Cancer/Radiothérapie xxx (2014) xxx-xxx



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect** 

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France



EM consulte www.em-consulte.com

Article original

### Évaluation d'une dosimétrie in vivo de transit utilisant l'imageur portal et comparaison avec les mesures par diodes

*Evaluation of transit in vivo dosimetry using portal imaging and comparison with measurements using diodes* 

P. Royer<sup>a,\*,c,d,e</sup>, V. Marchesi<sup>a</sup>, V. Rousseau<sup>b</sup>, I. Buchheit<sup>a</sup>, D. Wolf<sup>c,d,e</sup>, D. Peiffert<sup>a,c,d,e</sup>, A. Noël<sup>a,c,d,e</sup>

<sup>a</sup> Département de radiothérapie, institut de cancérologie de Lorraine Alexis-Vautrin, 6, avenue de Bourgogne, 54500 Nancy, France

<sup>b</sup> Dosisoft SA, 45, avenue Carnot, 94230 Cachan, France

<sup>c</sup> UMR 7039, centre de recherche en automatique de Nancy (Cran), BP 70239, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

<sup>d</sup> UMR 7039, université de Lorraine, BP 70239, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

e UMR 7039, CNRS, BP 70239, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article : Reçu le 1<sup>er</sup> septembre 2013 Reçu sous la forme révisée le 2 mars 2014 Accepté le 5 mars 2014

Mots clés : Dosimétrie in vivo Dosimétrie portale Dosimétrie de transit Diodes à semi-conducteur Imageur portal

Keywords: In vivo dosimetry Portal dosimetry Transit dosimetry Semiconductor diodes EPID

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : p.royer@nancy.unicancer.fr (P. Royer).

#### http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2014.03.006

1278-3218/© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

mesures par diodes. Cancer Radiother (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2014.03.006

Pour citer cet article : Royer P, et al. Évaluation d'une dosimétrie in vivo de transit utilisant l'imageur portal et comparaison avec les

#### RÉSUMÉ

*Objectifs de l'étude.* – La dosimétrie in vivo de transit utilisant l'imageur portal est une approche prometteuse pour l'assurance qualité en radiothérapie. Une évaluation comparative a été menée entre une solution commerciale, EPIgray<sup>®</sup> et un contrôle de dosimétrie in vivo de référence utilisant des diodes à semi-conducteurs.

Matériel et méthodes. - Les performances des deux méthodes de dosimétrie in vivo ont été évaluées. Le critère principal était l'écart de dose au point de prescription par rapport aux mesures de la chambre d'ionisation sur fantôme ou par rapport à la dose prévisionnelle calculée par le système de planification de traitement avec les patients. Le seuil de tolérance de l'écart de dose était défini à  $\pm 5$ %. Au total, 107 patients traités par irradiation conformationnelle tridimensionnelle avec ou sans modulation d'intensité pour des tumeurs de l'encéphale, du thorax, de la tête et du cou ont été inclus prospectivement. Résultats. – La précision dosimétrique d'EPIgray<sup>®</sup> sur fantôme était comparable à celle des mesures par diodes en termes de répétabilité (0,11 %) et de reproductibilité (0,29–0,51 %), avec un écart de dose moyen de 0,17% (écart-type : 1,11). Les taux de séances hors tolérances pour l'encéphale (irradiation conformationnelle tridimensionnelle avec ou sans modulation d'intensité), le thorax (irradiation conformationnelle tridimensionnelle) et la tête et le cou (irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité) étaient respectivement de 0%; 9,6% et 5,3% avec un écart de dose moyen entre 0,49% et 1,53%. La moyenne de l'écart de dose sur trois séances consécutives avec EPIgray<sup>®</sup> permettait de valider 99,1 % des traitements. Conclusion. – Les performances d'EPIgray® en dosimétrie in vivo sont compatibles avec les recommandations de l'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) et équivalentes à celles des diodes à semi-conducteur pour l'irradiation conformationnelle tridimensionnelle. Elle permet un contrôle satisfaisant des irradiations conformationnelles avec modulation d'intensité, techniquement difficiles à réaliser avec les diodes.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

#### ABSTRACT

*Purpose.* – In vivo dosimetry transit using portal imaging is a promising approach for quality assurance in radiotherapy. A comparative evaluation was conducted between a commercial solution, EPIgray<sup>®</sup> and an in vivo dosimetry control reference using semiconductors diodes.

*Material and methods.* – The performance of the two in vivo dosimetry methods was assessed. The primary endpoint was the dose deviation between the reconstructed dose at the prescription point and the measured dose using the ionization chamber in phantoms or the calculated predictive dose by the

P. Royer et al. / Cancer/Radiothérapie xxx (2014) xxx-xxx

treatment planning system with patients. The deviation threshold was set to  $\pm$ 5%. In total, 107 patients were prospectively included and treated with 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) or intensity-modulated radiotherapy (IMRT) techniques for tumours of the brain, chest and head and neck.

*Results.* – The dosimetric accuracy of EPIgray<sup>®</sup> in phantom were comparable to diodes in terms of repeatability (0.11%), reproducibility (0.29–0.51%) with a mean dose deviation of 0.17% (SD: 1.11). The rates of radiotherapy sessions out of the tolerance for the brain (3D-CRT and IMRT), thorax (3D-CRT) and the head and neck (IMRT) were respectively 0%, 9.6% and 5.3% with a mean dose deviation ranging between 0.49% and 1.53%. The mean of dose deviation between three consecutive sessions with EPIgray<sup>®</sup> validates 99.1% of treatments.

*Conclusion.* – The performance of EPIgray<sup>®</sup> in in vivo dosimetry is consistent with the recommendations of the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) and equivalent to semiconductor diodes for 3D-CRT. It also allows adequate control for IMRT, which is technically difficult to perform with the diodes.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

#### 2

#### 1. Introduction

L'activité de soins en radiothérapie a bénéficié d'évolutions techniques majeures au cours de ces deux dernières décennies avec un développement technologique d'une complexité croissante. Ces avancées ont permis de mieux traiter les patients en optimisant la distribution de dose. Cependant, chaque niveau supplémentaire de sophistication a introduit autant de risques d'erreurs humaines, techniques ou organisationnelles, qui peuvent aboutir à un écart de dose reçue par le patient.

