

# Optimizing Proton Therapy Process

**Doctoral Thesis**

**Author(s):**

Widesott, Lamberto

**Publication date:**

2017

**Permanent link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-b-000173941>

**Rights / license:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

DISS. ETH N°: 24413

## **OPTIMIZING PROTON THERAPY PROCESS**

A thesis submitted to attain the degree of  
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

Presented by  
LAMBERTO WIDESOTT

Laurea in Fisica, Università di Trento, Italy  
Diploma di specialistica in Fisica Sanitaria, Università Tor Vergata di Roma, Italy  
Títol de Master en Avaluació i Gestió de Tecnologia Mèdica, Univesitat de Barcelona, Spain

Born on 19.07.1974  
Citizen of Italy

Accepted on the recommendation of

Prof Dr. A.J. Lomax, examiner  
Prof Dr. A. Vaterlaus, co-examiner  
Dr. R. Moeckli, co-examiner

2017

## Abstract

Radiotherapy treatment is a complex process: volumes definition, image guidance, optimization of machine parameters, and reliability of a plan are all fundamental issues even more important in proton therapy. The aim of this thesis is to find some solutions that can improve the clinical workflow in a modern proton therapy center. The chapters of this thesis are focused on some of these topics: 1) automatic segmentation solutions, 2) identification of the best proton beam spot dimension/grid for each tumor, 3) plan robustness evaluation and 4) in-treatment room vs out-of-treatment room patient positioning. Finally, in the appendix, we showed benefits of Monte Carlo dose engine.

Anatomical variations occurring during irradiation, including tumor shrinkage and deformation, can be significant and can result in suboptimal treatment of patients, especially when highly conformal treatment techniques, such as intensity modulated radiation therapy or proton therapy, are used. Repeat imaging and re-planning, even with a single mid-treatment CT scan only, can significantly improve tumor coverage and organ sparing in patients who experienced clinically apparent changes in anatomy. However, in clinical practice adaptive planning is limited to small numbers of patients considering the need for multiple physician-drawn volumes. Even more complex cases, with a lot of critical structures, are usually treated with proton therapy. To optimize clinical time and widespread the practice of adaptive radiotherapy, easing the onerous task of re-contouring is required. In the first chapter of this thesis three commercial software solutions for atlas-based segmentation are validated through a comparison with manual delineation of clinical target and organs at risk volumes in three tumor sites (fifteen patients, five for each group, with cancer of the Head&Neck, pleura, and prostate were enrolled in the study).

With the development of more advanced photon and proton techniques, such as Arc therapy, TomoTherapy and intensity modulated proton therapy, we have new benchmarks for comparing dose distributions achievable with protons with those produced by photons. While photon therapy is now probably very close to its plateau in terms of dose shaping capability, with the best examples TomoTherapy and Cyberknife, the situation in proton therapy is different. Given the continuous technological evolution of proton therapy, it is impossible to have a precise answer on the advantages and disadvantages of this technique. In the evolution of proton therapy, one of the most complex technological steps is the shift from passive scattering technique to active beam scanning and at present only a few centers in the world have this technology. A significant parameter in the design of an active beam scanning facility is the size of the beam. Smaller beams can achieve steeper dose gradients; however, one must also consider the clinical cases, protocols, delivery uncertainties, delivery time, available technology and cost in developing the proton beam dimension of choice at a facility. It is, therefore, important to analyse which parameters can influence the dose distribution within the parameter space available using current and future technology. The aim of the second chapter of this thesis is to assess the quality of dose distributions in real clinical cases for different dimensions of scanned proton pencil beams with the aim of optimizing delivery of proton plans.

Once defined the best spot dimension and grid spacing, one should evaluate the reliability of the dose distribution and dose volume histogram (DVH). In principle the plan has to be as robust as possible, concerning several variables, to avoid as much as possible also the need of re-planning. Several variables can influence the robustness/reliability of a radiotherapy plan, such as accuracy of the dose calculation algorithm, uncertainties in beam monitoring and calibration, anatomical changes (inter and intra fraction), set-up error, misalignments between

imaging and delivery systems, etc. For any given patient, these errors can be either systematic (i.e. with the same module and direction throughout the treatment) or random (i.e. subject to statistical fluctuations in either direction). It is misleading to present a single dose distribution as ‘the’ dose distribution characterizing a patient treatment, and that is why there should be some sort of ‘error bar’ associated with each point in a dose distribution or DVH. In recent years, methods to explicitly evaluate or control the effect of uncertainties in both photon and proton techniques have been proposed from a research perspective. So far, not much has been done to address one clinically relevant issue related to robustness, i.e. how to explicitly include robustness metrics in the phase of plan evaluation and dose reporting. Although ICRU report 78 underlined the importance of estimation and presentation of uncertainty, to date there is no agreement on how to evaluate and visualize the impact of uncertainties on both dose distributions and DVH. The aim of the third chapter of this thesis is to propose an accurate sampling of the uncertainties space and to compare different tools to analyze plan robustness in active scanning proton therapy, pointing out their strengths and weaknesses.

