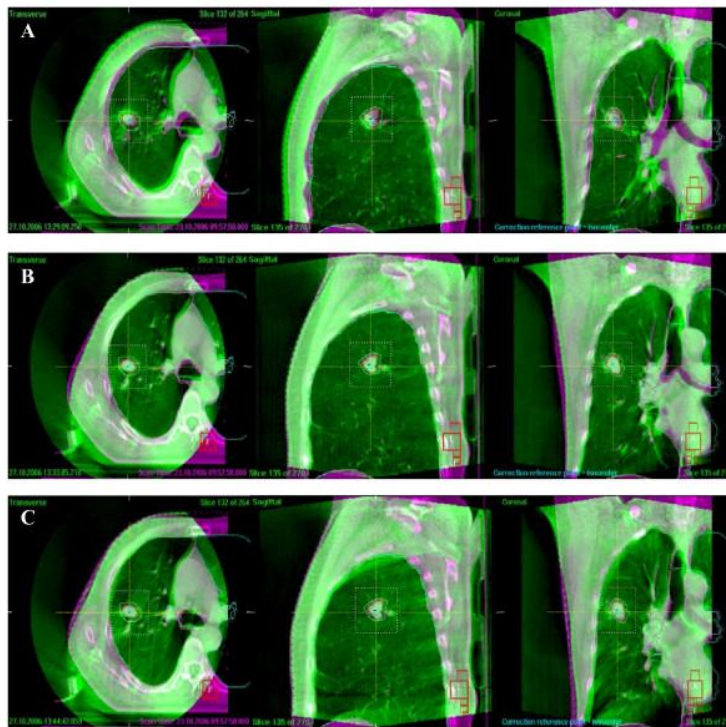


Hitting a moving target

Het voorspellen van tumorbeweeglijkheid bij stereotactische
bestraling van longtumoren



Auteurs:

E.N. Zuidhoek, I.H. Kiekebosch, H. Knottnerus

juni 2013

Hitting a moving target

Het voorspellen van tumorbeweeglijkheid bij stereotactische
bestraling van longtumoren

Auteurs:

E.N. Zuidhoek 329172
I.H. Kiekebosch 338936
H. Knottnerus 328759

Opdrachtgever:

Drs. E.M. Wiegman, radiotherapeut-oncoloog Isala klinieken

Onderzoeksbegeleider:

Drs. W. Schaake, docent MBRT

Co- beoordelaar:

P. Plasman, MSc, docent MBRT

Afstudeeronderzoek opleiding HBO-MBRT,
Hanzehogeschool Groningen

Groningen, juni 2013

Voorwoord

Deze scriptie is geschreven in het kader van de opleiding Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) van de Hanzehogeschool in Groningen. Het onderwerp van onze scriptie, de invloed van patiënt- en tumorkarakteristieken op tumorbeweeglijkheid bij stereotactische bestralingen van longtumoren, is aangeleverd door de afdeling radiotherapie van de Isala klinieken te Zwolle. Met veel plezier hebben wij aan deze scriptie gewerkt en het onderzoek uitgevoerd.

Graag willen wij van deze gelegenheid gebruik maken om een aantal mensen te bedanken:

- Drs. E.M. Wiegman, radiotherapeut-oncoloog Isala klinieken
- Drs. W. Schaake, onderzoeksbegeleider MBRT
- P. Plasman, MSc, cobeoordelaar MBRT
- Hinke Wissink – de Vries, laborant radiotherapie
- Liesbeth van der Laan – Berends, laborant radiotherapie

Ook willen wij graag de gehele afdeling radiotherapie van de Isala klinieken bedanken voor de medewerking en behulpzaamheid.

juni, 2013

E.N. Zuidhoek, I.H. Kiekebosch, H. Knottnerus

Samenvatting

Stereotaxie is een nauwkeurige manier van bestralen, waarbij het in kaart brengen van de tumorbeweeglijkheid een belangrijke rol speelt. De invloed van patiënt- en tumorkarakteristieken op de tumorbeweeglijkheid bij longtumoren is grotendeels onbekend. In dit onderzoek is de invloed van het BMI, de immobilisatie methode, relatieve tumorbeweging, tumorgrootte en tumorpositie op de tumorbeweeglijkheid onderzocht. Deze uitkomsten zouden belangrijke informatie kunnen leveren voor het bepalen van de PTV marges.

Tumorbeweeglijkheid bij het positioneren van de patiënt en intra-fractionele tumorbeweeglijkheid is geanalyseerd bij 66 patiënten die een stereotactische longbestraling hebben ondergaan. Bij elke bestraling ondergingen alle patiënten een lokalisatie en verificatie CBCT om de positionering te verifiëren. Na de behandeling werd bij de patiënten nog een CBCT gemaakt om de intra-fractionele beweeglijkheid te kunnen beoordelen. De CBCT gegevens zijn gebruikt om systematische- en random fouten, als ook de theoretisch benodigde PTV marges te berekenen. Dit is gedaan voor de patiëntenpopulatie als één geheel en voor verschillende subgroepen, onderverdeeld op basis van patiënt- en tumorkarakteristieken. Vervolgens is het verband tussen de tumorbeweeglijkheid en de karakteristieken statistisch getoetst met behulp van een regressie analyse. Daarnaast is gekeken naar het verband tussen intra-fractie tijd en tumorbeweeglijkheid.

De resultaten van de gehele onderzoekspopulatie lieten een theoretische benodigde marge van 3,5 mm zien. Bij het analyseren van de subgroepen werd bij de tumorpositie een marge gevonden van 3,2 mm bij tumoren boven de carina en van 3,7 mm bij tumoren onder de carina. Patiënten met een BMI>26,2 zouden een theoretisch benodigde marge tot 3,7 mm nodig hebben, dit is bij patiënten met een BMI<26,2 3,2 mm. Ook veroorzaakt het BMI>26,2, net als een toenemende relatieve tumorbeweging, in AP-richting een significant grotere intra-fractionele tumorbeweeglijkheid. Bij de immobilisatie methoden is bij het vacuüm matras de minste intra-fractionele tumorbeweeglijkheid aangetoond ten opzichte van de PosirestTM en de armsteun. Het BMI en de tumorgrootte tonen beide een positief significant verband aan bij de analyse van de tumorbeweeglijkheid bij het positioneren van de patiënt. Ook is aangetoond dat bij minder fracties, de intra-fractie tijd toeneemt. Er is geen significant verband tussen de intra-fractie tijd en intra-fractionele beweeglijkheid.

Uit de resultaten kan geconcludeerd worden dat bij de relatieve tumorbeweging en de tumorgrootte de verschillen tussen de PTV marges slechts tienden van millimeters zijn en waarschijnlijk niet klinisch relevant. Het vacuüm matras is bij stereotactische longbestralingen de beste manier om patiënten te immobiliseren. Daarnaast is bij patiënten met een hoog BMI en/of een tumor onder de carina een grotere marge nodig.

Inhoudsopgave

1	Inleiding	6
2	Achtergrondinformatie.....	7
2.1	Anatomie en fysiologie van de longen	7
2.2	Niet-kleincellige longcarcinoom en behandeling	7
2.3	Stereotaxie	8
2.4	Berekenen van marges in de radiotherapie	10
3	Methode.....	12
3.1	Onderzoekspopulatie	12
3.2	Immobilisatie en 4D-CT-scans	13
3.3	Bestralingsplan en -techniek	13
3.4	Cone-beam CT-scans	13
3.5	Statistische analyse	14
4	Resultaten.....	16
4.1	Marges van de gehele onderzoekspopulatie	16
4.2	Relatie tussen marges en patiënt- en tumorkarakteristieken	17
4.3	Relatie tussen patiënt- en tumorkarakteristieken en tumorbeweeglijkheid.....	21
4.4	Relatie tussen intra-fractie tijd en intra-fractionele tumorbeweeglijkheid.....	22
5	Discussie	24
	Literatuurlijst	27
A.	Protocol stereotactische longbestraling.....	30
B.	Tabellen systematische en random fouten van PTV marges	36
	Tumorpositie	36
	Tumorgrootte	37
	Relatieve tumorbeweging	38
C.	Schematische weergave onderzoek.....	39
D.	Summary.....	40

1 Inleiding

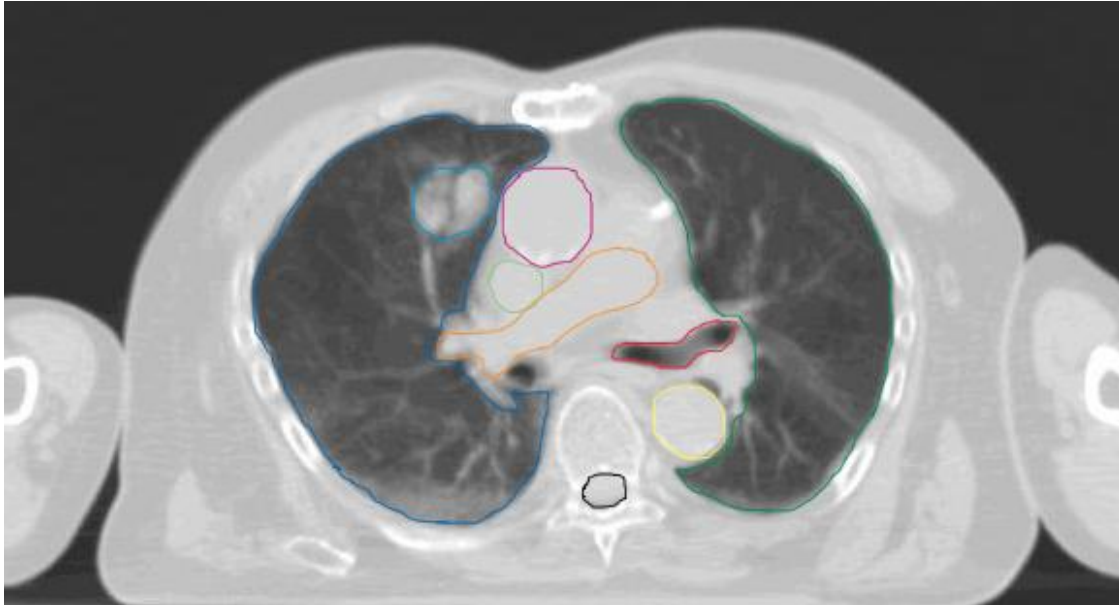
Per jaar wordt bij ongeveer 11.000 mensen longkanker vastgesteld in Nederland. Bij mannen is dit na prostaatkanker de meest voorkomende soort kanker. Longkanker komt bij vrouwen de laatste paar jaar ook steeds vaker voor [1]. Voor longkanker zijn verschillende behandelmethodes mogelijk, zoals chemotherapie, chirurgie en radiotherapie. Een radiotherapeutische behandeling die steeds vaker wordt toegepast bij de bestraling van kleine tumoren (<5 cm) is stereotaxie [2]. Bij stereotaxie wordt de tumor met een hoge dosis vanuit verschillende richtingen zeer nauwkeurig bestraald. Hierdoor wordt de hoge dosis voor gezond aangrenzend weefsel zoveel mogelijk beperkt.

De positieverificatie is een belangrijk onderdeel bij stereotactische bestralingen. Bij conventionele positieverificaties wordt dit gedaan aan de hand van de botstructuren. Echter, blijken de botstructuren door beweging van de tumor, niet representatief te zijn voor de positie van longtumoren [3]. Op beelden van een Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) zijn niet alleen de botstructuren, maar ook de tumor zelf goed zichtbaar. Daarom vindt bij stereotactische longbestralingen positieverificatie plaats door middel van CBCT. Op basis van deze gegevens kan gematched worden op de tumor waardoor de bestraling veel nauwkeuriger gegeven kan worden en de kans op lokale controle groter wordt [4][5]. Tijdens de bestraling vindt echter beweging van de tumor plaats. Deze beweging kan leiden tot een verschil tussen de geplande tumorlocatie en de daadwerkelijke tumorlocatie tijdens de bestraling [6]. Dit is van invloed op de dosiscoverage, hierdoor is het mogelijk dat de tumor niet optimaal bestraald wordt en het gezonde omliggende weefsel meer dosis ontvangt. In de marges van het Planning Target Volume (PTV) wordt hier rekening mee gehouden.

Het is nog niet geheel duidelijk hoe patiënt- en tumorkarakteristieken de tumorbeweging beïnvloeden. Uit de literatuur blijkt dat het gebruik van abdominale compressie en de performance status van de patiënt invloed hebben op de tumorbeweeglijkheid [7]. De vraag is of er nog andere factoren zijn die de tumorbeweeglijkheid beïnvloeden. In dit onderzoek wordt de invloed van de Body Mass Index (BMI), immobilisatie middelen, relatieve tumorbeweging, de tumorgrootte en tumorpositie op de tumorbeweeglijkheid onderzocht. Op basis hiervan wordt gekeken of kan worden volstaan met uniforme marges of dat er individuele marges gegenereerd kunnen worden, zodat de tumor optimaal bestraald wordt.

2 Achtergrondinformatie

2.1 Anatomie en fysiologie van de longen



Figuur 1. Anatomie van de thorax zoals zichtbaar op een transversale coupe van een CT-scan.

