

Projectverslag

Dosisverschil bij de rekenalgoritmes AAA en
Acuros XB voor een VMAT-TMI-plan

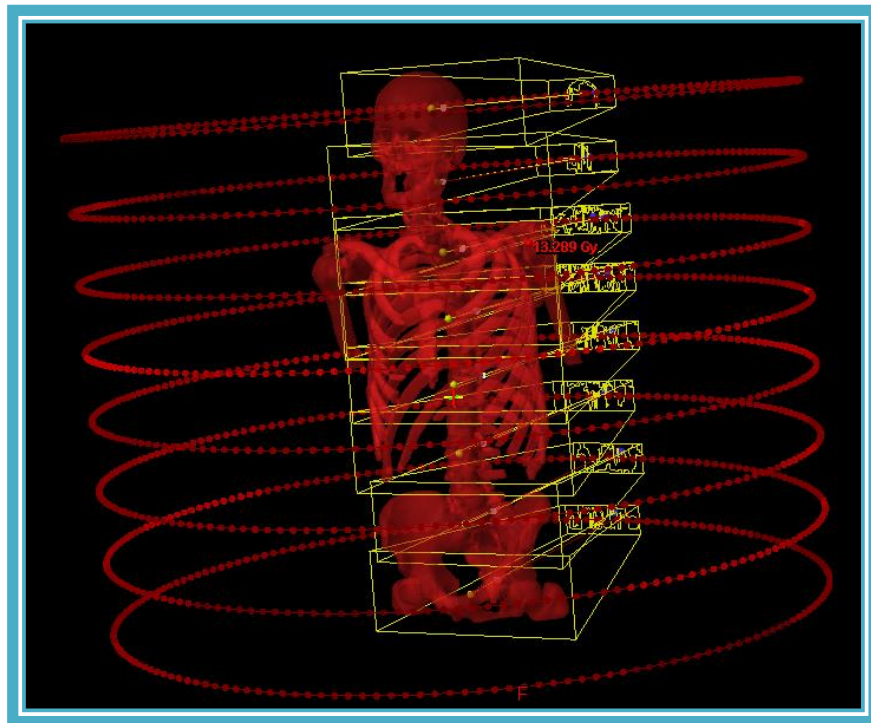
9-3-2015

UZ Leuven

Daphne van der Wijst

Fontys studentnummer: 2180305

Fontys Paramedische Hogeschool, Eindhoven



Personalia

Auteur

D.J.J. van der Wijst

Student Fontys Paramedische Hogeschool, MBRT

d.vanderwijst@student.fontys.nl

+31620643064

Begeleider Fontys Hogescholen

J.C.M. van Hedel

Vakinhoudelijk begeleider

j.vanhedel@fontys.nl

+31885071930

UZ Leuven

Afdeling Radiotherapie

Prof. Dr. D. De Ruyscher

Opdrachtgever project

dirk.deruysscher@uzleuven.be

J. Indemans

Stagementor – praktijklector

jozef.indemans@uzleuven.be

B. Vanstraelen

Dosimetrist

bianca.vanstraelen@uzleuven.be

M. De Rydt

Fysicus

Voorwoord

Voor u ligt de scriptie 'Dosisverschil bij de rekenalgoritmes AAA en Acuros XB voor een VMAT-TMI-plan'. Deze scriptie is geschreven in het kader van de afstudeerfase van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) aan de Fontys Paramedische Hogeschool (FPH) te Eindhoven. In opdracht van de afdeling Radiotherapie van het UZ Leuven is onderzoek gedaan naar verschillende rekenalgoritmes bij het plannen van een total marrow irradiation (TMI) met behulp van de volumetric modulated arc therapy (VMAT) techniek.

Bij dezen wil ik graag de klinische fysicus, dosimetrist, radiotherapeut en praktijkbegeleider van de afdeling Radiotherapie van het UZ Leuven, die hebben meegewerkt aan dit onderzoek, bedanken voor de goede begeleiding. Ik wil ook mijn vakinhoudelijke begeleider Judocus van Hedel bedanken voor de fijne begeleiding. Mijn mede-afstudeerders en huisgenoten wil ik graag bedanken voor de kritische feedback die zij hebben gegeven op mijn projectplan en projectverslag.