Le contrôle qualité des traitements et la sécurité des patients sont au centre des préoccupations des services de radiothérapie [1]. Il a pour objectif de s'assurer que la bonne dose soit délivrée au bon endroit avec une limite de tolérance définie à 5 % d'écart de la dose prescrite [2,3]. Ces contrôles doivent évoluer en parallèle de la complexité des traitements. Parmi ces nouvelles exigences définies par l'Institut national du cancer (INCa), on relève l'obligation depuis mai 2011 de mettre en œuvre la dosimétrie in vivo en mesurant la dose physique effectivement reçue par le patient pour chaque faisceau techniquement mesurable lors de la première ou de la deuxième séance d'irradiation ainsi qu'à chacune des modifications du traitement [4].

La dosimétrie in vivo est une mesure indépendante capable de détecter, en fin de chaîne de traitement, s'il y a eu une erreur au cours du processus de planification ou de délivrance du traitement de la radiothérapie. C'est le dernier rempart pour détecter une erreur de dose administrée in fine au patient. Cette mesure de dosimétrie in vivo doit être simple, rapide, reproductible, fiable et sans danger pour le patient.

La méthode de dosimétrie in vivo la plus largement répandue de nos jours pour les traitements conventionnels utilise des diodes à semi-conducteur placées à la surface du patient. La dose d'entrée et parfois de sortie de chaque faisceau est mesurée et comparée à la dose théorique calculée par le système de planification du traitement. Cette méthode considérée comme référence fait l'objet de nombreuses recommandations de la part des sociétés savantes [3,5,6].

Une méthode de calcul de la dose au point de prescription à l'aide de la mesure de la dose d'entrée et de sortie du faisceau avec des diodes à semi-conducteur et des paramètres d'irradiation a été développée et validée à l'institut de cancérologie de Lorraine Alexis-Vautrin. Cette méthode a permis sur une période de cinq ans de détecter 79 erreurs (écart de dose de 5% ou plus) sur 7519 patients traités dont la moitié aurait entraîné une variation de la dose délivrée supérieure à 10% [7].

Cette méthode, bien que robuste, validée et utilisée en routine, présente un certain nombre de limites. Elle est consommatrice en

temps de mise en place, le positionnement des diodes à la peau du patient peut être difficile pour certaines localisations. La présence de ces diodes sur le patient entraîne pour la séance une atténuation du faisceau d'irradiation avec un « sous-dosage » de l'ordre de 5 % sur l'axe [8].

Le calcul de la dose délivrée ne prend pas en compte les hétérogénéités. De plus, c'est une mesure ponctuelle qui ne permet de contrôler la dose qu'en un seul point, elle est donc non adaptée pour contrôler des faisceaux complexes comme ceux de la radiothérapie conformationelle avec modulation d'intensité (RCMI), car la dose n'est pas constante en tout point du volume irradié. Ces limitations ont rendu nécessaire le développement de nouvelles techniques de dosimétrie in vivo [9].

L'imageur portal ou electronic portal imaging device (EPID), a été initialement intégré aux accélérateurs pour contrôler la forme du faisceau et la reproductibilité du positionnement du patient au fil des séances [10]. Plusieurs études ont montré qu'il était possible d'utiliser l'imageur portal pour une application en dosimétrie de transmission et d'établir une relation mathématique entre le signal mesuré par l'imageur portal et la dose reçue par le patient au cours d'une séance de radiothérapie [11–13]. À partir de ce constat, plusieurs équipes ont tenté de développer un formalisme mathématique permettant d'estimer la dose délivrée au patient à partir de cette mesure indirecte [11,14–16]. Deux approches différentes ont été développées, l'approche dite «forward», qui consiste à calculer l'image dosimétrique portale prédictive, qui est ensuite comparée à l'image acquise. L'approche dite « backward » consiste à calculer une dose absolue dans le volume traité à partir des données de l'image dosimétrique portale, des paramètres d'irradiation et des données de la scanographie dosimétrique par rétroprojection. De tels outils, prometteurs en termes d'intégration et de facilité d'utilisation, nécessitent d'être évalués pour définir leurs intérêts et leurs limites dans le cadre d'une utilisation clinique.

L'institut Curie a développé un formalisme de dosimétrie portale de type rétroprojection à partir de mesures empiriques [11,14–17]. Ce formalisme a été intégré dans une solution logicielle EPIgray<sup>®</sup> (Dosisoft). Le but de cette étude était d'abord de vérifier la validité de ce formalisme lorsqu'il est transposé à un autre centre de radiothérapie : l'institut de cancérologie de Lorraine Alexis-Vautrin. D'autre part, une étude comparative entre la méthode de dosimétrie in vivo standard selon Noël et al. utilisant les diodes à semi-conducteur et la méthode de la dosimétrie portale a été réalisée. Cette étude a été menée dans un premier temps sur des modèles expérimentaux, puis sur les données recueillies à partir des patients traités.

#### P. Royer et al. / Cancer/Radiothérapie xxx (2014) xxx-xxx

### 2. Matériel et méthodes

#### 2.1. Mesures et de calculs de doses

Toutes les mesures ont été réalisées sur des accélérateurs linéaires Clinac iX et 23EX (Varian Medical Systems) pour des faisceaux de photons de 6 et 10 MV. Les systèmes de planification des traitements utilisés pour le calcul des doses prévisionnelles étaient ISOgray<sup>®</sup> v4.2 (Dosisoft SA) avec l'algorithme Clarkson pour les radiothérapies conformationnelles tridimensionnelles et Eclipse<sup>®</sup> v10.0 (Varian Medical System) avec les algorithmes Pencil Beam ou Anisotropic Analytical Algorithm pour les traitements avec modulation d'intensité (RCMI). Nos mesures de dose de référence ont été réalisées avec une chambre d'ionisation étalonnée ayant un volume de 0,125 cm<sup>3</sup> (modèles SemiFlex 31002/31010, PTW Freiburg) dans un fantôme équivalent eau (modèle RW3, PTW).