Donker blauw = rechterlong, donker groen = linkerlong, licht blauw = tumor, paars = aorta ascendens, licht groen = vena cava superior, oranje = truncus pulmonalis, geel = aorta descendens, rood = linker hoofdbronchus, zwart = myelum
Bron: Isala klinieken Zwolle

De trachea splitst in twee hoofdbronchiën bij de carina, die zich bevindt ter hoogte van de vijfde thoracale wervel. Verder in de longen vertakken de hoofdbronchiën zich in secundaire en tertiaire bronchiën en deze weer verder in de bronchioli. De bronchioli eindigen uiteindelijk in de alveoli. In de alveoli vindt tijdens de ademhaling gaswisseling plaats: CO_2 wordt afgegeven aan de lucht en O_2 wordt opgenomen door het bloed. Naast de longen bevinden zich in de thorax ook nog andere organen die van belang zijn bij stereotactische bestralingen van longtumoren (figuur 1). De belangrijkste kritieke organen waar rekening mee wordt gehouden bij een longbestraling, zijn de niet-aangedane long, het hart en grote vaten, het myelum en de oesophagus.

2.2 Niet-kleincellige longcarcinoom en behandeling

Globaal kan longkanker, op basis van het soort cellen, ingedeeld worden in twee verschillende typen: het niet-kleincellige longcarcinoom, Non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) en het kleincellige longcarcinoom. Het type longkanker is belangrijk voor de keuze van de behandeling. Het niet-kleincellig carcinoom is het meest voorkomende type longtumor. Bij het niet-kleincellige longcarcinoom speelt het stadium waarin de tumor zich bevindt een belangrijke rol voor de keuze van de behandeling. Longtumoren worden ingedeeld op basis van de Tumor Nodule Metastase (TNM) – classificatie die ondergebracht zijn in stadium I- IV. Onder stadium I vallen T1 (< 3 cm) of T2 (> 3 cm en < 7 cm) tumoren, zonder (lymfeklier) metastasen. Bij stadium II longtumoren, zijn er ook lymfekliermetastasen in de longhilus aanwezig of is de tumor groter in doorsnede, zoals een T3 (> 7 cm) tumor, met directe uitbreiding in de thoraxwand. Bij stadium III longtumoren zijn de lymfekliermetastasen verder gevorderd en bevinden deze zich ook in het mediastinum. Indien er sprake is van stadium IV longtumoren zijn er metastasen op afstand [8]. Bij patiënten met stadium II,

III en IV longkanker bestaat de behandeling uit chemotherapie, (adjuvante) chemoradiotherapie en chirurgie. Voor patiënten met stadium I longkanker is de standaard behandeling een lobectomie.

Het stadium waar de patiënten in dit onderzoek onder vallen, is voornamelijk stadium I NSCLC longtumoren. De 5-jaarsoverleving bij een lobectomie is ongeveer 70% [9]. Echter, veel longkanker patiënten zijn medisch inoperabel, omdat zij ook bekend zijn met Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD), hartaandoeningen (hartinfarct, hartfalen) of slechte bloedvaten. Al deze aandoeningen leiden ertoe dat het risico op overlijden tijdens de operatie zo groot is, dat dit als onacceptabel wordt beschouwd. In het verleden werden deze patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (3D-CRT). De uitkomsten van 3D-CRT waren echter matig, omdat de dosis die aan de tumor gegeven kon worden (60-70 Gy) onvoldoende bleek om de tumor volledig te bestrijden. Andere nadelen van 3D-CRT zijn dat er weinig gezond weefsel gespaard kan worden en dat de bestraling 6-7 weken lang duurt [10]. Tien jaar geleden werd in Nederland stereotactische radiotherapie geïntroduceerd. Sindsdien is de 3-jaars overleving van deze patiënten gestegen van 42% bij conventionele radiotherapie naar 71% bij stereotactische radiotherapie [11]. Desondanks zien we dat de 2-jaars overleving van deze patiënten nog steeds minder goed is dan van patiënten die een chirurgische behandeling ondergaan. Dit komt doordat de patiënten die met stereotaxie behandeld worden vaak een matige conditie hebben en hoog scoren op de Charlson Comorbiditeit Index (CCI) en dat 'fite' patiënten toch vaker geopereerd worden [12].

2.3 Stereotaxie

Stereotaxie is een niet-invasieve bestralingstechniek waarbij met grote nauwkeurigheid een hoge dosis straling toegediend wordt aan een klein goed gedefinieerde tumor [13]. Bij stereotaxie zijn twee bestralingsmethoden mogelijk:

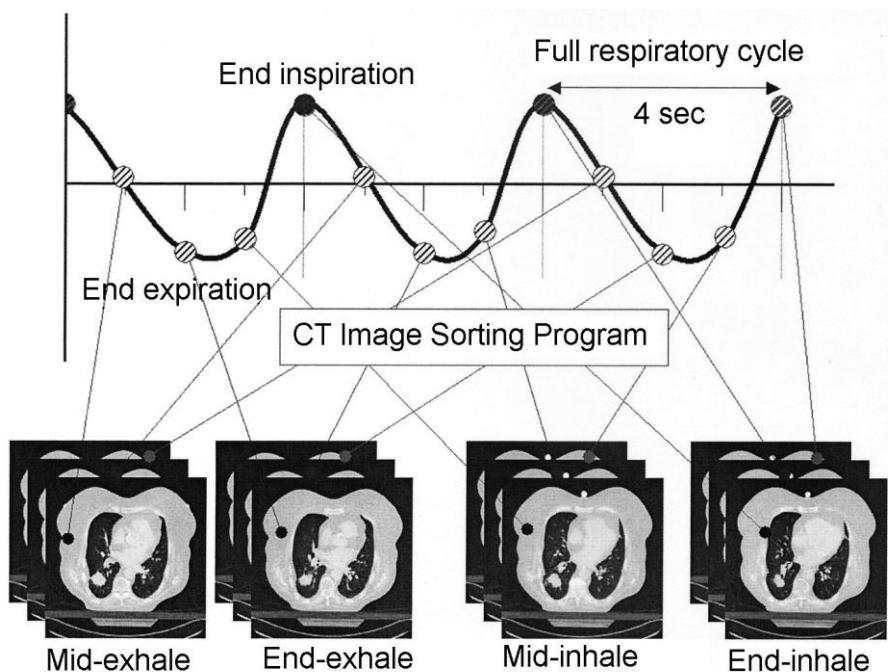
1. Stereotactische Ablatieve Radiotherapie (SABR): de bestraling vindt gefractioneerd plaats.
2. Stereotactische Radiochirurgie (SRS): hierbij wordt eenmalig een hoge dosis aan de tumor gegeven.

Stereotaxie was in eerste instantie een behandeling die werd toegepast voor intra-craniële tumoren [13]. Door vele ontwikkelingen in deze techniek heeft er een uitbreiding van toepassingen plaatsgevonden, waardoor ook extra-cranieel gelegen tumoren behandeld kunnen worden. Voorbeelden hiervan zijn stereotactische behandelingen van de longen en laesies in de lever. Een stereotactische longbestraling wordt uitgevoerd indien er sprake is van een T1-T3 tumor, zonder aanwijzingen voor lymfekliermetastasen of metastasen op afstand [8]. Vaak betreft het inoperabele patiënten, of patiënten die een operatie weigeren. De patiënten worden bestraald met verschillende fractioneringschema's, afhankelijk van de tumorlocatie. Standaard wordt er gekozen voor drie fracties. Mocht de tumor dichterbij dan 5 mm van de thoraxwond liggen, dan wordt de patiënt bestraald in vijf fracties. Er wordt voor acht fracties gekozen als de tumor twee centimeter vanaf de bronchiaalboom is gesitueerd, of indien de tumor nabij het mediastinum is gelegen [14].

Aangezien stereotactische radiotherapie zeer nauwkeurig gegeven moet worden, zijn er verschillende methoden ontwikkeld om de patiënt zo goed mogelijk te immobiliseren. Een voorbeeld hiervan is het gebruik van een vacuüm matras, de zogeheten BlueBAG™. Hierbij wordt de patiënt in rugligging op een speciaal kussen gepositioneerd, waarna het kussen om het lichaam van de patiënt wordt vacuüm gezogen. Tevens wordt er gebruik gemaakt van een kniesteun. Op deze manier komt de patiënt elke keer weer op dezelfde manier in het kussen te liggen. Andere manieren om de

patiënt te positioneren zijn de Posirest™ en de armsteun. Hierbij wordt de patiënt zo comfortabel mogelijk in rugligging gepositioneerd met kniesteun en met beide handen omhoog in de Posirest™ of armsteun.

Bij stereotactische bestraling is het cruciaal dat de tumorbeweeglijkheid wordt bepaald. Tumoren in de long zullen namelijk bewegen met de ademhaling. Aangezien de patiënt tijdens de bestraling doorademt, moet precies nagegaan worden waar de tumor zich bevindt tijdens in- en expiratie. Dit kan gedaan worden met een 4DCT-scan. Hierbij wordt de patiënt geïmmobiliseerd op tafel, waarna een band ter hoogte van het diafragma wordt bevestigd. Hiermee kan de respiratoire cyclus worden geregistreerd. Vervolgens wordt een 3D-CT scan gemaakt. Aan de hand van de breath rate en het Field Of View, vastgesteld op de 3D-CT scan, kan de tafelverplaatsing per rotatie (Pitch) voor de 4D-CT scan worden vastgesteld. Daarna wordt de 4D-CT scan gemaakt. Hiermee kunnen beelden worden gereconstrueerd op verschillende momenten in de ademhalingscyclus, zie figuur 2 [15].

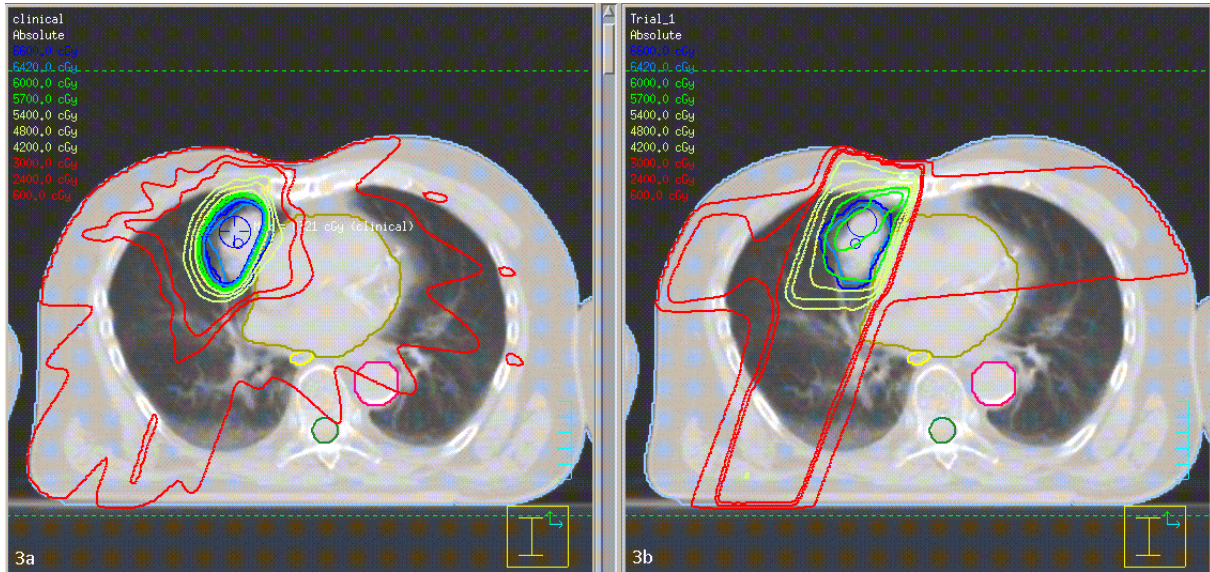


Figuur 2. 4D-CT beelden verkregen op verschillende momenten in de ademhalingscyclus.
Bron: Underberg *et al.* [15]

Een stereotactische bestraling wordt gepland door middel van inverse planning. Conform protocol worden eerst de nodige hulpstructuren aangemaakt, zodat een goede dosisverdeling kan worden verkregen. Vervolgens worden standaard eisen en voorwaarden ingevoerd en wordt de dosis berekend. De bundels worden automatisch opgezet. Het plan wordt bekeken en de bundels aan de gezonde zijde van de patiënt worden weggehaald. Vervolgens wordt beoordeeld of de dosisverdeling en Dosis Volume Histogrammen voldoen aan de criteria en zo nodig wordt het plan aangepast (voor details, zie protocol bijlage A).