Daphne van der Wijst,

Maart 2015

Samenvatting

Achtergrond: Total body irradiation (TBI) is een bestralingstechniek die veel gebruikt wordt bij de behandeling van hematologische maligniteiten. TBI houdt geen rekening met organs at risk (OARs), waardoor verschillende bijwerkingen kunnen optreden. Door ontwikkelingen in de radiotherapie is een nieuwe bestralingstechniek, total marrow irradiation (TMI), ontstaan. TMI kan de dosis in de OARs beperken, waardoor bijwerkingen gereduceerd worden. In deze studie is onderzoek gedaan naar de verschillen in het planning target volume (PTV) tussen het Analytical Anisotropic Algorithm (AAA) en het Acuros XB-algoritme voor een volumetric modulated arc therapy (VMAT)-TMI-plan.

Methode: In EclipseTM, zijn voor vijf patiënten TMI-bestratingsplannen gemaakt met AAA en Acuros XB. Deze bestratingsplannen hebben drie categorieën opgeleverd, namelijk: AAA met een normalisatie waarbij 95% van het PTV 90% van de dosis ontvangt, Acuros XB met gelijk aantal monitoreenheden (MU) als het AAA-plan en Acuros XB genormaliseerd op 95% van het PTV ontvangt 90% van de dosis. Beschrijvende statistiek is gebruikt om de verschillende plannen te vergelijken en analyseren.

Resultaten: De AAA-bestratingsplannen tonen een mediaan van 11,5 Gray (Gy) voor de gemiddelde dosis in het PTV. Een mediaan van 13,2 Gy is gevonden voor de maximale dosis in het PTV. De Acuros XB-plannen, met gelijk aantal MU als de AAA-plannen, tonen een dekking van het PTV van 91,1% tot 93,1% bij 10,8 Gy (90% van de voorgeschreven dosis). Dit is onvoldoende voor een klinisch toepasbaar TMI-plan. De Acuros XB-plannen, welke genormeerd zijn op 95% van het PTV ontvangt 90% van de dosis, tonen een mediaan van 11,5 Gy voor de gemiddelde dosis in het PTV. Een mediaan van 13,4 Gy is gevonden voor de maximale dosis in het PTV.

Conclusie: Deze studie toont vergelijkbare resultaten voor de gemiddelde en maximale PTV dosis voor de rekenalgoritmes AAA en Acuros XB.

Abstract

Background: Total body irradiation (TBI) is an irradiation technique that is widely used in the treatment of hematologic malignancies. However, it does not take the organs at risk (OARs) into account, which may lead to several side effects. As a result of further developments in radiation therapy, a new irradiation method has been established: total marrow irradiation (TMI). TMI limits the OARs' dose, which reduces the side effects. This study investigates the differences in the planning target volume (PTV) between the Analytical Anisotropic Algorithm (AAA) and the Acuros XB-algorithm for a volumetric modulated arc therapy (VMAT)-TMI-plan.

Method: Using EclipseTM, TMI-plans for five patients are forged with AAA and Acuros XB. These TMI-plans have resulted in three categories: AAA with a normalization at 95% of the PTV receives 90% of the dose, Acuros XB with an equal number of monitor units (MU) as the AAA-plans and Acuros XB normalized at 95% of the PTV receives 90% of the dose. Descriptive statistics are applied to compare and analyse the different plans.

Results: The AAA-plans show a median of 11.5 Gray (Gy) of the mean dose in the PTV while the maximum dose in the PTV has a median of 13.2 Gy. The Acuros XB plans, with an equal number of MU as the AAA-plans, present a coverage of the PTV from 91.1% to 93.1% at 10.8 Gy (90% of the prescribed dose), which is not sufficient for a clinically applicable TMI-plan. The Acuros XB-plans, normalized at 95% of the PTV receives 90% of the dose, result in a median of 11.5 Gy for the mean dose and a median of 13.4 Gy for the maximum dose in the PTV.

Conclusion: This study shows comparable results regarding the mean and maximum PTV dose using AAA and Acuros XB.