Les mesures de dosimétrie in vivo utilisant des diodes à semiconducteur ont été réalisées selon la procédure validée et utilisée en routine clinique à l'institut de cancérologie de Lorraine avec des diodes EDP-20 (IBA) couplées à un électromètre Scanditronix DPD3 (IBA). Cette méthode reconstruit la dose au point de prescription à partir des mesures de doses d'entrée et de sortie du faisceau. Elle prend en compte l'épaisseur du patient, la distance source-surface, la taille et l'énergie du faisceau [7].

Les images dosimétriques portales ont été faites avec des systèmes d'imagerie portale de type aS500-2 (Varian Medical Systems) calibrés en dose selon un mode d'acquisition spécifique. La stabilité de la réponse en signal de l'imageur portal en fonction des unités moniteur est contrôlée périodiquement avec une tolérance de  $\pm 2$ %. Les mesures de dosimétrie in vivo ont été obtenues après analyse de ces images par le programme EPIgray<sup>®</sup> v2.0 (Dosisoft SA) selon le principe précédemment décrit [11,14]. Les mesures nécessaires à la constitution de la bibliothèque de faisceaux d'EPIgray® ont été faites selon les instructions de la société éditrice du logiciel et réalisées indépendamment pour chaque imageur portal. Les doses prévisionnelles calculées par le système de planification des traitements seront notées Dspt, les doses mesurées par la chambre d'ionisation ont été notées Dci et les doses reconstruites par les deux méthodes de dosimétrie in vivo utilisées ont été notées Ddio pour les diodes à semi-conducteur et Depi pour EPIgray<sup>®</sup>.

#### 2.2. Protocole de mesure sur fantôme

Dans un premier temps les méthodes de mesures de dose ont été validées sur fantôme, leur répétabilité et leur reproductibilité ont été évaluées. Pour cela les mesures ont été réalisées dans un fantôme cubique composé de plaques homogènes de densité équivalentes à l'eau (modèle RW3 PTW). Les conditions de référence étaient définies par un point de mesure à l'isocentre, pour un champ ouvert de 10 cm × 10 cm, d'une distance source-axe de 100 cm, bras à 0° (faisceau vertical), une épaisseur de fantôme de 20 cm et pour une dose prévisionnelle au point de mesure de 100 cGy et un débit de dose nominal égal à 300 unités moniteur/min. La précision des mesures de doses au point de référence a été étudiée en faisant varier les différents paramètres d'irradiation suivants : taille de champs de  $4 \times 4$  à  $25 \times 25$  cm<sup>2</sup>, épaisseur de fantôme de 5 à 40 cm, dose de 20 à 400 cGy, profondeur de calcul de 3 à 17 cm, champs asymétriques [X1; X2/Y1; Y2] (cm): [2,5; 2,5/4; 8], [5; 3/10; 5], [2;8/7;3], faisceaux complexes : simulation d'un plan de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle par quatre faisceaux de poumon et de rectum, conformation à l'aide d'un collimateur de 120 lames (MLC Milenium 120, Varian Medical, System), ajout d'un filtre en coin dynamique de 60°.

L'influence de la variation de chaque paramètre sur les mesures de dose a été étudiée indépendamment dans les conditions de références définies ci-dessous pour les mesures avec les diodes (Ddio), EPIgray<sup>®</sup> (Depi) et la chambre d'ionisation (Dci) pour des énergies photons 6 et 10 MV. Les séries de mesures ont été réalisées séparément afin d'éviter que la présence des diodes ou de la chambre d'ionisation ne perturbe autres les mesures. Chaque mesure a été répétée trois fois au cours de séances indépendantes pour chaque méthode de mesure de dose et pour chaque condition d'irradiation.

### 2.3. Protocole de mesure de dosimétrie in vivo en situation clinique

Les patients traités dans le service de radiothérapie de l'institut de cancérologie de Lorraine ont été systématiquement inclus prospectivement pour toutes les localisations pulmonaires, de la tête et cou et de l'encéphale sur une période de sept mois. Ont été exclus les patients pour lesquels une erreur technique est survenue pour au moins une des mesures : interruption du faisceau en cours de traitement, mauvais positionnement de l'imageur portal, séance réalisée sur un accélérateur équipé d'un imageur portal différent de celui prévu par l'étude ou présence d'accessoires mobiles dans l'axe du faisceau : barres de renforts de la table, matériel de contention non radiotransparent. La dose prévisionnelle calculée par le système de planification des traitements (Dspt) est considérée comme la dose de référence. Les deux méthodes de dosimétrie in vivo ont été comparées entre elles : la dosimétrie in vivo avec la méthode des diodes à semi-conducteur proposée par Noël et al. [7] réalisée systématiquement en routine lors de la première séance de traitement et la dosimétrie portale EPIgray<sup>®</sup> réalisée lors des trois séances consécutives suivantes. L'enregistrement des images dosimétriques se fait de manière passive et n'implique pour le patient aucun temps de mise en place supplémentaire ni de modification de la dose délivrée.

#### 2.4. Analyse statistique

La reproductibilité et la répétabilité de chaque modalité de mesure ont été analysées par leur coefficient de variation. Les mesures ont été faites dans les conditions de référence décrites ci-dessous sur une série de 15 mesures consécutives pour la répétabilité et dix mesures indépendantes réparties sur une période de 3 mois pour la reproductibilité. Les précisions des mesures de dosimétrie in vivo Ddio et Depi ont été évaluées par l'écart de dose moyen et son écart-type en prenant comme dose de référence Dspt et Dci. La formule de l'écart de l'écart de dose utilisée est :

$$\text{Écart de dose}(\%) = \frac{(\text{dose mesurée} - \text{dose de référence})}{\text{dose de référence}} \times 100$$

Pour les mesures réalisées sur fantôme, le seuil de précision des mesures était fixé à  $\pm 2\%$  de la dose de référence Dci, ce qui correspond au seuil de tolérance de la variation du débit de référence (unités moniteur/cGy) de l'accélérateur au cours du temps. Pour les mesures réalisées sur patients la définition du seuil de tolérance d'écart de dose maximum était fixée à  $\pm 5\%$  par rapport à la dose de référence Dspt (recommandations de l' European Society for Radiotherapy and Oncology [ESTRO]) [2,3].

