used the correction is not that large, which leads to a relatively small uncertainty.

The Farmer-type chamber was used because of its well-known characteristics. The energy dependence is well known and determined experimentally at our laboratory, which is important in the case of a ^{192}Ir source. All correction and conversion factors are well known and tabulated in internationally used protocols (Nath *et al* 1997, NCS 1986).

3.1.2. Air kerma calibration. The dose rate obtained from the air kerma calibration is compared with the in-phantom measurements in table 3 for the three different sources.

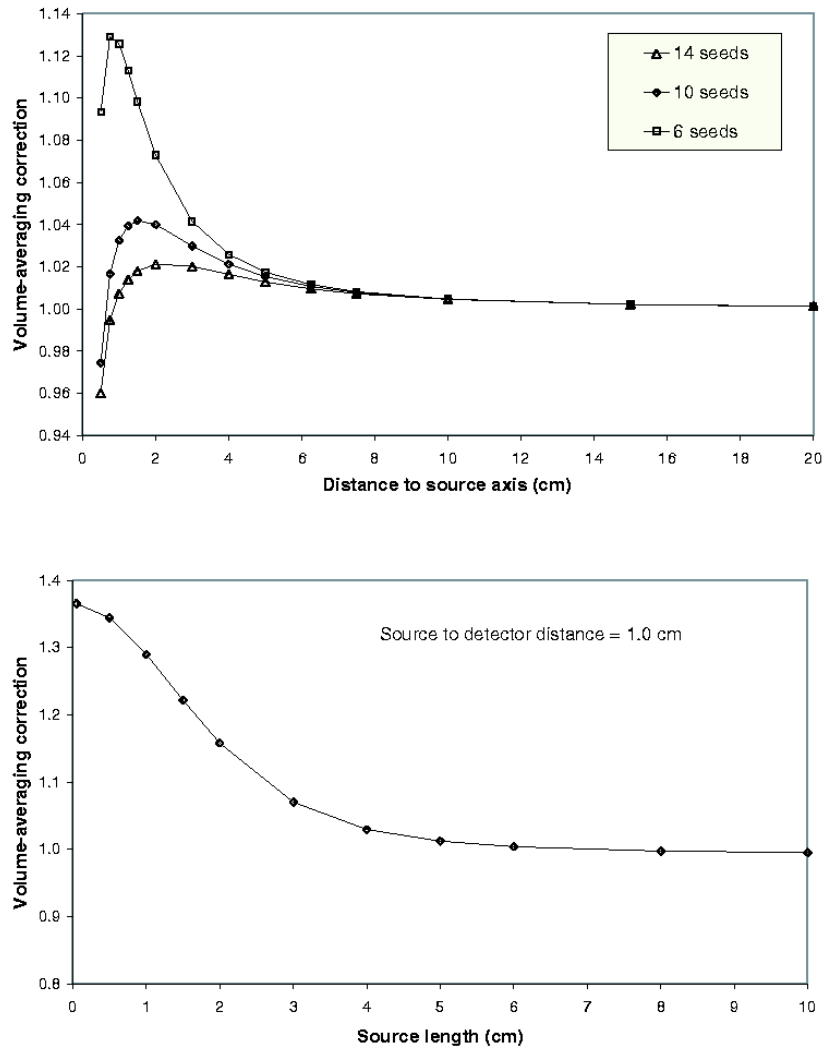


Figure 6. Volume-averaging correction for a Farmer-type ionization chamber: as a function of source to detector distance and of the source length.

The results are presented for four different source sets. The agreement is excellent. The uncertainty on the dose rate obtained from the air kerma strength is estimated to be 1.7% (2σ). This is a combination of the reproducibility of the measurements (1.5%), the uncertainty in the calibration factor for the ^{192}Ir spectrum (0.5%) and the specific dose rate constant (0.5%). This last contribution was obtained by comparing the values given in literature (Williamson and Li 1995, Reynaert *et al* 1998, Valicenti *et al* 1995). The uncertainty in the in-phantom



Figure 7. Source–detector geometry (see discussion concerning the volume averaging correction factors).

Table 3. Dose rates at 1 cm distance obtained from the in-phantom measurements (column 4) and from the air kerma strength (column 3) for the 12 sources investigated in this work. The ratios, shown in the last column, are always within 2%, which is well within the combined uncertainty.

Set	No of seeds	$S_k \Lambda_0 G$ (1 cm) (cGy min $^{-1}$) ($2\sigma = 1.7\%$)	D_w (1 cm) (cGy min $^{-1}$) ($2\sigma = 1.7\%$)	Ratio
1	6	12.18	12.18	1.000
	10	15.27	15.18	1.006
	14	16.89	16.63	1.016
2	6	11.25	11.40	0.987
	10	14.10	14.23	0.991
	14	15.43	15.69	0.983
3	6	10.60	10.56	1.004
	10	13.08	12.9	1.014
	14	14.41	14.48	0.995
4	6	8.95	8.89	1.007
	10	11.29	11.16	1.012
	14	12.63	12.44	1.015

measurements has as its main contribution the possible error in the source to detector distance, which was estimated to be $100 \mu\text{m}$, taking into account the precautions taken during the measurements. The reproducibility is within 0.5%. When we also take into account the uncertainty in the calibration factor and in the volume-averaging and other conversion factors used in the medium-energy x-ray dosimetry protocol (1%), we obtain an overall uncertainty of 2% at 1 cm distance and 1.5% at larger distances.

These two totally different methods (the air kerma calibration and the in-phantom measurement) have a factor in common, namely the ionization chamber. Even if different chambers are used the energy sensitivity could lead to a systematic error in both measurements. On the other hand both methods are validated by the agreement between the obtained results.

3.2. Relative dosimetry

3.2.1. Monte Carlo calculations of the dose distributions. The dose rate at 1 cm obtained in the previous paragraph must be converted to shorter distances. Therefore EGS4 Monte Carlo calculations are performed. Air kerma and dose were calculated simultaneously. Only at small distances is the dose a few per cent higher than the air kerma, which is a consequence of the electrons created in the source material. At distances larger than 0.2 mm from the source catheter this difference becomes negligible so that kerma will be used as an approximation of

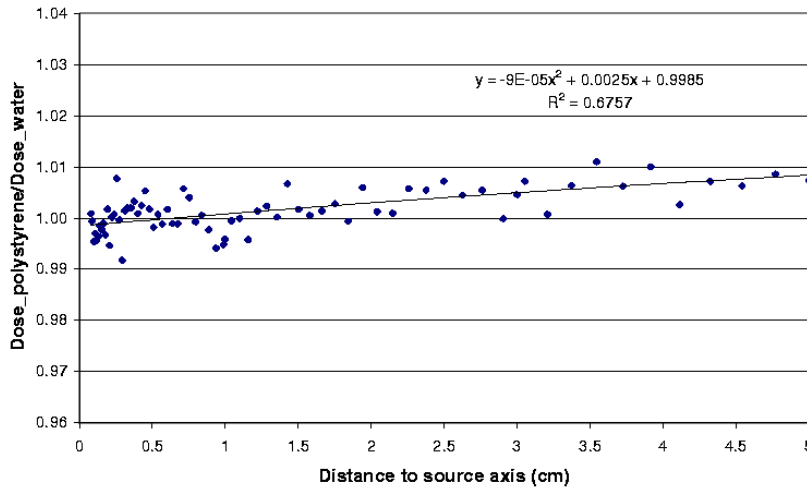


Figure 8. Ratio of dose in polystyrene and dose in water medium. Although the deviations from unity are really small, a trend is visible (see text).

dose at these distances. The reason for this choice is that the statistics of the kerma calculations are much higher than for the dose calculations. So calculating kerma instead of dose is an interesting variance reduction technique, especially when dose is required in relatively small voxels.

The influence of the phantom material (polystyrene) is shown in figure 8 for the 10-seed source. A density of 1.025 g cm^{-3} was used as input for the polystyrene slabs. This value was measured and averaged over 10 slabs of our phantom. From figure 8 it can be concluded that the dose obtained in polystyrene is a good approximation of dose obtained in a water phantom. There is a small trend visible: the dose in polystyrene is slightly lower at the surface (0.15%) and 0.75% higher at 5 cm distance. Because the ion chamber measurements are performed from 1 to 5 cm this effect is less than 0.6% so it will be neglected. The same conclusion can be drawn for the film measurements that are performed over a relatively small range as well (surface–1.5 cm distance). The uncertainty in the fit shown in figure 8 is estimated to be 0.6%. This is a combination of the two separate simulations (water and polystyrene medium) and was obtained by subdividing the simulation into 10 batches.

The dose rate conversion factors from 1 cm to the reference point at 2 mm distance are 8.17, 6.68 and 6.11 ($2\sigma = 0.5\%$) respectively for the 6-, 10- and 14-seed sources.

The profiles obtained at several distances from the six-seed source are shown in figure 9. At the surface of the catheter the peaks are 50% higher than the valleys. At the reference distance (2 mm) inhomogeneities of 5% are present, which is well below the 10% limit proposed in the AAPM protocol (Nath *et al* 1999). At larger distances the lateral dose profiles become homogeneous. So the influence of these inhomogeneities can be neglected, especially when compared with radioactive stents (Reynaert *et al* 1999, Janicki *et al* 1997).

3.2.2. *Relative ionization chamber measurements.* The in-phantom measurements are performed at distances ranging from 1 to 5 cm. The results are converted to 1 cm distance

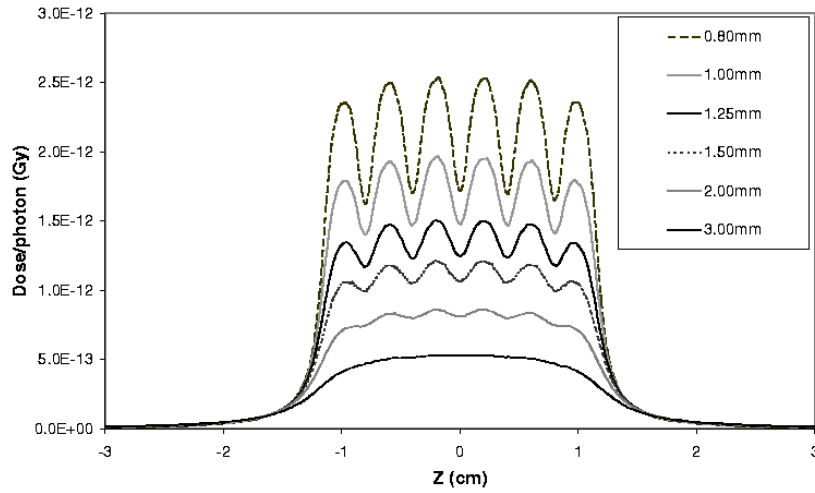


Figure 9. Lateral profiles for the six-seed source as a function of radial distance. At distances larger than 2 mm the inhomogeneities are less than 4%.

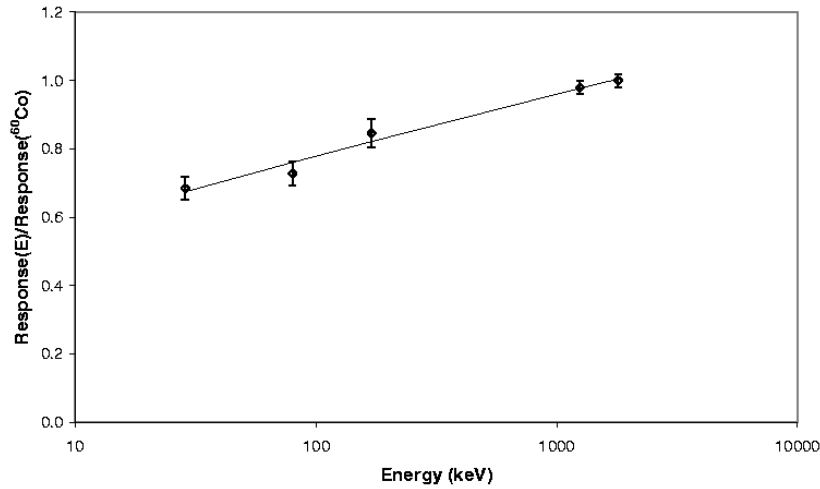


Figure 10. Energy dependence of the response of radiochromic film for measurements in a polystyrene phantom (see text).

by using the Monte Carlo depth dose results. The results are averaged over four sets of measurements and are summarized in table 4. Although the deviations are very small, they are systematically larger than 1.0. This is probably a consequence of the fact that the measurements are performed in polystyrene instead of water (see figure 8). These results confirm the Monte Carlo depth dose at relatively large distances and also show the consistency of the in-phantom

Table 4. In-phantom measurements converted to 1 cm distance using the Monte Carlo depth dose information and normalized at 1 cm distance. Again the deviations are well within the uncertainties (see text).

Distance (cm)	6 seeds	10 seeds	14 seeds
2	1.005	1.011	1.008
3	1.006	1.009	1.003
4	1.017	1.008	1.012
5	1.004	1.024	1.003

measurements. The uncertainty on these results ($2\sigma = 1.8\%$) is a combination of the in-phantom measurements and the Monte Carlo conversion factors. This last contribution is rather high ($2\sigma = 1\%$) because of the relatively large source to voxel distance.

3.2.3. Radiochromic film measurements. The results from the response measurements as a function of energy are shown in figure 10. When the fit is integrated over the ^{192}Ir spectrum in a water medium, obtained by EGS4 calculations, we obtain an energy dependence correction factor of 1.13 ($2\sigma = 1\%$), i.e. the film response is 13% lower for the ^{192}Ir spectrum than for ^{60}Co . The uncertainty in this value is obtained by investigating the influence of a shift of the calibration points within their uncertainties. Because the calibrations are performed in polystyrene while dose in water was obtained, the same holds for the measurements at the ^{192}Ir source. Therefore no additional conversion from dose to polystyrene to dose to water is necessary. The obtained correction factor is only applicable when measurements are performed in polystyrene.

The depth doses obtained for the three different sources are compared with the Monte Carlo results in figure 11. We obtain small deviations only at short distances ($<200\ \mu\text{m}$), which is a consequence of light diffraction during the scanning procedure. At larger distances the agreement is very good. The depth doses obtained with radiochromic film are averaged over two films positioned at opposite sides of the source catheter (we also averaged five profiles per film). Although the double-exposure technique was used, it was almost impossible to obtain lateral dose profiles at short distances, again due to light diffraction. At larger distances these profiles are perfectly flat. This experiment was repeated twice but comparable results were obtained.

3.2.4. Sievert integration. The Monte Carlo results were compared with the results obtained by Cordis with the Sievert integration technique in figure 12. The agreement is very good. Because of the fact that scatter and attenuation more or less cancel out for the ^{192}Ir isotope the depth dose distribution is determined solely by the source geometry. Therefore it can be understood that analytical approximations leads to good results, especially when restricted to the transversal axis.

3.3. Source dwell times

The source dwell times for a dose of 14 Gy at 2 mm distance obtained from the in-phantom calibration–Monte Carlo combination are compared with the CORDIS results (Sievert integration) in table 5. The agreement between these two totally independent methods is always better than 2%. This means that it is possible to give a very accurately known dose at 2 mm distance from the source. The uncertainty in the dwell times, obtained from the in-phantom measurements (at 1 cm, converted 3 and 5 cm, and converted air kerma strength) and the Monte Carlo conversion factors (to the reference point = 2 mm) is 2% (2σ).

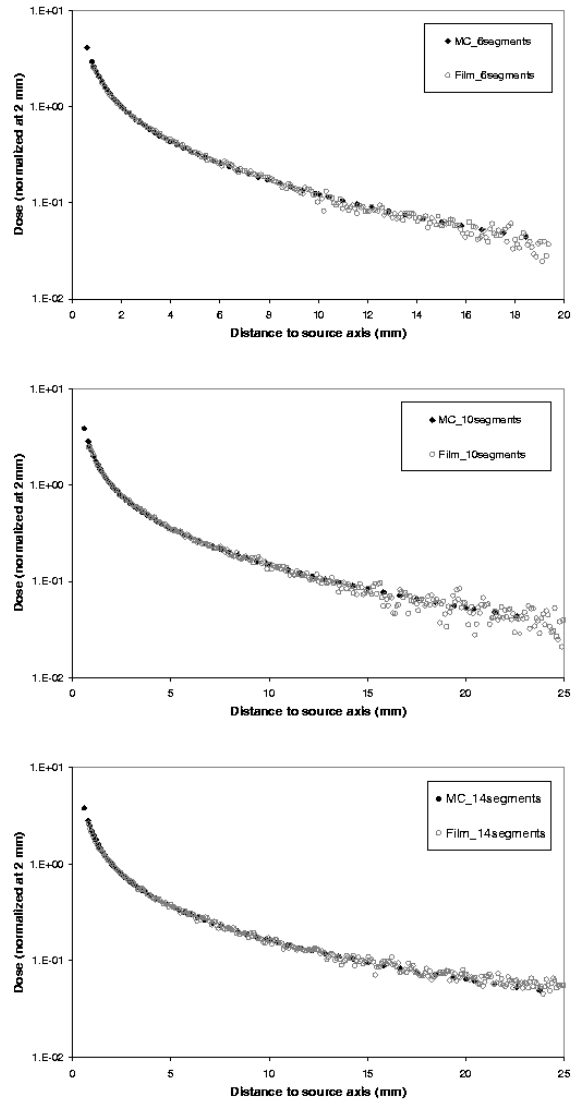


Figure 11. Comparison of film measurements and Monte Carlo calculations at short distances. The agreement is almost perfect. Only at short distances does the film seem to underestimate the dose (5%). This effect was noticed in all films irradiated with different doses. During the scanning procedure a small slit of light can cause diffraction, what leads to a higher transmission at the film surface.

Because of the relatively long dwell times it is not possible to use a centring device that would block the blood stream in the vessel. The outer diameter of the catheter is 1.2 mm. In a

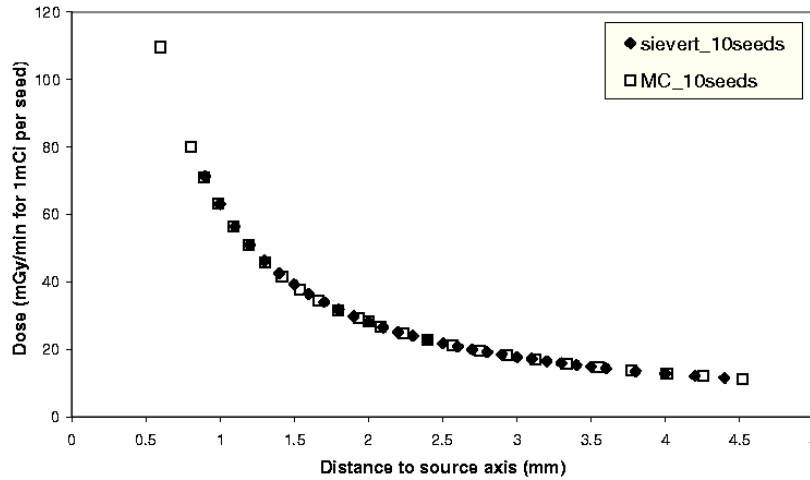


Figure 12. Comparison of Monte Carlo depth dose and Sievert integration results. The doses have been normalized at a distance of 2 mm.

Table 5. Comparison of dwell times obtained with EGS4 and in phantom calibrations with the values provided by CORDIS for the four sets of sources. The agreement is within the uncertainty of the in-phantom measurements. The uncertainty on the value obtained by CORDIS consists mainly of the statistical uncertainty on the activity calibration.

Set	No of seeds	Dwell time: Cordis (min) ($2\sigma = 5\%$)	Dwell time: this work (min) ($2\sigma = 2\%$)	Ratio
1	6	16.91	16.79	1.007
	10	16.38	16.32	1.004
	14	16.32	16.36	0.998
2	6	16.96	16.70	1.016
	10	16.43	16.26	1.010
	14	16.37	16.23	1.009
3	6	18.08	17.83	1.014
	10	17.52	17.56	0.998
	14	17.43	17.52	0.995
4	6	20.17	20.15	1.001
	10	19.55	19.82	0.986
	14	19.47	19.72	0.987

2 mm vessel a mispositioning of $400\ \mu\text{m}$ is possible when the source catheter is in contact with the vessel wall. This would lead to an under- (or over-) dosage of 25% at the reference point, and more importantly to a 60% higher dose at the vessel wall. If an upper limit of 55.7 Gy is prescribed, only the six-seed source, which leads to the highest dose gradient, might lead to a slight over-dosage (4%) when 14 Gy is given to the reference point. This can easily be visualized with the treatment planning program based on the IVUS images.

4. Conclusions

We have presented an in-phantom calibration technique of ^{192}Ir sources used for endovascular brachytherapy. This method has proved to provide accurate and reproducible results. The measured dose rate at 1 cm distance is in excellent agreement with the dose rate deducted from the air kerma calibration. The obtained dwell times are within 2% of the values given by the vendor of the sources who used the source activity as input for a Sievert integration. EGS4 Monte Carlo results have been presented for the conversion of the measured dose rate at 1 cm distance to shorter distances that are clinically more relevant. The Monte Carlo results have been validated by radiochromic film measurements and by analytical calculations. The IVUS image based routine is a useful and effective tool for the evaluation of treatment.

Acknowledgments

We would like to thank Albert Ravier from the Ghent University Hospital for the construction of the polystyrene phantom and Professor Carlos De Wager for the use of the Vidar scanner and extensive discussions concerning the properties of the radiochromic films.

References

- Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, Amato A, Vagheti M, Di Mario C and Colombo A 2000 Short and intermediate-term results of P-32 radioactive beta-emitting stents implantation in patients with coronary artery disease: the Milan dose-response study *Circulation* **101** 18–26
- Bielajew A and Kawrakov I 1997 High accuracy Monte Carlo calculations *Abstracts of the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (Nice, 14–19 September)*, *Med. Biol. Eng. Comput.* p 1096
- Fischell T A, Hehrlein C, Fischell R E and Fischell D R 2000 Clinical trials update and the future of the radioisotope stents *Proc. Symp. on Radiotherapy and Restenosis (La Jolla, CA, 13–15 January)* pp 1–12
- Janicki C, Duggan D M, Coffey C W, Fischell D R and Fischell T A 1997 Radiation from a phosphorous-32 impregnated wire mesh vascular stent *Med. Phys.* **24** 437–45
- Nath R, Amols H, Coffey C, Duggan D, Jani S, Li Z, Schell M, Soares M, Whiting J, Cole P E, Crocker I and Schwartz R 1999 Intravascular brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 60 *Med. Phys.* **26** 119–52 (and references therein)
- NCS (Netherlands Commission on Radiation Dosimetry) 1986 Code of practice for the dosimetry of high-energy photon beams *NCS Report 2* (Delft: NCS)
- 1997 Dosimetry of low and medium energy x-rays *NCS Report 10* (Delft: NCS)
- Nelson W R, Hirayama H and Rogers D W O 1985 The EGS4 code system *Stanford Linear Accelerator Report SLAC-265*
- Niroomand-Rad A, Blackwell C R, Coursey B M, Gall K P, Galvin J M, McLaughlin W L, Meigooni A S, Nath R, Rodgers J E and Soares C G 1998 Radiochromic film dosimetry: Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55 *Med. Phys.* **25** 2093–114
- Reynaert N, Verhaegen F, Taeymans Y, Van Eijkeren M and Thievens H 1999 Monte Carlo calculations of dose distributions around P-32 and Au-198 stents for intravascular brachytherapy *Med. Phys.* **26** 1484–91
- Reynaert N, Verhaegen F and Thievens H 1998 In-water calibration of PDR ^{192}Ir brachytherapy sources with an NE2571 ionization chamber *Phys. Med. Biol.* **43** 2095–107
- Shirley V S 1991 *Nucl. Data Sheets* **64** 205
- Teirstein P S, Massullo V, Jani S, Poptma J J, Mintz G S, Russo R J, Schatz R A, Guarnieri E M, Steuterman S, Morris N B, Leon M B and Tripuraneni P 1997 Catheter based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting *New Engl. J. Med.* **336** 1697–703
- Valicenti R K, Kirov A S, Meigooni A S, Mishra V, Das R K and Williamson J F 1995 Experimental validation of Monte Carlo dose calculations about a high-intensity Ir-192 source for pulsed dose-rate brachytherapy *Med. Phys.* **22** 821–9
- Verhaegen F, van Dijk E, Thievens H, Aalbeers A and Seuntjens J 1992 Calibration of low activity ^{192}Ir brachytherapy sources in terms of reference air kerma with large volume spherical ionisation chambers *Phys. Med. Biol.* **37** 2071–81

-
- Williamson J F 1996 The Sievert integral revisited: evaluation and extension to ^{125}I , ^{169}Yb , and ^{192}Ir brachytherapy sources *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **36** 1239–50
- Williamson J F and Li Z 1995 Monte Carlo aided dosimetry of the microselectron pulsed and high dose-rate ^{192}Ir sources *Med. Phys.* **22** 309–19

Referenties bij hoofdstuk 6:

Ballester F, Hernandez C, Pérez-Calatayud J, Lliso F, (1997), Monte Carlo calculations of dose rate distributions around ^{192}Ir wires. *Med. Phys.* **24** 1221-1228

Bielajew, (1990), Correction factors for thick-walled ionisation chambers in point-source photon beams, *Phys. Med. Biol.* **35(4)**, 501-516

Bielajew A, Kawrakow, I (1997), High accuracy Monte Carlo calculations, Abstract on the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, pl096, Nice, September 14-19

Coppens S, (1999), Een interface voor de planning van bestraling van bloedvaten door middel van stents, Licentiaatsverhandeling, vakgroep Electronica en Informatiesystemen, Universiteit Gent.