Bij stereotaxie kan strakker om de tumor gepland worden dan bij conventionele radiotherapie. Kritieke organen en gezond weefsel kunnen hierdoor meer bespaard worden. Bij een stereotactische bestraling is het mogelijk om het hoge dosisgebied alleen in de tumor te concentreren. Hierdoor kan de totale dosis verhoogd worden en wordt de tumor beter bestreden. In

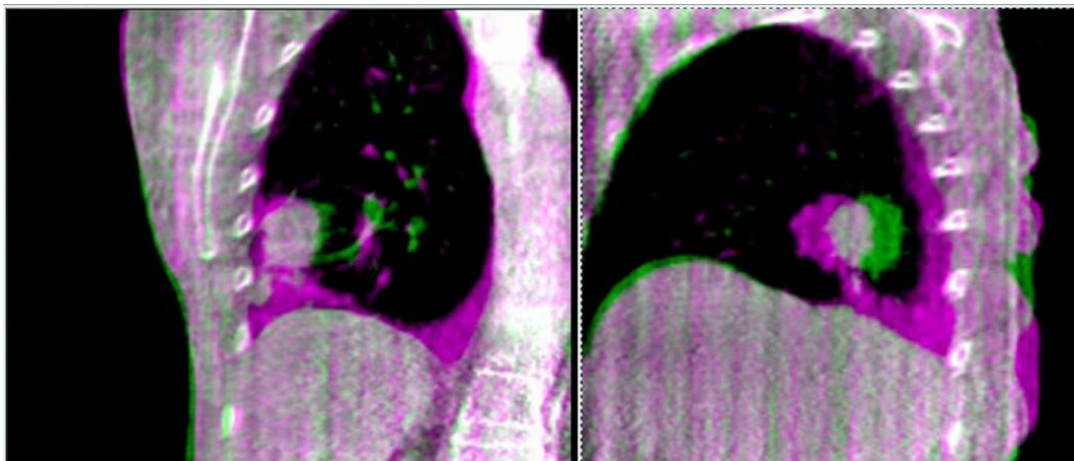
figuur 3a en 3b is een vergelijking van een stereotactische planning (3a) en een conventionele planning (3b) weergegeven.



Figuur 3. Vergelijking stereotactisch planning (a) en conventionele planning (b).

Bron: Isala Klinieken

Positieverificatie bij stereotactische bestralingen wordt gedaan met behulp van CBCT. Bij een CBCT worden tweedimensionale afbeeldingen gegenereerd door een röntgenbundel. Hieruit wordt een driedimensionale dataset gecreëerd, waardoor de anatomie van de patiënt in drie richtingen zichtbaar gemaakt wordt. De bundel roteert 360° om het isocentrum heen. Via de CBCT kan op de tumor en botstructuren gematcht worden, figuur 4. De betrouwbaarheid van de patiëntpositie is hierdoor groot [16].



Figuur 4. Positieverificatie door middel van CBCT.

Links: coronale doorsnede, rechts: saggitale doorsnede. Paars is de planning CT en groen de gemaakte CBCT.

Bron: www.multivu.prnewswire.com [17]

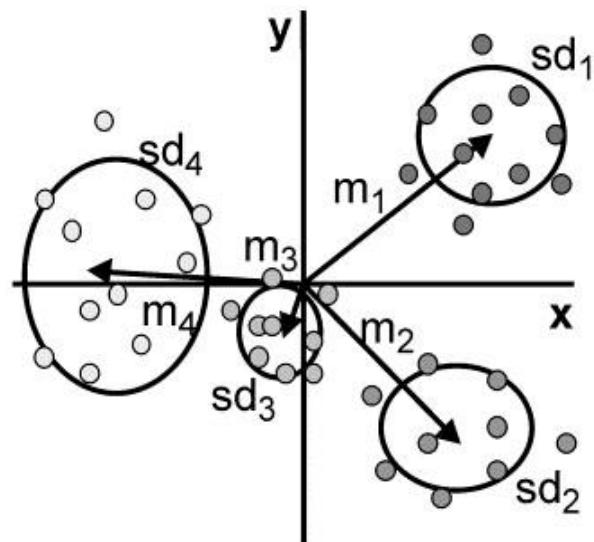
2.4 Berekenen van marges in de radiotherapie

Om ervoor te zorgen dat het Clinical Target Volume (CTV) minimaal 95% van de dosis ontvangt bij 90% van de patiënten, is er een margerecept voor het PTV ontwikkeld [18]. Dit margerecept houdt rekening met de systematische en random fouten. De systematische fout beschrijft hoe

reproduceerbaar de behandeling is. Het is een fout die kan ontstaan in de gehele procedure en die zich altijd herhaalt. Een voorbeeld is dat de intekening van een volume op de planning niet helemaal overeenkomt met de structuren die te zien zijn op de CBCT. De random fout geeft de toevallige fouten weer. Dit zijn fouten die niet structureel voorkomen, bijvoorbeeld hoesten van de patiënt tijdens de behandeling.

De systematische en random fout, waarmee het margerecept werkt, komen voort uit individuele systematische en random fouten, deze zijn in figuur 5 weergegeven voor vier patiënten. Elk punt staat voor de afwijking in ligging van de patiënt per fractie, ten opzichte van de planning-CT. Alle punten voor één patiënt geeft de variatie in ligging van de patiënt voor de verschillende fracties weer. Hieruit komen de individuele gemiddelde afwijking (m), en de individuele standaarddeviatie (sd), voort. m staat voor de individuele systematische fout en sd staat voor de individuele random fout.

Uit de individuele gemiddeldes van de patiënten kan het groepsgemiddelde berekend worden. Deze zou in het ideale geval nul moeten zijn, echter varieert dit getal vaak significant van nul vanwege de onnauwkeurigheid in de uitrusting (lasers) en de procedure [19]. De systematische fout (Σ) voor alle patiënten is de standaarddeviatie van de individuele gemiddeldes. De random fout (σ) is berekend aan de hand van de Root Mean Square (RMS) van de individuele standaarddeviaties.



Figuur 5. Individuele systematische en random fouten.
 Afkortingen: P= patiënt, sd=standaarddeviatie,
 m=gemiddelde afwijking.
 Bron: Joep C. Stroom *et al.* [24]

3 Methode

3.1 Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestond uit 66 patiënten met een longtumor, die in opzet curatieve stereotactische radiotherapie ondergingen in de periode van november 2011 tot en met maart 2013. Hiervan betrof het bij 57 patiënten een primaire tumor, bij 8 patiënten een metastase en bij één patiënt een in-field recidief na eerdere radiotherapie. De behandeling voor een primaire tumor, metastase en recidief was identiek. Dit waren op het moment van dit onderzoek tevens alle patiënten in de Isala Klinieken waarbij een stereotactische longbestraling was uitgevoerd. De patiënten waren allen medisch inoperabel of weigerden een operatie. De tumor moest pathologisch anatomisch (PA) bewezen zijn, of indien geen PA verkregen was groei vertonen op achtereenvolgende CT-scans en Positron Emissie Tomografie (PET) -positief zijn. Een samenvatting van de patiënt- en tumorkarakteristieken is weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Patiënt- en tumorkarakteristieken

	Data	(%)
Patiënten	n = 66	
Leeftijd (jaar)		
Mediaan (range)	71 (45-90)	
Geslacht		
Man	n = 41	(62)
Vrouw	n = 25	(38)
Body Mass Index	n = 66	
Mediaan (range)	26,2 (14,2-42,3)	
FEV1	n = 56	
Mediaan (range)	1,7 (0,50-4,09)	
CCI	n = 65	
Mediaan (range)	5 (2-6)	
Tumorspecificatie	n = 66	
Primair	n = 57	(86)
Metastase	n = 8	(12)
In-field recidief na eerdere RT	n = 1	(2)
T-stadium	n = 58	
T1	n = 41	(62)
T2	n = 17	(26)
Tumorlocatie	n = 66	
RBK	n = 23	(35)
RMK	n = 3	(5)
ROK	n = 12	(18)
LBK	n = 14	(21)
LOK	n = 14	(21)
Tumorpositie	n = 66	
Boven carina	n = 26	(39)
Onder carina	n = 40	(61)
Tumorgrootte (cm)	n = 65	
Mediaan (range)	2,4 (0,7-4,5)	
Relatieve tumorbeweging	n = 65	
Mediaan (range)	0,5 (0,0-4,5)	
Fractioneringschema	n = 66	
3 x 16-18 Gy	n = 40	(61)
5 x 11-12 Gy	n = 12	(18)
8 x 6,5-7,5 Gy	n = 14	(21)
Immobilisatie middel	n = 66	
Vacuüm matras	n = 39	(59)
Posirest™	n = 10	(15)
Armsteun	n = 17	(26)

Afkortingen: BMI= gewicht/lengte²; FEV= geforceerd expiratoir volume; CCI= charlson comorbidity index; T-stadium= tumor stadium; RBK= rechter bovenkwab; RMK= rechter middenkwab; ROK= rechter onderkwab; LBK= linker bovenkwab; LOK= linker onderkwab; relatieve tumorbeweging= ITV-GTV/GTV

3.2 Immobilisatie en 4D-CT-scans

Bij het immobiliseren van de patiënt op tafel, voor zowel de planning CT als de daadwerkelijke bestraling, is gebruik gemaakt van drie verschillende immobilisatie methoden: het vacuüm matras (BlueBAG™) (n=39 (waarvan bij één patiënt in combinatie met een armsteun)), de Posirest™ (n=10) of de armsteun (n=17). De keuze voor het hulpmiddel hing af van de voorkeur van de radiotherapeut. Alle patiënten ondergingen een 4D-CT procedure, zoals beschreven in de achtergrond. Op basis hiervan ontstonden een gereconstrueerde (%)eind-expiratie scan, (%)max-inspiratie scan, maximum intensity projection (MIP) en een average CT-scan (AVG). Alleen de AVG scan werd gematcht met de diagnostische ¹⁸F-Fludeoxyglucose (FDG) -PET-CT-scan. De scans werden getransporteerd naar het planningsysteem (Pinnacle Version 8.0; Philips, Milpitas, CA).

3.3 Bestralingsplan en -techniek

Een radiotherapeutisch laborant tekende de kritieke organen in. Vervolgens tekende de radiotherapeut de doelvolumes in. Het Gross Target Volume (GTV) werd ingetekend bij maximale expiratie, omdat de tumor zich in deze fase het langst bevindt en het meest stabiel is. Aan de hand van het GTV en de tumorverplaatsing tijdens de ademhaling op basis van de MIP werd het Internal Target Volume (ITV) gegenereerd. Met een marge van 3 mm rond het ITV is het PTV gecreëerd. De relatieve tumorbeweging werd berekend aan de hand van de verhouding tussen het ITV en het GTV [20].

$$\text{Relatieve tumorbeweging} = \frac{\text{ITV} - \text{GTV}}{\text{GTV}} \quad (\text{Formule 1})$$

Vervolgens vervaardigde de radiotherapeutisch laborant het bestralingsplan. Het bestralingsplan bestond uit 10 tot 11 non-coplanaire bundels. De totale gantryhoek waartussen de bundels lagen is ± 200 graden. De parameters, eisen en voorwaarden werden conform protocol ingevoerd. Het plan werd net zo lang aangepast tot dat het PTV minimaal 95% van de dosis ontving.

Voor alle patiënten vond de bestraling plaats op dezelfde lineaire versneller: Elekta Synergy Linear accelerator (Elekta, Stockholm, Zweden) met een Dunley orthogonale röntgenbuis. Het genereren van de CBCT scan duurde gemiddeld 2 minuten, de gebruikte gantryrotatie was 360° en de frame rate was 5.5 Hz. De afbeeldingen werden gereconstrueerd met gemiddeld 660 projecties. Voor het verkrijgen van de CBCT afbeeldingen is gebruik gemaakt van 120 kVp, 32 mA en 20 ms met een maximale dosis van 15 mGy op 2 cm diepte en een dosis van 9 mGy ter plaatse van het isocentrum [7] [21].

3.4 Cone-beam CT-scans

De patiënten kregen voorafgaand aan de behandeling een lokalisatie CBCT (n=289) en een verificatie CBCT scan (n=281). Het matchen gebeurde door de gemaakte CBCT over de planning CT scan te leggen. Als eerste matchte de radiotherapeutisch laborant de lokalisatie CBCT op de botstructuren om de rotatie vast stellen. Bij rotaties van 2° of meer werd de patiënt opnieuw gepositioneerd. Bij rotaties kleiner dan 2° matchte men tevens op de tumor, waarna een tafolverplaatsing plaats vond.

Vervolgens ondergingen de patiënten een verificatie CBCT en werd dit proces herhaald, ter verificatie van de eerste tafolverplaatsing. Wanneer een translatieparameter het actieniveau van 1,5

mm overschreed, vond nogmaals een tafilverplaatsing plaats. In dat geval werd het hele proces van de verificatie CBCT nog een keer doorlopen om de verplaatsing nogmaals te controleren (n=17).

Na de bestraling kregen de patiënten een controle CBCT scan (n=270), om de intra-fractionele beweeglijkheid te beoordelen. De intra-fractionele beweeglijkheid is gedefinieerd als het verschil tussen de CBCT na bestraling en de verificatie CBCT.

De CBCT's zijn gematcht door gediplomeerde radiotherapeutische laboranten, waarbij elke keer dezelfde stappen zijn doorlopen. Het matchen van de CBCT's en de daarbij behorende verschuivingen gingen grotendeels automatisch. De radiotherapeutisch laboranten controleerden deze procedure. In enkele gevallen werkte de automatische match niet. In dat geval matchte de radiotherapeutische laborant de CBCT handmatig. Alle matches zijn altijd door minimaal twee radiotherapeutische laboranten gecontroleerd. In enkele gevallen kwam het voor dat, tijdens het verzamelen van de gegevens, nog een match gedaan diende te worden. Deze matches zijn gemaakt door de onderzoekende student.