#### 3. Résultats

#### 3.1. Mesures sur fantôme

Dans un premier temps les performances dosimétriques du système EPIgray<sup>®</sup> ont été évaluées par comparaison aux mesures de la chambre d'ionisation et à notre méthode par diodes à semi-conducteur. La répétabilité des trois types de mesures était excellente pour les deux énergies de photons étudiées, 6 et 10 MV, avec un coefficient de variation à 0,11% conforme aux

#### P. Royer et al. / Cancer/Radiothérapie xxx (2014) xxx-xxx

#### Tableau 1

Performances dosimétriques des différentes méthodes de mesure.

Dosimetric performance of measurement methods.

	Énergie (MV)	Répétabilité (%)	Reproductibilité (%)	Écart maximal à la moyenne (%)
Chambre d'ionisation	6	0,04	0,4	[-0,6;+0,6]
	10	0,07	0,37	[-0,5;+0,3]
EPIgray®	6	0,11	0,29	[-0,5;+0,3]
	10	0,11	0,51	[-0,8;+0,4]
Diodes	6	0,05	0,65	[-0,8;+0,7]
	10	0,07	0,58	[-0,8;+0,8]
Recommandations ESTRO pour le matériel de dosimétrie in vivo		< 0,5	< 1,0	

ESTRO : European Society for Radiotherapy and Oncology.

recommandations de l'ESTRO (moins de 0,5%) (Tableau 1) et un écart maximum à la moyenne de 0,2% pour EPIgray<sup>®</sup>. La reproductibilité pour une dose planifiée de 100 cGy avec dix mesures indépendantes réparties sur une période de trois mois était tout aussi satisfaisante avec un coefficient de variation inférieur aux recommandations de l'ESTRO (moins de 1%) (Tableau 1). La précision des deux méthodes de dosimétrie in vivo a été évaluée sur fantôme à partir de 56 faisceaux ayant des paramètres d'irradiation distincts. Les résultats sont représentés de manière synthétique sur la figure correspondante (Fig. 1). La majorité des contrôles avait une précision inférieure au seuil des  $\pm 2\%$  par rapport à la dose mesurée par la chambre d'ionisation quels que soient les paramètres des champs d'irradiation. Pour EPIgray<sup>®</sup>, seuls deux faisceaux dépassaient le seuil de 2 % d'écart : le faisceau de 10 MV avec une dose de 20 cGy (-3,02%) et avec un fantôme de 5 cm d'épaisseur (-3,05%).

Pour les mesures avec diodes, six faisceaux sur les 56 testés dépassent les 2% d'écart maximum: ouverture collimateur de  $20 \times 20$  cm et 6 MV (-2.75 %); profondeur du point de mesure de 3 cm et 6 MV(-2,40%); profondeur du point de mesure de 17 cm et 6 MV (+2,98 %) et 10 MV (+3,03 %) et fantôme d'épaisseur de 40 cm, 6 MV (+4,36%) et 10 MV (+2,98%).

La moyenne des écarts de dose mesurés pour l'ensemble de ces conditions d'irradiation était de +0,17 % pour EPIgray<sup>®</sup> (ET : 1,11 %) et de +0,12% (ET: 1,70%) pour celle avec les diodes (Tableau 2). La répétabilité des mesures représentée par l'écart-type moyen entre les trois mesures indépendantes pour chaque faisceau est de 0,29% pour EPIgray<sup>®</sup> et 0,34 % pour le contrôle diode.

L'écart entre la dose calculée par le système de planification des traitements (Dspt) et la dose mesurée par la chambre d'ionisation dans le fantôme (Dci) était en moyenne de -0,42 % (ET : 0,47 %). Cet écart rend compte de l'incertitude entre la dose prévisionnelle et la dose effectivement délivrée en fonction de l'algorithme du système

de planification des traitements utilisé et la variation du débit de dose de l'accélérateur.

#### 3.2. Résultats des mesures réalisées sur patients en condition de traitement

L'analyse porte sur 107 patients : 37 traités pour une tumeur de l'encéphale dont 25 par irradiation conformationnelle tridimensionnelle et 12 en irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité, 45 pour une tumeur intrathoracique irradiation conformationnelle tridimensionnelle et 25 pour une tumeur de la tête et du cou par irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité. Les données de huit patients ont été exclues de cette étude pour les raisons suivantes : un plan de traitement car les diodes étaient présentes dans le faisceau d'irradiation en même temps que le contrôle par imageur portal (encéphale traité par irradiation conformationnelle tridimensionnelle); six plans de traitement pour du matériel non radiotransparent dans l'axe en sortie du faisceau dont cinq pour des barres de renfort et un pour du matériel de contention (thorax traité par irradiation conformationnelle tridimensionnelle); un plan de traitement qui a dû être modifié en raison de de la confection d'un nouveau masque (tête et cou par irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité).

#### 3.3. Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle de l'encéphale (25 patients)

Aucun contrôle de dosimétrie in vivo n'était au-delà du seuil de tolérances de 5%. L'écart de dose moyen était respectivement de 0,49% (écart-type de 1,69%) pour EPIgray<sup>®</sup> sur 75 séances et -0,13% (écart-type de 1,33%) pour le contrôle par diodes sur 23 séances (Fig. 2). La reproductibilité d'EPIgray<sup>®</sup> représentée par



56 paramètres d'irradiations étudiés sur un fantôme cubique

Fig. 1. Présentation globale de l'ensemble des mesures réalisées sur fantôme cubique. Chaque point correspond à l'écart moyen mesurée par EPIgray® (triangles) et le contrôle diode (ronds) par rapport à la dose mesurée par la chambre d'ionisation (Dci). L'axe des abscisses représente chacune des 56 configurations d'irradiation étudiées. Global overview of all measurements on cubic phantom. Each point corresponds to the mean difference measured by EPIgray® (triangles) and the diodes (circles) compared to the dose measured by the ionization chamber (Dci). The x-axis represents each of the 56 beam configurations studied.

#### P. Royer et al. / Cancer/Radiothérapie xxx (2014) xxx-xxx

#### Tableau 2

Moyenne des écarts de doses mesurées à l'isocentre sur fantôme par EPIgray<sup>®</sup> (Depi) ou les diodes à semi-conducteur (Ddio) par rapport aux mesures de la chambre d'ionisation (Dci).