De Deene Y, Reynaert N, De Wagter C, (2001), On the accuracy of monomer/polymer gel dosimetry in the proximity of a high-doserate ^{192}Ir source, *Phys. Med. Biol.* **46**, 2801-2825

Luxton G, (1994), Comparison of radiation dosimetry in water and in solid phantom materials for I-125 and Pd-103 brachytherapy sources: EGS4 Monte Carlo study. *Med. Phys.* **21**. 631-641

Muench P J, Meigooni A S, Nath R, (1991), Photon energy dependence of the sensitivity of radiochromic film and comparison with silver halide film and LiF TLDS used for brachytherapy dosimetry, *Med. Phys.* **18 (4)**, 769-775

Nath R, Anderson L, Luxton G, Weaver K, Williamson J F, Meigooni A S, (1995) Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 43, *Med. Phys.* **22**, 209-234

Nath R, Amols H, Coffey C, Duggan D, Jani S, Li Z, Schell M, Soares M, Whiting J, Cole P E, Crocker I, Schwartz R, (1999) Intravascular brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 60, *Med. Phys.* **26**, 119-152

Reher D F G, Aalbers A H L, Bjerke H, Drugge N, Genka T, Rossiter M J, Santry D, Sephton J P, Sibbens G, Seuntjens J, Thierens H, Verhaegen F, Williams T T, Woods M J, (1994), 2nd Euromet comparison of air kerma rate and activity measurements of Ir-192 brachytherapy wires, *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. A*, **339**, 386-390

Rogers D W O, (1993), How accurately can EGS4/PRESTA calculate ion-chamber response ?, *Med Phys.* **20**, 319-323

Russell K R, Ahnesjö A, (1996), Dose calculation in brachytherapy for a ^{192}Ir source using a primary and scatter dose separation technique, *Phys. Med. Biol.* **41**, 1007-1024

Seuntjens J, Verhaegen F, (1996), Dependence of overall correction factor of a cylindrical ionization chamber on field size and depth in medium-energy x-ray beams. *Med. Phys.* **23**, 1789-1796

Deel 4: Resultaten: ^{192}Ir bronnen

Tölli H, (1997), Ionization chamber dosimetry for brachytherapy. *Ph.D. Thesis*
University of Göteborg, Sweden

Williamson J F and Li Z, (1995), Monte Carlo aided dosimetry of the microselectron pulsed and high dose-rate ^{192}Ir sources., *Med. Phys.* **22** 809-819

Hoofdstuk 6: ^{192}Ir bronnen.....	142
6.1 Inleiding	142
6.2 In-fantoom kalibratie van PDR bronnen.....	143
6.2.1 Metingen.....	143
6.2.2 Conversiefactoren	145
6.3 PDR bronnen (Artikel 3).....	152
6.4 Verificatie met TLD metingen	166
6.5 MCNP berekeningen	168
6.6 Relatieve dosimetrie op korte afstand.....	169
6.6.1 Radiochromatische film metingen.....	169
6.6.2 EGS4 Monte Carlo berekeningen.....	174
6.6.3 Gel metingen	176
6.7 Uitbreiding naar endovasculaire bronnen	181
6.7.1 Inleiding	181
6.7.2 Kalibratie bronnen	181
6.7.3 Treatment verificatie op basis van IVUS beelden	184
6.8 Endovasculaire ^{192}Ir bronnen (Artikel 5).....	186
Referenties bij hoofdstuk 6:	205

Hoofdstuk 7: Katheter-gebaseerde beta bronnen

7.1 Inleiding

Bij katheter gebaseerde beta bronnen wordt meestal met een hoog dosis tempo gewerkt. Daarbij moet de activiteit niet zo hoog zijn als bij gamma-emitters. Een goede centrering van de bron is wenselijk gezien de grote dosisgradiënten (Nath et al, 1999). De energie van de uitgestuurde elektronen is belangrijk, aangezien de dracht voldoende groot moet zijn (Nath et al, 1999). De dosimetrie is een stuk moeilijker dan in het geval van gammabronnen zoals ^{192}Ir . Door de grote dosisgradiënt worden zware eisen gesteld aan de detector. Men is verplicht dicht tegen de bron te meten omdat het dosistempo op afstanden groter dan 1 cm zeer klein is. Een dosimetrie protocol zoals voorgesteld in vorig hoofdstuk is dus onmogelijk toe te passen. Vaak wordt gebruik gemaakt van plastic scintillatoren (Bambynek et al, 2000) met een zo klein mogelijk gevoelig volume. Deze scintillatoren worden gekalibreerd aan een ^{90}Sr bron waarvan de activiteit en de dosisverdeling goed gekend is (Soares et al, 1998). Alle dergelijke kalibratiebronnen werden gekalibreerd in het NIST of ten opzichte van het NIST (National Institute of Standards and Technology). Voor de absolute dosimetrie wordt in het NIST gebruik gemaakt van een extrapolatiekamer (Soares et al, 1998). Daarbij probeert men opnieuw de elektrode zo klein mogelijk te maken, zonder de signaal-ruis verhouding te drastisch te reduceren. Voor de relatieve dosimetrie wordt gebruik gemaakt van radiochromatische film. Op die manier wordt een dieptedosis opgemeten en worden tevens laterale profielen bepaald. De meeste producenten van beta bronnen beschikken over een dergelijke ^{90}Sr ijkbron of kalibreren de bronnen in termen van activiteit i.p.v. dosis (met een t.o.v. het NIST gekalibreerde putkamer). Het komt er dus op neer dat de volledige dosimetrie van de beta bronnen gebruikt voor endovasculaire brachytherapie van het National Institute of Standards and Technology afhangt.

7.2 ^{90}Sr kalibratiebronnen

De bron is cirkelvormig en heeft een diameter van 3 mm. In het kader van de metingen uitgevoerd aan de ^{90}Y betamed bronnen (Boston Scientific/Schneider systeem, zie artikel 5) werd eveneens een ^{90}Sr bron uitgemeten. Deze bron was samen

met een kalibratierapport van NIST aan de firma verantwoordelijk voor de kalibratie van de bronnen (MDS Nordion) geleverd. Ten opzichte van deze bron werden de plastic scintillatoren gekalibreerd. Deze scintillatoren werden dan gebruikt voor de uiteindelijke metingen aan de ^{90}Y bronnen. Bij een eerste controlemeting in het O.L.V. ziekenhuis te Aalst werd door Dr. Piessens al snel een afwijking op de absolute dosis op 1 mm van het ballonoppervlak van 30 % waargenomen. Daarom werden metingen uitgevoerd met TLD's en radiochromatische film aan de ^{90}Sr ijkbron. De TLD's werden individueel gekalibreerd in een 4 MeV elektronenbundel, terwijl de radiochromatische films in 6 MV fotonen en 6 MeV elektronen gekalibreerd werden (de filmrespons was identiek voor fotonen en elektronen).

De metingen aan de ^{90}Sr bron werden een viertal maal herhaald met telkens een vijftal filmstukjes en een 8-tal TLD's. Telkens bleek de gemeten dosis ongeveer 15 % hoger dan opgegeven door NIST. Dit heeft natuurlijk belangrijke gevolgen. Alle elektronenbronnen gebruikt voor endovasculaire brachytherapie die gekalibreerd zijn met behulp van een dergelijke ^{90}Sr bron zouden namelijk verkeerd gekalibreerd zijn.

7.3 Boston Scientific/Schneider ^{90}Y Betamed systeem

7.3.1 Absolute afwijkingen

Bij de experimenten werd gebruik gemaakt van een 'solid' water fantoom. Wanneer gemeten wordt met de MD55-2 films (280 μm dik) wordt het effectief meetpunt centraal in de film genomen en is een schalingscorrectie noodzakelijk. Aangezien de bron voldoende lang is mag uitdrukking (4) in hoofdstuk 2 gebruikt worden. Bijgevolg bekomen we de volgende uitdrukking bvb. op 1 mm afstand van het katheteroppervlak (katheter met straal r_{kat}):

$$D_w((r_{\text{kat}} + 0.1 + 0.014 * \rho_f * \eta) = \eta^{-1} \cdot D_f(r_{\text{kat}} + 0.1 + 0.014) \cdot \frac{r_{\text{kat}} + 0.1 + 0.014}{r_{\text{kat}} + 0.1 + 0.014 * \rho_f * \eta}$$

met $\rho_f = 1.3 \text{ g/cm}^3$ en $\eta = 0.983$ (bepaald met uitdrukking (2) in hoofdstuk 2). Wanneer de films in polystyreen gekalibreerd worden mag de factor η^{-1} weggelaten worden in bovenstaande uitdrukking. Een eenvoudigere methode bestaat uit het gebruik van enkelzijdige films zoals het HD810 type. Deze bevat een gevoelige laag van 7 μm die zich bovenaan de film bevindt zodat geen schalingscorrectie nodig is en

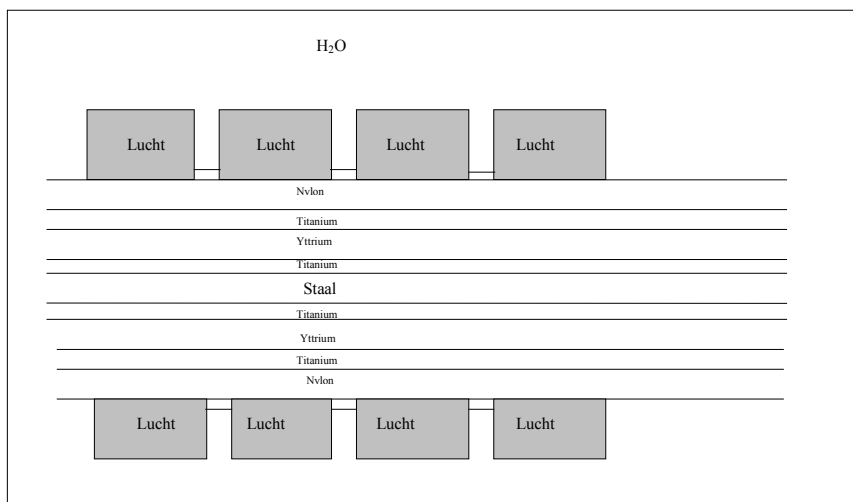
effectief op 1 mm afstand gemeten wordt (zie hoofdstuk 3). In het kader van dit onderzoek werden bijgevolg beide methodes gecombineerd.

De bekomen resultaten, waarbij steeds op 1 mm afstand van de vier ballonnen (2.5, 3.0, 3.5 en 4.0 mm) gemeten werd, waren in goede overeenkomst met de TLD metingen, zodat de afwijking met de door Boston Scientific/Schneider opgegeven waarden bevestigd werd. Aangezien deze bronnen eveneens geijkt zijn t.o.v. de ^{90}Sr bronnen, beschreven in vorige paragraaf, kan reeds een deel van de afwijking verklaard worden. De verdere afwijkingen bleken een gevolg te zijn van afwijkingen in de fantoomafmetingen en een drift in de kalibratiefactor van de plastic scintillator. Wanneer dit alles in rekening gebracht wordt, blijkt de bekomen dosis nog 5 % hoger te zijn dan opgegeven, wat reeds aanvaardbaar is.

Voor een grondigere bespreking wordt verwezen naar artikels 5 en 6.

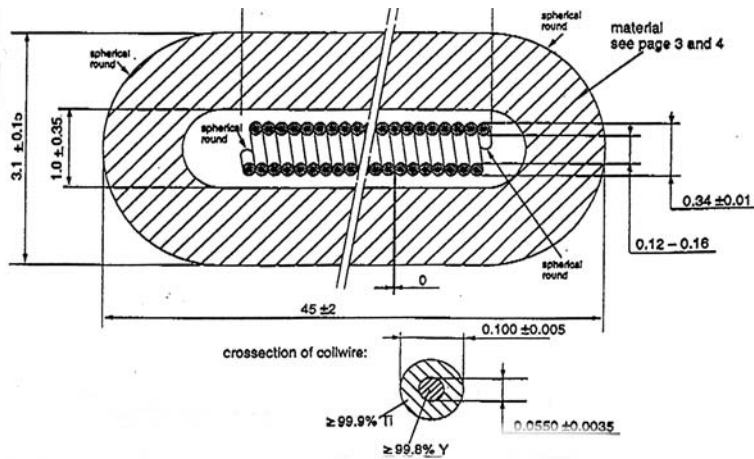
7.3.1 Monte Carlo berekeningen

De dosisdistributies werden zowel met EGS4-PRESTAIL, EGSnrc als met MCNP4C bepaald. De gemodelleerde brongeometrie wordt weergegeven in figuur 7.2.



Figuur 7.2: Geometrie van ^{90}Y bron in MCNP en EGS (niet op schaal).

In de realiteit is het yttrium gedeelte gewonden als een helix, zoals weergegeven in figuur 7.3.



Figuur 7.3: Reële bron geometrie Betamed systeem. De bron is als een helix gewonden, waardoor de activiteitsverdeling enigszins verschilt met de gemodelleerde geometrie beschreven in figuur 7.2.

Aangezien de afmetingen van dit gedeelte echter zo gering zijn, is het praktisch onmogelijk dit te modelleren. Deze benadering heeft trouwens totaal geen gevolgen aangezien de dosis slechts vanaf het ballonoppervlak dient bepaald te worden (> 1 mm afstand). Door de gebruikte benadering wordt de zelfabsorptie in het materiaal adequaat in rekening gebracht. De dosis wordt gescoord in concentrische ringen rond de bron. Op die manier wordt gebruik gemaakt van de cilindrische symmetrie van de bron. De ballonsegmenten werden rechthoekig gemodelleerd, terwijl die in de realiteit meer afgerond zijn. Dit kan tot kleine afwijkingen leiden in de laterale profielen, maar beïnvloedt de dieptedosis verdeling niet. In artikel 6 wordt de dieptedosis bekomen met EGSnrc vergeleken met de plastic scintillator en TLD metingen. Hieruit blijkt dat de plastic scintillator tot op grote afstand nauwkeurige resultaten oplevert.

Verdere MC resultaten (vereenvoudigde bronconfiguratie en laterale profielen) worden eveneens beschreven in artikel 6. De MCNP berekeningen worden niet weergegeven in het artikel wegens de problemen met de code. Wel worden die meer in detail besproken in de addendum.

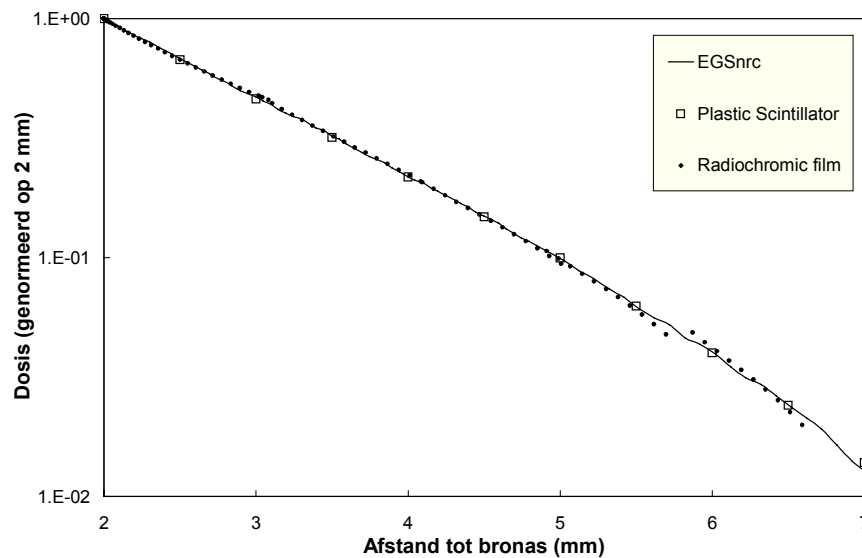
7.4 $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ Novoste systeem

Het nadeel van het Betamed systeem is dat de halfwaardetijd van ^{90}Y nogal kort is (64 uur). Dit zorgt er namelijk voor dat de bronnen wekelijks dienen vervangen te worden. Dit zorgt voor allerlei praktische problemen. De medische fysicus die verantwoordelijk is voor de dosimetrie van deze bronnen moet over een snelle en

accurate methode beschikken om de bronnen uit te meten. Het Novoste systeem combineert de hoge energie van het ^{90}Y isotoop met de lange halfwaardetijd van de precursor ^{90}Sr . Het nadeel van dit systeem is echter dat geen centrering van de bron in het bloedvat voorzien is. Dit kan logischerwijze voor grote afwijkingen zorgen, aangezien de gradiënt toch relatief groot is.

Ook bij deze bronnen werd een afwijking van 20 % waargenomen. Wanneer de afwijking op de NIST standaard in rekening wordt gebracht blijkt de overeenkomst redelijk goed. Opnieuw werden metingen met een plastic scintillator uitgevoerd. Het gevoelig volume van deze detector (OPTIDOS, Weber W, privé communicatie) is 1 mm diep wat een stuk groter is dan deze door de MDS Nordion gebruikt. Daarnaast werden radiochromatische filmmetingen uitgevoerd in het O.L.V. ziekenhuis door Leen Paelinck.

De Novoste bron werd gemodelleerd als een 3.0 cm lange bron met behulp van EGSnrc en MCNP4C. De regio's tussen de zaadjes werden bijgevolg verwaarloosd, omdat we vooral geïnteresseerd zijn in de dosis op relatief grote afstand (> 2 mm). Op die afstanden is een meer nauwkeurige vergelijking tussen Monte Carlo en experiment mogelijk aangezien de positionering van de detectoren meer betrouwbaar is op grote afstand. Een vergelijking tussen de Monte Carlo en de experimentele resultaten wordt weergegeven in figuur 7.4. Opnieuw wordt voor de MCNP resultaten verwezen naar de addendum.



Figuur 7.4: Vergelijking EGSnrc berekeningen met radiochromatische film- en plastic scintillator metingen, voor de ^{90}Sr Novoste bron.

7.5 Absolute dosimetrie van betabronnen (Artikel 5)

Verification of absolute dose rates for intravascular brachytherapy beta sources,

Piessens M and Reynaert N,

Phys. Med. Biol. **45**, 2219-2232, 2000

Verification of absolute dose rates for intravascular brachytherapy beta sources

M Piessens† and N Reynaert‡

† Department of Radiation Therapy and Oncology, Onze Lieve Vrouw Hospital, Moorselebaan 164, B-9300 Aalst, Belgium

‡ Standard Dosimetry Laboratory, University of Gent, Proeftuinsstraat 86, B-9000 Gent, Belgium

E-mail: marleen.piessens@olvz-aalst.be

Received 19 January 2000

Abstract. The absolute dose rate around beta sources for intravascular brachytherapy was measured with thin thermoluminescent (TL) dosimeters and radiochromic film. The calibration of these dosimeters was performed at the dose maximum in a 6 MeV electron beam of a linear accelerator. Compared to the values given by the manufacturers, higher dose rates of about 20% for $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source trains and 20 to 40% for ^{90}Y line sources were found. We also measured the dose rate for a planar $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source, which was calibrated at NIST (National Institute of Standards and Technology). This source serves as a reference for the determination of the dose rates by the supplier of the ^{90}Y sources. For this source we measured a 13% higher dose rate compared to the value given in the calibration report by NIST. Our observation can have important consequences for the interpretation and comparison of the dose-related clinical results of intravascular brachytherapy with these and other beta sources. Also the comparison of the clinical results obtained with beta sources and gamma sources, i.e. ^{192}Ir , depends largely on the accuracy of the absolute dosimetry of the beta sources.

1. Introduction

During the last years intravascular brachytherapy with beta sources has been extensively explored as a new modality to prevent restenosis after balloon dilatation or stent implantation. A wide range of source configurations and treatment techniques have been developed in a short time span and new concepts are still emerging on the market. Recently, an overview of the most important irradiation techniques and dosimetry studies was given in the task group report no 60 of the AAPM dealing with intravascular brachytherapy physics (Nath *et al* 1999). In this report guidelines are given in what terms a 3D dose distribution should be specified by the suppliers of the sources. However, no information is given about the accuracy of the absolute dose rates for beta sources. To our knowledge all beta sources that are used on a larger scale for intravascular brachytherapy are calibrated at NIST (National Institute of Standards and Technology) or in a way traceable to NIST. At NIST, beta sources are calibrated with an extrapolation chamber at 2 mm distance from the source (Nath *et al* 1999, Soares *et al* 1998). They estimate the uncertainty of their calibration being in the order of 15% (95% confidence level). The relative dose distribution around a beta source is determined with the aid of radiochromic film.

In this paper we present the results of absolute dose rate measurements around two types of beta sources for intravascular brachytherapy based on a calibration in a 6 MeV electron

beam. We measured the absolute dose rates for more than ten ^{90}Y line sources and for two $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source trains. We also measured the dose rate of a planar $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source, which was calibrated at NIST. This source serves as a reference for the determination of the dose rates of the ^{90}Y sources by the supplier. For our study we used very thin thermoluminescent dosimeters and two types of radiochromic film in specially designed solid water phantoms.

The aim of this study is to verify the absolute dose rates of beta sources for intravascular brachytherapy given by the manufacturers. This information is essential when dose-related clinical results obtained with the considered beta sources are compared and interpreted.

2. Methods and materials

2.1. Thermoluminescent dosimetry

The TL dosimeters that we used for this work are discs of 12.7 mm diameter and 0.13 mm thickness (Teledyne Brown Engineering). The composition is LiF:Mg, Ti (25% by weight) and PTFE (i.e. Teflon, 75% by weight). They are flexible and can be cut easily into any desired shape and dimension. We cut them into rectangles of approximately 0.8 mm \times 2.8 mm.

The TL dosimeters were calibrated in a 6 MeV electron beam of a linear accelerator (Siemens KD) at the OLV Hospital. We placed the dosimeters between layers of PMMA at a depth corresponding to the dose maximum. The electron beam itself is calibrated in the same phantom with an NACP ionization chamber, according to the Dutch protocol for high-energy electron beams (NCS 89). At the dose maximum, this calibration in PMMA is equivalent to the calibration in water. The NACP chamber was calibrated at the Standard Dosimetry Laboratory of Gent. The accuracy of the calibration of the electron beam can be estimated to be 1.5%.

We used eight TL dosimeters. For each dosimeter an individual calibration factor was determined by irradiating them with a dose of 4 Gy. The ratio of one TL dosimeter reading to the average reading determined the individual relative calibration factor. Although the absolute reading of the TL dosimeters varied with each calibration, the individual relative calibration factors remained the same within 3%. The influence of possible supralinearity was verified and was found to be negligible between 3 and 5 Gy. For every dose measurement always the same two TL dosimeters were given a dose of 4 Gy with the 6 MeV electron beam. The other six TL dosimeters were irradiated at beta sources with a dose of approximately 4 Gy, and never exceeding the 3–5 Gy range. By using the individual relative calibration factors, the absorbed dose in the six TL dosimeters at the beta sources can be calculated.

Before each irradiation the TL dosimeters were annealed for 2 h at 285 °C. Before reading out, the TL dosimeters were pre-annealed for 10 min at 100 °C. We used a manual TL dosimeter reader (Harshaw-3500).

2.2. Radiochromic film dosimetry

Two types of radiochromic film were used. The first type is known as MD-55-2 (Nuclear Associates), which has two layers of radiation sensitive material, each of thickness 15 μm , situated at 67 μm from both surfaces. The total thickness of the film is 275 μm and is composed of near tissue equivalent material.

The second type of film is known as HD-810 (Nuclear Associates) and has a single layer of radiosensitive material of thickness 7 μm , which is situated at the surface of the film. The total thickness of the film is 107 μm . A detailed description of the composition and the dosimetric properties of radiochromic film can be found in the AAPM task group report no 55 (Niroomand-Rad *et al* 1998).

The films were scanned using a VXR-12 densitometer (Vidar Systems Corporation) which has a standard fluorescent light source (broadband) and a linear CCD detector system. The resolution is maximal 300 pixels per inch. The results obtained with this scanner were verified with a manual 'radiochromic' densitometer (Nuclear Associates), which has a red LED light source with a peak wavelength of 671 nm, which matches the absorption spectrum for radiochromic film. The detector is a high-efficiency silicon photodiode. To improve the resolution of this device the initial aperture of 2 mm was reduced to 1 mm. The calibration of the radiochromic films was performed using the same phantom and electron beam set up as used for the TL dosimeters. A calibration curve (response/absorbed dose) was determined between 10 and 80 Gy for the double-layer film and between 90 and 160 Gy for the less sensitive single-layer film. The dose/response curve was found to be linear/quadratic and linear in the considered dose range for the double- and the single-layer films respectively. Each time that films were used for dose rate measurements at a beta-source, at least 3 films were irradiated with different, but well-known doses with the 6 MeV electron beam in order to confirm the validity of the dose/response curve. Each new batch of films required a new dose/response curve.

For the double-layer films, which we also use for other applications, a double exposure technique is used to correct for the intrinsic inhomogeneities of the film. First the film is irradiated with a homogeneous dose, and for every pixel the deviation from the average transmission is calculated and stored in a correction file. Then the film is given an unknown dose, and every pixel is corrected with its corresponding value from the correction file. Therefore two marker points at opposite corners are put on the film. This procedure was tested by using a homogeneous irradiation for the unknown dose. The effect of superposing two doses was investigated, and was found to be negligible. For the single-layer films this technique was not applied, because the films that we used were found to be quite homogeneous (better than 2%). To avoid the influence of a possible continuous variation in sensitivity along a given direction of the film, the films that we cut were used randomly for the calibration and the beta dose measurements.

During the first 24 h after the irradiation the relative absorbance of radiochromic film can increase by 16% and during the next 2 weeks, a slight increase of 4% is still possible (Niroomad-Rad *et al* (1998) and references therein). Therefore, all films that were used for the same study were irradiated within 4 h and the reading of the films was performed at least 2 days later. We always kept the films of the same batch physically together in a light-tight envelope and care was taken that the temperature and humidity remained constant. Fingerprints, pressure and dust were avoided.

2.3. The ^{90}Y line-sources

We performed dose verifications for the ^{90}Y beta sources that are used with the Boston Scientific/Schneider brachytherapy device. The ^{90}Y line-source is a 29 mm long flexible coil with an outer diameter of 0.34 mm. Two radio-opaque markers are situated on both ends of the source. The source is inserted into a coronary artery by means of an automatic afterloading system. A dedicated balloon catheter is used to centre the source in the vessel wall. The balloon consists of four interconnected compartments with a central lumen for the source. Between the balloon segments small radio-opaque stainless steel rings are present. During the treatment the balloon is inflated with CO_2 gas. There are four balloon diameters between 2.5 and 4 mm. The source and centring balloon has been described in more detail by Popowski *et al* (1995, 1996). ^{90}Y is a pure beta emitter with a maximum beta energy of 2.3 MeV. The half-life is 64 h. Due to this relatively short half-life, the source has to be replaced every week.

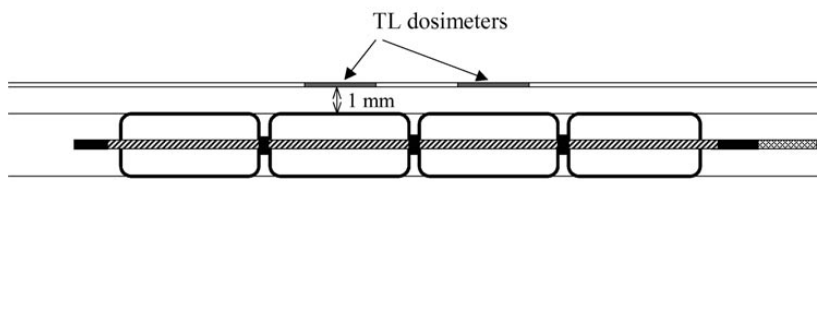


Figure 1. Schematic drawing of the positioning of the TL dosimeters relative to the ^{90}Y source and balloon in the PMMA and RMI phantom.

The supplier of the sources (MDS Nordion/Isotopen Technik Dr Sauerwein GmbH) gives the dose rate in water at 1 mm distance from the 2.5 mm balloon surface, i.e. the dose prescription point. This dose rate is the average value over the central 20 mm length of the source. For the other balloon diameters a 'balloon factor' is given. Initially they measured the dose rate for the four balloon diameters with a plastic scintillator directly in water, using water equivalent parts to fix the balloon and source in the water phantom. For the weekly calibration of the new sources, they use a water equivalent phantom (RW-3 material, PTW Freiburg). In this phantom the dose rate is measured at 2 mm distance from the source. Only the central lumen of the balloon catheter is used in the phantom. The average reading of the plastic scintillator at five positions along the axial direction of the source is then converted to the dose rate in water at 1 mm from the balloon surface. The plastic scintillator is calibrated with a planar ^{90}Sr -source, which in turn is calibrated at NIST in terms of dose to water.

Since the ^{90}Y sources are replaced every week, we checked the consistency of the calibrations given by the supplier of the sources first with the aid of a well ionization chamber. The ratio of the measured activity in the well chamber and the dose rate given by the supplier, corrected for decay, was found to be constant within $\pm 6\%$ for all sources.