3.5 Statistische analyse

Om de systematische en random fouten te bepalen, werden het gemiddelde en de standaarddeviatie van de matches van de lokalisatie CBCT, verificatie CBCT en de intra-fractionele beweeglijkheid uitgerekend per patiënt. Dit is gedaan voor de medio-laterale (ML), cranio-caudale (CC) en anterior-posterior (AP) richting. Wanneer er een extra verificatie CBCT was gemaakt, zijn in plaats van de tweede verificatie CBCT, de coördinaten van deze extra CBCT gebruikt in het gemiddelde van de verificatie CBCT. Dit was in deze gevallen immers de referentie CBCT voor de intra-fractionele beweeglijkheid. Hieruit zijn groepsgemiddeldes, systematische- en random fout en het theoretisch benodigde marge berekend. Het groepsgemiddelde is berekend door het gemiddelde van alle individuele gemiddeldes te nemen. De systematische fout (Σ) is berekend door de standaarddeviatie van de individuele gemiddeldes te nemen. De random fout (σ) is berekend aan de hand van de Root Mean Square (RMS) van de individuele standaarddeviaties. Aan de hand van deze gegevens is het PTV marge berekend met behulp van de volgende formule [19]:

$$M_{PTV} = 2,5 \Sigma + \beta \sqrt{(\sigma^2 + \sigma_p^2)} - \beta \sigma_p \quad (\text{Formule 2})$$

Hierbij is $\sigma_p = 0,64$ en $\beta = 0,84$, om te corrigeren voor de penumbra in longweefsel. Dit is eerst voor de gehele populatie gedaan en vervolgens voor subgroepen op basis van de factoren, BMI, immobilisatie methode, tumorgrootte, relatieve tumorverplaatsing en tumorpositie.

Om te onderzoeken of er verbanden zijn tussen de tumorbeweeglijkheid (intra-fractionele en bij het positioneren van de patiënt) en de bovengenoemde factoren, is een multivariate regressie analyse gedaan (IBM® SPSS® Statistics, Version 20). Voor het analyseren van de intra-fractionele tumorbeweeglijkheid en de tumorbeweeglijkheid van het positioneren van de patiënt op tafel is een vector berekend met de volgende formule:

$$\text{Vector} = (x^2 + y^2 + z^2)^{1/2} \quad (\text{Formule 3})$$

Hierbij staat x voor de ML-richting, y voor de CC-richting en z voor de AP-richting.

Er is een correlatie berekend tussen de gemiddelde intra-fractie tijd en de gemiddelde intra-fractionele beweeglijkheid. Met een non-parametrische test (Kruskal-Wallis) is gekeken of er een verband bestaat tussen de intra-fractietijd en het fractioneringschema.

Alle hypothesen zijn tweezijdig getoetst met een significantie niveau van 0.05.

4 Resultaten

4.1 Marges van de gehele onderzoekspopulatie

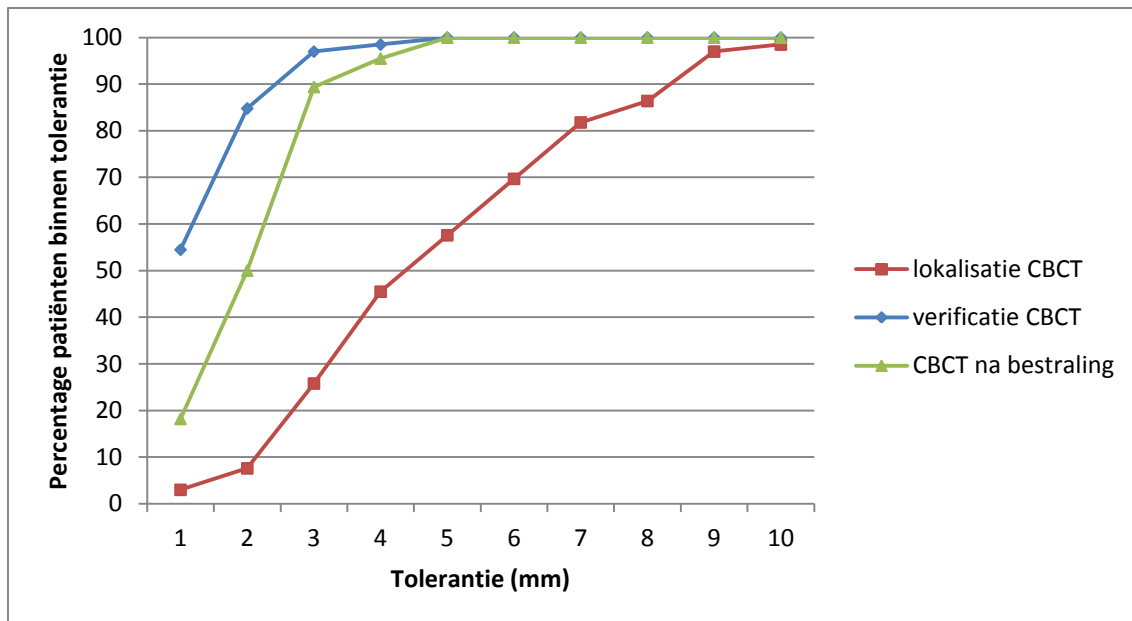
Als eerste is de totale onderzoekspopulatie als één geheel geanalyseerd. Dit is gedaan om te kunnen beoordelen of de benodigde marges voor deze patiëntenpopulatie vergelijkbaar zijn met de literatuur. Ook kunnen de berekende marges met de huidig aangehouden marges vergeleken worden.

Tabel 2. Systematische en random positioneringfouten voor alle patiënten (n=66)

	ML (mm)	CC (mm)	AP (mm)
Lokalisatie CBCT (n=289)			
Gemiddelde	-0,2	-0,9	-1,0
Σ	2,8	4,1	3,7
σ	2,1	2,7	2,9
M_{PTV}	7,3	10,6	9,7
Verificatie CBCT (n=281)			
Gemiddelde	-0,1	0,4	-0,6
Σ	0,7	1,1	1,0
σ	0,8	1,1	1,0
M_{PTV}	1,7	2,7	2,5
CBCT na bestraling (n=270)			
Gemiddelde	0,0	1,0	-1,4
Σ	1,1	1,2	1,3
σ	1,0	1,3	1,6
M_{PTV}	2,9	3,2	3,5

Afkortingen: ML = medio-lateraal; CC = cranio-caudaal; AP = anterior-posterior; CBCT = cone-beam computed tomography.

In tabel 2 zijn de systematische-, random fouten en marges weergegeven voor de hele populatie. De gemiddelden van de lokalisatie CBCT zijn kleiner dan 1 mm. Zowel de systematische, als de random fout zijn in alle richtingen afgenomen. De systematische fout van de lokalisatie CBCT, met een range van 2,8 tot 4,1 mm is na correctie gedaald naar een range van 0,7 tot 1,1 mm op de verificatie CBCT. De random fout is gedaald van 2,1 tot 2,9 mm naar 0,8 tot 1,1 mm. Dit zou leiden tot theoretisch benodigde marges in ML, CC en AP richting (M_{PTV}) van respectievelijk 1,7; 2,7 en 2,5 mm. Echter, er vindt enige mate van intra-fractionele beweeglijkheid plaats. De CBCT na bestraling geven grotere marges weer, namelijk tot 3,5 mm in AP richting.



Figuur 6. Het percentage patiënten dat na een CBCT-match in alle richtingen binnen een bepaalde tolerantiewaarde valt.

Een vergelijking tussen de lokalisatie CBCT, verificatie CBCT en de CBCT na bestraling (n=66 patiënten).

Een belangrijke tolerantiewaarde voor de lokalisatie en verificatie CBCT is het actieniveau van 1,5 mm. Daarnaast is het van belang in beeld te brengen hoeveel patiënten bestraald zijn binnen een PTV marge van ≤ 3 mm, bij de CBCT na bestraling. In figuur 6 staat het percentage patiënten dat na een CBCT-match in alle richtingen binnen een bepaalde tolerantiewaarde valt, uitgezet tegen de tolerantiewaarden in mm.

Na het maken van de lokalisatie CBCT valt 6,1% van de patiëntenpopulatie binnen een marge van 1,5 mm en 26% binnen een marge van 3 mm. Indien geen correctie voor tumorlocatie zou plaatsvinden zou pas bij een marge van 9 mm in alle richtingen meer dan 90% van de tumoren goed zijn bestraald. Na het matchen, corrigeren en de verificatie CBCT is te zien dat 69,7% binnen een marge van 1,5 mm valt en 97% binnen de marge van 3 mm. Bij de CBCT na bestraling valt 89,4% binnen 3 mm.

4.2 Relatie tussen marges en patiënt- en tumorkarakteristieken

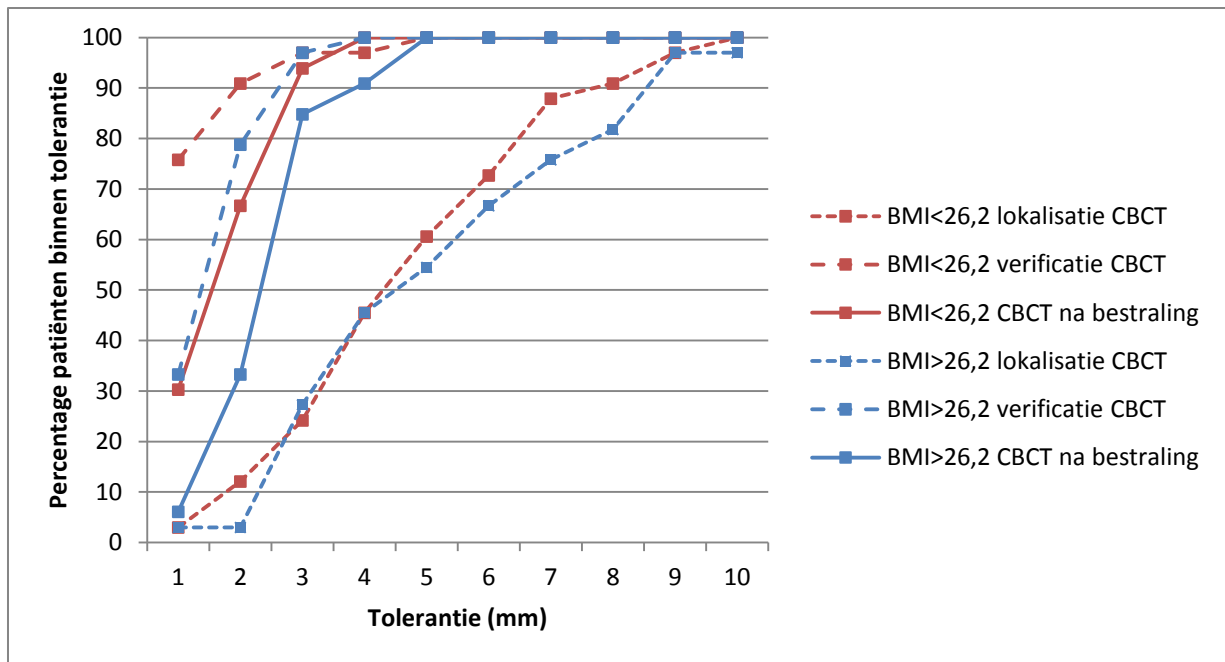
Nadat de hele populatie als geheel geanalyseerd is, is gekeken of er verschillen zijn in de PTV marges bij bepaalde subgroepen op basis van verschillende factoren. Voor het BMI, de immobilisatie methode, tumorgrootte, relatieve tumorverplaatsing en tumorpositie is eenzelfde tabel gegenereerd als tabel 2. Voor het BMI, de tumorgrootte en de relatieve tumorverplaatsing is de mediaan als splitsing genomen voor het opdelen van de populatie in twee groepen.

Tabel 2. Systematische en random positioneringfouten onderverdeeld in hoog en laag BMI (n=66)

	ML (mm)	BMI < 26,2		ML (mm)	BMI > 26,2	
		CC (mm)	AP (mm)		CC (mm)	AP (mm)
lokalisatie CBCT (n=289)						
gemiddelde	0,1	-1,3	-1,5	-0,6	-0,6	-0,5
Σ	2,3	4,0	3,2	3,2	4,2	4,1
σ	1,9	2,6	3,1	2,4	2,7	2,7
M_{PTV}	6,0	10,4	8,7	8,4	10,9	10,7
verificatie CBCT (n=281)						
gemiddelde	0,0	0,2	-0,5	-0,1	0,6	-0,8
Σ	0,4	1,1	0,8	0,8	1,0	1,1
σ	0,7	1,1	0,9	0,8	1,1	1,1
M_{PTV}	1,1	2,8	2,0	2,2	2,5	2,9
CBCT na bestraling (n=270)						
gemiddelde	0,0	1,0	-1,1	-0,1	1,0	-1,7
Σ	1,0	1,1	1,2	1,2	1,4	1,4
σ	1,0	1,2	1,5	1,0	1,3	1,7
M_{PTV}	2,6	2,7	3,2	3,1	3,7	3,7

Afkortingen: ML = medio-lateraal; CC = cranio-caudaal; AP = anterior-posterior; CBCT = cone-beam computed tomography.