Mean dose deviations measured at the isocenter on phantom by EPIgray® (Depi) and semiconductor diodes (Ddio) compared to the ionization chamber measurements (Dci).

Énergie	Depi/Dci	Depi/Dci		Ddio/Dci	
	Écart moyen (%)	Écart-type (%)	Écart moyen (%)	Écart-type (%)	
6 MV	0,82	0,83	-0,96	1,6	
10 MV	-0,47	0,98	1,21	0,93	
Total	0,17	1,11	0,12	1,7	

l'écart-type moyen des trois mesures consécutives par patient était de 0,40 %. Les données du contrôle in vivo avec diodes n'étaient pas disponibles pour deux patients.

### 3.4. Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle du thorax (45 patients)

En premier lieu, on constatait qu'un nombre relativement important de mesures étaient hors des tolérances, 9,63 % pour EPIgray<sup>®</sup> sur 135 séances et 13,51 % avec les diodes sur 37 séances. Cependant, si l'on faisait la moyenne des trois contrôles par patient, un seul était alors en dehors des tolérances pour EPIgray<sup>®</sup> (+6,2 % d'écart). Pour seulement deux patients, le contrôle était hors tolérance sur plus d'une des trois mesures avec EPIgray<sup>®</sup>. Il n'y avait aucun contrôle hors tolérance à la fois pour EPIgray<sup>®</sup> et les diodes.

L'écart de dose moyen était respectivement de 1,14% (ET: 3,05%) pour EPIgray<sup>®</sup> et 2,03% (ET: 2,65%) pour les diodes (Fig. 3). L'écart-type moyen entre les trois mesures consécutives d'EPIgray<sup>®</sup> était de 1,34%. Les données des mesures par diodes n'étaient pas disponibles pour huit patients.

#### 3.5. RCMI de l'encéphale (12 patients)

Pour le contrôle des RCMI de l'encéphale, toutes les 36 séances contrôlées avec EPIgray<sup>®</sup> étaient dans les tolérances, l'écart de dose



	EPIgray	Diodes
Écart moyen (%)	0,49	–0,13
Écart-type (%)	1,69	1,33
Séances hors tol. (%)	0	0

**Fig. 2.** Écart de doses mesurées à l'isocentre par EPIgray<sup>®</sup> (Depi) et par les diodes (Ddio) par rapport à la dose prévisionnelle du système de planification des traitements (Dspt) pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle de l'encéphale.

Dose deviation measured at the isocenter by EPIgray<sup>®</sup> (Depi) and diodes (Ddio) compared to the predicted dose by the treatment planning system (Dspt) for 3D-conformal radiotherapy of the brain. moyen de 1,21% (écart-type de 2,59%) (Fig. 4). L'écart-type moyen entre les trois mesures consécutives d'EPIgray<sup>®</sup> est de 0,49%.

#### 3.6. RCMI de la tête et du cou (25 patients)

Pour le contrôle des RCMI de la tête et du cou avec EPIgray<sup>®</sup>, 5,33 % des 36 séances contrôlées étaient hors tolérances. Celles-ci ne concernaient au maximum qu'une seule mesure sur la série de trois contrôles par patients. La moyenne de l'écart de dose de ces trois contrôles par patients entrait toujours dans les tolérances des 5%. L'écart de dose moyen était de 1,53% (écart-type de 2,46%) (Fig. 5) et l'écart-type moyen entre les trois mesures consécutives d'EPIgray<sup>®</sup> par patients de 1,22%.

#### 4. Discussion

### 4.1. Qualités de l'imageur portal pour une utilisation dosimétrique avec le système EPIgray<sup>®</sup>

L'imageur portal n'a pas été initialement conçu pour être utilisé comme un détecteur de dose. Il démontre pourtant des qualités intéressantes dans cette application avec une répétabilité des mesures sur fantôme de 0,11% et une reproductibilité de 0,29 à 0,51%, comparables aux données déjà publiées [11,14–16,18]. La précision des mesures d'EPIgray<sup>®</sup> sur un modèle simple de fantôme cubique était satisfaisante, avec un écart de dose moyen par rapport à chambre d'ionisation très faible de 0,17% (ET: 1,11%), c'est-à-dire en dessous des 2% de précision minimale requise



**Fig. 3.** Écart de doses mesurées à l'isocentre par EPIgray<sup>®</sup> (Depi) et par les diodes (Ddio) par rapport à la dose prévisionnelle du système de planification des traitements (Dspt) pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle du thorax. Dose deviation measured at the isocenter by EPIgray<sup>®</sup> (Depi) and diodes (Ddio) compared to the predicted dose by the treatment planning system (Dspt) for 3D-conformal radiotherapy of the thorax.

6

### ARTICLE IN PRESS

#### P. Royer et al. / Cancer/Radiothérapie xxx (2014) xxx-xxx



**Fig. 4.** Écart de doses mesurées à l'isocentre par EPIgray<sup>®</sup> (Depi) par rapport à la dose prévisionnelle du système de planification des traitements (Dspt) pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité de l'encéphale. Dose deviation measured at the isocenter by EPIgray<sup>®</sup> (Depi) and diodes (Ddio) compared to the predicted dose by the treatment planning system (Dspt) for intensity-modulated radiotherapy of the brain.

pour une application en dosimétrie in vivo. Seuls deux paramètres d'irradiation s'écartaient de cette limite : les faibles épaisseurs (5 cm) traitées avec 10 MV, une condition théorique jamais rencontrée en pratique et les faibles doses (20 cGy) particulièrement à 10 MV, avec un écart moyen de –3,02 %. Cette tendance à sousestimer les faibles doses est plus problématique car des niveaux de doses inférieurs à 50 cGy par faisceaux sont couramment rencontrés en pratique clinique. Cependant, ces écarts restaient faibles s'ils étaient considérés en valeur absolue, une erreur de 3,02 % de 20 cGy ne représentant que 0,6 cGy au final. Ce défaut, probablement lié à



Écart moyen (%)	1,53
Écart-type (%)	2,46
Séances hors tol. (%)	5,33

**Fig. 5.** Écart de doses mesurées à l'isocentre par EPIgray<sup>®</sup> (Depi) par rapport à la dose prévisionnelle du système de planification des traitements (Dspt) pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité de la tête et du cou. Dose deviation measured at the isocenter by EPIgray<sup>®</sup> (Depi) and diodes (Ddio) compared to the predicted dose by the treatment planning system (Dspt) for intensity-modulated radiotherapy of the head and neck.