Inhoudsopgave

• Inleiding	6
• Methode	8
○ Deelnemers	8
○ Meetinstrumenten	8
○ Meetprotocol	8
○ Data-analyse	11
○ Ethiek	11
• Resultaten	12
• Discussie	16
○ Conclusie	20
• Literatuur	21
• Bijlage	25

Inleiding

Total body irradiation (TBI) is een bestralingstechniek die wordt gebruikt als behandeling voor hematologische maligniteiten (1). Deze bestraling levert een uniforme dosis over het hele lichaam (2). In combinatie met chemotherapie wordt TBI als pre-conditioneringsmethode voor een beenmergtransplantatie (BMT) gebruikt (3). Een TBI bestraling heeft een drievoudige werking, namelijk: het vernietigen van maligne cellen die niet vernietigd zijn door de chemotherapie, het vernietigen van het beenmerg van de patiënt en het onderdrukken van het immuunsysteem om afstoting van het donorbeenmerg te voorkomen (2). Verschillende fractioneringsschema's kunnen worden toegepast bij TBI, waarbij bij de meeste schema's twee fracties per dag toegediend worden (4-6). In de verschillende fractioneringsschema's varieert de fractiedosis van 1,2 Gray (Gy) tot 2,0 Gy, met een totaaldosis van 4,0 Gy tot 13,5 Gy (4-9). In eerder onderzoek is een TBI dosis van 12,0 Gy verhoogd tot 15,75 Gy, met als resultaat een lager aantal patiënten met een terugval van een hematologische ziekte (10, 11). Deze afname van het aantal patiënten met een terugval heeft niet geleid tot een verbetering van de totale overleving (3, 12, 13). Dit komt door de hogere mate van toxiciteit van de gezonde organen die risico lopen bij deze bestraling, organs at risk (OARs). OARs worden hierbij niet gespaard, alleen de longen worden afgeschermd met een longblok (2, 4). Bijwerkingen van een TBI bestraling zijn misselijkheid, xerostomie, orale mucositis en interstitiële pneumonitis (9). Voor patiënten die een TBI hebben ondergaan geldt op lange termijn een verhoogd risico op veno-occlusieve ziekte van de lever, neurocognitieve defecten, hartziekten, cataract en het ontstaan van een secundaire tumor (9, 14, 15). Door het sparen van OARs kunnen deze en andere bijwerkingen verminderen.

Een gerichtere vorm van TBI die is ontstaan door nieuwe bestralingstechnieken is de total marrow irradiation (TMI) (12, 16). Bij een TMI wordt de dosis in OARs zo laag mogelijk gehouden, terwijl het planning target volume (PTV) de voorgeschreven dosis krijgt (16). De OARs voor deze bestraling zijn de longen, het hart, de lever, de nieren, de darmen, de ogen en de mondholte (1, 16). Het PTV voor deze bestraling is gedefinieerd als alle botten in het lichaam, de hersenen en bij mannen de testes met een marge van 3 mm. Door de sparing van de OARs worden bijwerkingen en de behandelingsgerelateerde mortaliteit verminderd (8). Een diversiteit aan fractioneringsschema's is beschreven voor een bestraling met de TMI-techniek. Veelal wordt een totaaldosis van 12,0 Gy gebruikt (1, 8, 12, 13, 16-20). De dosis varieert van 1,2 Gy tot 2,0 Gy per fractie. Een ander fractioneringsschema heeft een totaaldosis van 13,2 Gy die wordt toegediend in 8 fracties (3).

De nieuwe bestralingstechniek volumetric modulated arc therapy (VMAT) maakt het mogelijk om OARs te sparen (12). Tijdens een VMAT bestraling draait de gantry om de patiënt heen terwijl de bundel continu wordt gemoduleerd (13). VMAT levert een intensity modulated radiation therapy (IMRT) bestraling, over 360°, waarbij de gantrysnelheid en dose-rate variëren (13, 21). Deze rotatie wordt een arc genoemd. Op deze manier wordt een zo optimaal mogelijk dosisverdeling verkregen (21). Voor complexe structuren kan meer dan één arc noodzakelijk zijn (1). VMAT is bewezen als valide planmethode voor verschillende doelvolumes, zoals hoofd/hals-bestralingen en prostaatbestralingen (22). VMAT wordt vaak gebruikt voor stereotactic body radiotherapy (SBRT),