In tabel 3 zijn de systematische-, random fouten en marges voor het BMI te zien, waarbij de patiëntenpopulatie is onderverdeeld in een hoog en laag BMI. Patiënten met een BMI>26,2 hebben theoretisch een groter marge (M_{PTV}) nodig na de lokalisatie CBCT ten opzichte van patiënten met een BMI<26,2 (range 8,4 tot 10,9 mm ten opzichte van 6,0 tot 10,4 mm). Dit zelfde is te zien na de verificatie CBCT, alleen is het verschil hier kleiner (range 2,2 tot 2,9 mm ten opzichte van 1,1 tot 2,8 mm). Bij de CBCT na bestraling is de systematische fout (Σ) groter bij de patiënt met een BMI>26,2 dan bij patiënten met een BMI<26,2. Respectievelijk 1,2; 1,4 en 1,4 mm ten opzichte van 1,0; 1,1 en 1,2 mm. De theoretisch benodigde marge (M_{PTV}) is ook groter bij patiënten met een BMI>26,2: range 3,1 tot 3,7 mm ten opzichte van 2,7 tot 3,2 mm voor patiënten met een BMI<26,2.



Figuur 7. Het percentage patiënten dat na een CBCT-match in alle richtingen binnen een bepaalde tolerantiewaarde valt, bij een BMI < 26,2 en BMI > 26,2.

Een vergelijking tussen de lokalisatie CBCT, verificatie CBCT en de CBCT na bestraling.

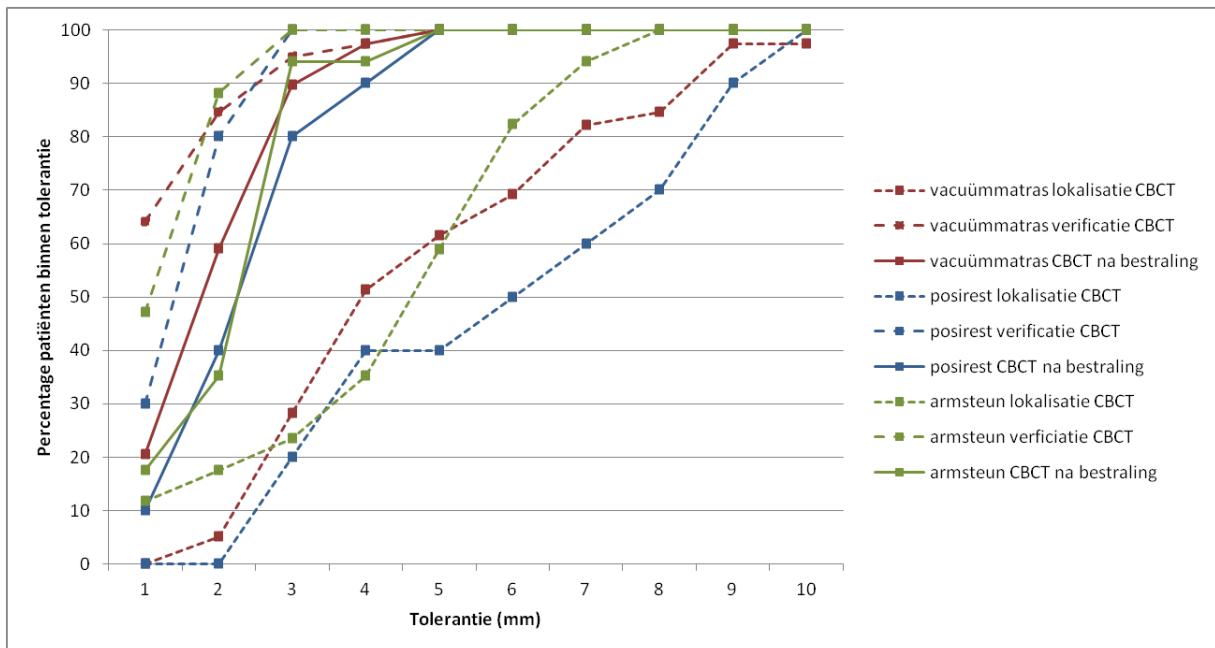
In figuur 7 staat het percentage patiënten, dat na een CBCT-match in alle richtingen binnen een bepaalde tolerantiewaarde valt, uitgezet tegen de tolerantiewaarden in mm voor het BMI. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen een BMI < 26,2 en een BMI > 26,2. Bij een BMI < 26,2 valt bij de verificatie CBCT 97% van de patiënten binnen de marge van 3 mm en bij de CBCT na bestraling 93,9%. Bij een BMI > 26,2 valt bij de verificatie CBCT 97% binnen de marge van 3 mm en bij de CBCT na bestraling 84,8%.

Tabel 3. Samenvatting van systematische en random positioneringfouten onderverdeeld in immobilisatie methode (n=66)

	Vacuümmatras			Posirest TM			Armsteun		
	ML (mm)	CC (mm)	AP (mm)	ML (mm)	CC (mm)	AP (mm)	ML (mm)	CC (mm)	AP (mm)
lokalisatie CBCT (n=289)									
Gemiddelde	-0,3	-1,1	-0,7	-1,7	-0,7	-2,4	0,8	-0,7	-1,0
Σ	2,8	4,2	3,7	3,6	4,6	4,0	2,0	3,8	3,5
σ	2,1	2,7	2,6	2,3	3,4	3,6	2,2	2,0	3,0
M_{PTV}	7,2	10,8	9,6	9,3	12,1	10,9	5,2	9,7	9,4
verificatie CBCT (n=281)									
Gemiddelde	0,0	0,2	-0,5	0,1	0,7	-0,5	-0,3	0,7	-0,8
Σ	0,6	1,2	1,0	1,1	1,0	1,0	0,6	0,7	0,9
σ	0,8	1,2	1,1	0,8	0,8	0,9	0,7	0,9	0,8
M_{PTV}	1,4	3,0	2,6	2,8	2,5	2,5	1,5	1,9	2,2
CBCT na bestraling (n=270)									
Gemiddelde	0,1	0,9	-1,4	0,6	1,3	-1,1	-0,6	1,1	-1,5
Σ	0,9	1,2	1,3	1,3	1,5	1,3	1,2	1,3	1,4
σ	0,8	1,3	1,6	1,4	1,4	2,0	1,1	1,1	1,3
M_{PTV}	2,4	3,1	3,5	3,5	3,9	3,5	3,0	3,3	3,5

Afkortingen: ML = medio-lateraal; CC = cranio-caudaal; AP = anterior-posterior; CBCT = cone-beam computed tomography.

Voor de immobilisatie middelen is een identieke analyse gedaan als voor het BMI. In tabel 4 zijn de systematische en random fouten voor de immobilisatie middelen weergegeven. Te zien is dat bij de lokalisatie CBCT de systematische fout (Σ) bij de PosirestTM het grootst is. Dit zelfde geldt voor de random fout (σ). Bij de CBCT na bestraling is de systematische fout (Σ) bij het vacuümmatras het kleinst. Ook het theoretisch benodigde marge (M_{PTV}) is in ML en CC richting bij het vacuümmatras het kleinst, 2,4 mm ten opzichte van 3,5 mm en 3,0 en 3,1 mm ten opzichte van 3,9 en 3,3 mm. In AP richting is te zien dat bij alle drie immobilisatie methodes hetzelfde M_{PTV} aangehouden zou kunnen worden.



Figuur 8. Het percentage patiënten dat na een CBCT-match in alle richtingen binnen een bepaalde tolerantiewaarde valt, bij het vacuümmatras, de Posirest™ en de armsteun.
Een vergelijking tussen de lokalisatie CBCT, verificatie CBCT en de CBCT na bestraling.

In figuur 8 is het percentage patiënten, dat na een CBCT-match in alle richtingen binnen een bepaalde tolerantiewaarde valt, uitgezet tegen de tolerantiewaarden in mm voor de immobilisatie methodes. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen de immobilisatie methode die gebruikt is. Bij immobilisatie met het vacuümmatras valt bij de verificatie CBCT 94,4% binnen een marge van 3 mm en bij de CBCT na bestraling 89,7%. Bij immobilisatie met de Posirest™ valt bij de verificatie CBCT 100% binnen de marge van 3 mm en bij de CBCT na bestraling 80%. Bij immobilisatie met de armsteun, bij de verificatie CBCT valt 100% binnen een marge van 3 mm en bij de CBCT na bestraling 94,1%.

De tabellen met systematische en random fouten en marges voor de tumorpositie, tumorgrootte en relatieve tumorbeweging zijn te vinden in bijlage B. Voor de tumorpositie werd voor een tumor die zich boven de carina bevindt, marges van 2,2 tot 3,2 mm gevonden. Voor een tumor die zich onder de carina bevindt waren deze marges van 3,2 tot 3,7 mm. Bij de analyse van de marges voor de tumorgrootte, werden verschillen in benodigde marges gezien tot 0,5 mm. Voor tumoren <2,4 cm zijn de benodigde marges in ML richting 3,2 mm en in AP richting 3,8 mm. Alleen in CC richting behoeven de tumoren >2,4 cm een groter marge, namelijk 3,5 mm. Voor de relatieve tumorbeweging waren de benodigde marges 0,2 en 0,3 mm kleiner voor een relatieve tumorbeweging >0,5 ten opzichte van een relatieve tumorbeweging <0,5.

4.3 Relatie tussen patiënt- en tumorkarakteristieken en tumorbeweeglijkheid

Er is een regressie analyse uitgevoerd om te onderzoeken welke factoren van invloed zijn op de tumorbeweeglijkheid bij het positioneren van de patiënt. Dit is eerst univariaat uitgevoerd met de gemiddelde vector, als maat voor de tumorbeweeglijkheid, en de verschillende factoren. Hieruit kwam voort dat een hoger BMI een grotere gemiddelde vector bij het positioneren van de patiënt heeft ($p=0,023$, $\beta=0,280$). Ook was een verband zichtbaar tussen de tumorgrootte en het

positioneren van de patiënt. Hoe groter de tumor is, hoe groter de gemiddelde vector bij het positioneren van de patiënt wordt ($p=0,010$, $\beta=0,314$). De overige factoren toonden geen significant verband ($p>0,05$). Voor het BMI en de tumorgrootte is een multivariate regressie analyse uitgevoerd, hieruit bleek de tumorgrootte een grotere invloed te hebben op de gemiddelde vector bij het positioneren van de patiënt op tafel ($p=0,005$, $\beta=0,331$) dan het BMI ($p=0,011$, $\beta=0,298$).

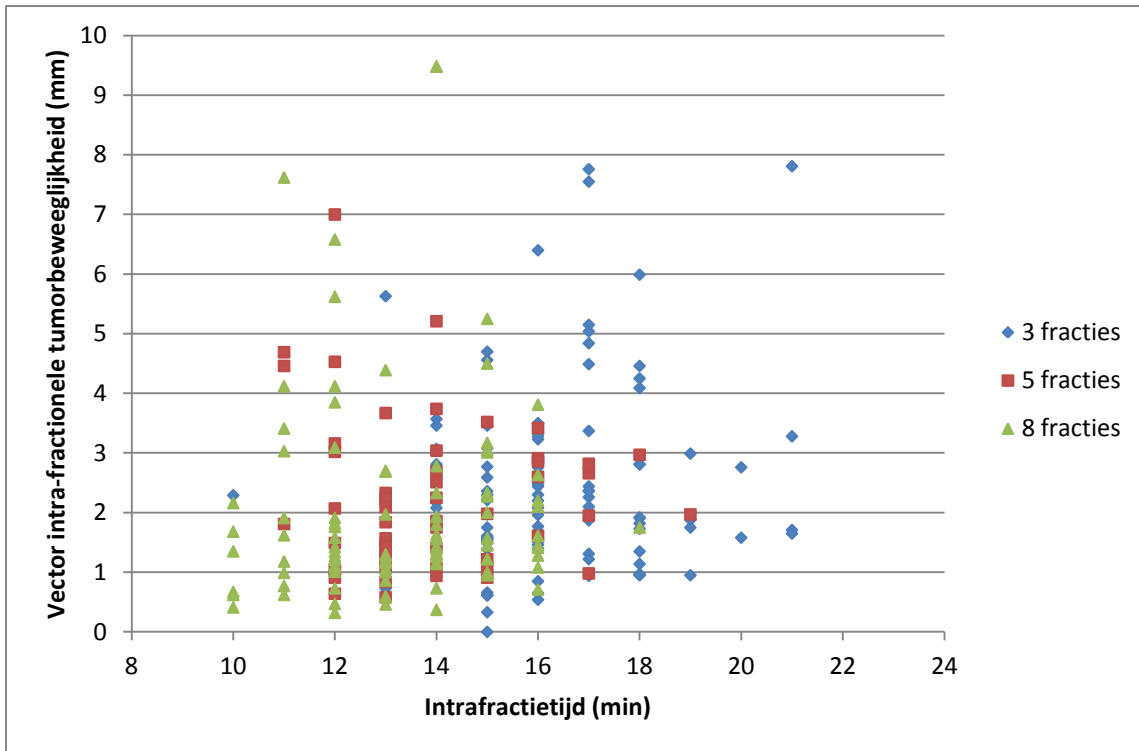
Daarnaast is een univariate analyse voor de intra-fractionele tumorbeweeglijkheid uitgevoerd, aan de hand van de gemiddelde vector voor de intra-fractionele beweeglijkheid. Hieruit kwamen geen significante verbanden voort. Vervolgens is een regressie analyse gedaan waarbij afzonderlijk naar de intra-fractionele beweeglijkheid in ML, CC en AP richting gekeken werd. Hieruit blijkt dat er een significant verband bestaat tussen de immobilisatie methode en de intra-fractionele beweeglijkheid. Wanneer een armsteun gebruikt wordt, is de intra-fractionele tumorbeweeglijkheid in ML-richting groter ten opzichte van het gebruik van het vacuüm matras en de Posirest™ ($p=0,004$, $\beta=0,499$). Ook bleek dat bij het gebruik van een vacuüm matras de intra-fractionele beweeglijkheid in ML richting kleiner is ten opzichte van een Posirest™ en armsteun, dit verband was echter borderline significant ($p=0,072$; $\beta=-0,305$). Bij een hoger BMI wordt de intra-fractionele beweeglijkheid groter in AP richting ($p=0,032$, $\beta=0,264$). Ook wordt de intra-fractionele beweging in AP richting groter naarmate de relatieve tumorbeweging toeneemt ($p=0,004$, $\beta=0,354$). Om te toetsen welke factor de grootste invloed heeft op de intra-fractionele beweging in AP-richting, is een multivariate analyse gedaan. Hieruit blijkt dat de relatieve tumorbeweging ($p=0,008$, $\beta=0,320$) een grotere invloed heeft dan het BMI ($p=0,071$, $\beta=0,214$).