**Fig. 6.** Comparaison des écarts de dose mesurés à l'isocentre et du taux de contrôle dans les tolérances entre mesure d'une séance et la moyenne de trois séances consécutives avec EPIgray<sup>®</sup> (Depi) par rapport à la dose prévisionnelle du système de planification des traitements (Dspt) pour l'ensemble des plans de traitements. Comparison of dose deviations measured at the isocenter and the rate of controls within the tolerances between single session measurement with EPIgray<sup>®</sup> (Depi) and the mean of three consecutive sessions compared to the predicted dose of the treatment planning system (Dspt) for all treatment plans.

un problème de linéarité à faible dose de la mesure par EPID devrait être corrigé dans les versions ultérieures du logiciel EPIgray<sup>®</sup>.

### 4.2. Utilisation de l'imageur portal pour une application clinique de dosimétrie in vivo avec EPIgray<sup>®</sup>

Nous avons obtenu les meilleurs résultats avec le traitement de l'encéphale. L'écart de dose mesuré était de 0,49% (écart-type de 1,69%) avec la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et 1,21% (écart-type de 2,59%) avec la RCMI. Aucune des 111 séances contrôlées n'était hors des tolérances de 5% d'écart de dose. Ces très bons résultats s'expliquent par la simplicité du modèle d'une densité tissulaire homogène et d'une très bonne reproductibilité du positionnement grâce aux masques de contention.

Pour les RCMI de la tête et du cou, la précision restait satisfaisante avec un écart de dose de 1,53% (écart-type de 2,46%) et seulement 5,33% des séances hors tolérances. Leur analyse montre que ces erreurs étaient le plus souvent liées aux forts gradients de dose à proximité du point de mesure. Un faible décalage du repositionnement de quelques millimètres mais qui reste dans nos marges de tolérance admises peut alors se traduire en un écart de dose mesuré significatif. De plus, le point de mesure placé à l'isocentre ne se situe pas nécessairement au maximum de la dose mais pouvait au contraire être situé dans des zones de très faibles doses, mettant en évidence le défaut de prédiction de dose d'EPIgray<sup>®</sup> à faible dose précédemment évoqué.

Les résultats des mesures de dosimétrie in vivo pour les localisations thoraciques restaient satisfaisants avec un écart de dose moyen de 1,14% (écart-type de 3,05) et 9,63% des contrôles hors tolérance. Le nombre de ces contrôles hors des tolérances s'explique par les difficultés inhérentes à cette localisation : les mouvements respiratoires et les hétérogénéités tissulaires. Ces hétérogénéités tissulaires sont imparfaitement prises en compte par l'algorithme Clarkson utilisé par ISOgray<sup>®</sup> et EPIgray<sup>®</sup>, dont l'influence sur ces résultats mérite une étude complémentaire.

Une approche proposée pour lisser les variabilités entre et pendant les fractions serait de faire la moyenne de trois contrôles consécutifs pour valider un plan de traitement. Dans ce cas 99,1% des plans de traitements ont pu être validés (Fig. 6): 100% des

#### P. Royer et al. / Cancer/Radiothérapie xxx (2014) xxx-xxx

traitements de l'encéphale et de la sphère ORL ainsi que 97,8 % des traitements du thorax respectaient le seuil des 5 % d'écart de dose.

Cette étude n'avait pas prévu de contrôler systématiquement le positionnement du patient avant les mesures par EPIgray<sup>®</sup>. Environ deux tiers de ces mesures étaient avec un contrôle du repositionnement sans qu'il n'y ait de différence de taux de mesures de dosimétrie in vivo hors tolérance en fonction de la réalisation ou non de ce contrôle préalable. Nous avons analysé rétrospectivement des images dosimétriques de tous les contrôles de dosimétrie in vivo hors tolérances et aucune ne présentait un décalage de positionnement supérieur à nos tolérances : 3 mm pour les RCMI de l'encéphale et de la tête et du cou, 5 mm pour les radiothérapies conformationnelles tridimensionnelles de l'encéphales et 7 mm pour celles du thorax. Cependant, un décalage inférieur à 3 mm peut être responsable d'un écart de dose mesuré significatif si le point de mesure se situe dans un fort gradient de dose ou une zone de forte hétérogénéité. Dans ce cas le contrôle systématique du positionnement ne répond qu'imparfaitement à ce problème. Pour permettre une mesure de dosimétrie in vivo fiable et reproductible, une solution serait de pouvoir choisir un point de mesure hors de l'isocentre dans une zone du volume traité homogène en dose et en densité. Cette possibilité a été intégrée dans la dernière version d'EPIgray<sup>®</sup> mais n'a pas pu être évaluée dans le cadre de cette étude.

La reproductibilité des mesures in vivo à l'aide d'EPIgray<sup>®</sup> était très satisfaisante avec un écart-type moyen entre les trois mesures réalisées par patient de 0,40% pour radiothérapies conformationnelles tridimensionnelles de l'encéphale, 0,49% pour les RCMI, 1,34% pour les radiothérapies conformationnelles tridimensionnelles du thorax et 1,22% pour les RCMI de la sphère ORL.

À notre connaissance, il n'y a à l'heure actuelle aucune série de mesures de dosimétrie in vivo publiée pour les localisations étudiées utilisant la même méthode de dosimétrie de transit par rétroprojection. À titre de comparaison, une étude portant sur 20 patients traités pour des radiothérapies conformationnelles tridimensionnelles de la prostate donnait des résultats comparables aux nôtres avec un écart moyen de 2,4% (ET 2,4%) [14]. D'autres études, qui utilisaient un autre formalisme de dosimétrie in vivo par rétroprojection, retrouvaient des résultats comparables aux nôtres. Une étude s'intéressant aux traitements du sein retrouvait 7% des 800 séances contrôlées en dehors du seuil de  $\pm 5\%$  d'écart de dose en tenant compte du positionnement du patient [19]. Une autre étude portant sur les RCMI à 6 MV pour des localisations diverses retrouvait un écart de dose moyen de +2,6% (ET : 3,1%) [20].