waarbij een hoge dosis in een beperkt aantal fracties wordt gegeven (23). Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat VMAT een TMI technisch mogelijk maakt (1, 2, 13). Een TMI wordt bij de VMAT-techniek veelal met 8 à 9 overlappende arcs gepland. De veldgrootte van de verschillende velden is in de longitudinale richting 12 tot 16 cm en in de laterale richting 40 cm (1, 2). In literatuur wordt beschreven dat het met IMRT en helical tomotherapy (HT) ook mogelijk is een TMI uit te voeren (18, 24). Een van de voordelen van de VMAT ten opzichte van HT, is de kortere bestralingstijd (12). Door de kortere bestralingstijd is de kans dat de patiënt beweegt tijdens de bestraling kleiner. Een nadeel van TMI met de VMAT-techniek, ten opzichte van conventionele TBI, is een planningstijd van 5-6 uur (1, 2, 12, 13). Een ander nadeel van TMI met de VMAT-techniek is het verplichte gebruik van meerdere isocentra om een dosisverdeling op het gehele PTV te verkrijgen (12).

Voor dosisberekening van een TMI, met de VMAT-techniek, zijn verschillende rekenalgoritmes beschikbaar: het Analytical Anisotropic Algorithm (AAA) en Acuros XB Advances Dose Calculation (Acuros XB) (25). De AAA-methode is de oudste van deze twee methoden. Deze is vaak onderzocht en accuraat bevonden (26-29). Een nieuw algoritme is Acuros XB (25). Deze is ontwikkeld met als doel het verder vergroten van de accuraatheid van de berekende bestralingsplannen. Door het gebruik van de modus dose-to-medium bij Acuros XB ontstaat een overeenkomst met de uiterst accurate maar klinisch niet toepasbare Monte Carlo methode (30). Verschillende onderzoeken zijn uitgevoerd voor het vinden van het beste algoritme bij de verschillende doelgebieden. Uit onderzoek is gebleken dat voor stereotactische longbestralingen Acuros XB de voorkeur heeft. Dit komt door de relatief onnauwkeurige dosisberekening in lucht bij de AAA-methode, wat een onderdosering van het PTV veroorzaakt (31). Een studie van het oropharynxcarcinoom laat zien dat de AAA-methode de dosis in de parotis overschat door kleine hoeveelheden lucht in de nabije buurt van de parotis, zoals de mondholte en de mastoïdcellen (32). In het onderzoek van Bush et al. (33) wordt gesteld dat het niet accuraat zijn van de AAA-methode niet alleen voor lucht is, maar voor alle weefsels met een lage densiteit. Deze studies zijn enkel uitgevoerd bij kleine doelgebieden. In het artikel van Fogliata et al. (30) is onderzocht of een groot bestralingsveld andere dosiswaarden geeft dan een klein bestralingsveld. Hierbij is rekening gehouden met verschillende weefsels en gebruik gemaakt van de rekenalgoritmes Acuros XB (dose-to-medium) en AAA. In de studie van Fogliata et al. (30) wordt aangetoond dat een groot bestralingsveld bij de rekenalgoritmes AAA en Acuros XB voornamelijk verschillen van de dosiswaarden geeft in botweefsel en lucht. Met de TMI-techniek wordt voornamelijk botweefsel bestraalt, maar hierbij wordt er door verschillende andere weefsels heen gestraald. Het artikel van Fogliata et al. (30) geeft aanleiding om het verschil in dosiswaarden van AAA en Acuros XB te onderzoeken voor TMI.

Voor TMI behandelingen is nog geen onderzoek gedaan naar het effect op de dosisverdeling met de rekenalgoritmes AAA en Acuros XB. Vanwege het vernieuwende karakter van dit onderzoek wordt voornamelijk gefocust op het PTV. De dosis in de OARs worden vergeleken met conventionele TBI. De onderzoeksvraag van dit onderzoek luidt: Wat is het berekende dosisverschil op het PTV voor een VMAT-TMI-plan wanneer gerekend wordt met het AAA-algoritme en met het Acuros XB-algoritme?