4.4 Relatie tussen intra-fractie tijd en intra-fractionele tumorbeweeglijkheid

Om te bepalen of er een verband bestaat tussen de intra-fractietijd en het fractioneringschema, is een Kruskal-Wallis test gedaan. Voor deze test is gekozen, omdat de data niet normaal verdeeld is. Hieruit blijkt dat de mediane intra-fractietijd significant verschillend is tussen 3, 5 en 8 fracties, respectievelijk 15,8 minuten, 13,7 minuten en 13,2 minuten ($p=0,001$).

Vervolgens is gekeken of er ook een verband bestaat tussen de intra-fractie tijd en de intra-fractionele tumorbeweeglijkheid. Dit is gedaan aan de hand van de vector voor de intra-fractionele tumorbeweeglijkheid. Er is een correlatie berekend tussen de gemiddelde intra-fractietijd en de gemiddelde intra-fractie vector. Hieruit blijkt dat er geen significant verband bestaat tussen de gemiddelde intra-fractietijd en de gemiddelde intra-fractie vector ($R=-0,102$, $p=0,415$).

Om de relatie tussen de intra-fractie tijd en intra-fractionele beweeglijkheid te visualiseren, is figuur 9 gemaakt. Hierin zijn de intra-fractie tijden uitgezet tegen de vector, voor de verschillende fractioneringschema's. De gemiddelde intra-fractietijd voor 3 fracties was $16,2 \pm 1,9$ minuten, voor 5 fracties $13,9 \pm 1,8$ minuten en voor 8 fracties $13,3 \pm 1,7$ minuten.



Figuur 9. De individuele intra-fractietijden (min), per fractie, uitgezet tegen de intra-fractionele tumorbeweeglijkheid (mm).

Blauw=3 fracties; rood=5 fracties; groen=8 fracties.

5 Discussie

In dit onderzoek is getracht een antwoord te krijgen op de vraag hoe patiënt- en tumorkarakteristieken de tumorbeweeglijkheid bij een stereotactische longbestraling beïnvloeden. Gebleken is, dat de immobilisatie methode, het BMI en de tumorpositie invloed hebben op de systematische en random fouten en de daaruit volgende benodigde marges. Hieruit volgt dat deze factoren invloed hebben op de tumorbeweeglijkheid.

Over de hele onderzoekspopulatie van 66 patiënten gezien, zouden marges van 2,9 mm (ML); 3,2 mm (CC) en 3,5 mm (AP) nodig zijn. Hurkmans *et al.* [22] stelt dat een PTV marge van 3 mm voldoende zou zijn om te compenseren voor de intra-fractionele beweeglijkheid. Echter, wanneer gekeken wordt hoeveel patiënten in alle richtingen binnen de tolerantiewaarde van 3 mm vallen, is te zien dat dit een percentage van 89,4% betreft. Dit komt wel overeen met Hurkmans *et al.* [22], aangezien het margerecept zo gemaakt is, dat 90% van de patiënten binnen de tolerantie valt. Een verklaring voor dit verschil is dat het margerecept ontwikkeld is voor 4D-CBCT, waardoor het wellicht niet direct toepasbaar is. In het onderzoek van Winnie Li *et al.* [7] werd dit margerecept echter ook toegepast terwijl eveneens gebruik werd gemaakt van 3D-CBCT. Daarom hebben wij aangenomen dat dit margerecept tevens toepasbaar is voor 3D-CBCT.

Om aan te geven of de procedure op de lineaire versneller reproduceerbaar en betrouwbaar is, wordt gekeken naar de gemiddelde waarden van de matches van de lokalisatie CBCT, verificatie CBCT en de intra-fractionele beweeglijkheid. Theoretisch moeten deze ongeveer nul zijn. Onze studie laat zien dat deze gemiddelden waarden rondom de nul zitten. Dit geeft aan dat de bestralingsprocedure betrouwbaar en reproduceerbaar is geweest. Een opmerkelijke afwijking is dat het gemiddelde bij de CBCT na bestraling in de AP richting ver afwijkt van nul. Voor alle berekende gemiddelden komt deze afwijking uit op ongeveer -1,5 mm. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat patiënten tijdens de behandeling wat inzakken. Om hiervoor te corrigeren gaat de tafel omhoog. Hierdoor ontstaat een negatieve waarde.

Bij de afzonderlijke factoren werd gevonden dat er een significant verband bestaat tussen het BMI en de tumorbeweeglijkheid bij het positioneren en tussen de tumorgrootte en de tumorbeweeglijkheid bij het positioneren. Een verklaring voor de invloed van het BMI is dat de huid, bij patiënten met een hoger BMI, beweeglijker is waardoor de positionering ook variabelere is en er dus meer beweging plaats vindt. Uit de multivariate analyse is gebleken dat de tumorgrootte de meeste invloed heeft op de tumorbeweeglijkheid bij het positioneren, echter is dit verschil minimaal. Bij de analyse tussen de intra-fractionele tumorbeweeglijkheid en de vector voor intra-fractionele beweeglijkheid, werden geen verbanden gevonden. Vandaar dat specifiek is gekeken en een analyse is uitgevoerd tussen de intra-fractionele beweeglijkheid in ML, CC en AP richting afzonderlijk, en de factoren. Bij de intra-fractionele tumorbeweeglijkheid toonde het BMI en de relatieve tumorbeweging een significant verband met de AP richting. De multivariate analyse stelt dat de relatieve tumorbeweging significant meer invloed heeft op de intra-fractionele tumorbeweeglijkheid dan het BMI van de patiënt. Zowel voor het BMI als de relatieve tumorbeweging geldt dat er een positieve bèta werd gevonden. Dit houdt in dat hoe hoger het BMI of de relatieve tumorbeweging, hoe groter de afwijking in de AP richting is. In de berekende marges, volgens het margerecept van Sonke *et al.* [18], is dit bij het BMI terug te zien. Patiënten met een BMI > 26,2 zouden, om te compenseren voor de intra-fractionele tumorbeweeglijkheid, een marge tot 3,7 mm nodig hebben. Voor patiënten met een BMI < 26,2 is een marge tot 3,2 mm nodig.

De immobilisatie methode toonde een significant verband bij het gebruik van de armsteun in ML richting. Hierbij vindt meer intra-fractionele tumorbeweeglijkheid plaats, ten opzichte van de Posirest™ en het vacuümmatras. Het vacuümmatras bleek borderline significant. Bij gebruik van het vacuümmatras konden ook de kleinste marges aangehouden worden. Dit ontstaat waarschijnlijk doordat bij gebruik van een vacuümmatras de patiënten minder mogelijkheid hebben om te bewegen, met name in de ML richting, omdat het vacuümmatras zich rondom de patiënt vormt. Hieruit kan geconcludeerd worden dat het vacuümmatras de meest betrouwbare immobilisatie methode is ten opzichte van de armsteun en de Posirest™. In eerder onderzoek [7] waarbij verschillende immobilisatie methoden met elkaar werden vergeleken, werd ook een verschil vastgesteld, namelijk dat er tussen de immobilisatie methoden 1 mm verschil zit tussen de PTV marges die aangehouden zouden kunnen worden. In dit onderzoek [7] bleek het vacuümmatras ook de beste immobilisatie methode te zijn.

Voor tumoren die onder de carina liggen zou een ruimere marge aangehouden moeten worden. Dit komt omdat de onderste kwabben van de long meer bewegen dan de bovenste kwabben, doordat deze tumoren dicht bij het diafragma liggen [23].

Tussen de intra-fractietijd en het fractioneringschema is een significant verband aangetoond. Patiënten die met drie fracties bestraald worden, hebben een langere intra-fractietijd dan patiënten met een fractioneringschema van acht fracties. De standaarddeviatie is bij alle fractioneringschema's ongeveer hetzelfde. Dit komt overeen met de verwachtingen. Bij acht fracties hoeft er namelijk minder dosis afgegeven te worden, waardoor de straaltijd korter is. Tussen de intra-fractietijd en de intra-fractionele beweeglijkheid is geen verband aangetoond.

Tijdens het onderzoek zijn een aantal beperkingen naar voren gekomen. De patiëntenpopulatie bestond uit patiënten met primaire tumoren en metastasen. Hierdoor betrof het een inhomogene populatie. Alhoewel de behandeling bij beide groepen identiek was, hebben de patiënten met metastasen over het algemeen een zwakkere conditie en een hogere score op de CCI. Op deze manier hebben zij de resultaten kunnen beïnvloeden, omdat het kan zijn dat ze minder goed stil hebben kunnen liggen tijdens de bestraling. Een belangrijke vraag zou zijn of er volstaan kan worden met kleinere marges als de patiënten met metastasen uit het onderzoek gehaald zouden worden. Wanneer de patiënten met metastasen uit het onderzoek gefilterd worden (n=8) veranderen de marges minimaal, slechts 0,1 tot 0,3 mm. Hieruit blijkt dus dat de patiënten met metastasen geen grote invloed op onze resultaten hebben gehad. Wanneer er zich meer patiënten met metastasen in de onderzoekspopulatie zouden bevinden, zou een vergelijking tussen de groepen meer informatie kunnen opleveren. In dit onderzoek was dat niet mogelijk. Ook zouden marges aan de hand van het CCI geanalyseerd kunnen worden. Van de patiëntenpopulatie in dit onderzoek was de mediaan van het CCI 5 en de range 2-6. Een ruime meerderheid had een CCI van 5 (41,5%) en slechts 20% had een CCI van 3 of lager. Een aparte analyse op basis van het CCI is voor dit onderzoek dus niet goed mogelijk aangezien er te weinig patiënten zijn met een laag CCI.

Tijdens het invoeren van de gegevens in de database bleken een aantal CBCT's niet gematcht te zijn, naar schatting is dit ongeveer een tiende deel van het totaal. Om deze CBCT's wel mee te kunnen nemen in het onderzoek zijn deze matches door de onderzoekende studenten uitgevoerd. Hierbij diende de automatische match alleen nog gecontroleerd te worden. Bij een aantal patiënten mistte de CBCT na bestraling. De intra-fractietijd kon bij deze patiënten niet berekend worden. De gemiddelde intra-fractionele beweging kon hierdoor niet gebaseerd worden op alle fracties.

Van de 66 patiënten in dit onderzoek zijn 10 patiënten geïmmobiliseerd met de Posirest™ en 17 patiënten met de armsteun. Dit is in verhouding met het vacuümmatras (n=39) aanzienlijk

minder. Bij de berekening van de percentages, van het aantal patiënten dat binnen een bepaalde tolerantiewaarde valt, kunnen hierdoor sneller grote verschillen ontstaan, waardoor een enkele patiënt al grote invloed kan hebben op het resultaat. Onze data bevat echter geen uitschieters bij de PosirestTM en armsteun in vergelijking met het vacuümmatras.

Tussen de intra-fractie tijden bij een fractioneringschema van vijf en acht fracties is slechts een klein verschil zichtbaar, ten opzichte van het verschil van de intra-fractie tijd tussen vijf fracties en drie fracties. Dit is te verklaren doordat bij het introduceren van stereotaxie op de afdeling vaker voor een fractioneringschema van 8 fracties werd gekozen gezien de ligging nabij het mediastinum. Door de leercurve duurde de bestralingen destijds langer.