#### 4.3. EPIgray<sup>®</sup> contre diodes

Cette comparaison concernait uniquement les radiothérapies conformationnelles tridimensionnelles avec une reconstruction de la dose à l'isocentre. Pour les RCMI, la dosimétrie in vivo par diodes ne peut être appliquée avec la méthodologie actuelle. Elle est remplacée par des contrôles avant les traitements sur fantôme avec une chambre d'ionisation associés à des mesures par imageur portal sans patient. D'un point de vue strictement dosimétrique, on peut conclure qu'EPIgray<sup>®</sup> est au moins équivalent à notre contrôle utilisant les diodes à semi-conducteur en termes de répétabilité, de reproductibilité et de précision des mesures. Il n'y a pas de différence significative tant sur les mesures sur fantôme que sur les mesures cliniques. Dans cette étude, tous les plans de traitement ont pu être validés par la mesure de la dosimétrie in vivo, indifféremment par les deux techniques étudies. Aucune erreur réelle de plus de 5% n'a été mise en évidence du fait de la rareté de cet évènement. Toutes les séances mesurées hors tolérances ont finalement pu être expliquées par une erreur liée à la mesure et non à la planification ou à la réalisation du traitement. Tous les plans de traitement ont pu être finalement validés à l'occasion d'une seconde mesure pour les deux techniques de dosimétrie in vivo étudiées.

Contrairement à notre pratique, la méthode de dosimétrie in vivo la plus largement répandue avec les diodes à semiconducteur ne contrôle que dose d'entrée plutôt que celle d'entrée et de sortie. Cependant, la mesure unique de la dose d'entrée ne prend pas en compte l'atténuation liée au patient et ne permet donc pas de détecter certaines erreurs dépendantes du patient en dehors d'une modification de la distance source peau. La préférence de la mesure unique s'explique principalement par des raisons pratiques. D'une part l'analyse de la dose d'entrée comparée aux données du système de planification des traitements est plus simple qu'une méthode de reconstruction de dose. D'autre part, il est plus facile et rapide de mettre en place une diode unique plutôt que deux. Le positionnement d'une deuxième diode de sortie du faisceau peut être délicat, notamment à cause de la table et du matériel de contention. On multiplie ainsi le risque de mauvaise position de la diode ou de décollement et donc de résultats erronés conduisant à devoir répéter les mesures.

Bien qu'en apparence plus complexe avec plus de paramètres de variabilité nos deux méthodes de dosimétrie in vivo avec reconstruction de la dose à l'isocentre ont des résultats équivalents en termes de répétabilité, de reproductibilité, de précision et du nombre de mesures hors tolérance par rapport à une mesure isolée de la dose d'entrée [21].

S'il n'y a pas de différence significative du point de vue des qualités dosimétriques, le système EPIgray® présente néanmoins des avantages pratiques sur les diodes. Il est plus rapide et plus de facile à mettre en place, le processus est automatisé et ne requiert pratiquement pas d'intervention humaine. On dispose à l'issue de la mesure d'une image dosimétrique, traçable et archivable qui facilite l'interprétation d'éventuelles erreurs. L'analyse de ces données nécessite un certain temps d'apprentissage. D'après notre expérience, les causes des écarts de doses mesurées sont le plus souvent liées à un fort gradient de dose au point de mesure, la mauvaise gestion des hétérogénéités, la présence de contentions dans le faisceau, un mauvais positionnement de l'imageur portal ou une interruption du faisceau en cours d'acquisition.

Un autre avantage de la dosimétrie in vivo de transit utilisant l'imageur portal est que les mesures peuvent être répétées à chaque séance si nécessaire car elles sont passives et n'entraînent pas de modification de la dose délivrée au patient. On peut également se projeter dans un avenir proche pour envisager une analyse de dose en deux, voire même en trois dimensions, de ces images dosimétriques.

La dosimétrie in vivo de transit comble un vide pour le contrôle in vivo des RCMI car aucune autre méthode efficace et précise n'a été validée pour s'affranchir des contrôles avant le traitement.

La finalité de la dosimétrie in vivo n'est pas de parvenir à mesurer la dose délivrée avec la plus grande exactitude possible mais d'être capable de détecter de manière la plus simple et la plus fiable une erreur survenue au cours de la planification ou de la réalisation du traitement pouvant entraîner un écart de dose significatif. Ces erreurs sont heureusement exceptionnelles, leur fréquence a été évaluée dans notre centre à moins de 1% des plans de traitement sur une durée de cing ans [7]. Aucune erreur de délivrance de dose n'a pu être mise en évidence du fait de la rareté de cet évènement et de la taille de l'échantillon de notre étude. Nous avons démontré dans cette étude qu'EPIgray<sup>®</sup> possède des qualités dosimétriques et pratiques compatibles pour une application en dosimétrie in vivo en routine clinique. Il est cependant nécessaire de poursuivre son évaluation sur un nombre plus important de patients et sur une durée plus longue, en parallèle du contrôle par diodes, notre référence, dont nous avons l'expérience depuis plus de 20 ans.

P. Royer et al. / Cancer/Radiothérapie xxx (2014) xxx-xxx

#### 5. Conclusion

Dans cette étude, nous avons démontré qu'il était possible d'utiliser l'imageur portal associé au système EPIgray<sup>®</sup> pour une application en dosimétrie in vivo de transit par rétroprojection. Les mesures sur fantôme ont permis d'établir que les performances dosimétriques d'EPIgray<sup>®</sup> sont compatibles avec les recommandations de l'ESTRO et quelles sont au moins équivalentes pour la reconstruction de la dose au point de prescription à notre contrôle de dosimétrie in vivo de routine utilisant les diodes à semi-conducteur avec mesure de dose d'entrée et de sortie.

Les tests réalisés en condition cliniques sont encourageants, l'écart de dose moyen mesuré pour toutes les localisations étudiées se situant entre 0,49 et 1,53 %. La reproductibilité entre trois séances consécutives pour un même traitement était très satisfaisante avec un écart-type moyen entre 0,4 et 1,34 % en fonction de la complexité de la localisation et de la technique d'irradiation.