To verify the dose rates given by the supplier, we used phantoms of different materials and geometry. During a first period (August–October 1998), we measured the absolute dose rate in a PMMA phantom with TL dosimetry. We used several layers of PMMA of 5 by 5 cm and 1.10 mm thickness on a 1 cm thick PMMA base plate. During a measurement two TL dosimeters were placed between two layers of PMMA and an inflated balloon was positioned on top of the layers, in such a way that each TL dosimeter was positioned opposite to one of the two central balloon compartments. The longest side of the dosimeter was parallel to the source, where the dose rate should be constant. A schematic drawing of this set up is given in figure 1. The top and lateral parts of the balloon were covered with tissue equivalent bolus material (Bolx-II, Med-Tec) to provide full backscatter. Care was taken not to deform the balloon during this set-up. In this way the dose rates at 1.1, 2.2 and 3.3 mm depth in PMMA were measured for three sources. For each distance and each source three TL measurements were performed.

We also measured the dose rate at the surface of the balloons with TL dosimeters. A detector was wrapped around a balloon segment, and was covered with a thin plastic foil. The balloon was then surrounded by water. The dose rate at the surface of the four balloons was measured in this way for five sources. Between 10 and 20 TL measurements were performed for each balloon size.

During a second period (January–September 1999), we measured the absolute dose rate in a phantom of solid water material (RMI 457, Gammex RMI) with four holes situated at 1 mm distance from the surface. The diameters of the holes correspond to the four balloon diameters. In the same phantom additional holes at 2 and 3 mm from the surface were drilled. All the holes are separated by at least 1 cm of material. The accuracy of the dimensions of the boreholes and its positions are estimated to be better than 0.1 mm. We performed dose measurements with TL dosimeters and double-layer radiochromic film. We positioned TL dosimeters or radiochromic film on the surface of the phantom and covered it with a 1 cm thick layer of solid water to provide full backscatter. The TL dosimeters were positioned opposite to one of the two central balloon compartments (see figure 1). We measured the dose rate in this way for five sources.

To investigate the influence of the phantom material (i.e. PMMA and RMI solid water) on the measured dose rate, we performed Monte Carlo calculations (MCNP, version 4B) (Briesmeister 1997). The geometry of the source and balloon was modelled and the dose distribution in water, PMMA and solid water was calculated. In figure 2 the calculated absorbed dose in the different media, opposite to a central balloon segment of a 3.5 mm balloon is plotted as a function of the distance to the balloon surface. For solid water the absorbed dose corresponds to the absorbed dose in water within 2% for distances shorter than 4 mm. For PMMA we obtain a similar agreement after applying a distance scaling. For this scaling correction we followed the procedure described in the ICRU Report 56 (ICRU 1997) for beta sources in low- Z media. According to this report, a distance d in PMMA corresponds to a distance $(\eta\rho_{\text{PMMA}}/\rho_{\text{water}})d$ in water, with $\rho_{\text{PMMA}}/\rho_{\text{water}} = 1.185$ the relative density of PMMA and $\eta = 0.949$ the scaling factor of PMMA relative to water. After applying this depth scaling correction for PMMA, the calculated absorbed dose in PMMA corresponds also to the absorbed dose in water within 2% (see figure 2). This means that the dose rates measured in the PMMA phantom at distances 1.10, 2.20 and 3.30 mm from the balloon surface correspond to the dose rates in water at distances 1.24, 2.47 and 3.71 mm in water. For solid water no information is given in the ICRU Report, but from our Monte Carlo calculations follows that for this material no scaling is necessary.

The dose rate measured with TL dosimetry and the double-layer radiochromic film is the dose rate averaged over the sensitive volume of the detector. To convert the measured dose rate to the dose rate at the surface of the detector a dose gradient correction was applied. To determine this correction we need to know the variation of the dose rate with depth in the detector. Besides the dose rates at 1 mm distance from a balloon segment, we also measured the dose rate at 2 and 3 mm with TL dosimeters (they are the thinnest of both detectors) for the four balloon diameters. An exponential curve was fit to the data. The dose rate at the surface of the detector can then be obtained from

$$\dot{D}(0) = \langle \dot{D}(t) \rangle \frac{ft}{1 - \exp(-ft)} \quad (1)$$

with t the thickness of the detector and f a dose fall-off factor obtained from the exponential fit to the data. The correction factors obtained in this way range between 1.05 and 1.04 for the TL dosimeters and between 1.11 and 1.08 for the double-layer radiochromic film, depending on the balloon diameter. In this procedure no effect of the density of the materials is taken into consideration. In the longitudinal direction of the TL dosimeter (length 2.8 mm), the dose rate

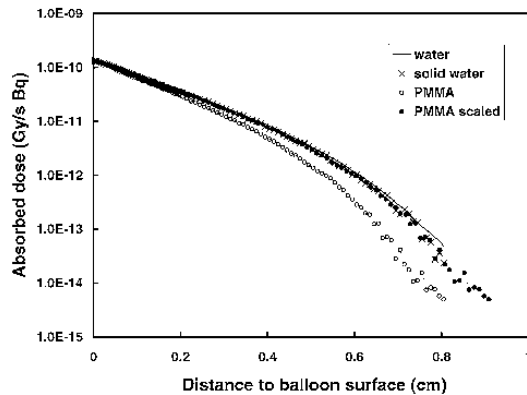


Figure 2. Monte Carlo calculations of absolute absorbed depth doses in different materials for the ^{90}Y source and 3.5 mm balloon.

is constant. In the lateral direction (width 0.8 mm) we performed no correction for the dose gradient, since this correction is less than 1%. This value is obtained by calculating for each point lateral from the centre of the TL dosimeter, the distance to the balloon surface, in the direction of the centre of the source. For each point a correction factor can then be calculated, assuming the same exponential dose fall off with distance to the balloon surface.

We also measured the absolute dose rate of the $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source that was used for the calibration of the plastic scintillator and thus of the ^{90}Y sources. This source has a cylindrical shape with a diameter of 6.2 mm. At the calibration distance of 2 mm, this source has practically the same beta spectrum as a ^{90}Y source, since the beta radiation from ^{90}Sr (maximum beta energy is 0.546 MeV) does not contribute to the absorbed dose at this point. The half-life of ^{90}Sr is 28.5 years. This source was calibrated at NIST at 2 mm distance in water equivalent material, i.e. RW3 plastic, with an extrapolation chamber with a 4 mm diameter graphite collecting electrode. The expanded uncertainty (2 SD) of the calibration was estimated to be $\pm 12\%$. The dose distribution parallel to the source at 2 and 3 mm distance and the dose rate at other distances between 1 and 5 mm was determined at NIST with radiochromic film. Using these data the volume averaged dose in water equivalent detectors can be calculated. The plastic scintillator was calibrated in this way by taking into account its dimensions. Its sensitive volume, which is considered to be water equivalent, is a cylinder of 1 mm diameter and 0.39 mm thickness. We determined the absolute dose rate at 2 mm distance from this $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source with TL dosimetry and two types of radiochromic film, using the same 2 mm thick slab of RW3 material as was used by NIST. For the TL dosimeters a volume correction was performed. For the double-layer film a correction for its thickness was performed.

2.4. The $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source trains

We also verified the dose rate given at 2 mm distance from the centre of a 3 cm and a 4 cm long $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source train (Novoste Corporation). The source train consists of 12 or 16 steel cylinders, each containing radioactive material in the form of strontium titanate ceramic. The seeds are 2.5 mm long and have an outer diameter of 0.64 mm. A manual afterloading device brings the sources to the end of a closed-end catheter by hydraulic pressure. The delivery catheter has an outer diameter of 1.8 mm. No centring of the catheter in the vessel lumen is

Table 1. Ratio of the measured dose rate to the dose rate given by the manufacturer at 1 mm distance from the balloon surface for the ^{90}Y sources.

	Balloon diameter:			
	2.5 mm	3.0 mm	3.5 mm	4.0 mm
TL dosimeters	1.43 ± 0.10	1.41 ± 0.12	1.35 ± 0.05	1.29 ± 0.09
Radiochromic film	1.39 ± 0.11	1.41 ± 0.10	1.32 ± 0.10	1.20 ± 0.10

provided. The calibration procedure of such a source train, performed in NIST, is described by Soares *et al* (1998). At the company the dose rate of a new source train is determined by comparison of the activity of this source train in a well chamber, to the activity of a source train that was calibrated in NIST. This procedure is also described by Duggan *et al* (1999). In the calibration certificate of the company, the absolute dose rate at 2 mm distance from the centre of the train is given. The dose is prescribed at this distance. The homogeneity of the source train at this distance is checked by the company with radiochromic film. They state that the variation of the dose rate along the central two-thirds of the length of the source should be less than $\pm 10\%$, in accordance with the recommendations of the AAPM task group report no 60 (Nath *et al* 1999).

We measured the absolute dose rate at 2 mm distance of the 3 and 4 cm long source trains in two identical RMI solid water phantoms. These phantoms were constructed and supplied by the company. The second phantom was used to confirm the results obtained with the first phantom. A special catheter with a central lumen for the source train is attached inside the phantom, so that the distance from the centre of the sources to the surface of the phantom is exactly 2 mm. The catheters that are used for treating patients have an eccentric source lumen and are not suitable for checking the dose rates given the unknown position of the lumen and thus also of the sources. The calibration phantoms that are provided are designed for radiochromic film measurements, but are also suitable for thin TL dosimeters. Film or TL dosimeters can be put between the phantom and a second block of solid water (which provides full scatter). To check the dose rate given by the company, we used two films of single-layer radiochromic film for each source train and each phantom. The sensitive side of the films was facing the sources. TL dosimetry was performed as well. Six TL dosimeters were positioned opposite to the source train, with the longest side of the dosimeters parallel to the source train. The dosimeters were equally distributed over the central two-thirds of the source trains. This procedure was performed twice for each source train and each phantom. For the correction of the thickness of the TL dosimeters the procedure was applied following formula (1), described in section 2.3. We used the depth dose curve between 1 and 4 mm from the centre of the sources given by Novoste. A correction factor of 1.06 was obtained for the TL dosimeters. For the single-layer films, for which the thickness of the sensitive layer is $7 \mu\text{m}$, this correction can be neglected.

3. Results and discussions

3.1. The ^{90}Y line-sources

In table 1 the results of TL and radiochromic film dosimetry obtained with the RMI solid water phantom at 1 mm distance from the balloon surfaces are summarized. The ratio of the measured absolute dose rates to the dose rates measured with a plastic scintillator by the company for the ^{90}Y sources is given. For the radiochromic film and plastic scintillator measurements the

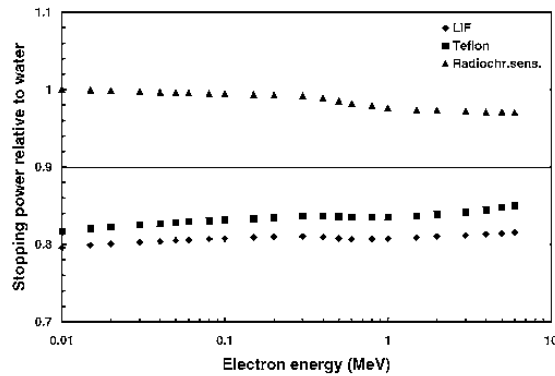


Figure 3. Stopping powers for LiF, PTFE (Teflon) and radiochromic film emulsion relative to water as a function of electron energy. The values are adopted from ICRU Report no 56 (ICRU 1997).

dose rates are averaged at the position of the central balloon segments over a length of 3 mm. In this way a comparison with the TL dosimeters is possible. Each value in the table is the average and the standard deviation of at least 15 measurements on five different sources for the TL dosimetry and for at least 10 films on three sources for the radiochromic film dosimetry.

The standard deviation for five TL measurements on the same source is typically 3 to 4%. The standard deviation in the table is of the order of 7%. This higher value can be attributed to the variation in the calibration given by the supplier of the sources. Indeed, the correlation coefficient R between the dose rates measured with TL dosimetry and the activity measured in the well chamber for the five studied sources is 0.98, 0.75, 0.61 and 0.81 for the 2.5, 3.0, 3.5 and 4.0 mm balloons respectively. As can be seen from table 1, we find considerable deviations ranging from 20 to 43%, depending on the balloon diameter; between the measured dose rates and the values given by the supplier of the sources.

We tried to find an explanation for these large discrepancies. A first difference between both measuring techniques is the calibration procedure of the detectors. The plastic scintillator, which is used by the company, is calibrated at 2 mm distance from a planar $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source. This source is calibrated at NIST. The average energy of the beta particles when they emerge from this source is less than 1 MeV. Our detectors are calibrated in a 6 MeV electron beam from a linear accelerator. At the depth of dose maximum, i.e. the calibration depth, the average energy of the electrons is approximately 3 MeV (NCS 1989). The energy response for electrons of TL dosimeters and radiochromic film can be deduced from the stopping power ratio of the detector material relative to water. In figure 3 the stopping power ratio for LiF, Teflon and radiochromic film emulsion to water is plotted as a function of electron energy. The values are adopted from ICRU Report no 56 (ICRU 1997). The variation of the stopping power ratio for both detectors is a maximum of 3.5% over the considered energy range between 10 keV and 6 MeV. This means that the response of both detectors cannot change by more than 3.5% between electrons from a 6 MeV beam and those from the $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source. In fact, the variation is much less, while the response is averaged over the energy spectrum. We measured the dose rate at 2 mm distance from the $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ calibration source with TL dosimeters and single- and double-layer film. We find a higher dose rate of $11 \pm 3\%$ with TL dosimeters, $13 \pm 3\%$ with single-layer film and $15 \pm 3\%$ with double-layer radiochromic film compared

with the value given by NIST. These are average values and standard deviations for ten TL dosimeters, three single-layer and four double-layer films. The average deviation that we find is thus 13%. This apparently higher response of our detectors cannot be explained with the change in stopping power ratio with energy. Also a miss-positioning of our detectors, when using the same 2 mm RW-3 slab as used in NIST, cannot be the cause, because this would unavoidably lead to lower measured dose rates. This suggests that the dose rate given by NIST for this source is 13% too low, which is just outside the 95% confidence limits given by NIST ($\pm 12\%$). This can only partly explain the deviation that we find for the ^{90}Y sources. When we take into account a difference of 13% due to the calibration, the differences between our measured absolute dose rates of the ^{90}Y sources and those given by the manufacturer remain between 6 and 26%, depending on the balloon diameter:

A second difference between our measuring method and the one used by the supplier of the sources is the medium. We performed measurements in solid phantoms, while the dose rates given by the company are based on measurements in water. The results given in table 1 are obtained from measurements in RMI solid water at 1 mm distance from the balloon surfaces. We also measured the dose rates at 2 and 3 mm distance in RMI solid water and at the surface of the balloons directly in water. The obtained depth dose curve can be compared with the dose rate measurements performed in PMMA. In this phantom the dose rates were measured at equivalent distances of 1.24, 2.47 and 3.71 mm in water. For the 2.5 mm and 4 mm balloon the depth dose curve, obtained from the measurements with both phantoms, is given in figure 4. The results obtained for the other balloon diameters are comparable. The dose rate is relative to the dose rate at 1 mm distance given by the company. In this graph, all points are lying close to the exponential curve that was fit through the data. This is a confirmation that the dimensions of the solid water phantom and the scaling procedure of the PMMA measurements are reliable. The dose rate given by the company is based on measurements directly in water. It might be that the balloon is slightly deformed because of the fixation during those measurements. From the depth dose curves, we can deduce that a change of 0.1 mm in distance to the source already yields a difference of approximately 7.5% in dose rate. The observed differences of 6 to 26% between our measurements and those obtained by the company, when the difference in calibration is taken into account, might thus correspond to positioning errors of 0.1 to 0.3 mm.

A third difference between our measurements and those of the company is that in our measurements there was no water in the small volumes around the steel rings between the inflated balloon segments. We investigated the influence of this effect with TL dosimetry. We positioned the TL dosimeters on the surface of the phantom at the correct position and covered the dosimeter with a thin plastic foil, which is taped to the phantom. The phantom was first surrounded by water. Then a deflated balloon was inserted into the hole and inflated with CO_2 gas, so that water is allowed between the balloon segments. We repeated the measurements several times and compared it with the results obtained without water. We found no significant difference between the results of both methods ($\text{Dose}_{\text{with water}}/\text{Dose}_{\text{without water}} = 0.97 \pm 0.07$).

With all measurements care was taken that the catheter was in a straight line, at least in the vicinity of the source, to avoid a bending of the source inside the hole of the phantom. This might lead to unwanted hot and cold spots in the dose profiles. The radiochromic film measurements are a good tool for checking the good alignment of the source inside the central lumen of the balloon. In figure 5 an example of a dose profile parallel to the source axis at 1 mm distance from the 2.5 mm balloon obtained with radiochromic film is shown. Notice the symmetrical dose distribution and the dips in the curve, which are due to the steel rings between the balloon segments.

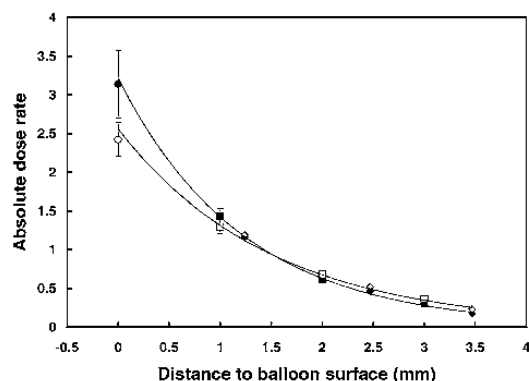


Figure 4. Absolute dose rates measured for the 2.5 mm (full symbols) and the 4.0 mm balloon (open symbols). The results of the measurements in water (circles), RMI solid water (squares) and PMMA (diamonds) are represented. The dose rates are relative to the dose rate given by the manufacturer at 1 mm distance. The error bars correspond to the standard deviations. The full lines are exponential fits through the data.

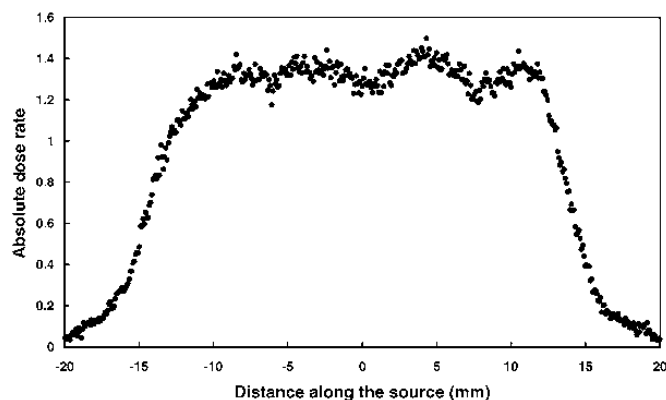


Figure 5. An example of a profile measured with radiochromic film at 1 mm distance from the 2.5 mm balloon surface. The ^{90}Y source is centred in a four-compartment balloon. The dose rate is relative to the dose rate given by the company.

3.2. The study of the $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source trains

In table 2 the results of the absolute dose rate measurements at 2 mm distance from the 3 cm and 4 cm long $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source train axis, obtained in two identical solid water phantoms, are summarized. The ratio of the measured dose rate, obtained with single-layer radiochromic film and TL dosimeters, to the dose rate given by the company is given. For the films the dose rate is averaged over the 24.5 and 34.5 mm central parts of the 3 and 4 cm sources respectively. This procedure is also performed by the company. For each phantom and each source, the average value of two films is given. The uncertainties correspond to the standard deviations of approximately 290 and 400 dose pixels for the 3 and 4 cm devices respectively.

Table 2. Ratio of the measured average absolute dose rate to the dose rate given by the company for two source trains obtained with the two identical phantoms at 2 mm distance from the source axis.

	3 cm source train		4 cm source train	
	Phantom 1	Phantom 2	Phantom 1	Phantom 2
Radiochromic film	1.21 ± 0.04	1.14 ± 0.03	1.24 ± 0.04	1.18 ± 0.04
TL dosimeters	1.24 ± 0.06	1.20 ± 0.06	1.21 ± 0.06	1.19 ± 0.06

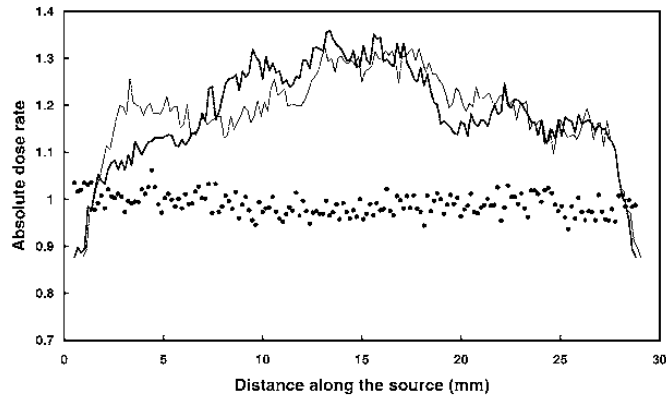


Figure 6. Dose rate measured with radiochromic film in solid water (phantom 1) at 2 mm distance from the centre of the 3 cm long $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source train. The dose rate is relative to the dose rate given by the supplier of the sources. The dose rate measured for a homogeneous ^{60}Co beam is shown for comparison.

The intrinsic uncertainty of our radiochromic film measurements is estimated to be 2%. This value corresponds to the maximum deviation of the calculated dose to the real dose for films that were homogeneously irradiated with a known dose within the calibration range. Also the results of the TL dosimetry are included in the table. These dosimeters were positioned at different positions along the source axis. For each source and each phantom 12 TL dosimeters were used. The uncertainties correspond to the standard deviations.

The average dose rate that we measured for both source trains is approximately 20% higher than the values given by the company. The average dose rate obtained with phantom 1 is 4% higher than with phantom 2. When we take into account only the results obtained with film this difference is 6.5%. The dose profiles measured with two radiochromic films in the first phantom are shown in figure 6. Besides the higher dose rate, we also observe gross structures in the dose profiles. To show that these gross fluctuations are realistic and not due to inhomogeneities of the films, the measured dose profile of a homogeneous ^{60}Co beam is added in figure 6. This profile is normalized to the given known dose and is found to be quite flat. The gross dose structures can be attributed to three factors. First it might be that the source train itself is not homogeneous in activity. Secondly, the individual sources have some freedom of movement inside the catheter, since the outer diameter of the sources is 0.64 mm, while the inner diameter of the catheter is 0.81 mm. The phantom is constructed in such a way that during a measurement the sources are on that side of the catheter, which is closest to the detector, due to gravity. During the construction of the phantom, this effect was taken into account so

that the distance of the detector to the centre of the source train is exactly 2 mm (J Lobdell, Novoste Corporation, private communication). Finally, a variation of the dimensions of the phantom plays a role as well. When comparing the films that were used with the same source in the two phantoms, we saw that the gross structures are more or less reproducible. Except for the 4 cm source train, we found between 30 and 40 mm a relatively higher dose rate with phantom 2 compared to phantom 1. Since the gross structures are reproducible, they can be attributed to inhomogeneities in the source trains. These fluctuations are within $\pm 10\%$ from the average dose rate, in agreement with the recommendations of Nath *et al* (1999). Recently, analogue measurements were performed by Duggan *et al* (1999). They used the same film type and phantom to measure the dose rate for four source trains of 30 mm length. They reported deviations in average dose rate ranging between -5.8 and $+7.5\%$. They calibrated their films in a ^{60}Co beam. Only one film was used for each device. To judge the influence of the calibration in a cobalt beam instead of a 6 MeV electron beam, we also measured the absolute dose in a PMMA phantom in a cobalt beam, both with radiochromic film (single and double layer) and TL dosimetry. We obtained a ratio of dose in cobalt to electron beam for the TL dosimeters 1.00 ± 0.03 (six dosimeters), for the single-layer films 0.99 ± 0.01 (three films) and for the double-layer films 1.00 ± 0.01 (three films). So we can conclude that there is no difference in response for TL dosimeters and radiochromic film in a cobalt beam and an electron beam.

We have no explanation for the discrepancy between our absolute dose rate measurements and those given by the company. Probably the accuracy of the calibration method of new source trains in the company is not high enough to obtain 10% reproducibility. The use of a well chamber as a transfer device for calibrating source trains may not be accurate enough. Perhaps the initial calibration of a source train, performed by NIST, gives too low a dose rate, like we observed for the flat $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ 'calibration' source.

4. Conclusions

We verified the absolute dose rates for two types of beta sources that are used for intravascular brachytherapy. We measured with thin TL dosimeters and radiochromic film in solid phantoms. Our detectors are calibrated at the dose maximum of a 6 MeV electron beam. For the ^{90}Y line sources used in a dedicated balloon catheter we measured dose rates which are 20 to 43% higher than the dose rates given by the supplier of the sources, depending on the balloon diameter. The measured dose rate of the $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source, which serves as the calibration instrument of these sources, is 13% higher than the value given by NIST. When we take into account this difference in calibration between our detectors and the detector used by the company, a difference of 6 to 26% remains unexplained. Since the dose rates given by the company are based on measurements in water, errors in positioning of their detector relative to the source is the most plausible explanation. Indeed the inflated balloon can be easily deformed, when not fixed in a solid phantom.

For the two $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source trains we observed a dose rate that is averaged 20% higher compared to the values given by the company. We have no explanation for this discrepancy. Probably the current calibration procedure of the company is not accurate enough. It is also possible that the calibration performed by NIST might be systematically too low. This observation of systematic deviations in absolute dose rate is important for the interpretation of the clinical results of intravascular brachytherapy with these sources. A difference of 20% in absolute dose may already have a significant clinical effect. The comparison of clinical results obtained with beta sources and with gamma sources, i.e. ^{192}Ir , depends also on the accuracy of the dosimetry of the beta sources. To determine if there is a 'therapeutic window' and to which

doses this window corresponds depends on an accurate knowledge of the dose distribution in the vessel wall. The first step to accomplish this goal is to improve the accuracy with which the absolute dose is determined at the dose prescription point.

Acknowledgments

We are grateful to Isotopen Technik Dr Sauerwein (Haan, Germany) for providing RMI material and radiochromic film. Special thanks to J Potempa for his kind help with the measurements at the $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ -source. We are grateful to Novoste Corporation for loaning the RMI phantoms and for providing radiochromic film. We are grateful to Teledyne Brown Engineering (Nieuwegein, Netherlands) for kindly giving us the TL dosimeters. We thank Professor Dr H Thierens and Dr W Wijns for the critical reading of this manuscript.

References

- Briesmeister J 1997 MCNP4 version 4B—a general Monte Carlo N -particle transport code LA-12625-M (Los Alamos National Laboratory)
- Duggan D M, Coffey C W, Lobdell J L and Schell M C 1999 Radiochromic film dosimetry of a high dose rate beta source for intravascular brachytherapy *Med. Phys.* **26** 2461–4
- ICRU 1997 Dosimetry of external beta rays for radiation protection *ICRU Report 56*
- Nath R, Amols H, Coffey C, Duggan D, Jani S, Li Z, Schell M, Soares C, Whiting J, Cole P I, Crocker I and Schwartz R 1999 Intravascular brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 60 *Med. Phys.* **26** 119–52
- NCS (Netherlands Commission on Radiation Dosimetry) 1989 Code of practice for the dosimetry of high-energy electron beams *NCS Report 5*
- Niroumand-Rad A, Blackwell C R, Coursey B M, Gall K P, Galvin J M, McLaughlin W L, Meigooni A S, Nath R, Rodgeis J E and Soares C 1998 Radiochromic film dosimetry: Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 55 *Med. Phys.* **25** 2093–115
- Popowski Y, Vein V, Papirow I, Nouet P, Rouzaud M, Grob E, Schwager M, Urban P, Rutishauser W and Kurtz J M 1995 High dose rate brachytherapy for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: preliminary dosimetric tests of a new source presentation *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **33** 211–15
- Popowski Y, Vein V, Schwager M, Nouet P, Papirow I, Rouzaud M, Urban P, Landis J R, Rutishauser W and Kurtz J M 1996 A novel system for intracoronary β -irradiation: description and dosimetric results *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **36** 923–31
- Soares C G, Halpern D G and Wang C-K 1998 Calibration and characterization of beta-particle sources for intravascular brachytherapy *Med. Phys.* **25** 339–46

7.6 Relatieve dosimetrie (Artikel 6)

Dose distributions for ^{90}Y intravascular brachytherapy sources used with balloon catheters,

Piessens M, Reynaert N, Potempa J, Thierens H, Wijns W, Verbeke L

Submitted to Med. Phys.