Uit de resultaten kan geconcludeerd worden dat bij de relatieve tumorbeweging en de tumorgrootte de verschillen tussen de PTV marges slechts tienden van millimeters zijn en waarschijnlijk niet klinisch relevant. Wat betreft de immobilisatie methode, is het vacuümmatras de beste manier om patiënten te immobiliseren bij stereotactische longbestralingen. Het advies is dan ook om deze immobilisatie methode te gebruiken bij alle stereotactische longbestralingen. Voor patiënten met een BMI>26,2 en/of een tumor onder de carina raden wij aan het PTV marge te vergroten naar 4 mm.

Literatuurlijst

- [1] Kwfkankerbestrijding, "<http://kanker.kwfkankerbestrijding.nl/soorten-kanker/Pages/soorten-kanker-longkanker.aspx>."
- [2] W. Li, T. G. Purdie, M. Taremi, S. Fung, A. Brade, B. C. J. Cho, A. Hope, A. Sun, D. a Jaffray, A. Bezjak, and J.-P. Bissonnette, "Effect of immobilization and performance status on intrafraction motion for stereotactic lung radiotherapy: analysis of 133 patients.," *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 81, no. 5, pp. 1568–75, Dec. 2011.
- [3] J. Wulf, U. Hädinger, U. Oppitz, B. Olshausen, and M. Flentje, "Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame.," Elsevier, 2000.
- [4] et al. Purdie TG, Bissonnette JP, Franks K, "Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: Localization, verification, and intrafraction tumor position," *Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 68, pp. 243–252, 2007.
- [5] et al. Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, "Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites," *J Clin Oncol*, vol. 25, pp. 947–952, 2007.
- [6] M. Guckenberger, J. Meyer, J. Wilbert, K. Baier, G. Mueller, J. Wulf, and M. Flentje, "Cone-beam CT based image-guidance for extracranial stereotactic radiotherapy of intrapulmonary tumors.," *Acta oncologica Stockholm Sweden*, vol. 45, no. 7, pp. 897–906, 2006.
- [7] W. Li, T. G. Purdie, M. Taremi, S. Fung, A. Brade, B. C. J. Cho, A. Hope, A. Sun, D. A. Jaffray, A. Bezjak, and J.-P. Bissonnette, "Effect of immobilization and performance status on intrafraction motion for stereotactic lung radiotherapy: analysis of 133 patients.," *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, vol. 81, no. 5, pp. 1568–75, 2011.
- [8] "www.oncoline.nl."
- [9] R. J. Landreneau, D. J. Sugarbaker, M. J. Mack, S. R. Hazelrigg, J. D. Luketich, L. Fetterman, M. J. Liptay, S. Bartley, T. M. Boley, R. J. Keenan, P. F. Ferson, R. J. Weyant, and K. S. Naunheim, "Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer.," *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, vol. 113, no. 4, pp. 691–8; discussion 698–700, Apr. 1997.
- [10] L. J. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, Wiegman EM, "Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer.," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 15, no. 81, pp. 291–7, 2011.
- [11] R. J. Lanni TB Jr, Grills IS, Kestin LL, "Stereotactic radiotherapy reduces treatment cost while improving overall survival and local control over standard fractionated radiation therapy for medically inoperable non-small-cell lung cancer.le," *Am J Clin Oncol*, vol. 34, no. 5, pp. 494–8, 2011.

- [12] L. J. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, Wiegman EM, "Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer.," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 15, no. 81, pp. 291–7, 2011.
- [13] H. W. Age Froma, Mirjam Mast, *Techniek in de radiotherapie*. Maarsse: Elsevier gezondheidszorg, 2007.
- [14] S. S. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, "Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer," *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, vol. 1, no. 70(3), pp. 685–92, 2008.
- [15] M. D. René W.M. Underberg, P. D. Frank J. Lagerwaard, M.D., Ph.D. Johan P. Cuijpers, P. D. Ben J. Slotman, M.D., P. D. John R. van Sörnsen de Koste, and S. Senan, "Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer," *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*, vol. 60, no. 4, pp. 1283–1290, 2004.
- [16] R. a Sweeney, B. Seubert, S. Stark, V. Homann, G. Müller, M. Flentje, and M. Guckenberger, "Accuracy and inter-observer variability of 3D versus 4D cone-beam CT based image-guidance in SBRT for lung tumors.," *Radiation oncology (London, England)*, vol. 7, p. 81, Jan. 2012.
- [17] "www.multivu.pnnewswire.com/mnr/elekta/43380/."
- [18] J.-J. Sonke, M. Rossi, J. Wolthaus, M. van Herk, E. Damen, and J. Belderbos, "Frameless stereotactic body radiotherapy for lung cancer using four-dimensional cone beam CT guidance.," *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 74, no. 2, pp. 567–74, Jun. 2009.
- [19] M. Van Herk, "Errors and margins in radiotherapy.," *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 14, no. 1, pp. 52–64, 2004.
- [20] H.-W. Liu, R. Khan, R. D'Ambrosi, K. Krobutschek, Z. Nugent, and H. Lau, "The influence of target and patient characteristics on the volume obtained from cone beam CT in lung stereotactic body radiation therapy.," *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, pp. 1–5, Feb. 2013.
- [21] "Corrective Maintenance Manual Elekta Limited,"
- [22] C. W. Hurkmans, J. P. Cuijpers, F. J. Lagerwaard, J. Widder, U. a van der Heide, D. Schuring, and S. Senan, "Recommendations for implementing stereotactic radiotherapy in peripheral stage IA non-small cell lung cancer: report from the Quality Assurance Working Party of the randomised phase III ROSEL study.," *Radiation oncology (London, England)*, vol. 4, p. 1, Jan. 2009.
- [23] J.-J. Sonke, J. Lebesque, and M. Van Herk, "Variability of four-dimensional computed tomography patient models.," *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, vol. 70, no. 2, pp. 590–598, 2008.
- [24] J. C. Stroom and B. J. M. Heijmen, "Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report.," *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, vol. 64, no. 1, pp. 75–83, Jul. 2002.

Bijlagen

A. Protocol stereotactische longbestraling

• **SABR long planningsprotocol**

Werkinstructie
Protocol nummer

Versie: **1.**
April 2011
Concept versie!!

- **Doel**

Werkinstructie voor het plannen van SABR stereotaxie.

- **Uitvoerenden**

- Radiotherapeutisch laboranten SABR

- **Toepassingsgebied**

Planning

- **Benodigde materialen**

- PET scan (< 4 wkn).
- 4D CT scan uitgevoerd volgens werkinstructie: [4D_CT_SCAN_PROTOCOL.doc](#)
- Reconstrueren en introduceren volgens werkinstructie: [4D_CT_SCAN_PROTOCOL_RECONSTRUEREN.doc](#)
- Pinnacle & Hot script: **Tumor Sites > SABR stereotaxie**

- **Werkwijze**

Algemene opmerkingen: De beschreven planningstechniek is gedeeltelijk geautomatiseerd d.m.v hotscripts. Het is van groot belang om niets aan de naamgeving van de ROI's, POI's, etc. te veranderen.

Target deliniation NSCLC stereotaxie

- De arts tekent het GTV, ITV en PTV in volgens werkinstructie: [Protocol Target deliniation.doc](#)
- De ingetekende OAR's en PRV's zijn door de arts gecontroleerd.

Auteur 1^e

Auteur: GER
Beoordelaar: WG/RJ
Autorisator: RJ

• **SABR long planningsprotocol**

Werkinstructie

Protocol nummer

Versie: **1.**

April 2011

Concept versie!!

Bundelopzet NSCLC stereotaxie

- Maak een copy plan van het ingetekende plan en noem deze 9(10)lung Stereo
- Verifieer of het plan de benodigde ROI's bevat:
 - GTV (Gross Tumor Volume)
 - ITV (Internal Target Volume)
 - PTV
 - EXTERNAL
 - LUNGS
 - HEALTHY LUNG
 - SPINAL CORD
 - SPINAL CORD_5
 - SPINAL CORD_10
 - HEART
 - OESOPHAGUS
 - TRACHEA
 - SKIN
- Controleer de naamgeving en controleer of er geen rariteiten aanwezig zijn (bv extra eilandjes). Advies: Ga via **Options > Clean ROI** en clean alle contouren voor de zekerheid (min. Contour area 1cm^2).
- Genereer de benodigde IMRT ROI's door middel van het hotscript: **Create IMRT ROIs (and Isoc)**. Pinnacle maakt nu het volgende aan:
 - Isoc
 - LUNG-PTV
 - PTV RING_20
 - EXTERNAL-PTV
 - EXTERNAL-PTV_20
- Verifieer of bovenstaande ROI's juist zijn aangemaakt.
- Maak gebruik van het hotscript **Setup beams** om de gehele bundel configuratie te genereren. Met behulp van dit script worden automatisch 11 coplanaire bundels opgezet.
- Maak nu een keuze voor de ideale bundelconfiguratie en laat de keuze bepaald worden door de ligging van de tumor t.o.v kritieke organen. Houdt minimaal 9 bundels over.

Auteur 1^e

Auteur: GER
Beoordelaar: WG/RJ
Autorisator: RJ

• **SABR long
planningsprotocol**

Werkinstructie
Protocol nummer

Versie: **1.**

April 2011

Concept versie!!

- Maak gebruik van het hotscript **IMRT objectives**. De volgende IMRT objectives worden toegevoegd:

		CONSTRAIN		%	WEIGHT	a
PTV	MIN DVH		5400	100	100	
PTV	UNIFORM DOSE		5400		5	
LUNGS-GTV	MAX EUD		600		0	1
SPINAL_CORD	MAX DOSE		1200		100	
PTVRING20	MAX DVH		3000	7	5	
EXTERNAL-PTV	MAX DOSE		5550		50	
EXTERNAL-PTV+2CM	MAX DOSE	X	2500			
HEALTHY LUNG	MAX DOSE		400	1		
SKIN	MAX DOSE		3000	5		

Maak gebruik van het hotscript **IMRT parameters**. De volgende IMRT parameters worden toegevoegd:

- Minimum segment area: 16
- Compute final dose: yes
- Minimum segment MU's: 4?
- Max Iterations: 25
- Convolution: 5

Zet voor het optimaliseren de "Maximum number of segments" gelijk aan het aantal bundels.

• SABR long planningsprotocol

Werkinstructie

Protocol nummer

Versie: **1.**

April 2011

Concept versie!!

Dosisvoorschriften

Dosis/fractionering

- 3x 18 Gy, 2 keer per week. Minimaal 40 uur en maximaal 8 dagen tussen 2 fracties. Totale behandeltime tussen de 8 en 14 dagen.

Dosisspecificatie:

- Verhoog het aantal ME's totdat 99% van het PTV volume, 90% van de voorgeschreven dosis te krijgen. (= $3 \times 16.2 = 48.6$ Gy) (invoeren DVH 4860 Gy)
- Maximum dosis in PTV kleiner dan 165% (= 3×29.7 Gy = 89.1 Gy)

Dosis in kritieke organen:

Longen en andere omliggende weefsels:

- Volume buiten PTV dat meer dan 105% van de voorgeschreven dosis krijgt moet kleiner zijn dan 15 % van het PTV volume. (Deze waarde bepalen door in DVH tabel bij Specify Max Dose 56.7 Gy in te voeren, lees af bij External – PTV)

- **R100%** = $\frac{\text{volume dat } \geq 100\% \text{ van de voorgeschreven dosis krijgt}}{\text{Volume PTV}}$

Deze waarde moet bij voorkeur kleiner zijn dan 1.2 en beslist niet hoger dan 1.4, zie bijgevoegde tabel 1, kolom 1 en 2.

Berekenen door ROI 5400 aan te maken via Hotscript **xxxxx**. Bij "Contours" deze contour selecteren en recompute het volume. Dit delen door het PTV volume.

- **R 50%** = $\frac{\text{volume dat } \geq 50\% \text{ van de voorgeschreven dosis krijgt}}{\text{Volume PTV}}$

Deze waarde moet kleiner zijn dan de voorgeschreven waarde gegeven in tabel 1, kolom 4, afhankelijk van de grootte van het PTV. Een overschreiding van deze waarde is toegestaan tot het maximum gegeven in kolom 5.

Bereken door ROI 2700 aan te maken via Hotscript **xxxx**. Bij "Contours" deze contour selecteren en recompute het volume. Dit delen door het PTV volume.

- **D 2cm³** (maximum dose 2cm vanaf PTV) moet kleiner zijn dan de voorgeschreven waarde gegeven in tabel 1, kolom 6, afhankelijk van de grootte van het PTV. Een overschreiding van deze waarde is toegestaan tot het maximum gegeven in kolom 7.
- **V20** van beide longen minus GTV moet bij voorkeur kleiner zijn dan 10% en mag beslist niet groter zijn dan 15% (tabel 1, kolom 8 en 9)
- **Myelum:** Maximale totaaldosis 18 Gy (= 6 Gy per fractie)
- **Heart:** Maximale totaaldosis 30 Gy (= 10 Gy per fractie)
- **Oesophagus:** Maximale totaaldosis 27 Gy (= 9 Gy per fractie)

• **SABR long
planningsprotocol**

Werkinstructie
Protocol nummer

Versie: **1.**

April 2011

Concept versie!!

Tabel 1

Bron: A phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Medically Inoperable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (RTOG 0236).