As stated above, radiotherapy is subject to constant technological innovations aimed at improving the quality of dose distributions. At the same time, there is the need of optimizing the delivery time, to make more efficient use of machines. In proton therapy, given the small number of centers and their high cost, the need for efficient use of the beam is even more important and nowadays there are two approaches for patient setup: 1) in-room positioning, where all positioning procedures take place in the treatment room (also called ‘gantry’), 2) remote positioning, where the patient is prepared out of the treatment room and then moved (with a robotic or manual trolley) in the treatment room. In the fourth chapter of this thesis is estimated (with some Monte Carlo simulations of facilities with one, two or three treatment rooms) the potential advantage of remote positioning vs. in-room positioning for a proton therapy facility in terms of patient throughput.

Accuracy of the dose calculation algorithm is obviously linked to the reliability of the radiotherapy plan. Concerning dose calculation, several studies demonstrated the superiority of Monte Carlo (MC) methods in the estimation of the dose compared to the semi-analytical algorithms implemented in commercial treatment planning system (TPS). MC codes may have wide ranging role in proton therapy, one of them being the opportunity to run fully independent dose calculation for the individual patient treatment plan, which is the focus of the appendix of this thesis. Moreover, especially in the context of adaptive therapy, an independent MC code could speed up the quality assurance process and avoid repeating dosimetric measurements in phantom for each adapted plan.

Many aspects involved in the clinical workflow of a proton therapy treatment are affected by the conclusions of this thesis. 1) From a clinical point of view, the automated contouring workflow was shown to be significantly shorter than the manual contouring process from scratch, even though manual correction of the contours is always needed. There is still much work to do to have a really automatic contouring process, but the latest software solutions seem to be more and more reliable and require less corrections. 2) The maximum acceptable proton pencil beam dimension (i.e. sigma) depends on the volume treated, the protocol of delivery, and optimization of the plan. For the clinical cases, protocol and optimization used in our analysis, acceptable sigmas are  $\leq 4$  mm for the Head&Neck tumor,  $\leq 3$  mm for the prostate tumor and  $\leq 6$  mm for the malignant pleural mesothelioma. 3) The introduction in clinical software of robustness evaluation tools, like dose-volume-histogram with percentile bands and probability distribution of dosimetric indexes as D1%, D99% and equivalent uniform dose (EUD), will allow the clinician to have a quick and more realistic estimate of the indices chosen for evaluating the radiotherapy plan. These tools are also necessary to compare the clinical target coverage obtained with different techniques (i.e. photons vs. protons) and/or compare different

planning target volume definitions. 4) The advantage of ‘remote positioning’ (RP) vs. ‘in-gantry positioning’ strongly depends on a) imaging and correction system available and b) the speed of the transporters. For RP to be advantageous, reduced transport times are required. The advantage of RP decreases with increasing number of gantries that are supplied by a single cyclotron. 5) We showed how to simplify the MC modeling of a pencil beam scanning machine for proton therapy treatments without accounting any hardware component and propose a more reliable range shifter modeling than the one implemented in our treatment planning system. The validation process has shown how this code is a valid candidate for a completely independent treatment plan dose calculation algorithm. This makes the code an important future tool for the patient specific QA verification process.

## Sommario

Il trattamento radioterapico è un processo complesso: la definizione dei volumi, il set-up del paziente basato su imaging quotidiano, l'ottimizzazione dei parametri macchina e l'affidabilità di un piano sono tutte questioni fondamentali ed ancora più importanti nella protonterapia. L'obiettivo di questa tesi è quello di trovare alcune soluzioni che possano migliorare il flusso di lavoro clinico in un centro di protonterapia moderno. I capitoli di questa tesi sono focalizzati su alcuni se questi argomenti: 1) soluzioni per segmentazione automatica, 2) identificazione della migliore dimensione/griglia dello spot di protoni per ciascun tumore, 3) valutazione della robustezza del piano e 4) set-up del paziente nella sala di trattamento *vs.* set-up del paziente fuori dalla sala di trattamento. Infine, nell'appendice, abbiamo mostrato i vantaggi del motore di calcolo Monte Carlo.