Dose distributions for ^{90}Y intravascular brachytherapy sources used with balloon catheters

M Piessens †, N Reynaert §, J Potempa &, H Thierens §, W Wijns ° and L Verbeke †

† Department of Radiation Therapy and Oncology,

° Cardiovascular Centre

Onze Lieve Vrouw Hospital, Moorselbaan 164, B-9300 Aalst, Belgium

§ Standard Dosimetry Laboratory, University of Gent, Proeftuinstraat 86, B-9000 Gent, Belgium

& MDS Nordion (Isotopen-Technik Dr Sauerwein, GMBH), Bergische Strasse 16+32, D-42781Haan, Germany

E-mail: marleen.piessens@olvz-aalst.be

Short title: *dose distributions for ^{90}Y intravascular beta-sources*

Abstract

The dose distribution around an intravascular brachytherapy ^{90}Y line source with centring balloon catheters was measured with a plastic scintillator, TLD and radiochromic film. The absolute dose rates obtained with the three detectors are in agreement within 3 % when the same solid water phantom and calibration source are used. Measurements performed in water with the plastic scintillator are in agreement with the measurements performed in solid water within 3 %. The measured relative dose distributions around the centring balloons can be reproduced by Monte Carlo calculations.

In a previous paper absolute dose rates for five other sources measured with TLD and radiochromic film in the solid water phantom were compared with those obtained with the plastic scintillator in water (Piessens and Reynaert 2000). Differences of 20 to 40 %, depending on the balloon diameter, were reported. In this paper we show the evidence for three main reasons for these previously observed discrepancies: an inconsistency between a detector calibration performed with a 6 MeV electron beam and with a calibrated $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source from NIST (16 %), inaccuracies of the measuring distances in the solid water phantom (maximum 7.5 %) and a time instability of the plastic scintillator (maximum 8 %). The last conclusion was based on well chamber measurements. Patients who were irradiated with the ^{90}Y sources during the Dose-Finding Study received absolute doses, which were on the average 25 % higher than the prescribed doses.

1. Introduction

Intravascular brachytherapy is a recently introduced new modality to prevent restenosis after balloon dilatation or stent implantation of coronary arteries (Nath 1999 and references therein, Waksman 1999A). Due to the typically small dimensions involved, beta sources seem to have ideal properties for this application: they have a short range in tissue (less than 1 cm) and less activity is needed compared to gamma-emitters to deliver the same dose at typically a few mm distance from the source. Moreover, beta irradiation can be performed in a conventional cathlab, without additional shielding, in contrast to gamma sources. For this purpose, different isotopes and source configurations are already available, while others are still in a developing phase. Currently used beta-emitters are $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, ^{90}Y , ^{32}P , ^{186}Re and ^{188}Re (Waksman 1999B). Available source configurations are line sources and source trains with or without centring device, radioactive stents, radioactive coated balloons, balloons filled with radioactive liquids, etc. Most sources remain only for a few minutes at the treatment site (high dose rate sources), while some (i.e. radioactive stents) remain permanently implanted. This diversity of source configurations makes it difficult to develop standard calibration techniques for intravascular beta sources. Accurate dosimetry is hampered by the steep dose fall off with distance to these sources: a 10 % change in dose per 0.1 mm is not uncommon. Hence, dosimeters with a high spatial resolution and an accurate positioning relative to the sources are indispensable.

In this paper the dosimetry for ^{90}Y line sources used with air filled centring balloons is presented. These sources were used in the multi-centre Dose-Finding Study (from Schneider/ Boston Scientific), in which the OLV Hospital of Aalst (Belgium) was participating (Verin 2001). They were calibrated and supplied by MDS Nordion (Germany). A comparison of the dose rates obtained with a plastic scintillator, radiochromic film and TLD is made. Monte Carlo calculations of the dose distributions around the balloons were performed and are compared with the experimental results. An explanation is given for previously reported substantial deviations of the absolute dose rates obtained for these sources with a plastic scintillator on one hand and TLD and radiochromic film on the other hand (Piessens and Reynaert 2000).

2. Methods and materials

2.1 The ^{90}Y source and centring balloons

The studied ^{90}Y beta sources were supplied by Boston Scientific / MDS Nordion. The isotope ^{90}Y is a pure beta⁻-emitter with a maximum beta-energy of 2.3 MeV and a half-life of 64 h. The source is a 29 mm long flexible coil with an outer diameter of 0.34 mm secured around the end of a stainless steel wire. The coil is made out of a wire of yttrium covered with a titanium layer. There are two radio-opaque markers at both ends of the source. Dedicated balloon catheters (Boston Scientific/Schneider) are used to centre the source in the vessel wall. These balloons consist of four interconnected compartments with a central lumen for the source. Between the balloon segments small radio-opaque platinum rings are present. During the treatment the balloon is inflated with 4 to 5 ml CO₂ gas. Four balloon diameters between 2.5 and 4 mm are available. The irradiation is performed with an automatic afterloader. The source and centring balloon have been described in more detail by Popowski et al (1996).

2.2 The plastic scintillator

The plastic scintillator detector, used at MDS Nordion, has a cylindrical radiosensitive volume of 1-mm diameter and 0.39-mm thickness (BICRON BC400 fibre) inside a water equivalent housing (RW3, PTW Freiburg, Germany). A light tight material with a thickness of 0.086 mm covers the front of the scintillator. A schematic drawing is given in figure 1. The light produced in the scintillator is transferred to a photomultiplier tube by means of an optical fibre (PMMA). The production of Cherenkov radiation by betas in the light fibre adds as a background to the reading. This background is determined by repeating each measurement with a second identical detector with the scintillator replaced by a piece of PMMA fibre. A computer controlled 3D positioning device allows movements with an accuracy of 0.01 mm. The system is developed at the University Hospital of Essen (Fluhs 1996). Recently Bambynek et al described the performance of this system for beta dosimetry (Bambynek 2000).

The plastic scintillator is calibrated with a planar $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source. This reference source was calibrated at NIST (National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD) at 2-mm distance in RW3 plastic, with an extrapolation chamber with a 4-mm diameter graphite collecting electrode. The expanded uncertainty (2 SD) of the calibration was estimated by NIST to be $\pm 12\%$. The relative dose distribution

parallel to the source and the dose at other distances between 1 and 5 mm was determined at NIST with radiochromic film, using thin slabs of RW3 plastic. With these data it is possible to calibrate the plastic scintillator or any other water equivalent detector, when the dimensions of the sensitive volume of the detector are known.

To determine the effective measuring point in the sensitive volume of the plastic scintillator during dosimetry at beta sources, the dose distribution inside the detector must be known. The average dose in the scintillator can be described as

$$\bar{D}(z_0, z_w, z_s, R) = \frac{1}{\pi R^2 z_s} \int_{z_0+z_w}^{z_0+z_w+z_s} \int_0^R D(r, z) 2\pi r dr dz$$

with z_0 the distance between the surface of the detector and the axis of the source, z_w the thickness of the entrance window and z_s the thickness and R the radius of the sensitive volume of the detector (see figure 1). During the dosimetry of the ^{90}Y line source the scintillator is positioned with the circular surface perpendicular to the source axis. Radiochromic film measurements (described beyond) showed that the dose distribution in the radial direction of the detector can be assumed to be independent of the depth in the detector and that the average dose is about 1 % lower than the dose at the top. This justifies the assumption of a constant radial dose rate over the surface of the detector. On the contrary, in the axial direction of the detector a high dose gradient is present. From our measurements and calculations follows that the axial dose distribution in the vicinity (3 mm) of z_0 can be represented by a function $D(z) = D(z_0)\exp[-\mu(z-z_0)]$ with z the distance to the source and μ a dose fall-off factor. The average dose distribution inside the scintillator can thus be described as follows

$$\bar{D}(z_0, z_w, z_s) = \frac{D(z_0)}{z_s} \int_{z_0+z_w}^{z_0+z_w+z_s} e^{-\mu(z-z_0)} dz = \frac{D(z_0)}{\mu z_s} [e^{-\mu z_w} - e^{-\mu(z_w+z_s)}]$$

The position of the effective measuring point z_{eff} can then be calculated as follows

$$D(z_0 + z_{eff}) = D(z_0)e^{-\mu z_{eff}} = \bar{D}(z_0, z_w, z_s)$$

and thus

$$e^{-\mu z_{eff}} = \frac{1}{\mu z_s} \left[e^{-\mu z_w} - e^{-\mu(z_w+z_s)} \right]$$

or

$$z_{eff} = z_w + \frac{1}{\mu} \ln(\mu z_s) - \frac{1}{\mu} \ln \left[1 - e^{-\mu z_s} \right] \quad (1)$$

For the whole depth dose range up to 10 mm distance from the ^{90}Y source we found that z_{eff} is situated at 0.278 mm (range 0.276-0.270) from the surface of the detector. This value was calculated using the μ values obtained from exponential fits through the measured or calculated data and was found to be nearly independent of the value of μ . The dose rate at the surface of the plastic scintillator can be obtained from the average dose absorbed in the sensitive volume of the detector and the effective measuring point as follows:

$$D(z_0) = \bar{D}(z_0, z_w, z_s) e^{\mu z_{eff}} \quad (2)$$

In contrast with the effective measuring depth, the extrapolation factor $\exp(\mu z_{eff})$ is strongly dependent of μ and thus of the distance to the source, and ranges typically between 1.20 and 1.60 for distances between 1.5 and 10 mm from the source. Both methods (determining Z_{eff} or $D(z_0)$) are equivalent and both were used in the processing of our data.

The dose rate calibration of the ^{90}Y -sources was performed with the plastic scintillator as follows. For one source the dose rate for the four balloon diameters was measured directly in water, using parts constructed of water equivalent plastic (RW3) to fix the balloon and source in a water tank. The balloon is inflated such that the resulting diameter matches exactly its nominal value. Radial and axial dose distributions were measured. The dose rate at 1-mm distance from the 2.5-mm balloon surface, i.e. the dose prescription distance, was measured and the average value over the central 20-mm

length of the source was calculated. This is called the *reference dose rate* of the source, after correction for decay at a reference date and time. For the other balloon diameters a 'balloon factor' is given, which is the ratio of the dose rate at 1-mm distance from the considered balloon to the reference dose rate. The reproducibility of these measurements in water is about 3 %.

Due to the relatively short half-life of ^{90}Y , the source needs to be replaced on a weekly basis. For the calibration of new sources, an RW3 phantom is used. In this phantom the dose rate is measured at 2-mm distance from the source. Only the central lumen of the balloon catheter is used in the phantom. The average reading of the plastic scintillator at 5 positions along the axial direction of the source is then converted to the dose rate in water at 1-mm distance from the balloon surface. This conversion was based on measurements performed in water and the RW3 phantom for the first source.

2.3 TLD and radiochromic film

The composition of the TLD's (Teledyne Brown Engineering) is LiF:Mg,Ti (25 % by weight) and PTFE (75 % by weight). The dimensions are 0.8 mm x 2.8 mm with a thickness of 0.13 mm. For each TLD a relative individual calibration factor was determined with a dose of 4 Gy at d_{max} of a 6 MeV electron beam from a linear accelerator in a PMMA phantom. The electron beam was calibrated with an NACP chamber in the same PMMA phantom, according to the Dutch protocol for high-energy electron beams (NCS 1989).

For the dosimetry of the ^{90}Y -sources, the TLD's are placed with the longest side parallel to the source and positioned opposite to the centre of one of the two central balloon segments. The effective measuring depth in the TLD is 0.064 mm and the dose at the surface of the TLD's is 1.05 times the average absorbed dose. These values are obtained by applying equations 1 and 2, with $z_w=0$ and $z_s=0.13\text{mm}$. In this calculation no effect of the density of the TLD's is taken into consideration. In the longitudinal direction of the TLD's (length 2.8 mm), the dose rate is constant. In the lateral direction (width 0.8 mm) we performed no correction for the dose gradient, since this correction is less than 1 %.

For the radiochromic film measurements we used single layer film (HD-810 from Nuclear Associates). The radiosensitive material of 7- μm thickness is situated at the surface of the film. The total thickness of the film is 107 μm and is composed of near

tissue equivalent material. The films were scanned using a VXR-12 densitometer (Vidar Systems Corporation) which has a standard fluorescent light source (broadband) and a linear CCD detector system. The resolution is maximal 300 pixels per inch. The average dose over the sensitive layer of the thickness of the film can be considered to be the dose at the surface of the film. The films were calibrated in the same beam as the TLD's and a dose response calibration curve was determined between 90 and 160 Gy. Previously we used double layer films. Due to the small thickness of the sensitive layer, we preferred to continue with single layer films, despite the fact that they require higher doses and hence longer irradiation times.

2.4 Activity measurements

To check the consistency of the weekly calibrations of the ^{90}Y sources performed with the plastic scintillator, the activity of each source was checked with the aid of a well chamber (Capintec CRC-15R) upon receipt in the hospital. The source was positioned in the well chamber in a reproducible way. The well chamber reading is based on the detection of the bremsstrahlung produced by the betas in the source and the wall of the well chamber.

The ratio between the reference dose rate measured with the plastic scintillator to the reading of the well chamber, corrected for decay of the source, should be constant for all sources within acceptable limits.

For the last series of sources an independent check is also performed in the OLV Hospital with the aid of a dedicated device, here referred to as EM1, developed at MDS Nordion. When the source is inserted in this device, the emitted betas produce a current between the source and a copper cylinder, which surrounds the source. The current is a measure for the activity and the device is calibrated to give a reading equal to the dose rate. The advantage of this device is that the measurement is based on the direct detection of beta rays.

2.5 The solid water phantom

We constructed a phantom of solid water material (RMI 457, Gammex RMI) with 12 holes situated at 1, 2 and 3 mm distance from the surface. The diameters of the holes correspond to the four balloon diameters. The holes are separated by at least 1 cm of material. This allows us to measure dose rate at three distances from the four balloon

surfaces. A schematic drawing of the phantom with a source and centring balloon inserted is given in figure 2. The measured values corresponding to the nominal distances of 1, 2 and 3 mm in the phantom are listed in Table I. Deviations to the nominal values of up to 0.1 mm are measured.

Table I. Measured hole-to-surface distances of the solid water phantom.

Nominal distance	Balloon diameter			
	2.5 mm	3.0 mm	3.5 mm	4.0 mm
1 mm	(0.9 ± 0.1) mm	(0.9 ± 0.1) mm	(1.05 ± 0.1) mm	(1.1 ± 0.1) mm
2 mm	(2.0 ± 0.1) mm	(1.9 ± 0.1) mm	(2.1 ± 0.1) mm	(2.1 ± 0.1) mm
3 mm	(3.0 ± 0.1) mm	(2.9 ± 0.1) mm	(3.1 ± 0.1) mm	(3.0 ± 0.1) mm

The TLD's are positioned opposite to one of the two central balloon compartments. Films or TLD's were covered with a 1-cm thick layer of solid water to provide full backscatter. The plastic scintillator was also positioned on top of the phantom. Online the correct position and alignment relative to the source was optimised. The phantom and scintillator were surrounded with water.

2.6 Monte Carlo calculations

For the Monte Carlo calculations EGSnrc (Kawrakow and Rogers, 2000; Kawrakow, 2000A, 2000B) was used. The electron transport in EGS4 (Nelson et al, 1985), was initially based on the Molière multiple scattering theory and used the PRESTA (Bielajew and Rogers, 1987) stepping algorithm. PRESTA made it possible to use larger condensed history steps, but lead to wrong results in case of backscatter at high-Z materials and calculation of ion chamber response (Kawrakow, 2000B). In 1997 PRESTAI (Bielajew and Kawrakow, 1997) was introduced which solved a lot of the problems observed with PRESTA. The main improvement is that PRESTAI switches the transport into single scattering mode near boundaries. Recently EGSnrc is introduced. This new code uses PRESTAI and is based on an exact multiple scattering theory based on the Screened Rutherford cross sections (Kawrakow, 2000A).

The ^{90}Y source was modelled as shown in figure 3. The coiled source structure has been modelled as an yttrium layer sandwiched between two titanium layers. We believe that this approximation doesn't affect the obtained dose distributions (very small dimensions). Dose was scored in cylindrical rings surrounding the source. The width of the voxels was 1 mm and the depth resolution was 50 μm at short distances to the balloon catheter and 100 μm at larger distances. In all simulations the cut-off energy for electrons and photons was 10 keV. The input beta spectrum was obtained using the method described in Prestwich et al (1989) with $E_{\beta,\text{max}}=2.29$ MeV. Because the beta transition of the ^{90}Y decay is first-forbidden unique, we had to take into account the shape factor. 3D dose distributions in water around the centring balloons were calculated.

3. Results and discussion

3.1 Absolute dose rates

Absolute dose rates of a particular ^{90}Y source (here referred to as source # 51) were measured with all three detectors. The solid water phantom was used in order to position the detectors relative to the source in the same reproducible way. For practical reasons, the plastic scintillator measurements were performed in Haan, Germany, while the TLD and radiochromic film measurements were performed in Aalst, Belgium. The plastic scintillator was calibrated with the $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ reference source at MDS Nordion, while TLD's and radiochromic film were calibrated in a 6 MeV electron beam of a linear accelerator at the OLV Hospital. To investigate the influence of the different calibration methods used for the compared detectors, we measured the absolute dose rate at 2-mm distance from the $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ reference source with radiochromic film. This is at the same distance as for the calibration of the plastic scintillator. We obtained a 16 % higher dose rate than the value given by NIST. Hence, we decreased the obtained values of the dose rate measured at the ^{90}Y source with film and TLD with 16 %. In this way we omitted the influence of the calibration source (6 MeV electron beam versus $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source) on the measured dose rates for the ^{90}Y source. Radiochromic film was best suited for this measurement. TLD's need to be positioned exactly opposite to the centre of the source, otherwise too low dose rates are measured. With the plastic scintillator it was

not possible to perform dosimetry in an electron beam of a linear accelerator, due to an excessive high background when a large part of the optical fiber is in the beam.

We measured the dose rate at 1, 2 and 3 mm distance from the four centring balloons with the plastic scintillator, at 1-mm distance from the four balloons with TLD and radiochromic film and also at 2 and 3 mm from the 2.5-mm balloon with film. These distances are the nominal distances in the phantom. The measured average dose rates were converted to the dose rate at the surface of the detectors (applying equation (2)). The average ratio of dose rate obtained with the plastic scintillator to the dose rate obtained with TLD and radiochromic film is 0.98 ± 0.035 and 0.99 ± 0.035 respectively. This means that the three detectors yield the same absolute dose rate within 3 %, when they are used in the same conditions and calibrated with the same source. The dose rate distributions measured along the source at 3 distances from the 2.5-mm balloon are shown in figure 4. The dose rate is given relative to the reference dose rate determined with the plastic scintillator. We find indeed a good agreement between the results obtained with the three detectors. Regarding the dips in the dose rate profile at shallow depths, which are due to the radio-opaque rings between the balloons segments, a slightly better resolution is obtained with film compared to the plastic scintillator. This is due to the dose averaging effect in the sensitive volume of the plastic scintillator.

We also compared the measured dose rates with the dose rates resulting from the usual calibration procedure of this source, which is based on plastic scintillator measurements in water. The results are given in figure 5. The absolute dose rates relative to the reference dose rate of the source are given as a function of the distance to the source for the four balloons. The effective measuring distance of the detectors was taken and the real distances in the solid water phantom were used. The plastic scintillator measurements in water are included. For better visualisation an exponential curve was fit to the measured data for each balloon diameter. A good agreement is found between measurements performed in solid water and in water.

We want to draw the attention to the fact that the discrepancy between a calibration performed in a 6 MeV electron beam and a calibration performed with a $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source from NIST is until now not resolved. . The accuracy of a calibration in a clinical high energy electron beam is estimated to be better than 1.5 %. The response of radiochromic film is expected to be the same for betas from a $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source and

as for electrons from a 6 MeV beam. Indeed, the stopping power ratio of the sensitive material of radiochromic film to water does not vary by more than 3.5 % over the energy range between 10 keV and 6 MeV (ICRU 1997, Piessens 2000). So we believe that the calibration performed in an electron beam is reliable. In a previous article we reported already a dose rate for the same source which was 13 ± 3 % too high compared to the NIST value (Piessens and Reynaert 2000). This was the average value obtained with TLD (11 %) and radiochromic film (14 %), both calibrated in a 6 MeV electron beam.

Recently NIST revised the calibration of intravascular $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source trains (Novoste Corporation), which resulted in an increase of the absolute dose rate of 15 % (Novoste 2000). This revision brings our previously measured higher dose rates for these sources (Piessens and Reynaert 2000) in close agreement with the NIST values. We believe that the same adaptation of the NIST dose rate is necessary for the planar $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ sources. This is supported by a similar increased dose rate of 16 % that we measured with radiochromic for a similar source from the University of Essen (Germany) film. This measurement was performed on the same occasion as we measured the dose rate of the $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source from MDS Nordion.

3.2 Comparison with Monte Carlo calculations

Since the exact activity of the sources is not known, we compared only relative dose distributions obtained with measurements and calculations. In figure 6 the radial dose distributions at the position of a central balloon segment obtained with the three detectors and from Monte-Carlo calculations are given for the four centring balloons. The values corresponding to the plastic scintillator are obtained from measurements in water for a single source, while the values corresponding to the TLD and radiochromic film are average dose rates obtained for five sources from measurements using the solid water phantom. The four series of data (measurements with three detectors and the calculations) are normalised to 1 at 1-mm distance from the 2.5-mm balloon. The effective measuring distances were taken. We find a good agreement between measurements and calculations. For the plastic scintillator the agreement extends over three decades of dose rate. Beyond 8 mm from the source, the calculations are somewhat lower than the measurements, but this might be attributed to the low statistics of the calculations. Figure 7 gives the axial dose rates at 4

distances from the 2.5-mm balloon in water, measured with the plastic scintillator and obtained from Monte Carlo calculations. The curves are normalised to the average dose rate over the central 20 mm length of the source at 1 mm distance from the balloon (reference dose rate). Also here an excellent agreement is found between measurements and calculations. The structures in the dose distribution at short distances to the source, due to the balloon segments are well reproduced. The minor observed differences can be attributed to the simplified modelling of these segments during the Monte Carlo calculations and the averaging effect of the final sensitive volume and the 1 mm stepping of the plastic scintillator.

3.3 Dose rate check based on activity measurements

The consistency of the calibration with the plastic scintillator of the weekly delivered ^{90}Y sources was checked with the aid of a well chamber upon arrival in the OLV Hospital. Fifty one sources were delivered over a period of 29 months. Regular checks of the response of the well chamber with a ^{57}Co calibration source show that the instrument is extremely constant in time. The results of the well chamber measurements are presented in figure 8. The ratio of the measured activity and the reference dose rate determined with the plastic scintillator was calculated for all sources and the average value was determined. The deviation of the ratio to the average value was then plotted for each source. All values lie within a 10 % margin around the average value, except those of three sources (# 10, 11 and 12), which showed a much higher well chamber reading. Measurements with a NaI gamma spectrometer revealed that the sources for which we measured these exuberant high activities were slightly contaminated with gamma-emitting isotopes. These sources were not included for the calculation of the above-mentioned ratio. These three sources were by mistake constructed from a different batch of material, which had not the required 99.9 % purity of ^{89}Y . The contamination with these gamma-emitting isotopes has nearly no influence on the dose rate, but a large influence on the measured activity with the well chamber, since the well chamber is much more sensitive to gamma than to beta radiation.

For the last series of sources the activity was also measured with a dedicated device (EM1), which is calibrated so that it gives directly the reading of the dose rate. The deviation of the reading of this instrument to the dose rate is added in figure 8. These measurements are in close agreement with the well chamber measurements.

We notice a relatively low value of activity relative to the given reference dose rate for the last source (# 51) both with the well chamber and the EM1 device. The five sources for which absolute dose rates were measured before with TLD and radiochromic film are indicated in figure 8 with arrows.

3.4 Explanation for the previously reported higher dose rates

In a previous article we reported absolute dose rates measured with TLD and radiochromic film which were 20 to 40 % higher than the values given with the plastic scintillator. These were average values obtained for five sources at 1-mm distance from the balloons. The TLD and radiochromic film measurements were performed using the same solid water phantom as described here. The plastic scintillator dose rates were based on measurements in water. The deviations were dependent on the balloon diameter, with the largest deviations found for the smallest balloons. This is in contradiction with the results presented above, which show an excellent agreement between the absolute dose rates obtained with the three detectors. What is the explanation for this contradiction? The conclusion of a careful analysis of our data is that three main reasons can be given for the earlier observed discrepancies. These three reasons are given below.

Calibration of the detectors

We found an inconsistency between the calibration of the detectors in a 6 MeV electron beam and a calibration relative to a planar $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source from NIST. This point has been discussed above. Since the plastic scintillator has been calibrated with this $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source, this detector gives rise to a dose rate, which is systematically 16 % too low.

Real dimensions of the solid water phantom

In Table I we see that for the 2.5 and 3.0 mm balloons the real distance between the surface of the balloon to the surface of the detector is 0.1 mm smaller than the nominal value of 1 mm. From our measured and calculated radial dose distributions we know that a difference of 0.1 mm in distance to the ^{90}Y source corresponds to a difference of 7.5 % in dose rate. When the source is 0.1 mm closer to the detector, a too high dose rate of 7.5 % is measured. This means that the reported absolute dose

rates obtained with TLD and film were 7.5 % too high for the 2.5 and 3.0 mm balloon, since we used 1 mm nominal distance.

Time stability of the plastic scintillator

From the data given in figure 8 we find that the average value for the activity measured with the well chamber for the five considered sources is 10 % higher than for the last source (#51). This should also reflect in the measured dose rates. Indeed, we measured with TLD and radiochromic film on average 7 % lower dose rates for the last source, compared to the average value of the five other sources. Since the calibration of the plastic scintillator was performed extremely careful for source # 51, we believe that the reference dose rates for the five other sources given by the plastic scintillator were somewhat too low. Taking the average value of 10 % from the well chamber measurements and 6 % from the dose rate measurements, the reference dose rate for the five sources given with the plastic scintillator was most probably 8 % too low.

(With the EM1 device we don't have measurements for all five sources, but they indicate a difference of about 7 %, which is close to 8 %.)

The three observations are summarised in Table II.

Table II Ratio of the average dose rate measured with TLD and radiochromic film to the dose rate measured with the plastic scintillator at 1 mm distance from the balloon surface for five sources.

	Balloon diameter			
	2.5 mm	3.0 mm	3.5 mm	4.0 mm
Initially reported values (Piessens and Reynaert 2000)	1.41	1.41	1.35	1.25
Eliminating calibration source (-16 %)	1.22	1.22	1.16	1.08
Real distances in the phantom (-7.5 % per 0.1 mm)	1.13	1.13	1.16	1.08
Time instability of the plastic scintillator (-8 %)	1.05	1.05	1.07	1.00

From this table we find that the remaining differences are between 0 and 7 %, which is acceptable, taking into account all measuring uncertainties.