Maximum PTV Dimension (cm)	Ratio of Prescription Isodose Volume to the PTV		Ratio of 50% Prescription Isodose Volume to the PTV, R _{50%}		Maximum Dose 2 cm from PTV in any Direction, D _{2cm} (Gy)		Percent of Lung receiving 20 Gy total or more, V ₂₀ (%)		PTV Volume (cc)
	Deviation		Deviation		Deviation		Deviation		
	none	minor	none	Minor	none	minor	none	minor	
2.0	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15	1.8
2.5	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15	3.8
3.0	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15	7.4
3.5	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15	13.2
4.0	<1.2	1.2-1.4	<3.8	3.8-4.0	<30.4	30.4-32.4	<10	10-15	21.9
4.5	<1.2	1.2-1.4	<3.7	3.7-3.9	<32.7	32.7-34.7	<10	10-15	33.8
5.0	<1.2	1.2-1.4	<3.6	3.6-3.8	<35.1	35.1-37.1	<10	10-15	49.6
5.5	<1.2	1.2-1.4	<3.5	3.5-3.7	<37.4	37.4-41.7	<10	10-15	69.9
6.0	<1.2	1.2-1.4	<3.3	3.3-3.5	<39.7	39.7-41.7	<10	10-15	95.1
6.5	<1.2	1.2-1.4	<3.1	3.1-3.3	<42.0	42.0-44.0	<10	10-15	125.8
7.0	<1.2	1.2-1.4	<2.9	2.9-3.1	<44.3	44.3-46.3	<10	10-15	162.6

Note 1: For values of PTV dimension or volume not specified, linear interpolation between table entries is required.

• **SABR long
planningsprotocol**

Werkinstructie
Protocol nummer

Versie: **1.**

April 2011

Concept versie!!

Tabel 2:

Bron: ROSEL study

R100%		R50%		D2cm%		V20Gy%		PTV(cc)
None	Minor	None	Minor	None	Minor	None	Minor	
<1.25	1.25-1.49	<12	12-14	<65	65-75	<5	5-8	0-20
<1.15	1.15-1.25	<9	9-11	<70	70-80	<6	6-10	20-40
<1,10	1.10-1.20	<6	6-8	<70	70-80	<10	10-15	>40

Tips en Trucs (voor planningslaboranten)

- ?
- De R50% waarde is vaak net/net niet haalbaar. Eventueel deze waarde drukken door de dosis buiten PTV te reduceren, dit is bv mogelijk met PTV Ring20 (zie trial R50 drukken, constrain op PTVring20, itteraties terug naar 5 en conv op 0, na optimalisatie eerst weer ptv dosis ophogen via normalisatie, nieuwe ROI 2700 en berekenen)

Doorsturen

Welke contouren doorsturen naar cone beam CT? Of isodoselijnen?

Auteur 1^e

Auteur: GER
Beoordelaar: WG/RJ
Autorisator: RJ

B. Tabellen systematische en random fouten van PTV marges

Tumorpositie

Tabel 4. Samenvatting van systematische en random positioneringfouten onderverdeeld in tumorpositie (n=66)

	Boven carina			Onder carina		
	ML (mm)	CC (mm)	AP (mm)	ML (mm)	CC (mm)	AP (mm)
lokalisatie CBCT (n=289)						
gemiddelde	-0,2	-0,2	-1,6	-0,2	-1,4	-0,7
Σ	2,8	4,2	3,9	2,8	4,0	3,5
σ	2,1	2,6	2,9	2,2	2,7	2,9
M_{PTV}	7,2	10,9	10,3	7,4	10,4	9,4
verificatie CBCT (n=281)						
gemiddelde	-0,1	0,2	-0,5	-0,1	0,6	-0,7
Σ	0,5	0,5	1,1	0,8	1,3	0,9
σ	0,7	0,7	1,1	0,8	1,3	1,0
M_{PTV}	1,2	1,4	2,7	2,0	3,3	2,4
CBCT na bestraling (n=270)						
gemiddelde	0,0	0,5	-1,2	0,0	1,3	-1,5
Σ	0,8	1,1	1,2	1,3	1,2	1,4
σ	1,0	1,0	1,6	0,9	1,4	1,6
M_{PTV}	2,2	2,9	3,2	3,3	3,2	3,7

Afkortingen: ML = medio-lateraal; CC = cranio-caudaal; AP = anterior-posterior; CBCT = cone-beam computed tomography.

Tumorgrootte

Tabel 5. Samenvatting van systematische en random positioneringfouten onderverdeeld in tumorgrootte (n=65)

	Tumor<2,4 cm			Tumor>2,4 cm		
	ML (mm)	CC (mm)	AP (mm)	ML (mm)	CC (mm)	AP (mm)
lokalisatie CBCT (n=289)						
gemiddelde	-0,6	-1,8	-2,2	0,2	-0,5	-0,1
Σ	2,9	3,9	3,5	2,7	4,1	3,6
σ	2,0	2,8	2,9	2,4	2,6	3,0
M _{PTV}	7,5	10,2	9,2	7,0	10,7	9,6
verificatie CBCT (n=281)						
gemiddelde	-0,1	0,2	-0,6	-0,1	0,7	-0,7
Σ	0,7	1,2	1,1	0,7	0,9	0,8
σ	0,7	1,3	1,0	0,8	0,9	1,1
M _{PTV}	1,9	3,0	2,8	1,7	2,4	2,2
CBCT na bestraling (n=270)						
gemiddelde	0,0	0,8	-1,4	-0,2	1,3	-1,4
Σ	1,2	1,1	1,5	1,0	1,4	1,2
σ	1,0	1,4	1,7	1,0	1,1	1,4
M _{PTV}	3,2	2,9	3,8	2,7	3,5	3,2

Afkortingen: ML = medio-lateraal; CC = cranio-caudaal; AP = anterior-posterior; CBCT = cone-beam computed tomography.

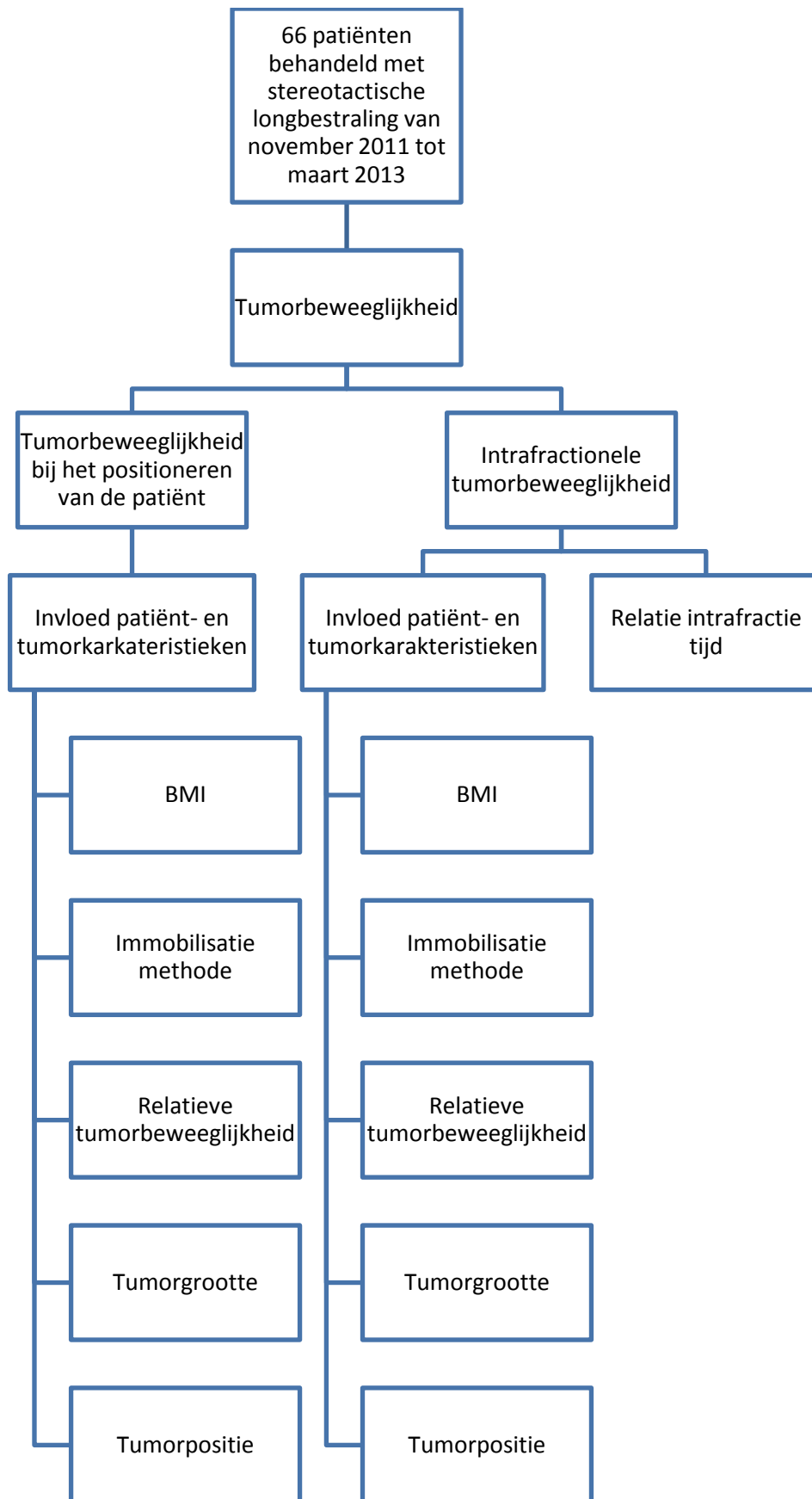
Relatieve tumorbeweging

Tabel 6. Samenvatting van systematische en random positioneringfouten onderverdeeld in tumorbeweging (n=66)

	Relatieve tumorbeweging < 0,5 cm			Relatieve tumorbeweging > 0,5 cm		
	ML (mm)	CC (mm)	AP (mm)	ML (mm)	CC (mm)	AP (mm)
lokalisatie CBCT (n=289)						
gemiddelde	0,1	-1,1	-1,6	0,2	-0,5	-0,1
Σ	2,5	4,0	3,3	2,7	4,1	3,6
σ	2,0	2,6	2,5	2,4	2,6	3,0
M_{PTV}	6,5	10,5	8,7	7,0	10,7	9,6
verificatie CBCT (n=281)						
gemiddelde	-0,1	0,5	-0,8	0,0	0,3	-0,4
Σ	0,6	0,6	1,0	0,7	1,3	1,0
σ	0,8	0,8	1,0	0,8	1,3	1,0
M_{PTV}	1,6	1,6	2,5	1,8	3,3	2,5
CBCT na bestraling (n=270)						
gemiddelde	-0,2	1,1	-1,5	0,2	0,8	-1,3
Σ	1,1	1,2	1,4	1,1	1,1	1,3
σ	1,1	1,2	1,5	0,8	1,3	1,6
M_{PTV}	2,9	3,1	3,7	2,7	2,9	3,4

Afkortingen: ML = medio-lateraal; CC = cranio-caudaal; AP = anterior-posterior; CBCT = cone-beam computed tomography.

C. Schematische weergave onderzoek



D. Summary

Stereotactic radiotherapy offers the opportunity, to accurately deliver the dose to the tumor. Position verification is essential to succeed the treatment. The influence of patient- and target characteristics on the target movement is not yet entirely clear. The purpose of this study is to investigate the influence of the BMI, immobilization method, relative target motion, tumor size and tumor position on the target movement. The results could give important information for determination of the PTV margins.

Target movement in the immobilization of the patient and intra-fractional target movement was analyzed in 66 patients who underwent stereotactic lung radiotherapy. For each fraction, a localization CBCT and verification CBCT scan was acquired in order, to verify the immobilization. A CBCT scan was also performed at the end of the fraction, to assess the intra-fractional motion. Data from the CBCT scans were recorded to determine systematic and random uncertainties, as well as planning target volume margins for all the patients. Data were further stratified and analyzed for the patient- and target characteristics. The significance of the characteristics on the target movement in the positioning of the patient and intra-fractional target movement was determined through the linear regression model. The relation between intra-fraction time and intra-fractional target movement was also analyzed.

Results of the entire research population shows that a margin of 3,5 mm is needed. Tumors positioned above the carina need a margin up to 3,2 mm and tumors below the carina need a margin up to 3,7 mm. Patients with a BMI>26,2 need a margin up to 3,7 mm and for patients with a BMI<26,2 this is 3,2 mm. BMI also causes a significant greater intra-fractional motion in AP direction, even like the increasing relative tumor motion. Three different immobilization methods were identified for subgroup analysis: evacuated cushion, PosirestTM and armrest. The evacuated cushion causes the least intra-fractional tumor motion. The BMI and the tumor size showed a significant relation for the tumor motion in the immobilization of the patient. There is also a significant relation between the fractionation schedule and the intra-fraction time. However, there is not a significant relation between the intra-fraction time and the intra-fractional motion.

Our results show that the differences between PTV margins for the relative target motion and tumor size are really small and apparently not clinically relevant. The evacuated cushion is the best way to immobilize patients during stereotactic lung radiotherapy. In addition, patients with a high BMI and/or a tumor above the carina need a larger margin.