Le variazioni anatomiche che si verificano durante il trattamento radioterapico, incluso il la variazione di volume e la deformazione del tumore, possono essere significative e possono comportare un trattamento sub-ottimale dei pazienti, soprattutto quando vengono utilizzate tecniche di trattamento altamente conformate, come la radioterapia ad intensità modulata o la protonterapia. Ripetere l'imaging e la ri-pianificazione, anche con una sola scansione CT fatta a metà del trattamento, può migliorare significativamente la copertura del tumore ed il risparmio degli organi a rischio nei pazienti che hanno subito cambiamenti clinicamente evidenti dell'anatomia. Tuttavia, nella pratica clinica la pianificazione adattiva è limitata a pochi pazienti considerando la necessità da parte dei medici di contornare ogni volta i volumi di interesse. Casi clinici ancora più complessi, con molte strutture che devono essere contornate, sono di solito trattati con la protonterapia. Per ottimizzare il tempo clinico e diffondere la pratica della radioterapia adattiva, è necessario facilitare l'oneroso compito di ri-contornamento. Nel primo capitolo di questa tesi sono state valutate tre soluzioni commerciali di software per la segmentazione automatica, a base di atlanti, confrontando i risultati rispetto a quelli ottenuti con la delineazione manuale (sia dei target che degli organi a rischio) in tre siti tumorali (quindici pazienti, cinque per ciascun gruppo, con cancro testa&collo, alla pleura e alla prostata).

Con lo sviluppo di tecniche più avanzate di fotoni e protoni, come la terapia ad arco, la TomoTherapy e la protonterapia ad intensità modulata, abbiamo nuovi benchmark per confrontare le distribuzioni di dose realizzabili con i protoni rispetto quelle prodotte dai fotoni. Mentre la radioterapia basata su fotoni è probabilmente molto vicina al suo plateau in termini di capacità di conformazione della dose, con i migliori esempi di TomoTherapy e Cyberknife, la situazione nella protonterapia è diversa. Data la continua evoluzione tecnologica della protonterapia, è impossibile avere una risposta precisa sui vantaggi e gli svantaggi di questa tecnica. Nell'evoluzione della terapia protonica, uno dei passaggi tecnologici più complessi è il passaggio dalla tecnica di passive scattering alla scansione attiva del fascio (i.e. active scanning) e attualmente solo alcuni centri del mondo hanno questa tecnologia. Un parametro significativo nella progettazione di un impianto di active scanning è la dimensione minima del fascio di protoni. Fasci di protoni più piccoli possono ottenere più alti gradienti di dose; tuttavia, si deve anche considerare i casi clinici, i protocolli, le incertezze, i tempi di erogazione, la tecnologia disponibile ed i costi, per la scelta della dimensione del fascio di protoni in un nuovo centro di protonterapia. È quindi importante analizzare quali parametri possono influenzare la distribuzione della dose all'interno dello spazio di parametri disponibile utilizzando la tecnologia attuale e futura. Lo scopo del secondo capitolo di questa tesi è quello di valutare la qualità delle distribuzioni di dose in casi clinici reali per diverse dimensioni del fascio di protoni allo scopo di ottimizzare l'erogazione dei piani di protoni.

Una volta definita la migliore dimensione dello spot di protoni e la spaziatura della griglia di erogazione ottimale, si dovrebbe valutare l'affidabilità della distribuzione della dose e dell'istogramma dose-volume (DVH). In linea di principio, il piano deve essere il più robusto possibile, rispetto ad alcune variabili, per evitare anche il più possibile la necessità di ripianificare. Diverse variabili possono influenzare la robustezza/affidabilità di un piano di radioterapia, come la precisione dell'algoritmo di calcolo della dose, le incertezze nel monitoraggio e la calibrazione del fascio, i cambiamenti anatomici (intra frazione ed inter frazione), errori di set-up, disallineamenti tra sistemi di imaging e di erogazione, ecc. Per un dato paziente, questi errori possono essere sistematici (cioè con lo stesso modulo e la direzione durante tutto il trattamento) o random (cioè soggetti a fluttuazioni statistiche in ogni direzione). È fuorviante presentare una distribuzione di dose singola come 'la' distribuzione della dose che caratterizza un trattamento del paziente e per questo ci dovrebbe essere una sorta di 'barra di errore' associata ad ogni punto in una distribuzione di dose o DVH. Negli ultimi anni sono stati proposti da alcuni ricercatori metodi per valutare esplicitamente o controllare l'effetto delle incertezze sia nelle tecniche di fotoni che di protoni. Finora però non è stato fatto molto per affrontare il problema su come sia meglio introdurre in clinica i concetti della robustezza, vale a dire come includere esplicitamente metriche di robustezza nella fase di valutazione del piano e di reporting delle dose. Anche se il report ICRU 78 ha sottolineato l'importanza della stima e della presentazione dell'incertezza, finora non esiste un accordo su come valutare e visualizzare l'impatto delle incertezze nelle distribuzioni di dose e nei DVH. Lo scopo del terzo capitolo di questa tesi è quello di proporre un accurato campionamento dello spazio delle incertezze e di confrontare strumenti diversi per analizzare la robustezza dei piani ottenuti con scanning attivo del fascio di protoni, evidenziando i loro punti di forza e debolezze.