If the last source (# 51) can be considered as being correctly calibrated, the average reference dose rate given by the plastic scintillator of nearly 50 sources was on average 9 % too low. This follows from our well chamber measurements. Another 16 % should be considered to account for the systematic error introduced by a calibration using a $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source. This means that the reported absorbed dose of the ^{90}Y sources used in the Dose-Finding Study was on average 25 % too low.

4. Conclusions

Absolute dose rates around ^{90}Y line sources with centring balloon catheters were measured with a plastic scintillator, TLD and radiochromic film. When the same source, solid water phantom and calibration source are used, the obtained absolute dose rates are coincident within 3 % for the three detectors. Also a good agreement is found between these measurements performed in solid water and the measurements performed in water with the plastic scintillator. Monte Carlo calculations using the latest egsnrc code reproduce the measured relative dose distributions.

The previously reported higher absolute dose rates (25 to 40 %) for five sources measured with TLD and radiochromic film in solid water compared to the dose rates given with a plastic scintillator in water can be attributed to three reasons. Firstly, we found that the absolute dose rate of a planar $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source calibrated at NIST is 16 % too low. Since the plastic scintillator was calibrated with this source, this detector gave rise to a systematically too low dose rate of 16 %. Secondly, for the centring balloon with diameter 2.5 and 3.0 mm the measuring distance in the solid water phantom was 0.1 mm smaller than the nominal value of 1 mm. Since we used the nominal value instead of the real value, the reported dose rates for the 2.5 and 3.0-mm balloons, obtained with TLD and radiochromic film should have been lower by 7.5 %. Thirdly we observed, mainly from well chamber measurements, that the calibration of the five considered sources was on average 8 % too low. Taking these observations into consideration, the previously obtained differences can be reduced to less than 7 %.

We also conclude that the reported absorbed doses of the ^{90}Y sources used in the Dose-Finding Study were on average 25 % too low.

The only remaining unresolved issue is the 16 % difference in dose rate we measure for two planar $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ sources compared to the NIST calibration.

References

Bambynek M, Fluhs D, Quast U and Soares C G 2000 A high precision, high-resolution and fast dosimetry system for beta sources applied in cardiovascular brachytherapy *Med. Phys.* **27** 662-667

Bielajew A and Rogers D W O 1987 PRESTA: The parameter reduced electron-step transport algorithm for electron Monte Carlo transport *Nucl. Instrum. Methods B* **18** 165-181

Bielajew A and Kawrakow I 1997 High accuracy Monte Carlo calculations, Abstract on the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, pl096, Nice, September 14-19

Fluhs D, Heintz M, Indenkampen F, Wieczorek C, Kolanoski H and Quast U 1996 Direct reading measurement of absorbed dose with plastic scintillators - general concept and applications to ophthalmic plaque dosimetry *Med. Phys.* **23** 427-434

ICRU 1997 Dosimetry of External Beta Rays for Radiation Protection *ICRU Report* **56**

Kawrakow I 2000A Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport I. EGSnrc, the new EGS4 version *Med. Phys.* **27 (3)** 485-498

Kawrakow I 2000B Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport II. EGSnrc, the new EGS4 version *Med. Phys.* **27 (3)** 499-513

Kawrakow I and Rogers D W O 2000 The EGSnrc code system: Monte Carlo simulation of electron and photon transport *NRCC Report PIRS-701*, National Research Council of Canada, Ottawa

Nath R, Amols H, Coffey C, Duggan D, Jani S, Li Z, Schell M, Soares C, Whiting J, Cole P I, Crocker I and Schwartz R 1999 Intravascular brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 60 *Med. Phys.* **26** 119-152

Nelson W R, Hirayama H, Rogers D W O 1985 The EGS4 code system. *Stanford Linear Accelerator Report* SLAC-265.

NCS Report 5 1989 Code of practice for the dosimetry of high-energy electron beams (Netherlands Commission on Radiation Dosimetry)

Novoste Flyer 2000 Change in Recorded Dose Rate, information sent to all users

Piessens M and Reynaert N 2000, 'Verification of absolute dose rates for intravascular beta sources' *Phys. Med. Biol.* **45(8)** 2219-2231

Popowski Y, Verin V, Schwager M, Nouet P, Papirow I, Rouzaud M, Urban P, Landis J R, Rutishauser W and Kurtz J M 1996 A novel system for intracoronary β -irradiation: description and dosimetric results *Int.J.Rad.Oncol.Biol.Phys.* **36** 923-931

Prestwich W, Nunes J and Kwok C 1989 Beta dose point kernels for radionuclides of potential use in radioimmunotherapy *J. Nucl. Med.* **30** 1036-1046

Verin V, Popowski Y, de Bruyne B, Baumgart D, Sauerwein W, Lins M, Kovacs G, Thomas M, Calman F, Disco C, Serruys PW, Wijns W, Piessens M, Kurtz J, Simon R, Delafontaine P, Erbel R, for the Dose-Finding Study Group, 2001 Endoluminal Beta-Radiation Therapy for the Prevention of Coronary Restenosis after Balloon Angioplasty *N Engl J Med* **25** 344(4) 243-9

Waksman R 1999A Vascular Brachytherapy, Second edition, Futura Publishing, ISBN 087993-4131

Waksman R 1999B Clinical Trials for Coronary Artery Disease Using Beta Sources, Vascular Brachytherapy: new perspectives, 31-36, ISBN 1901346072.

Figure Captions

Figure 1 Schematic drawing of the composition of the plastic scintillator detector.

Figure 2 Schematic drawing of the source and centring balloon in the solid water phantom. The phantom has 12 holes with 4 different diameters, corresponding to the 4 balloon diameters, at nominal depths of 1, 2 and 3 mm.

Figure 3 Schematic drawing of the modelling of the source and balloon for the Monte Carlo calculations.

Figure 4 Comparison of the absolute dose distributions at 1, 2 and 3 mm distance from the 2.5 mm balloon, measured for source #51 with three detectors in the solid water phantom.

Figure 5 Measured absolute dose rates for source # 51 as a function of the distance to the source for the four centring balloons. The measurements were performed in the solid water phantom with three detectors and are compared to the measurements performed with the plastic scintillator in water. The values are normalised to 1 at 1-mm distance from the 2.5 mm balloon. The full lines represent exponential fits through all data for the four balloon diameters.

Figure 6 Comparison of the relative measured radial dose distributions to Monte Carlo calculations.

Figure 7 Comparison of the relative measured axial dose distributions at 4 distances from the 2.5 mm balloon surface to Monte Carlo calculations.

Figure 8 Measurements performed in a well chamber. The deviation to the average value of the ratio of the well chamber reading to the reference dose rate is given for each source. The arrows indicate the five sources for which TLD and radiochromic film measurements were performed before. Results of measurements with the EM1 device are also included for some sources.

Figure 1:

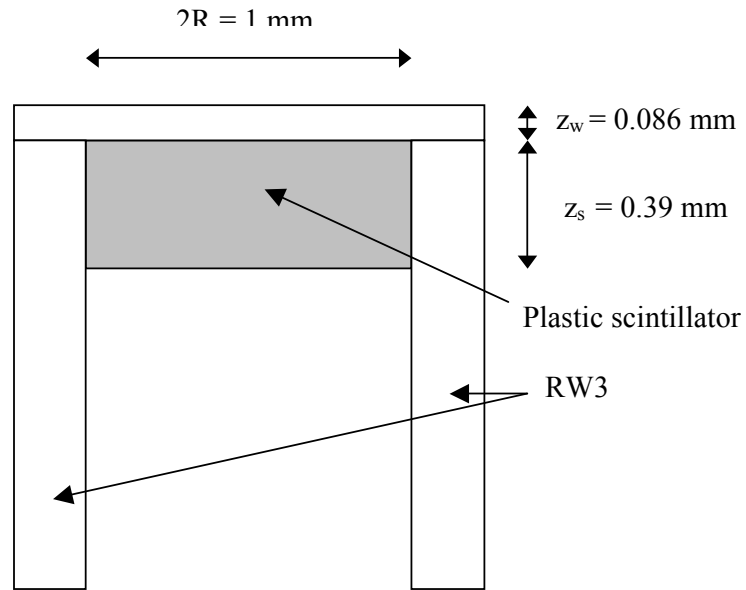


Figure 2:

Deel 3: Resultaten: Katheter-gebaseerde beta bronnen

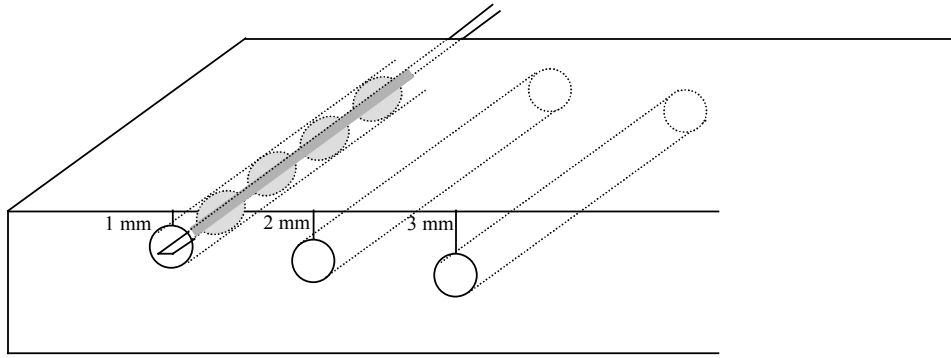


Figure 3:

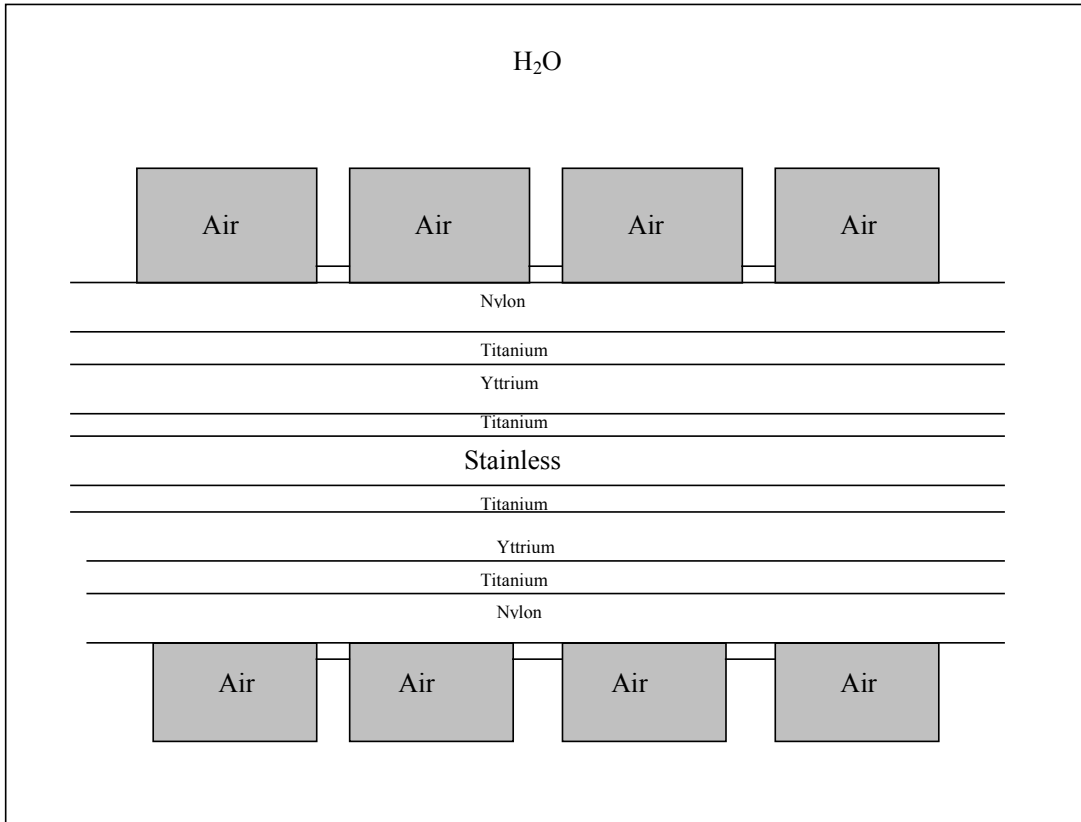


Figure 4:

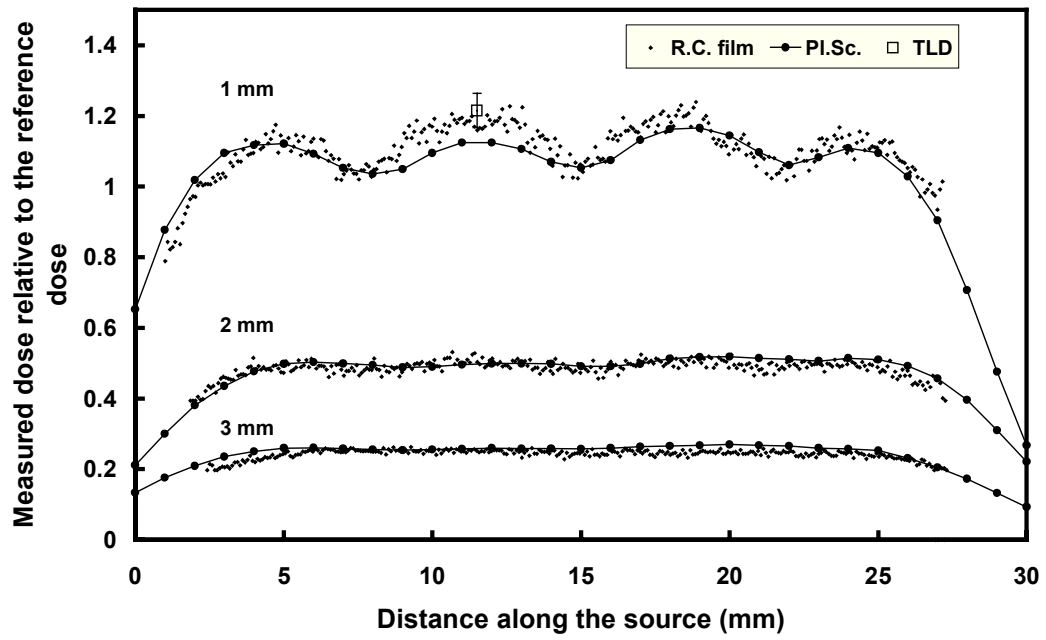


Figure 5:

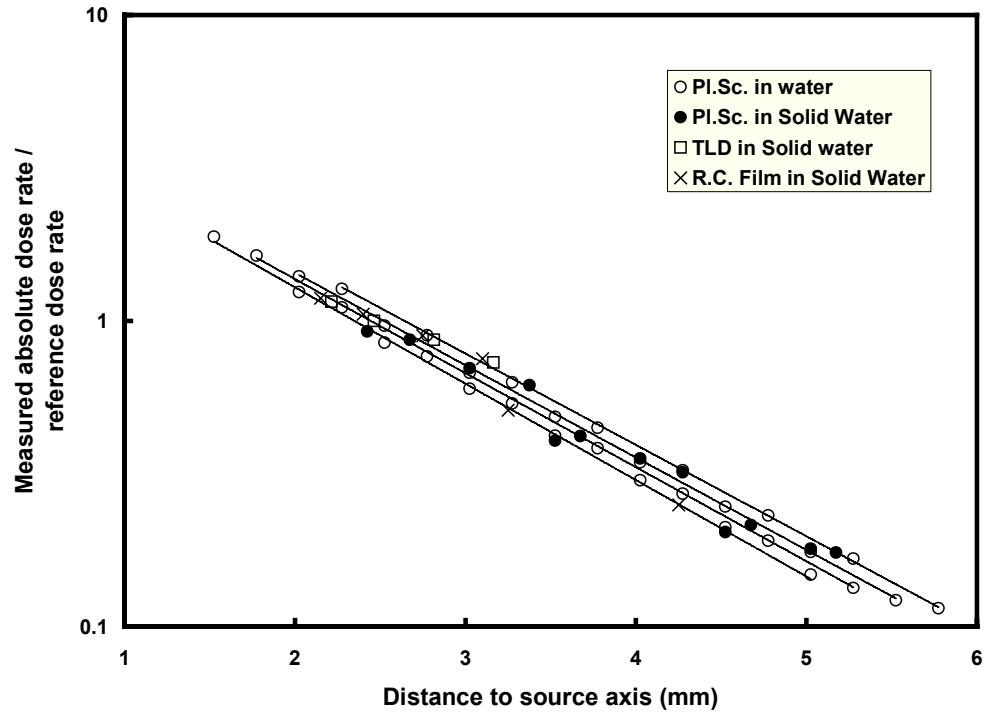


Figure 6:

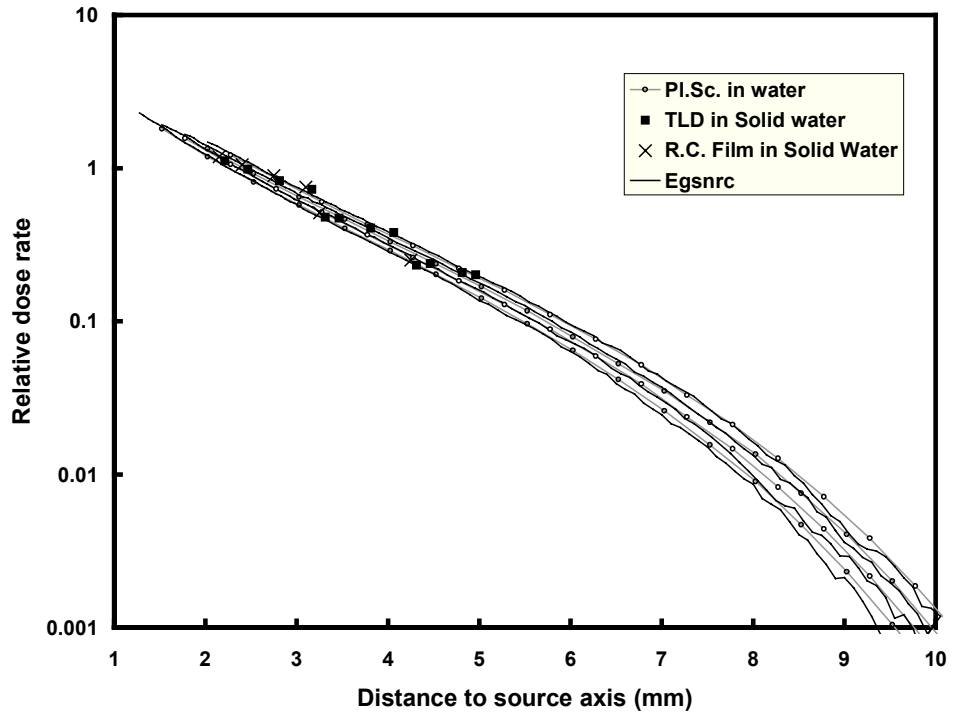


Figure 7:

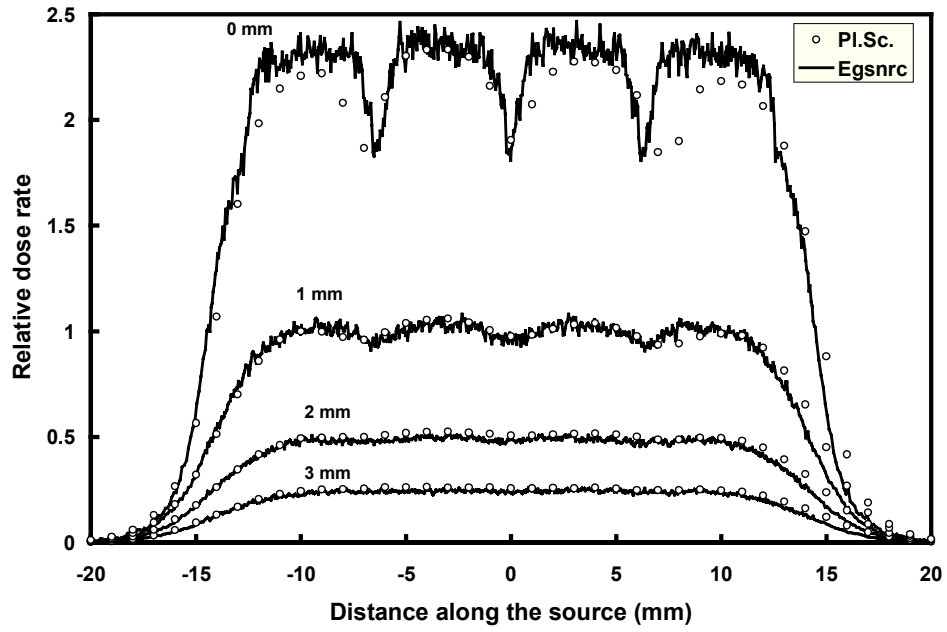
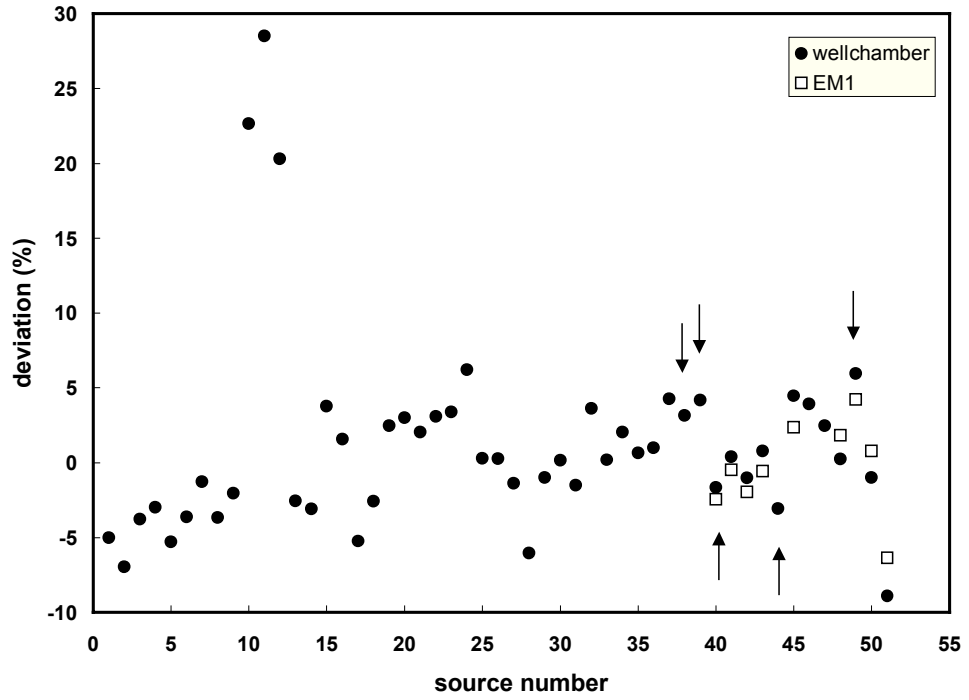


Figure 8:

Deel 3: Resultaten: Katheter-gebaseerde beta bronnen



Referenties bij hoofdstuk 7:

Bambynek M, Flühs D, Quast U, Wegener D, Soares C G, (2000), A high-precision, high resolution and fast dosimetry system for beta sources applied in cardiovascular brachytherapy, *Med. Phys.* **27(4)**, 662-667

Nath R, Amols H, Coffey C, Duggan D, Jani S, Li Z, Schell M, Soares M, Whiting J, Cole P E, Crocker I, Schwartz R, (1999) Intravascular brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 60, *Med. Phys.* **26**, 119-152

Soares C G, Halpern D G, Wang C-K, (1998), Calibration and characterization of beta-particle sources for intravascular brachytherapy *Med. Phys.* **25** 339-346

Deel 3: Resultaten: Katheter-gebaseerde beta bronnen

Hoofdstuk 7: Katheter-gebaseerde beta bronnen.....	207
7.1 Inleiding	207
7.2 ⁹⁰ Sr kalibratiebronnen	207
7.3 Boston Scientific/Schneider ⁹⁰ Y Betamed systeem.....	208
7.3.1 Absolute afwijkingen	208
7.3.1 Monte Carlo berekeningen	209
7.4 ⁹⁰ Sr/ ⁹⁰ Y Novoste systeem.....	210
7.5 Absolute dosimetrie van betabronnen (Artikel 5)	212
7.6 Relatieve dosimetrie (Artikel 6)	226
Referenties bij hoofdstuk 7:.....	254

Addendum: Grondige EGS-MCNP vergelijking

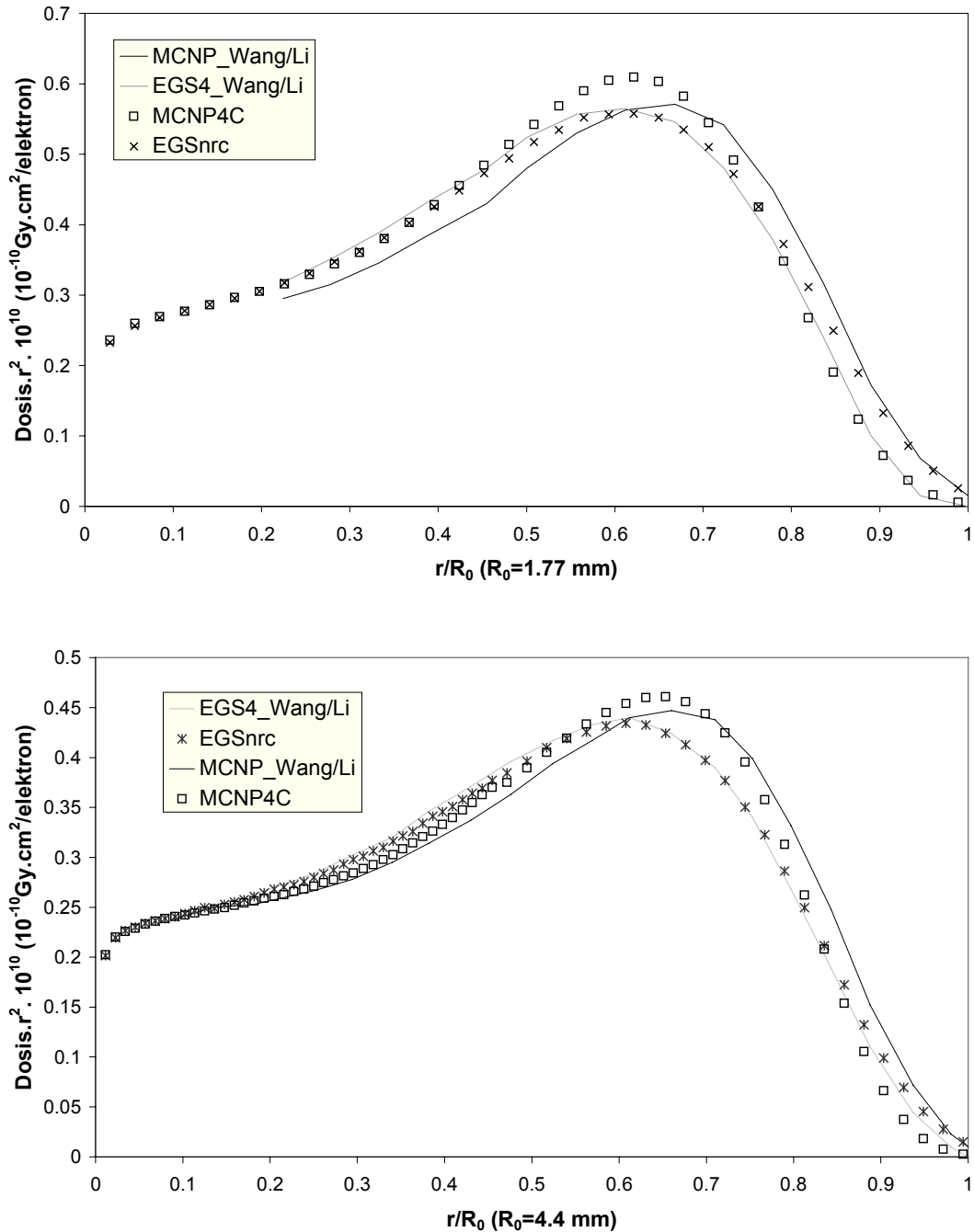
Aangezien in het kader van dit doctoraat de meeste Monte Carlo berekeningen uitgevoerd zijn met twee verschillende Monte Carlo codes, werd een grondige vergelijkende studie uitgevoerd. Bij het bepalen van de dosisverdeling rond een elektronenbron, werden steeds verschillen gevonden tussen de resultaten van de twee Monte Carlo programma's terwijl bij fotonen de codes praktisch identieke resultaten opleveren (bij fotonen met energie kleiner dan 80 keV werden eveneens verschillen opgemerkt door het gebruik van verschillende werkzame doorsnedes, maar dit doet hier niets terzake in dit doctoraat). Daarom werd bij deze studie vooral aandacht besteed aan elektronenbronnen. Daarbij werd gebruik gemaakt van MCNP4B (Briessmeister, 1997) (met en zonder ITS-optie, zie hoofdstuk 4), MCNP4C (Briessmeister, 2000), EGS4-PRESTAII (Bielajew and Kawrakow, 1997) en EGSnrc (Kawrakow and Rogers, 2000). Het is de bedoeling aan de hand van deze vergelijking te bepalen in welke mate de bekomen Monte Carlo resultaten betrouwbaar zijn.