Methode

Dit onderzoek betrof een retrospectieve kwantitatieve studie.

Deelnemers

Voor dit onderzoek zijn vijf deelnemers geselecteerd. Meer deelnemers waren gewenst, maar door beperkte beschikbare tijd voor dataverzameling was dit onmogelijk. Voor dit onderzoek zijn deelnemers geïnccludeerd die een radiotherapeutische behandeling in het UZ Leuven hebben ondergaan. Hierbij diende een CT-scan (512x512 pixels en 3-5 mm slice dikte), in rugligging, gemaakt te zijn van het schedeldak tot halverwege het femur waarbij de armen naast het lichaam zijn gepositioneerd. Patiënten zijn geselecteerd op basis van chronologie. Patiënten jonger dan 18 jaar zijn geëxcludeerd voor dit onderzoek, vanwege de mogelijk afwijkende afmetingen van het PTV en de overige gezonde structuren.

Meetinstrumenten

Het intekenen en plannen van patiënten is uitgevoerd op een Eclipse™ planningssysteem met Aria 11 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, VS). Dit systeem is uitgerust met het 'progressive resolution optimization algorithm III' (PRO III), dat gebruikt is voor de optimalisatie van de VMAT plannen. Verder waren, voor de final dose calculation, de rekenalgoritmes AAA versie 10.0.28 en Acuros XB versie 10.0.28 in het systeem beschikbaar. Eclipse is geïnstalleerd op een workstation van Dell met een Intel® Xeon® CPU E5-26200 dual-core 2,00 GHz processor met 32 GB RAM geheugen. Bij het AAA algoritme was er geen keuze voor de dosisrapportage (25). Acuros XB had twee manieren om dosis te rapporteren, namelijk dose-to-water en dose-to-medium. Onderzoek van Failla et al. (25) met 6 MV bundels heeft aangetoond dat deze twee manieren bij water vrijwel identiek zijn aan elkaar. In botweefsel zijn deze methoden niet identiek en levert dose-to-water een hogere dosis dan wanneer dose-to-medium gebruikt zou worden. In dit onderzoek is bij Acuros XB gebruik gemaakt van de dosisrapportage dose-to-medium. Deze keuze is gemaakt omdat deze modus in de praktijk het meest gebruikt wordt. Een gridsize van 2,5 mm is gebruikt voor het maken van alle plannen. Dosisvolumehistogrammen (DVH's) zijn gemaakt om het PTV te beoordelen en de OARs te monitoren.

Meetprotocol

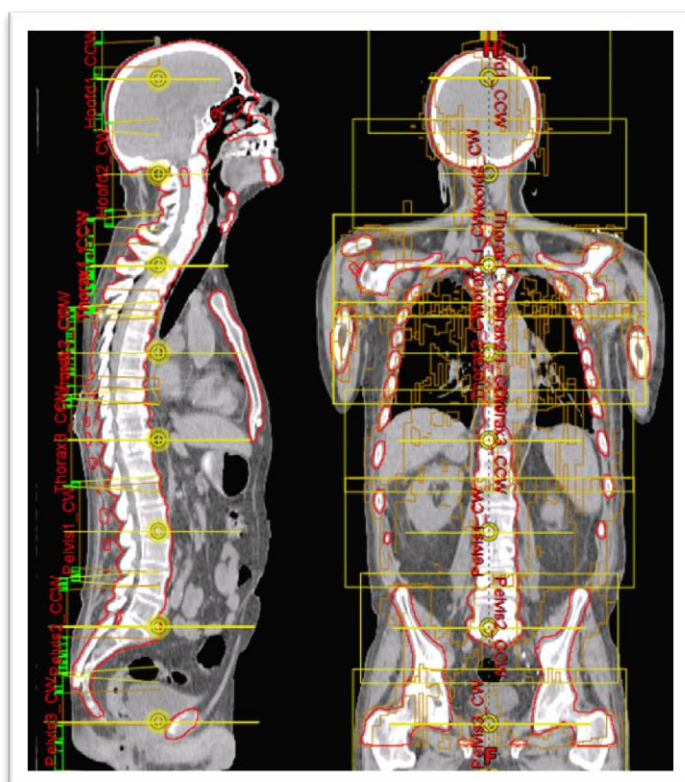
Op basis van literatuur en de visie van de afdeling is een planningsprotocol opgesteld (1, 16). Het clinical target volume (CTV) is verdeeld in alle botten van het lichaam van schedel tot het foramen obturatum en de hersenen. De armen zijn uit het CTV geëxcludeerd, omdat deze niet met de VMAT-techniek gepland worden. Hiervoor is gekozen omdat de armen en benen geen specifieke OARs bevatten. Anders dan in vergelijkende studies zijn de hersenen opgenomen in het CTV (1, 13, 16). De hersenen zijn een frequente locatie van terugkerende ziekte (34, 35). Dit wordt veroorzaakt door de bloed-hersen barrière die voorkomt dat bepaalde lichaamsvreemde toxinen, die gebruikt worden bij de chemotherapie, worden opgenomen in de hersenen. Door de botten in te tekenen is een marge rondom het beenmerg ontstaan (1, 16). Het intekenen van de botten is gedaan met automatische contouring. Deze is gecontroleerd en indien nodig handmatig aangepast. De hersenen zijn ingetekend