Come detto sopra, la radioterapia è soggetta a costanti innovazioni tecnologiche volte a migliorare la qualità delle distribuzioni di dose. Allo stesso tempo, c'è la necessità di ottimizzare i tempi di erogazione, per rendere più efficiente l'uso delle macchine. Nella terapia protonica, dato il piccolo numero di centri e il loro elevato costo, la necessità di un uso efficiente del fascio è ancora più importante e oggi esistono due approcci per il set-up del paziente: 1) posizionamento nella camera di trattamento, dove vengono eseguite tutte le procedure di posizionamento nella sala di trattamento (chiamata anche "gantry"), 2) posizionamento remoto, dove il paziente viene preparato fuori dalla sala di trattamento e poi spostato (con un carrello robotico o manuale) nel gantry. Nel quarto capitolo di questa tesi è stato stimato (con alcune simulazioni Monte Carlo di strutture cliniche con una, due o tre sale di trattamento) il potenziale vantaggio del posizionamento remoto rispetto al posizionamento classico nella sala di trattamento per centro di protonterapia in termini di flusso di pazienti.

La precisione dell'algoritmo di calcolo della dose è ovviamente legata all'affidabilità del piano di radio/proton terapia. Per quanto riguarda il calcolo della dose, diversi studi hanno dimostrato la superiorità dei metodi di Monte Carlo (MC) nella stima della dose rispetto agli algoritmi semi-utilizzati nei sistemi di trattamento commerciale (TPS). I codici MC possono avere un ampio ruolo nella protonterapia, uno dei quali è l'opportunità di eseguire un calcolo della dose completamente indipendente per il piano di trattamento individuale del paziente, e questo sarà il focus dell'appendice di questa tesi. Inoltre, specialmente nel contesto della terapia adattativa, un codice MC indipendente potrebbe accelerare il processo di garanzia della qualità e evitare di ripetere la dosimetria in fantoccio per ogni piano adattato.

Molti aspetti coinvolti nel flusso di lavoro clinico di un trattamento di protoni sono influenzati dalle conclusioni di questa tesi. 1) Dal punto di vista clinico, il flusso di lavoro con contornamento automatico è risultato essere significativamente più rapido del processo di contornamento manuale da zero, anche se è sempre necessaria una correzione manuale dei contorni. C'è ancora molto da fare per avere un processo di segmentazione veramente

automatico, ma le soluzioni software più recenti sembrano essere sempre più affidabili e richiedono meno correzioni. 2) la dimensione (i.e. sigma) massima accettabile del fascio di protoni dipende dal volume trattato, dal protocollo di erogazione e dall'ottimizzazione del piano. Per i casi clinici, protocollo e ottimizzazione utilizzati nella nostra analisi, le sigma accettabili sono  $\leq 4$  mm per il tumore testa&collo,  $\leq 3$  mm per il tumore della prostata e  $\leq 6$  mm per il mesotelioma pleurico maligno. 3) L'introduzione nel software clinico di strumenti di valutazione della robustezza, come l'istogramma volume-dose con bande percentili e la distribuzione di probabilità di indici dosimetrici come D1%, D99% e dose uniforme equivalente (EUD), consentirà al medico di avere una stima più realistica degli indici scelti per valutare il piano radioterapico. Questi strumenti sono inoltre necessari per confrontare la copertura dei target ottenuta con tecniche diverse (cioè fotoni rispetto ai protoni) e/o confrontare diverse definizioni del volume target di pianificazione. 4) Il vantaggio di "posizionamento remoto" (RP) rispetto al "posizionamento in-gantry" dipende fortemente dal sistema di imaging e correzione disponibile e b) dalla velocità dei trasportatori. Per essere vantaggioso il RP, sono necessari tempi di trasporto ridotti. Il vantaggio di RP diminuisce con l'aumento del numero di gantry serviti da un singolo ciclotrone. 5) Abbiamo mostrato come semplificare la modellizzazione Monte Carlo di una macchina active scanning di protoni senza tenere conto di qualsiasi componente hardware e proporre una più affidabile modellazione del range shifter rispetto a quella implementata nel nostro sistema di pianificazione commerciale. Il processo di validazione ha mostrato come questo codice sia un candidato valido per un algoritmo completamente indipendente di calcolo della dose di piano di trattamento. Questo rende il codice un importante strumento futuro per il processo di verifica del QA paziente.