A.1 Berekeningen aan puntbronnen

A.1.1 Probleemstelling

Om het aantal parameters die de resultaten beïnvloeden te reduceren werden in eerste instantie berekeningen uitgevoerd aan mono-energetische puntbronnen in een homogeen water. De resultaten voor de 0.5 en 1.0 MeV beta puntbronnen worden weergegeven in figuur A.1.

Addendum: Grondige EGS-MCNP vergelijking

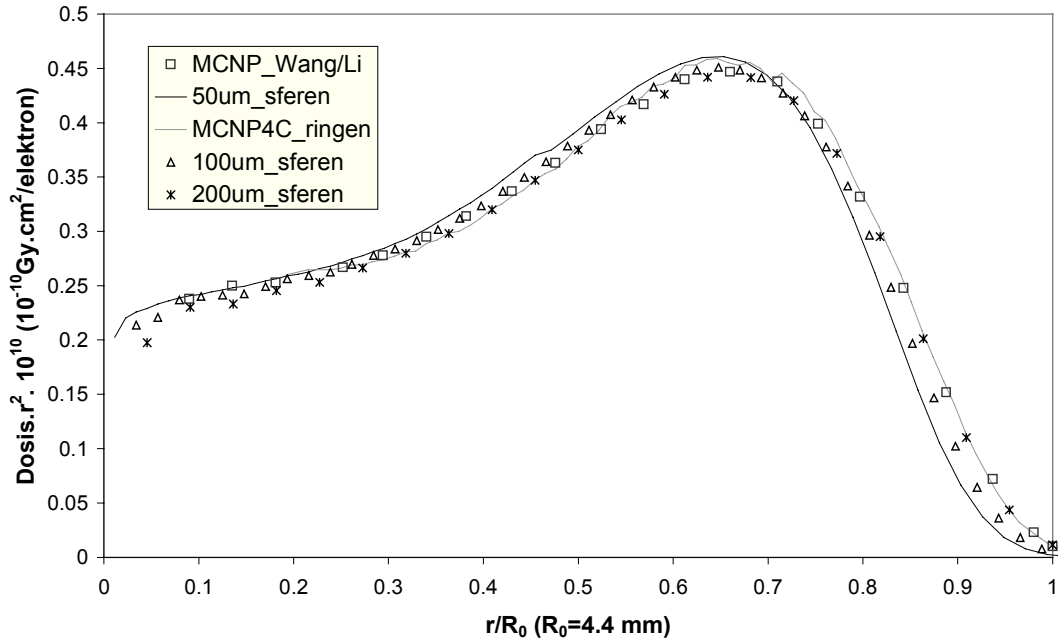


Figuur A.1 Vergelijking dosisverdeling rond mono-energetische puntbron, bekomen met EGS en MCNP. Tevens wordt vergeleken met in de literatuur beschreven resultaten (Wang and Li, 2001).

Het is onmiddellijk duidelijk dat, zelfs in deze eenvoudige situatie, de bekomen radiale dosisverdeling code-afhankelijk is. Op de x-as is de verhouding van de afstand op de CSDA-dracht uitgezet, terwijl dit op de Y-as het product $dosis \cdot r^2 \cdot 1e10$ is. Op die manier werd de geometrieafhankelijkheid (inverse kwadraatwet) opgeheven. Bij

beide codes werd een resolutie ingevoerd van 50 μm op korte afstand ($< 2 \text{ mm}$) en 100 μm op grotere afstanden. Op die manier werd volume-uitmiddeling geminimaliseerd. Voor beide energieën is duidelijk dat de MCNP (zonder de ITS optie) dosis kleiner is dan egsrc op afstanden van 0 tot $0.55R_0$, daarna groter wordt tot op $0.80R_0$ waarna de MCNP staart van de curve veel lager ligt dan EGS. Voor andere energieën wordt dit bevestigd. De ITS optie levert een nog minder goede overeenkomst op. De MCNP4C resultaten zijn praktisch identiek aan die van MCNP4B. Op de figuur worden tevens EGS4 en MCNP4B resultaten getoond bekomen door Wang en Li (2001). Daarbij werd eveneens zonder ITS optie gewerkt, wat de MCNP berekeningen betreft. Alhoewel de EGS resultaten zeer goed overeenkomen, was het grote verschil tussen onze MCNP resultaten met die van Wang en Li op het eerste moment moeilijk te begrijpen, aangezien toch dezelfde code gebruikt werd. Het testen van de invloed van een aantal transportparameters (Cut-of energie, ESTEP=aantal substeps per condensed history stap) leverde geen betere resultaten op. In bovengenoemde referentie worden eveneens verschillen aangetoond tussen MCNP en EGS, die door hen gewijt worden aan het feit dat geen energie-stragging (zie hoofdstuk 4) in rekening gebracht wordt in EGS. Bij het uitschakelen van gesimuleerde stragging in MCNP (de selectie gebeurt dan aan de hand van een deterministische methode) verkrijgen we inderdaad een nog sneller dalende curve (zie verder). Hun berekeningen verschilden van de onze op het gebied van de scoregebieden. Zij hebben gebruik gemaakt van concentrische ringen rondom de puntbron, terwijl wij met concentrische sferen gewerkt hebben. Alhoewel onze optie duidelijk meer efficiënt is, zouden beide methodes tot identieke resultaten aanleiding moeten geven. Wegens een gebrek aan verdere mogelijkheden, werd besloten hun geometrie te programmeren. Bij EGSnrc leidde dit inderdaad tot een identieke dieptedosis. Bij MCNP verkregen we echter totaal andere resultaten, waarbij de overeenkomst met Wang en Li veel beter werd (zie figuur A.2).

Addendum: Grondige EGS-MCNP vergelijking



Figuur A.2: MCNP berekeningen van 1 MeV elektronenbron met verschillende scoregebieden en verschillende resoluties. De afwijkingen op korte afstand zijn te wijten aan volume-uitmidding.

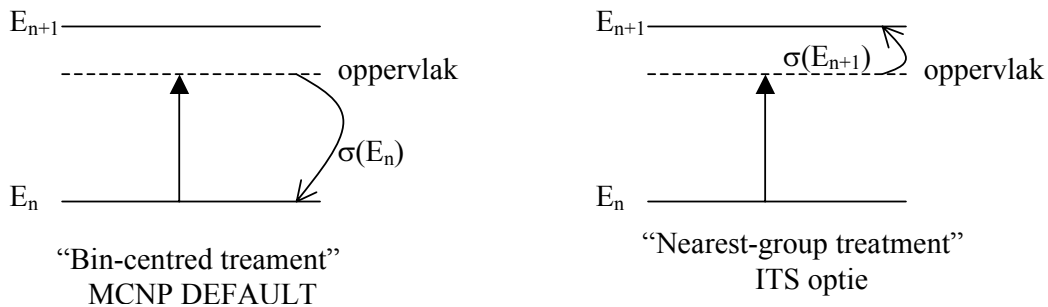
Aangezien men intuïtief kan aanvoelen dat het gebruik van ringen en sferen tot dezelfde resultaten aanleiding moet geven, en aangezien dit inderdaad bevestigd werd door de EGS berekeningen, was de enige overblijvende parameter de resolutie te zijn. Bij de ringen methode werd een constante resolutie van 100 μm gebruikt, terwijl bij de sferen met kleinere voxels gewerkt werd. Op figuur A.2 worden eveneens resultaten getoond van berekeningen met sferische score-gebieden, waarbij de resolutie gelijk aan 100 en 200 μm genomen werd.

Het is duidelijk dat dergelijke resultaten onbetrouwbaar zijn.

A.1.2 Verklaring

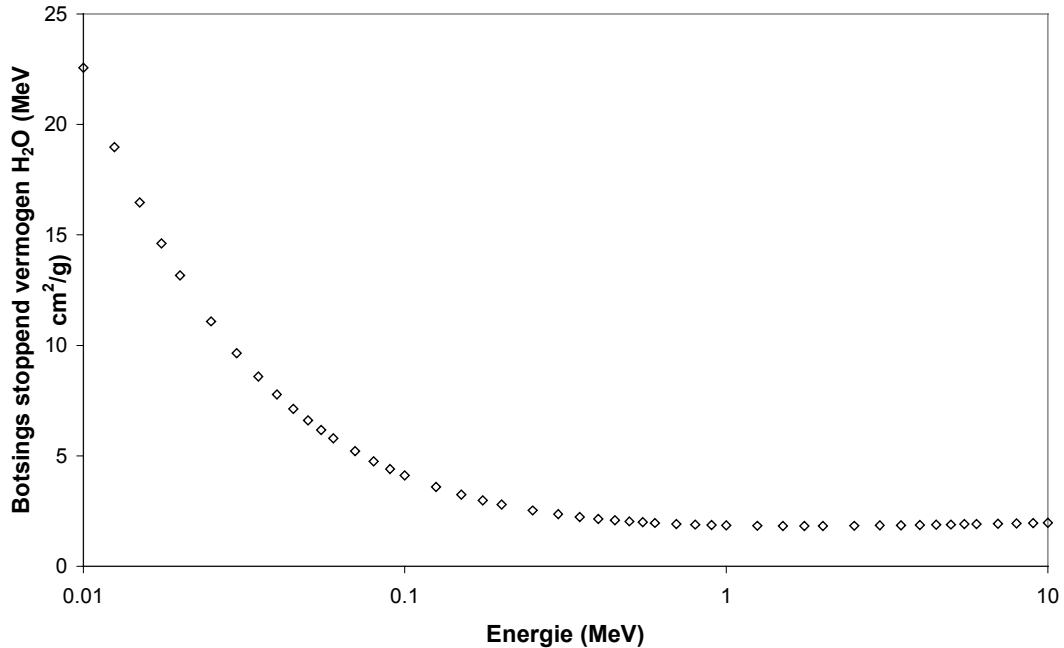
Deze eigenaardige resultaten worden veroorzaakt door twee effecten, die hierna kort beschreven worden:

1. Zoals reeds beschreven in hoofdstuk vier werkt men in de default MCNP mode met de “bin-centred treatment” techniek (zie figuur A.3).



Figuur A.3: Elektron transport in MCNP in default en ITS mode. Voor het bepalen van de werkzame doorsnedes bij de substappen, wordt bij de ITS mode de energie steeds afgerond naar het dichtstbijgelegen energieniveau van de voorgedetermineerde energie-grid. Bij de default behandeling wordt steeds naar het boven-gelegen niveau teruggegrepen.

Wanneer een elektron een substap uitvoert, komt zijn energie niet overeen met een van de voorgedetermineerde grid en zijn bijgevolg geen werkzame doorsnedes gekend. Zoals reeds in hoofdstuk 4 vermeld wordt zowel voor het bepalen van het energieverlies als voor de bepaling van de verstrooiingshoek tijdens de substap, gebruik gemaakt van werkzame doorsnedes (respectievelijk het stoppend vermogen en het verstrooiingsvermogen) die overeenkomen met een energie behorende tot de energiegrid. In de default-mode (in tegenstelling tot de ITS mode waar steeds afgerond wordt naar het dichtst bijgelegen niveau) wordt steeds gebruik gemaakt van werkzame doorsnedes die horen bij de beginenergie van de ‘grote’ stap. In figuur A.4 wordt het stoppend vermogen voor elektronen in water uitgezet in functie van de elektronenergie. Deze curve vertoont een dal rond 1.75 MeV.



Figuur A.4: Stoppend vermogen voor water in functie van de elektron energie.

Bij onze toepassingen is de elektronenergie meestal lager en kunnen we dus stellen dat de werkzame doorsnede steeds daalt met toenemende energie. Daardoor wordt op korte afstand te weinig energie neergezet en wordt door behoud van energie op grote afstand te veel energie gedeponerd. Dit verklaart waarom de MCNP dosis lager is dan de EGSnrc resultaten op korte afstand, waarna die verhouding dan omkeert op grote afstand. Het verstrooiingsvermogen neemt eveneens af met toenemende energie. Bijgevolg zal bij de default MCNP mode steeds gebruik gemaakt worden van te kleine verstrooiingshoeken. Daardoor zal de gemiddelde energie van de bundel minder snel dalen en wordt de dracht groter. Dit effect is in tegenstelling tot het stoppend vermogen effect, niet enkel belangrijk bij lage energie. Zoals blijkt uit het artikel van Jeraj et al (1999) worden zelfs bij 6 MeV en 10 MeV MCNP curves bekomen die dezelfde afwijkingen vertonen als door ons opgemerkt.

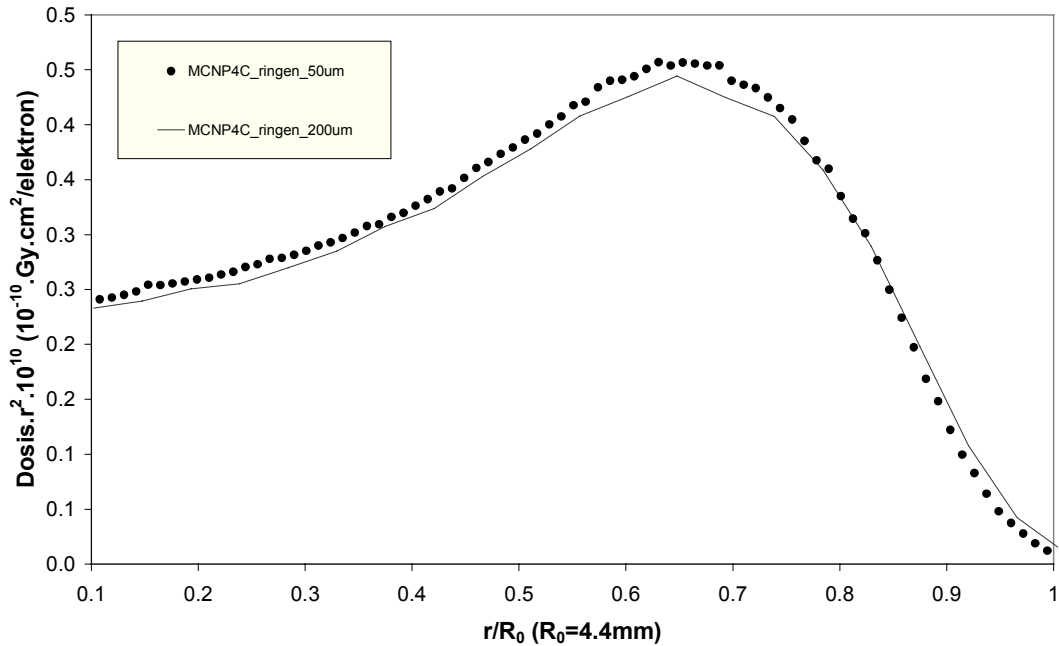
2. Een tweede effect wordt veroorzaakt door het afbreken van de elektronen substappen aan grensovervlakken. Daardoor wordt te veel energie neergezet op korte afstand. Wanneer bijgevolg een te grote resolutie (of te kleine gebieden) gebruikt wordt, wordt de energie te snel gedeponerd en zal de dracht drastisch verkleinen. Om dit effect te verklaren werd de code aangepast. Het blijkt namelijk dat enkel in de escat routine (veelvoudige

Addendum: Grondige EGS-MCNP vergelijking

verstrooiing) afgebroken stappen op een andere manier worden behandeld als afgewerkte steps. Daarom werd besloten deze routine aan te passen zodanig dat deze stappen op een identieke manier behandeld worden. Dit leverde echter geen betere resultaten op. Het enige overblijvende verschil zit hem in het feit dat de verstrooiingshoek geschaald wordt voor afgebroken stappen. Met andere woorden, de verstrooiingshoek wordt in eerste instantie bepaald in de veronderstelling dat de substap volledig afgewerkt is (omdat enkel voor die situatie de werkzame doorsnedes gekend zijn) en daarna wordt de bekomen hoek omgerekend naar de effectief afgelegde weg aan de hand van de volgende uitdrukking: $(1 - \cos\theta_{\text{scaled}}) = (1 - \cos\theta) * dk / \text{pmf}$ met dk de effectief afgelegde weg en pmf de lengte van een afgewerkte substap. Deze werkwijze is slechts een benadering en leidt steeds tot te grote verstrooiingshoeken bij afgebroken stappen. Daardoor wordt meer energie neergezet op korte afstand en verkleint de dracht.

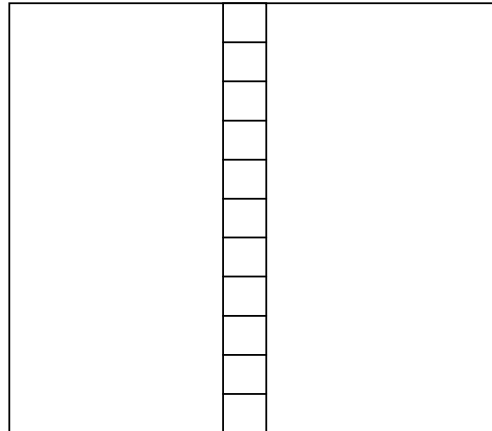
Deze twee effecten werken dus in tegengestelde richting en het totaal effect zal dus sterk afhankelijk zijn van de beschouwde situatie. De kernel resultaten bekomen met de sferische scoregebieden met verschillende resoluties (zie figuur A.1 en A.2) kunnen op volgende manier verklaard worden: vergeleken met EGS verkrijgen we voor alle resoluties inderdaad een lagere dosis op korte afstand. Dit wordt veroorzaakt door het eerste effect. Wanneer echter met een hoge resolutie gewerkt wordt, begint het tweede effect mee te spelen. Bij het interpreteren van figuur A.2 valt tevens op dat bij de sferische scoregebieden een resolutie van 200 μm gebruikt moet worden, om een goede overeenkomst te bekomen met de 100 μm ringen. Zoals uit figuur A.5 blijkt is de invloed van de resolutie bij de ringvormige scoregebieden ook kleiner.

Addendum: Grondige EGS-MCNP vergelijking



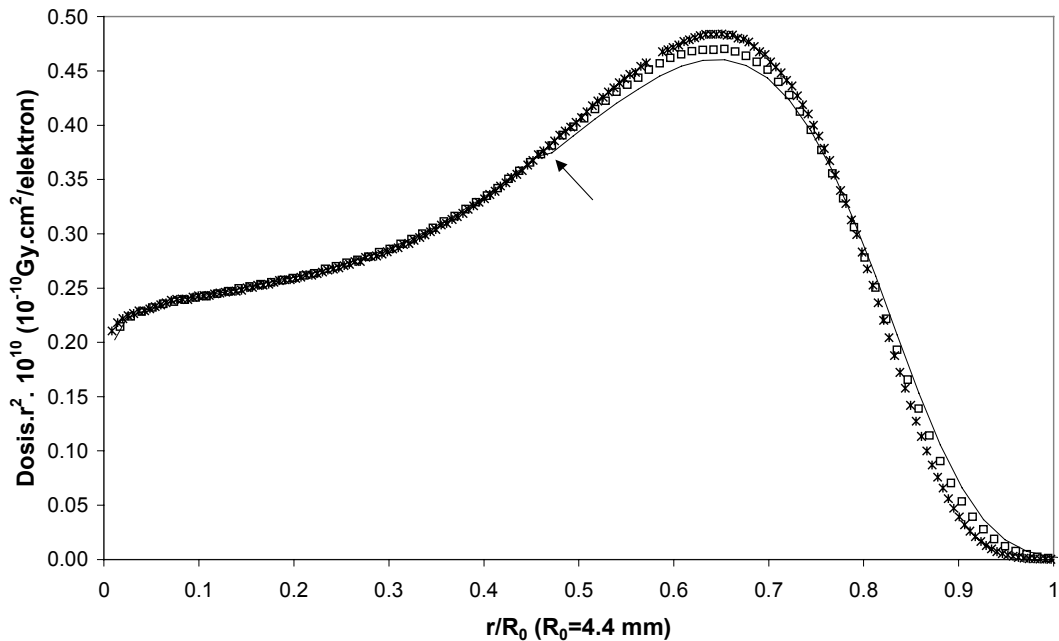
Figuur A.5: Effect van resolutie op dosisverdeling in concentrische ringvormige scoregebieden.

Dit kan eenvoudig verklaard worden (zie figuur A.6) aangezien kan verwacht worden dat het effect van het gebruiken van verkeerde verstrooiingsvermogens belangrijker zal zijn bij de ringen, aangezien verstrooide elektronen de scoregeometrie kunnen verlaten (wat bij sferen niet het geval is). Bij smalle ringen zal de drachttoename bijgevolg groter zijn en zal het resolutie-effect maar een beperkt belang hebben. Bij bredere ringen is de resolutieafhankelijkheid opnieuw groter. Dit omdat elektronen die bij het afbreken van een substap onder een grotere hoek verstrooien, bij bredere ringen lang genoeg in de score voxel blijven om voor een dosistoename te zorgen op korte afstand. Die elektronen gaan dan eveneens minder bijdragen tot de dosis op grotere afstand wat voor een dosisafname zorgt.



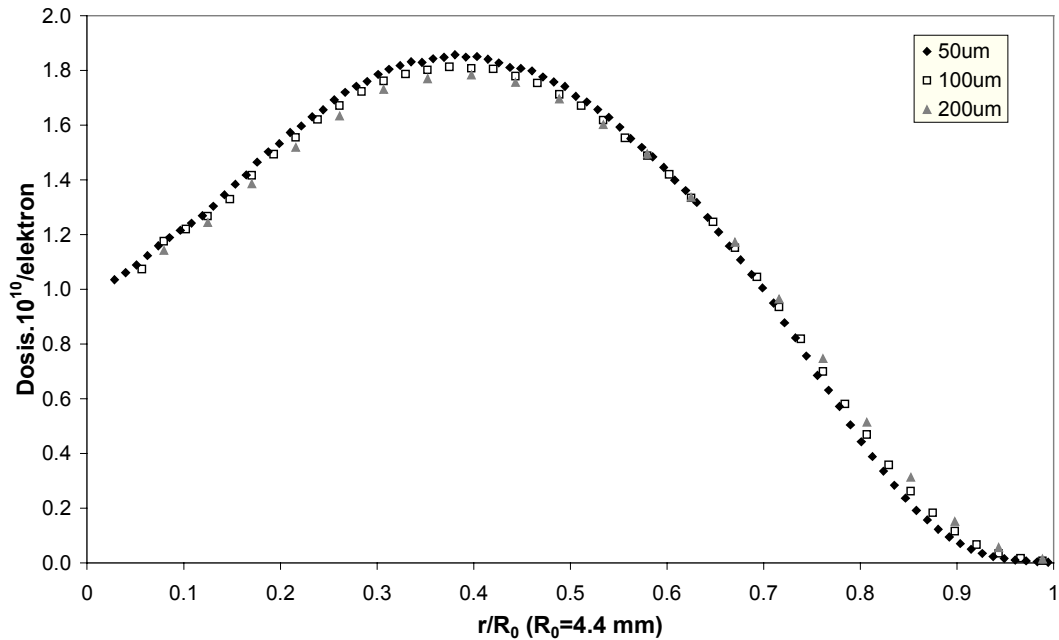
Figuur A.6: Geometrie gebruikt in MCNP voor bepalen dieptedosis met ringvormige scoregebieden. Alle horizontale lijnen zijn cilindres, terwijl de verticale vlakken voorstellen.

Een mooie illustratie van de resolutieafhankelijkheid wordt weergegeven in figuur A.7.



Figuur A.7 Vergelijking van bekomen dieptedosisen met sferische scoregebieden, waarbij enerzijds de resolutie op $r=0.45 R_0$ van 50 naar 100 μm verandert, terwijl dit in de andere situatie constant gelijk aan 50 μm blijft. Opvallend is de knik, wanneer de resolutie gewijzigd wordt. Onmiddellijk wordt door het afbreken van de elektronenstap te weinig energie neergezet. Voor de volledigheid worden eveneens resultaten bij een resolutie van 25 μm weergegeven.

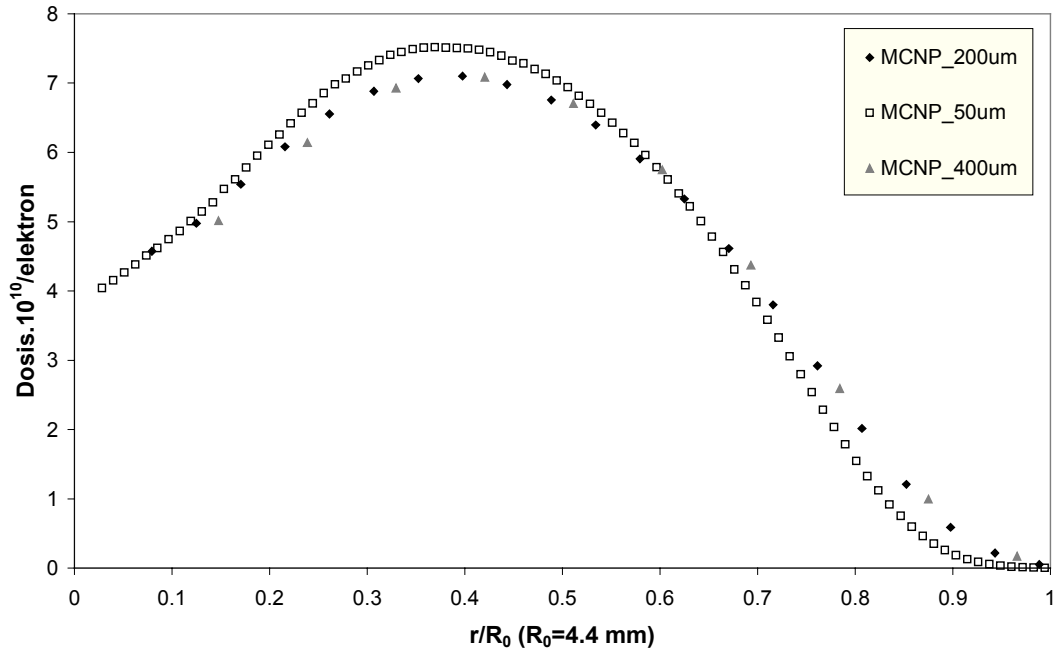
Om geometrische effecten uit te schakelen werd de situatie van een parallel invallende bundel onderzocht. Bij een uitgebreide bundel blijkt het effect minder uitgesproken te zijn (zie figuur A.8). Ook hier wordt het verstrooiingsvermogen-effect uitgevlakt.