Le nombre des mesures de dosimétrie in vivo avec EPIgray<sup>®</sup> hors tolérance n'était pas supérieur avec celui observé avec notre contrôle standard avec des diodes. Cette étude démontre que le système EPIgray<sup>®</sup> est compatible avec une utilisation clinique pour des mesures de dosimétrie in vivo. Ses performances dosimétriques sont comparables à notre contrôle par diodes avec cependant des qualités pratiques intéressantes, en particulier pour la RCMI en replacement des contrôles avant le traitement.

#### Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

#### Références

- [1] Chauvet B, Mahé MA, Maingon P, Mazeron JJ, Mornex F. Livre blanc de la radiothérapie en France 2013. Douze objectifs pour améliorer un des traitements majeurs du cancer. Cancer Radiother 2013;17:S2–72.
- [2] Herring D, Compton DM. The degree of precision required in the radiation dose delivered in cancer therapy. In: Glickman AS, Cohen M, Cunnigham JR, editors. Computers in radiotherapy [Br J Radiol, Special Report no. 5]. London, U.K: British Institute of Radiology; 1971. p. 51–8.
- [3] Bouche E, Bouscayrol H, Estivalet S, Goubard O, Lisbona A, Noël A, et al. Guide pour la pratique quotidienne de la dosimétrie in vivo en radiothérapie externe. Boulogne-Billancourt, Paris, Montrouge: Institut national du cancer (INCa), Société française de physique médicale (SFPM), Autorité de sûreté nucléaire (ASN); 2008 http://www.sfpm.fr/download/fichiers/ docs\_sfpm/200810\_guide\_dosi.in\_vivo.pdf

- [4] Institut national du cancer (INCa). Critère d'agrément pour la pratique de la radiothérapie externe. Boulogne-Billancourt: INCa; 2013 [accès le 1<sup>er</sup> septembre 2013] http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/radiotherapie/ la-qualite-et-la-securite-des-centres-de-radiotherapie
- [5] Huyskens D, Bogaderts R, Verstraete J, Lööf M, Nyström H, Fiorino C, et al [Booklet no. 5; 1<sup>re</sup> éd.] Practical guidelines for implementation of in vivo dosimetry with diodes in external radiothe therapy with photon beams (entrance dose). Bruxelles: ESTRO; 2001.
- [6] Van Dam J, Marinello G [Booklet no. 1; 2<sup>e</sup> éd.] Methods for in vivo dosimetry in external radiotherapy. Bruxelles: ESTRO; 2006.
- [7] Noël A, Aletti P, Bey P, Malissard L. Detection of errors in individual patients in radiotherapy by systematic in vivo dosimetry. Radiother Oncol 1995;34:144–51.
- [8] Alecu R, Feldmeier JJ, Alecu M. Dose perturbations due to in vivo dosimetry with diodes. Radiother Oncol 1997;42:289–91.
- [9] Ismail A, Giraud J-Y, Lu GN, Sihanath R, Pittet P, Galvan JM, et al. Radiotherapy quality assurance by individualized in vivo dosimetry: state of the art. Cancer Radiother 2009;13:182–9.
- [10] Prisciandaro JI, Frechette CM, Herman MG, Brown PD, Garces YI, Foote RL. A methodology to determine margins by EPID measurements of patient setup variation and motion as applied to immobilization devices. Med Phys 2004;31:2978–88.
- [11] Berger L. Utilisation d'un système d'imagerie portale électronique avec détecteur au silicium amorphe pour vérifier la dose reçue par les patients en radiothérapie. Toulouse, France: Université Toulouse 3 Paul-Sabatier; 2006 [Thèse de doctorat en physique radiologique et médicale].
- [12] Greer PB, Popescu CC. Dosimetric properties of an amorphous silicon electronic portal imaging device for verification of dynamic intensity modulated radiation therapy. Med Phys 2003;30:1618–27.
- [13] Grein EE, Lee R, Luchka K. An investigation of a new amorphous silicon electronic portal imaging device for transit dosimetry. Med Phys 2002;29: 2262-8.
- [14] François P, Boissard P, Berger L, Mazal A. In vivo dose verification from back projection of a transit dose measurement on the central axis of photon beams. Physica Medica 2011;27:1–10.
- [15] Nijsten SMJJG, Mijnheer BJ, Dekker ALAJ, Lambin P, Minken AWH. Routine individualised patient dosimetry using electronic portal imaging devices. Radiother Oncol 2007;83:65–75.
- [16] Piermattei A, Fidanzio A, Stimato G, Azario L, Grimaldi L, D'Onofrio G, et al. In vivo dosimetry by an aSi-based EPID. Med Phys 2006;33: 4414–22.
- [17] Boissard P, François P, Rousseau V, Mazal A. Évaluation et mise en œuvre de la dosimétrie in vivo de transmission par imageurs portals. Cancer Radiother 2013;17:656–63.
- [18] Fidanzio A, Cilla S, Greco F, Gargiulo L, Azario L, Sabatino D, et al. Generalized EPID calibration for in vivo transit dosimetry. Physica Medica 2011;27: 30–8.
- [19] Fidanzio A, Greco F, Mameli A, Azario L, Balducci M, Gambacorta MA, et al. Breast in vivo dosimetry by EPID. J Appl Clin Med Phys 2010;11:3275.
- [20] Pecharromán-Gallego R, Mans A, Sonke J-J, Stroom JC, Olaciregui-Ruiz I, van Herk M, et al. Simplifying EPID dosimetry for IMRT treatment verification. Med Phys 2011;38:983–92.
- [21] Dupont S, Aubignac L, Dufreneix S, Briand C, Jaffre F, Klotz S, et al. Contrôle qualité de la dose délivrée par dosimétrie in vivo : un critère de tolérance unique peut-il satisfaire toutes les localisations ? Cancer Radiother 2012;16:115–22.

Pour citer cet article : Royer P, et al. Évaluation d'une dosimétrie in vivo de transit utilisant l'imageur portal et comparaison avec les mesures par diodes. Cancer Radiother (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2014.03.006

8