Figuur A.8: Effect resolutie bij 2x2 cm² parallel invallende bundel op 1x1cm² scoregebieden.

Wanneer de bundel kleiner genomen wordt dan de afmetingen van de scoregebieden neemt het effect sterk toe. Een extreme situatie is deze waarbij men een potlood bundel laat invallen (zie figuur A.9).

Addendum: Grondige EGS-MCNP vergelijking



Figuur A.9: Effect van de resolutie bij een potlood bundel. Bij een nog kleinere resolutie worden geen verdere veranderingen meer waargenomen.

A.1.3 Mogelijke oplossingen

A.1.3.1 ITS optie

Een voor de hand liggende oplossing (zie figuur A.3) is het invoeren van de ITS optie. Daarbij wordt dan steeds afgerond naar het dichtsbijgelegen energieniveau. In die situatie zal afwisselend naar boven en naar onder afgerond worden, waardoor geen systematische effecten veroorzaakt kunnen worden. Het eerste effect wordt dus min of meer uitgevlakt. Het tweede effect blijft echter aanwezig. Bij deze optie mogen we dus systematisch een te hoge dosis op korte afstand verwachten, en bijgevolg een veel lagere dosis in de staart van de curve. Met een kleinere resolutie kunnen we zelfs dit tweede effect teniet doen. Hierbij moet dan wel aandacht besteed worden aan volume-uitmiddeling. Het is dus steeds aan te raden voor iedere situatie steeds op voorhand te bepalen met welke resolutie men het best kan werken. Dit kan gebeuren door de resolutie systematisch te verkleinen en te kijken wanneer de resultaten niet meer veranderen. Daarbij kan men toch proberen op de korte afstanden met kleinere gebieden te werken. Als illustratie wordt in figuur het effect van het invoeren van de ITS optie gedemonstreerd.

Addendum: Grondige EGS-MCNP vergelijking

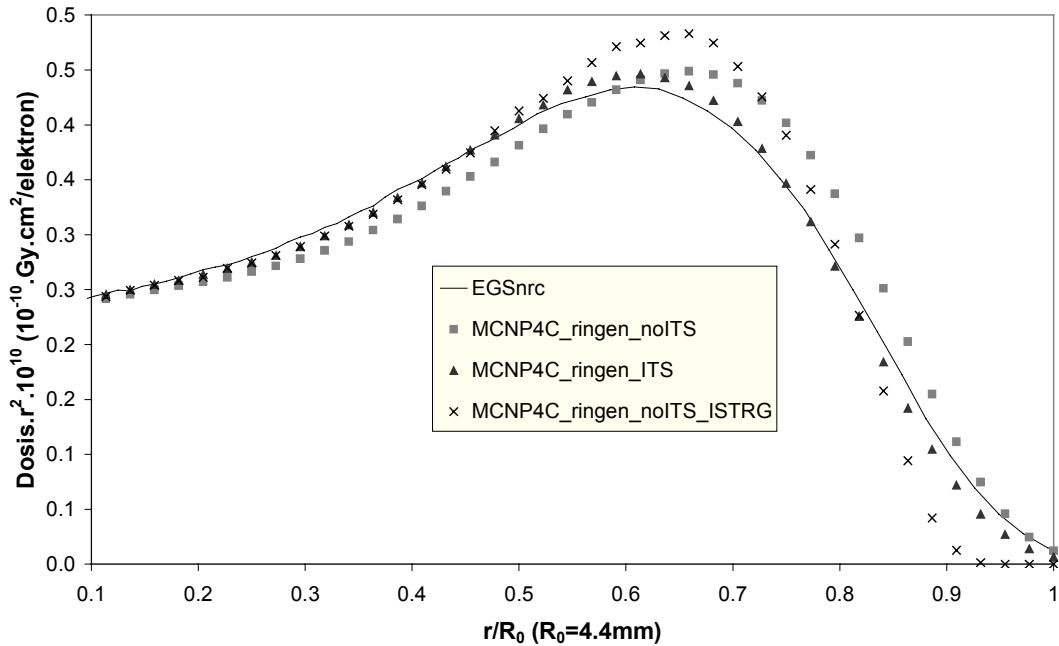
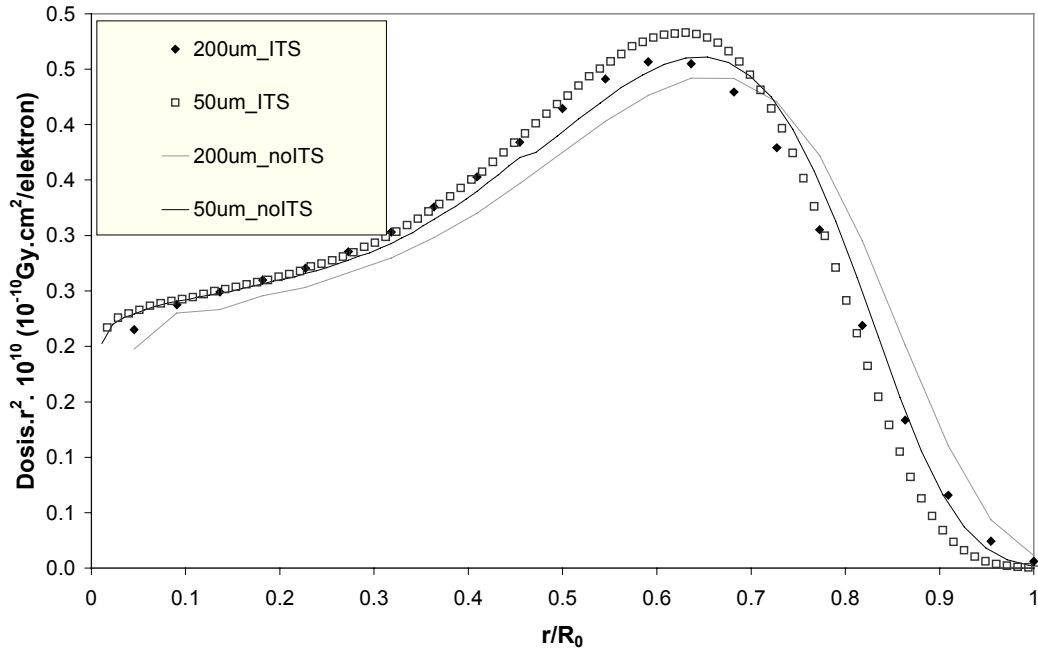


Figure A.10: Effect van ITS optie. Daarnaast worden eveneens resultaten weergegeven waarbij de straggling optie uitgeschakeld is (zie tekst).

De ITS optie leidt duidelijk tot resultaten die in veel betere overeenkomst zijn met de EGS resultaten. Daarnaast werden ook resultaten weergegeven waarbij de straggling uitgeschakeld werd (energieverlies= stoppend vermogen). Volgens Wang en Li zijn de verschillen tussen MCNP en EGS resultaten te wijten aan het feit dat in EGS geen straggling in rekening wordt gebracht. Nochtans verkrijgen we bij het uitschakelen van straggling in MCNP een eveneens van EGS verschillende curve. Hieruit blijkt duidelijk dat deze parameter niet de oorzaak is van de verschillen.

De invloed van de resolutie op resultaten bekomen met de ITS optie wordt weergegeven in figuur A.11.

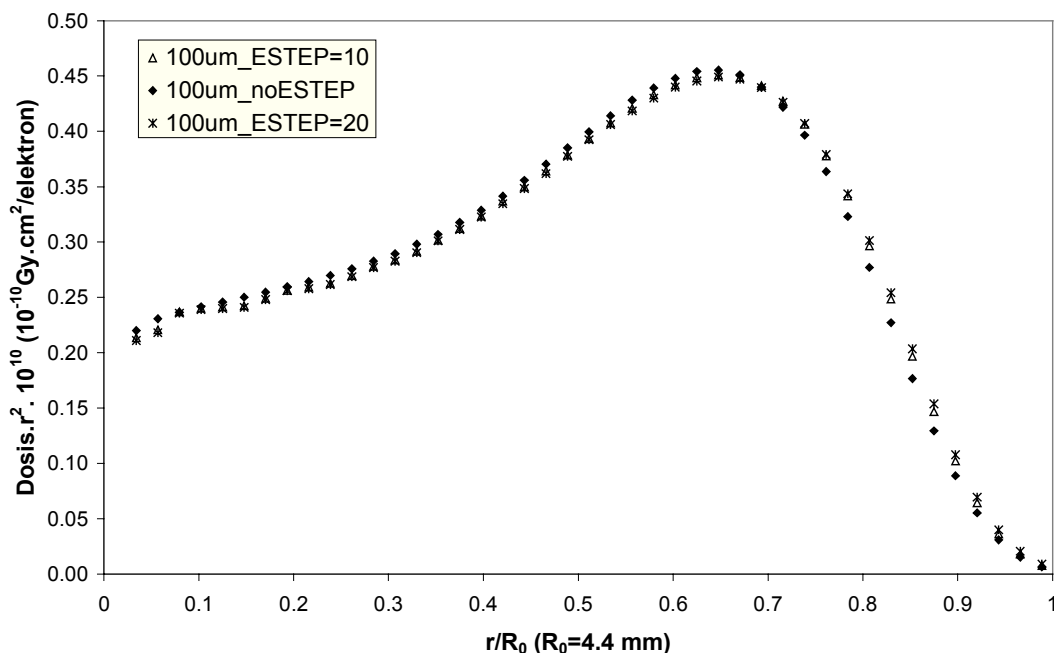


Figuur A.11: Effect resolutie op dieptedosiscurve met en zonder ITS optie. Opnieuw zien we volume-uitmiddeling op korte afstand.

De ITS curves komen beter overeen dan de curves zonder ITS, omdat het eerste effect uitgeschakeld is. Het tweede effect zorgt er echter voor dat de ITS curve met 50 μm resolutie naar een hoger maximum stijgt en bijgevolg een kortere dracht vertoont. Hieruit blijkt dat zelfs met de ITS optie aandacht moet besteed worden aan de resolutie.

A.1.3.2 ESTEP parameter

Aan de hand van de ESTEP parameter krijgt de gebruiker van MCNP de mogelijkheid om het aantal substeps per condensed history stap te vergroten. Volgens de MCNP handleiding kan dit voor zeer smalle regio's noodzakelijk zijn. Het effect van deze parameter wordt weergegeven in figuur A.12.



Figuur A.12: Effect ESTEP parameter op dieptedosiscurve.

Deze parameter heeft geen invloed op het eerste effect, aangezien het geen rol speelt hoeveel stappen genomen worden per energiegrid. De afwijking per stap wordt kleiner maar het aantal substappen neemt toe. Wel wordt het tweede effect beïnvloed. Door het nemen van meer substappen per regio, zal het aantal afgebroken stappen relatief afnemen. Daardoor wordt er bij hogere ESTEP minder energie neergezet op korte afstand. Een te hoge waarde kan tevens tot afwijkingen leiden omdat bij te kleine stappen fouten kunnen optreden tengevolge van de veelvoudige verstrooiingstheorie. Deze theorie kan logischerwijze enkel toegepast worden als er voldoende concrete elektron stappen gebeuren per ‘condensed history’ stap. Maar zeker in smalle laagjes van hoge Z materialen, zoals aanwezig in een endovasculaire bron is deze optie aan te raden. Als vuistregel wordt gesteld, steeds een tiental substeps te hebben per regio. Men kan MCNP een tabel laten uitprinten, waarin voor iedere regio de lengte van een substap wordt weergegeven. Echter lost dit niets op wat betreft het gebruik van verkeerde werkzame doorsnedes..

A.1.4 Bronnen met uitgebreid energie spectrum.

Om de toepasbaarheid van MCNP op endovasculaire bronnen te onderzoeken werd voorgaande berekeningen toegepast op poly-energetische puntbronnen, waarbij dan

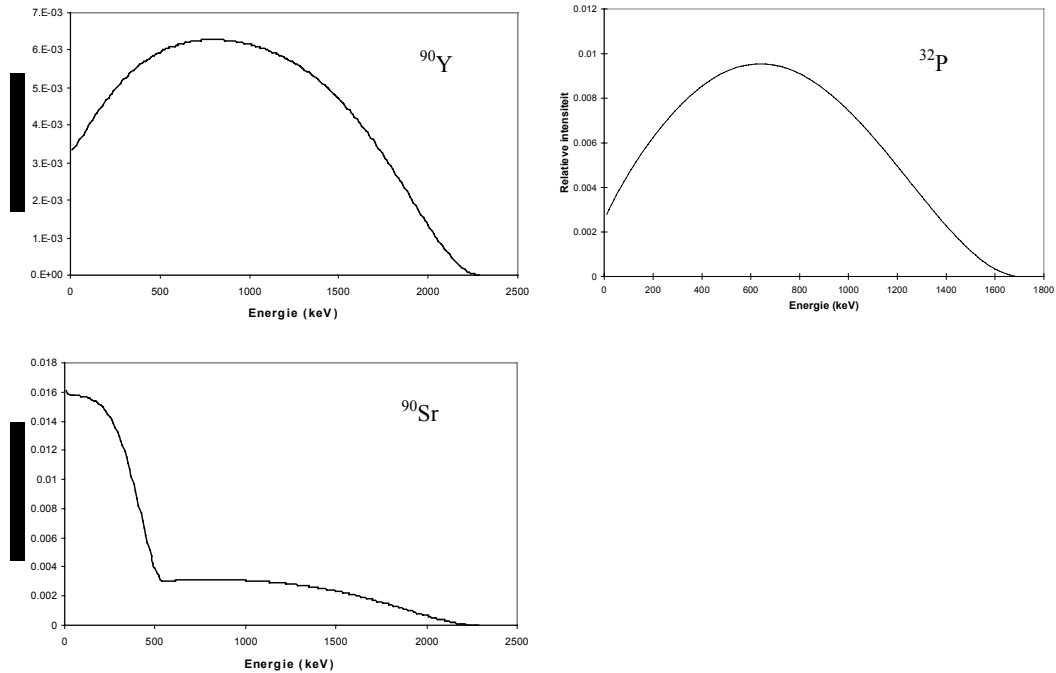
Addendum: Grondige EGS-MCNP vergelijking

vooral de nadruk gelegd werd op ^{198}Au , ^{32}P , ^{90}Y , ^{90}Sr en ^{188}Re bronnen. Wanneer steeds met de ITS optie gewerkt wordt en de resolutie met de nodige aandacht geselecteerd wordt, blijken de MCNP resultaten steeds in goede overeenkomst met de EGS dieptedosis.

De puntbron resultaten van de ^{198}Au , ^{32}P en ^{188}Re isotopen werden gebruikt voor kernelberekeningen van de dosisdistributie rond radioactieve stents (zie hoofdstuk 5). Daarbij bleek het gebruik van MCNP of EGS resultaten geen invloed te hebben op de uiteindelijke resultaten na integratie over de stent. Daarnaast bleek het effect van het absorptiemateriaal bij MCNP en EGS praktisch identiek te zijn (zie hoofdstuk 5).

A.2 Reële beta bronnen

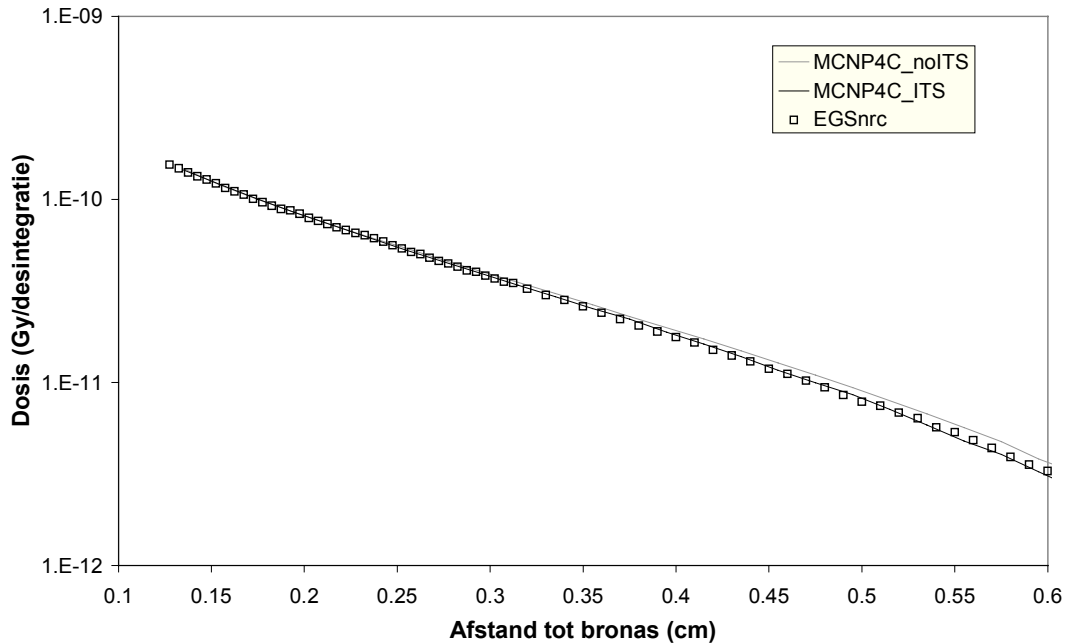
De energiespectra van de betreffende isotopen, bepaald met de methode van Prestwich et al (1989), worden weergegeven in figuur A.13. Deze spectra werden zowel in de EGS als in de MCNP berekeningen gebruikt.



Figuur A.13: Electronen spectra van de endovasculaire bronnen besproken in volgende paragrafen.

A.2.1 ^{90}Y bron

De ^{90}Y bronnen beschreven in hoofdstuk 7 hebben een relatief ingewikkelde structuur. De bronmaterialen hebben een hoog atoomnummer en het geheel is omringd door luchtsegmenten van de centreringsballon. In eerste instantie werd de bron gesimuleerd zonder balloncatheter. Zowel de luchtsegmenten als de markers werden bijgevolg op water gezet. De resultaten worden weergegeven in figuur A.14.

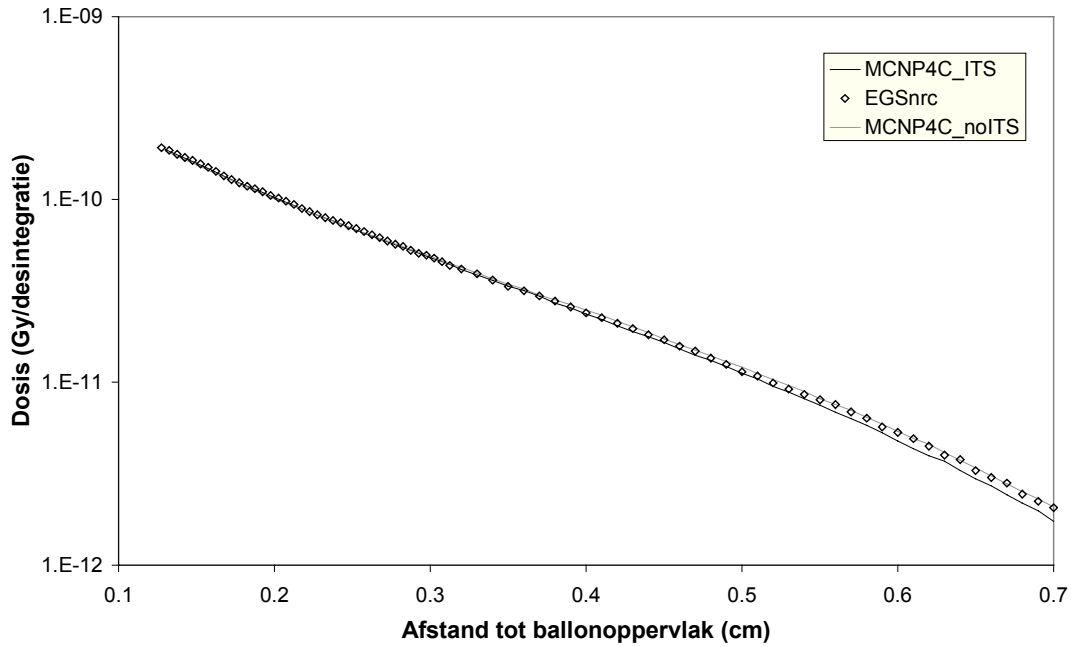


Figuur A.14: Dieptedosis rond ^{90}Y bron zonder balloncatheter, bekomen met EGSnrc en MCNP met en zonder ITS optie.

De MCNP curve zonder ITS optie ligt systematisch boven de EGSnrc resultaten. Dit is het gevolg van een te lage energiedepositie in de bron (1^{e} effect, zie paragraaf A.1.2). Daardoor hebben de elektronen minder energie verloren wanneer ze de bron verlaten en is de dosis in water hoger. De ITS curve valt zeer goed samen met de EGS resultaten.

Wanneer de balloncatheter meegesimuleerd wordt bekomen we de resultaten weergegeven in figuur A.15.

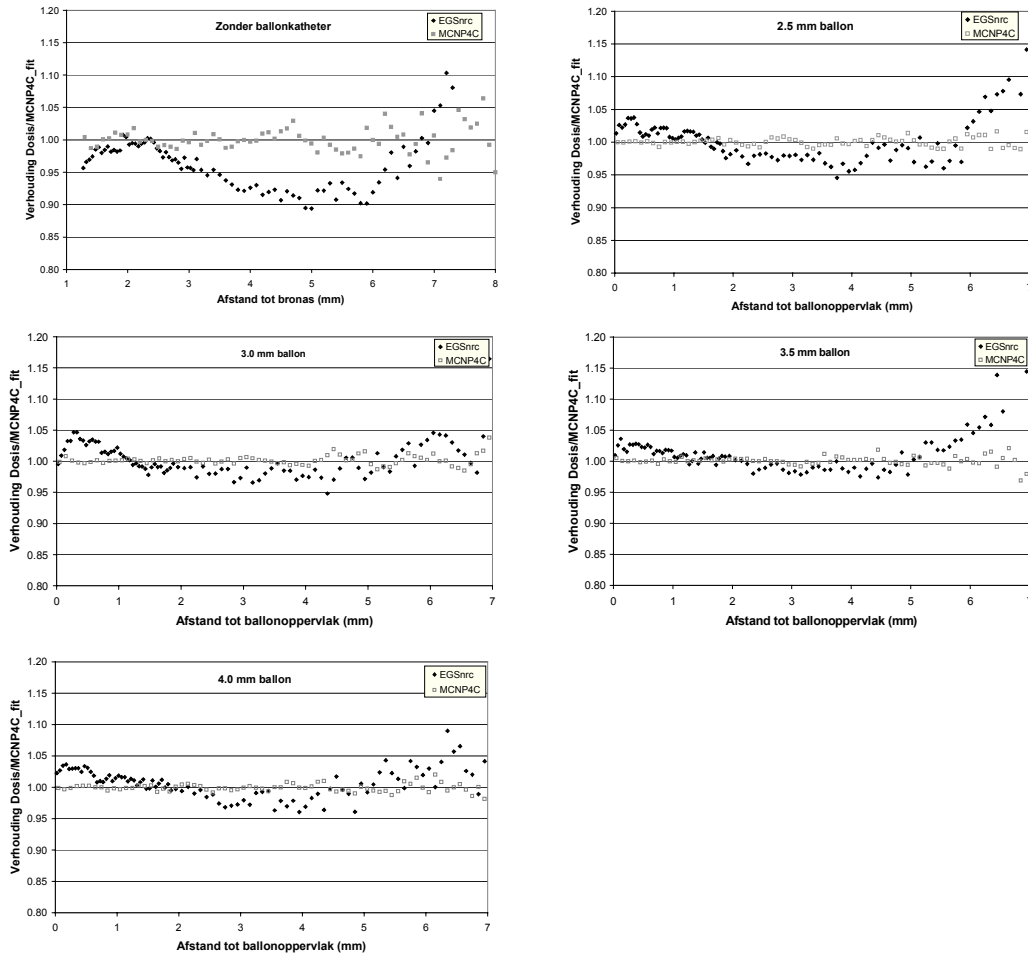
Addendum: Grondige EGS-MCNP vergelijking



Figuur A.15: Dieptedosisverdeling rond ^{90}Y bron met 2.5 mm balloncatheter, bekomen met EGSnrc en MCNP4C.

Hierbij verkrijgen we andere resultaten. De ITS curve ligt systematisch onder de EGS curve, terwijl de default MCNP berekeningen zeer goed samenvallen met de EGS resultaten. Om dit effect verder te onderzoeken kan het best figuur A.16 bestudeerd worden.

Addendum: Grondige EGS-MCNP vergelijking

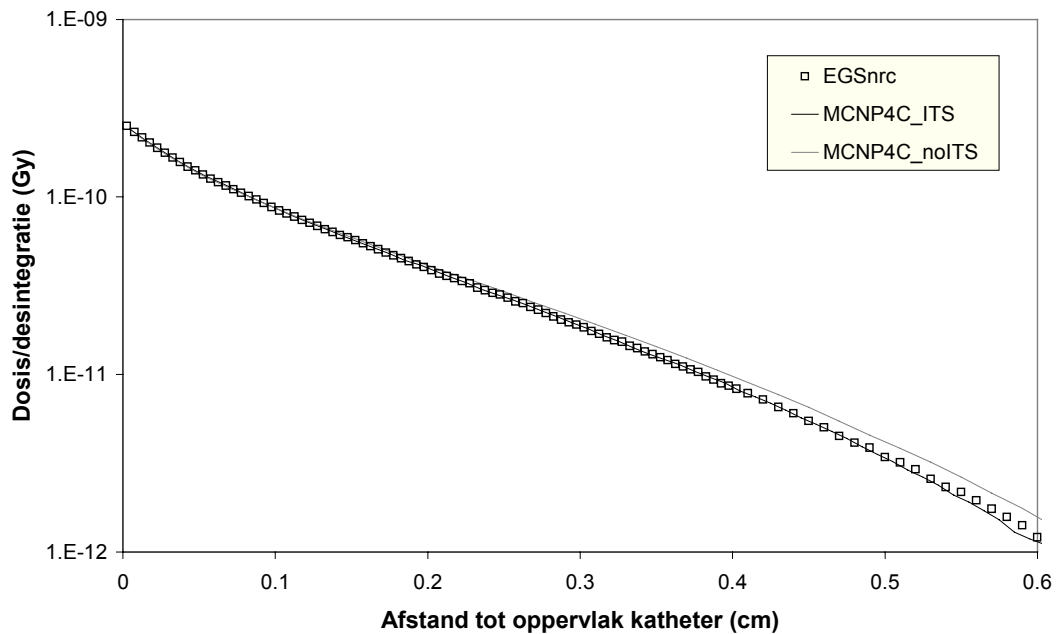


Figuur A.16: Verhouding van EGSnrc resultaten op gefitte MCNP4C (zonder ITS optie) dosiscurve. Om de waarde van de fitting in te schatten werd eveneens de verhouding van de MCNP op de gefitte MCNP resultaten weergegeven. De afwijkingen op grote afstand bij bepaalde diameters zijn een gevolg van statistische tekortkomingen in MCNP. Zoals in de handleiding vermeld, worden de resultaten bij gebrek aan statistiek compleet onbetrouwbaar.

Zonder ballon wijken de default MCNP resultaten sterk af van EGSnrc, zoals reeds hoger vermeld. In die situatie bekommen we een betere overeenkomst met de ITS optie. Bij aanwezigheid van de ballonsegmenten zien we systematisch een perfecte overeenkomst tussen de default MCNP resultaten en de EGS dieptedosisverdeling. Aangezien zowel bij de ITS als de default mode de curve sterker daalt dan EGSnrc bij doorgang door lucht, kan dit effect niet te wijten zijn aan transportproblemen, maar eerder aan verschillende werkzame doorsnedes in beide programma's.

A.2.2 ^{90}Sr bron.

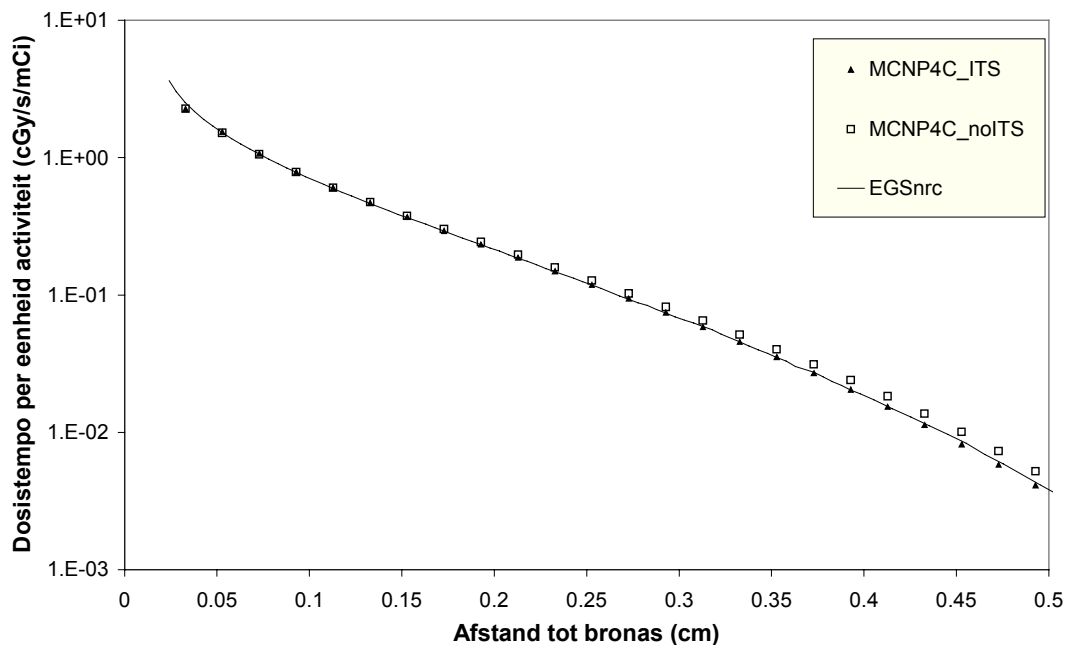
De modellering van de ^{90}Sr (NOVOSTE) bron werd eveneens besproken in hoofdstuk 7. De resultaten, weergegeven in figuur A.17, tonen opnieuw dezelfde trend. In de bron verliezen de elektronen in de default MCNP mode te weinig energie, waardoor de dosis in water systematisch te hoog is. De ITS curve valt echter precies samen met de EGSnrc resultaten. De MCNP resultaten zijn bekomen met een constante resolutie van 100 μm . Het nog verkleinen van de resolutie had geen effect.



Figuur A.17: Vergelijking dieptedosiscurve ^{90}Sr bron bekomen met EGSnrc, MCNP4C met en zonder ITS optie.

A.2.3 ^{32}P bron.

Zeer recent werd in samenwerking met de cardiologie en de radiotherapie afdelingen van het universitair ziekenhuis te Gent de VISION studie gestart. Daarbij wordt gebruik gemaakt van het Galileo systeem van Guidant (^{32}P lijnbronnen, zie hoofdstuk 1). Omdat de bronnen nog maar pas beschikbaar zijn was het niet mogelijk om deze studie volledig af te werken en wordt er in dit doctoraat niet verder op ingegaan. Wel werd een Monte Carlo studie afgewerkt betreffende deze bronnen. Opnieuw werden berekeningen uitgevoerd met bovengenoemde codes. De resultaten worden weergegeven in figuur A.18.



Figuur A.18. Vergelijking EGS en MCNP resultaten (met en zonder ITS optie) voor de ^{32}P bron van Guidant.

Opnieuw wordt een goede overeenkomst bekomen tussen EGSnrc en MCNP4C (+ITS).

A.3 Besluit

We kunnen algemeen besluiten dat door de benaderingen gebruikt in MCNP, deze code tot grote afwijkingen aanleiding kan geven. Over het algemeen wordt de ITS optie genegeerd (Wang and Li, 2001; Mourtada et al, 2000; Ye et al, 2000; Li et al, 1998). Wanneer de ITS optie wel opgemerkt wordt, wordt meestal een verkeerde verklaring gegeven betreffende de afwijkende resultaten (Love et al, 1998).

In ieder geval werd de resolutie-afhankelijkheid nog nooit vermeld in de literatuur. De resultaten van Wang en Li (2001) vertonen afwijkingen door vier effecten:

- ITS werd niet gebruikt waardoor te weinig energie wordt neergezet op korte afstand
- Door de ringgeometrie wordt dit effect nog versterkt t.ov. concentrische sferen
- Door met smalle ringen te werken zal het verstrooiingseffect zeer belangrijk zijn
- Door het niet werken met kleine gebieden speelt het afbreken van de substappen bij het passeren van grensoppervlakken geen rol en wordt het eerste effect bijgevolg niet tegengewerkt (op zich is het natuurlijk geen probleem om met grotere voxels te werken, maar in de beschouwde situatie worden de afwijkingen er door versterkt).

In dit hoofdstuk werden niet enkel de afwijkingen verklaard, maar werd tevens een methode voorgesteld die wel tot correcte resultaten leidt, namelijk het gebruik van ITS, waarbij aandacht besteed wordt aan resolutie-effecten. In principe kunnen deze effecten nog beter bestudeerd worden door de MCNP code aan de passen. Een eerste mogelijkheid is het verkleinen van het energieverlies per 'grote' stap (m.a.w. het verkleinen van de energiebins). Daarnaast is het mogelijk de invloed van de stoppende vermogens en de verstrooiingsvermogens te scheiden door bij een van beiden de werkzame doorsnedes te interpoleren tussen de gridenergieën. Het resolutie-effect onderzoeken lijkt moeilijker, aangezien daarbij effectief moet ingegrepen worden in de veelvoudige verstrooiingsroutine. Dit onderzoek valt echter buiten het kader van dit doctoraat.

Referenties bij Addendum:

Bielajew A, Kawrakow I, (1997), High accuracy Monte Carlo calculations, Abstract on the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, pl096, Nice, September 14-19

Briessmeister J Ed., (1997), MCNP – A general Monte Carlo N-Particle Transport Code, version 4B (Radiation Shielding Information Center, Los Alamos NM.); LA-12625-M

Briessmeister J Ed., (2000), MCNP - A general Monte Carlo N-Particle Transport Code, version 4C (Radiation Shielding Information Center, Los Alamos NM.); LA-13709-M

Jeraj R, Keal P and Ostwald P (1999) Comparisons between MCNP, EGS4 and experiment for clinical electron beams *Phys. Med. Biol.* **44** 705-717

Kawrakow I, Rogers D W O, (2000), The EGSnrc code system: Monte Carlo simulation of electron and photon transport *NRCC Report PIRS-701*, National Research Council of Canada, Ottawa

Li A N, Eigler N L, Litvack F, Whiting J S, (1998) Characterization of a positron emitting V48 nitinol stent for intracoronary brachytherapy. *Med. Phys.* **25**, 20-28

Love P, Lewis D G, Al-Affan I A M, Smith I A M, (1998), Comparison of EGS4 and MCNP Monte Carlo codes when calculating radiotherapy depth doses, *Phys. Med. Biol.* **43**, 1351-1357

Mourtada F A, Soares, C G, Seltzer S M, Lott S H, (2000), Dosimetry characterization of ³²P catheter-based vascular brachytherapy source wire, *Med. Phys.* **27(8)**, 1770-1776

Prestwich W, Nunes J, Kwok C, (1989), Beta dose point kernels for radionuclides of potential use in radioimmunotherapy *J. Nucl. Med.* **30** 1036-1046

Wang R, Li A, (2001), Monte Carlo dose calculations of beta-emitting sources for intravascular brachytherapy: A comparison between EGS4, EGSnrc and MCNP *Med. Phys.* **28 (2)** 134-141

Ye S-J, Li A, Zimmer J R, Chu J C, Choi C K, (2000), Dosimetric perturbations of linear array of β -emitter seeds and metallic stent in intravascular brachytherapy, *Med. Phys.* **27(2)**, 374-380

DISCUSSIE, BESLUIT

Endovasculaire brachytherapie blijkt voor een grote vooruitgang te zorgen in de strijd tegen restenosis. Wanneer de dosis correct gegeven wordt leidt deze techniek tot goede resultaten. Daarbij moet steeds op een aantal zaken gelet worden. In eerste instantie moet ervoor gezorgd worden dat het volledige door de PTCA ballon (en/of stent) gekwetste gebied van de bloedvatwand, bestraald wordt met een marge aan beide zijden. Bij radioactieve stents lijkt dat nogal moeilijk. Aangezien men de stents voorlopig steeds activeert met een beta-isotoop valt de dosis te snel af aan de uiteinden van de stent. Daarnaast is de PTCA ballon die gebruikt wordt om de stent te expanderen steeds langer dan de stent zelf (of men moet zelf-expanderende stents gebruiken, waarbij geen ballon nodig is). In dergelijke omstandigheden zijn alle voorwaarden voldaan om restenosis tegen te gaan binnen de stent (wat dan ook effectief aangetoond wordt in de klinische trials), maar aan de uiteinden van de stent is het aantal restenosis gevallen onaanvaardbaar groot (edge restenosis). Het is duidelijk dat zolang voor dit probleem geen oplossing gevonden wordt, de radioactieve stents onbruikbaar zijn bij PTCA. Mogelijke oplossingen zoals het gebruik van stents waarbij de activiteit aan de uiteinden verschillend is van die centraal, blijken geen oplossing te bieden. Het gebruik van gamma-stents zou de procedure sterk bemoeilijken, en blijkt niet praktisch.

Bij katheter-gebaseerde beta bronnen is de maximale energie van het betreffende isotoop belangrijk. Hoe lager de energie hoe groter de dosisgradiënt wat voor een hoge belasting van de intima zorgt of een te lage dosis ter hoogte van de adventitia. Zoals reeds aangetoond in de literatuur voldoen isotopen zoals ^{198}Au bijgevolg niet. Het ^{32}P isotoop is een limietgeval. De resultaten met het Guidant-Galileo systeem zijn echter veelbelovend. Desalniettemin is het gebruik van hoger-energetische beta-emitters zoals ^{188}Re en ^{90}Y verkiesbaar. Daarnaast is het belangrijk de bronnen te centreren. Door de grote dosisgradiënten worden grote fouten gemaakt wanneer dit niet gebeurt. In die situatie zal een deel van het bloedvat te veel dosis ontvangen en kunnen zich implicaties voordoen. Anderzijds wordt een deel ondergedoseerd, waardoor restenosis opnieuw mogelijk wordt.

De katheter-gebaseerde gamma bronnen, wat op dit moment nog een synoniem is voor ^{192}Ir , leveren de beste klinische resultaten op. De dosisgradiënt is kleiner dan bij beta-emitters, waardoor het mogelijk is een hoge dosis ter hoogte van

de adventitia te geven zonder de intima te overbelasten. Het niet-centreren van de bron is hierbij minder kritisch, alhoewel het toch wenselijk zou zijn. Door de te lange behandelingstijden is dit echter zeer moeilijk. Aangezien de dosimetrie van deze bronnen goed uitgewerkt is kan de dosis met grote nauwkeurigheid voorspeld worden, wat de uitkomst van de behandeling ten goede komt. De relatief kleine dosisgradiënt zorgt echter voor een stralingsdosis ter hoogte van gezonde weefsels, zoals de hartspier en de longen. Voorlopige resultaten wijzen echter uit dat deze bijdrage van dezelfde grootte orde is als deze veroorzaakt bij een klassieke PTCA behandeling. Verder onderzoek moet dit nog bevestigen. Bij de behandeling moet het medisch personeel zich terugtrekken in een afgeschermd ruimte. De patiënt wordt bijgevolg tijdens de bestraling alleen gelaten. Aangezien de behandeling daarbij relatief lang duurt (15 à 20 minuten) kan dit een probleem vormen. Het catheterisatie labo moet een klasse II erkenning krijgen en moet voldoende afgeschermd worden.

Samengevat is de studie van de dosimetrische eigenschappen van de verschillende systemen een cruciale stap, aangezien die het eventueel succes van de behandeling sterk beïnvloedt.

In dit werk werd de dosimetrie van verschillende systemen, gebruikt voor endovasculaire brachytherapie, onderzocht. Vanuit het standpunt van de medische fysicus kunnen de volgende besluiten getrokken worden:

- de ^{192}Ir bronnen lijken de meest interessante oplossing. Het dosistempo kan nagemeten worden met een Farmer ionisatiekamer op relatief grote afstanden. Op die manier vallen een hele reeks onzekerheden weg. Het dosimetrieprotocol voorgesteld in hoofdstuk 6 blijkt op een eenvoudige reproduceerbare manier tot accurate resultaten te leiden. Het blijkt zelfs dat een standaard luchtkerma meting op 10 cm afstand tot goede resultaten leidt. Voor de relatieve dosimetrie op korte afstand wordt meestal gebruik gemaakt van Monte Carlo berekeningen en radiochromatische filmmetingen. Aan deze metingen is een relatief grote onzekerheid verbonden aangezien toch op korte afstand gemeten wordt en aangezien de nauwkeurigheid van de filmmetingen beperkt is, zelfs wanneer gecorrigeerd wordt voor niet-uniformiteiten in de respons (5 %). ^{192}Ir blijkt een isotoop te zijn waar verstrooiing en attenuatie effecten elkaar min of meer opheffen in een waterequivalente omgeving, zodat de gradiënt puur geometrisch is. In dat geval kunnen simpele analytische berekeningen (Sievert formalisme) tot resultaten binnen 2 % leiden (relatief).

Wanneer alle onzekerheden in rekening gebracht worden (onzekerheid op de absolute kalibratie, op de energie-respons factor, en de onzekerheden verwant aan de meting aan de ^{192}Ir bron) blijkt het bij dit type bronnen mogelijk de dosis binnen 5 % (2σ) te voorspellen. Praktisch is de onzekerheid natuurlijk groter aangezien de bron niet gecentreerd wordt tijdens de behandeling. In het slechtste geval zal de katheter tegen de bloedvatwand liggen en bedraagt de overdosering van deze wand 60 % bij een bloedvat van 3 mm diameter. Dit effect wordt echter in rekening gebracht door bovenlimieten te stellen. De dosis in de media, ter hoogte van het referentiepunt wordt zo aangepast dat de dosis in de intima nooit hoger kan zijn dan de bovenlimiet (55 Gy), zelfs niet in het geval de katheter de wand raakt. Dit is mogelijk aangezien de gradiënt ten gevolge van dit isotoop relatief klein is. Een nadeel van gamma bronnen is het feit dat een stokkering in een speciaal voorziene ruimte moet gebeuren (kluis). Ook tijdens de kalibraties moeten voorzorgen genomen worden, zodat de medische fysicus niet te veel dosis oploopt.

- De katheter-gebaseerde beta bronnen leveren op gebied van dosimetrie heel wat meer problemen op. De absolute standaard van het NIST die gebaseerd is op metingen met extrapolatiekamers vraagt nog verder onderzoek. Men probeert extrapolatiekamers met kleine elektrode te construeren, zodat de volume-uitmiddelingen effecten voldoende klein worden. Daarbij moet echter opgelet worden dat de signaal-ruis verhouding niet te klein wordt. Zoals beschreven in hoofdstuk 7, werden absolute verschillen van 15 % gedetecteerd bij metingen met TLD's en radiochromatische film aan een in het NIST gekalibreerde bron. Dit probleem blijkt nog steeds onopgelost. De medische fysicus moet bijgevolg voldoende aandacht besteden aan dergelijke bronnen. De onzekerheid op de dosis gegeven op 2 mm diepte is relatief groot. De centrering van deze bronnen lijkt noodzakelijk alhoewel dit effect bij bepaalde systemen wordt verwaarloosd (Novoste ^{90}Sr bronnen). Centreren kan echter voor een zuurstofgebrek zorgen ter hoogte van het behandelde bloedvat, waardoor de doelcellen minder stralingsgevoelig worden. Het Guidant Galileo systeem heeft dit probleem subtiel opgelost door het gebruik van de spiraalvormige katheter, die de bloeddorstroming mogelijk maakt. De gradiënt van de ^{90}Y en ^{90}Sr bronnen, onderzocht in dit werk lijkt ideaal voor

deze toepassing, terwijl de problemen op gebied van radioprotectie veel beperkter zijn dan bij de gamma-emitters. Tijdens de behandeling kan het medisch personeel aanwezig blijven bij de patiënt. De behandeling is trouwens een stuk korter dan bij de ^{192}Ir bronnen. Klinische trials hebben eveneens tot goede resultaten geleid. Gemiddeld kan gesproken worden over een halvering van het aantal restenosis gevallen, wat vergelijkbaar is met de ^{192}Ir systemen. Wel kan verwacht worden dat er zich meer complicaties gaan voordoen door een relatief hoge dosering van de intima (grote dosisgradiënt). De keuze van het beta isotoop lijkt belangrijk. De dosisgradiënt van een ^{32}P bron lijkt te groot, waardoor de intima steeds te veel dosis ontvangt bij een voldoende hoge dosis in de adventitia. ^{90}Y en ^{188}Re lijken hierbij geschiktere kandidaten. Het lijkt er op dat deze bronnen wegens hun grotere veiligheid de overhand zullen halen op de gamma bronnen. Daarbij is een verder onderzoek naar de absolute dosimetrie van deze systemen noodzakelijk, vooral wat de extrapolatiekamer betreft. De werkwijze van Guidant, waarbij de bron in termen van activiteit gekalibreerd wordt lijkt betrouwbaarder. Een putkamer, gekalibreerd aan de hand van vloeibare scintillatie dosimetrie, wordt hierbij gebruikt als relatief meetinstrument. Daarbij moet een conversieconstante bepaald worden die activiteit omzet naar dosistempo op het referentiepunt in water. Deze conversieconstante werd daarbij bepaald met Monte Carlo berekeningen, radiochromatische filmmetingen en plastic scintillator metingen. Beide detectoren werden echter gekalibreerd aan de ^{90}Sr ijkbron, waar een afwijking van 16 % werd gedetecteerd. Het lijkt nochtans eenvoudiger de films aan een elektronen- of fotonenbundel van een lineaire versneller of een ^{60}Co bron te ijken.

- De radioactieve stents vormen min of meer een nachtmerrie voor de medische fysicus. Experimenteel zijn de metingen zeer moeilijk. Een nauwkeurige positionering is vereist. Vooral de methode waarbij de stent door een holte in de film wordt gepositioneerd levert betrouwbare informatie op. Voor metingen aan dergelijke stents wordt steeds gebruik gemaakt van radiochromatische film. De dosimetrie is echter voornamelijk gebaseerd op berekeningen, met in de eerste plaats dosis punt kernel berekeningen. Monte Carlo berekeningen waarbij de stent in detail gemodelleerd wordt, blijken praktisch moeilijk uitvoerbaar door de beperkte resolutie. Bij de standaard DPK berekeningen

wordt geen rekening gehouden met zelfabsorptie in het stentmateriaal. In dit werk werd een methode ingevoerd waarbij dit wel kan. Tevens werd aangetoond dat het schalen van de dieptedosis in de staaldradjes aanleiding geeft tot afwijkingen. Het zelfabsorptie-effect bedraagt 15 % voor een ^{32}P stent, wat dus zeker niet verwaarloosbaar is. Door de aanwezigheid van discrete struts vertoont het lateraal dosisprofiel serieuze inhomogeniteiten.

Een belangrijk besluit volgend uit dit werk is dat Monte Carlo resultaten niet zomaar mogen vertrouwd worden. Het is aan te raden steeds verschillende codes te gebruiken. MCNP dient met de nodige aandacht gebruikt te worden. In de “default mode” leidt MCNP tot ernstige afwijkingen.

SAMENVATTING

Na een PTCA behandeling treedt in ongeveer 40 % van de gevallen restenosis op. Deze her-vernauwing van een coronaire slagader, veroorzaakt door een excessief genezingsproces ten gevolge van een door de ballon of stent aangebrachte kwetsuur, kan tegengegaan worden door behandeling met ioniserende stralen. In dit werk werd de dosimetrie van verschillende systemen voor het toedienen van een stralingsdosis tijdens een PTCA behandeling bestudeerd.

Een eerste mogelijkheid bestaat uit het gebruik van radioactieve stents. De resultaten van klinische trials zijn eerder ontmoedigend, door het veelvuldig optreden van ‘edge restenosis’. In dit werk werden Monte Carlo berekeningen uitgevoerd, waarbij de stent in detail gemodelleerd werd. Op die manier was het mogelijk rekening te houden met zelfabsorptie in het stentmateriaal. Daarnaast werd een Monte Carlo gebaseerde dosis punt kernel (DPK) methode opgesteld waarbij zelfabsorptie eveneens in rekening gebracht wordt. Daarbij werd aangetoond dat de Monte Carlo methode moeilijk bruikbaar is door de beperkingen in de resolutie bij het modelleren van de stent. De DPK methode, gebaseerd op schaling van de dosis in het stentmateriaal, leidt zoals aangetoond tot afwijkingen. Het berekeningsmodel werd geverifieerd aan de hand van radiochromatische filmmetingen.

Kathetergebaseerde gamma-bronnen (^{192}Ir) hebben tot veelbelovende klinische resultaten geleid. Voor deze bronnen werd een kalibratiemethode voorgesteld, gebaseerd op het dosimetrie protocol voor medium-energie x-stralen uitgebreid met enkele correctiefactoren. Deze methode werd ondersteund door radiochromatische film-, TLD- en gelmetingen, en Monte Carlo berekeningen en leidt tot een nauwkeurigheid van 5 %.

De absolute dosimetrie betreffende kathetergebaseerde betabronnen blijkt tot grote afwijkingen te leiden. Via TLD-, radiochromatische film- en plastic scintillator metingen, en Monte Carlo berekeningen werd aangetoond dat de absolute beta-dosimetrie standaard (NIST) tot 15 % verkeerde waarden oplevert. Dit zou vooral aan het primaire standaardinstrument, namelijk de extrapolatiekamer, liggen.

In dit werk werd aangetoond dat Monte Carlo resultaten niet zomaar mogen aangenomen worden. De code EGS4 gaf pas een betrouwbare ionisatiekamer respons na het invoeren van de subroutine voor elektrontransport PRESTAI. De code MCNP leidt tot verkeerde resultaten bij het simuleren van beta-bronnen, wanneer met een te grote resolutie gerekend wordt. Negentig percent van de gepubliceerde MCNP resultaten zijn verkeerd door benaderingen in het elektrontransport algoritme.

SUMMARY

Restenosis occurs in approximately 40 % of patients treated with PTCA. The stent or balloon catheter can injure the intima of the blood vessel wall. This leads to an excessive healing process that causes restenosis. This process can be countered by administrating ionising radiation at the site of injury. In this work the dosimetry of several systems that were used to deliver a certain dose to the vessel wall, were investigated.

A first possibility is the use of radioactive stents. Results from clinical trials are not encouraging due to the edge restenosis effect. In this work, Monte Carlo calculations were performed in which the stent was modelled in detail. This enabled the determination of the self-absorption in the stent material. Because the Monte Carlo method is restricted to small resolutions, an alternative method based on Monte Carlo based DPK calculations was investigated. Simply scaling the depth dose in the steel struts led to deviations. The calculations were validated by radiochromic film measurements.

Catheter-based gamma sources (^{192}Ir) have led to promising results. For these sources, a calibration method based on in-phantom measurements with a farmer type ionisation chamber, was introduced. The conversion from the measured kerma to absolute dose at the reference point is based on the dosimetry protocol for medium-energy x-rays. This method was validated by TLD, radiochromic film, radiosensitive gel measurements and Monte Carlo calculations. The method leads to an overall accuracy of 5 %.

The absolute dosimetry of catheter based beta sources, based on extrapolation chamber measurements (NIST), has led to dose errors of 15 %. This was shown with TLD, radiochromic film and Plastic scintillator measurements and Monte Carlo calculations.

In this work it was shown that Monte Carlo results can not be taken for granted. EGS4 has only led to correct ion chamber response calculations after PRESTAII was introduced. MCNP can lead to large deviations on dose distributions around beta sources, when used in the default mode. Deviations are also obtained when small voxels are used.

RESUME

La restenosis atteint 40 % des patients après un traitement de PTCA. Cette occlusion de l'artère est causée par un processus de guérison excessif de la paroi du vaisseau sanguin, une réaction sur la blessure causée par le stent ou le ballon. Un traitement avec des rayons d'ionisation peut empêcher ce processus. Ce travail étudie les différents systèmes qui administrent une dose spécifique à la paroi du vaisseau sanguin.

Une première possibilité est l'utilisation des stents radioactifs. Les résultats des études cliniques ne sont pas encourageants à cause de l' 'edge restenosis'. Pendant ces études nous avons réalisé des méthodes de Monte Carlo d'un stent modelé en détail. Il est possible ainsi d'investiguer l'absorption dans les fils du stent. D'autre part nous avons étudié une méthode qui est basée sur des calculs 'DPK' avec la possibilité de tenir compte de l'absorption dans le matériel du stent. Ces calculs ont démontré que les méthodes de Monte Carlo produisaient des résultats qui s'écartent à cause de la résolution limitée. On a démontré qu'il ne suffit pas de tenir compte de la densité des fils du stent dans les calculs de DPK. Notre modèle a été vérifié par des mesures utilisant du film radio chromique.

Des sources gamma (^{192}Ir) ont produit des résultats cliniques qui donnent de belles espérances. Pour ces sources nous avons introduit une méthode d'étalonnage basée sur les mesurages dans un fantôme d'eau (ou de polystyrène) . La conversion du mesurage à dose sur le point de référence est basée sur le protocole de dosimétrie de rayons X 'medium-energy' avec quelques corrections. Ce protocole a été validé par des mesurages des TLD's, par le film radio chromique et le gel radio sensible et les méthodes de Monte Carlo.

La dosimétrie absolue des sources bêta a produit des déviations de 15 % par rapport aux mesurages des TLD's, des films radio chromiques et des 'Scintillateurs Plastics' et des méthodes de Monte Carlo. Ces déviations sont causées par la chambre d'extrapolation utilisée par NIST.

Dans ce travail nous avons démontré qu'il est possible d'obtenir de faux résultats avec les programmes de Monte Carlo. EGS4 ne donnait pas de résultats corrects concernant la réaction d'une chambre d'ionisation, avant que PRESTAI ne soit introduit. MCNP n'est pas capable de produire des résultats corrects pour des sources bêta, en mode 'default'. Il faut redoubler d'attention sur les régions minces à cause des approximations dans le code MCNP.