met automatische contouring. Het PTV is aangemaakt door het CTV botten en het CTV hersenen samen te voegen en uit te breiden met een marge van 3 mm (1, 3, 16-18). Deze marge is voor de setup onzekerheden en de orgaanbewegingen (1, 16). Het is gebleken dat door deze uitbreiding van het CTV een deel van het PTV buiten de lichaamscontouren van de patiënt valt. Delen van het PTV die buiten de lichaamscontour van de patiënt vielen zijn, conform ICRU 83, met een marge van 3 mm vanaf de huid, verwijderd (36). Dit zorgde voor een gebied onder de huid waar dosisopbouw kon plaatsvinden. Dit was belangrijk om aan de eisen van het PTV te kunnen voldoen. Indien het PTV hierdoor lokaal kleiner werd dan het oorspronkelijke CTV, is het CTV op die plek als grens aangehouden. Dit kon gebeuren op plaatsen waar het bot dicht onder de huid lag, zoals bijvoorbeeld het os zygomaticum. De OARs die zijn ingetekend zijn: longen, hart, lever, nieren, darmen, ogen, lenzen en de mondholte (1, 2, 16). De longen zijn ingetekend met behulp van automatische contouring, de overige OARs zijn handmatig ingetekend. Het rectum is handmatig ingetekend om de dosis zichtbaar te kunnen maken, maar dit was geen OAR. Een body-structuur was nodig voor het plannen. Deze is aangemaakt door middel van automatische contouring en indien nodig handmatig gecorrigeerd. Hulpstructuren zijn aangemaakt als het PTV overlapte met een OAR of dicht tegen een OAR aan lag. Een marge van 5 mm is hierbij gebruikt om een gebied van dosisafname te creëren. Hier is een kleine concessie aan de OARs gedaan om een goede dosisverdeling van het PTV te garanderen. De intekeningen zijn gemaakt door de onderzoekers en zijn gecontroleerd door één radiotherapeut. Als bij het plannen bleek dat bij een deel van het PTV een onderdosering optrad, is hiervan een apart PTV (PTV probleem) ingetekend om de dekking van de dosis te kunnen verbeteren. Het PTV probleem was een kleinere structuur dan het gehele PTV. Door aparte dosiseisen te geven aan het PTV probleem ontstond mogelijk een betere dosisverdeling van het gehele PTV.

Voor dit onderzoek was de voorgeschreven dosis vastgesteld op 12 Gy in fracties van 2 Gy. De belangrijkste eis geldend voor het PTV was dat 95% van het PTV minimaal 90% van de voorgeschreven dosis kreeg. Deze waardes zijn vastgelegd door de radiotherapeut en zijn gebaseerd op de equivalent uniform dose (EUD) en de ICRU 83 (36, 37). Voor de OARs golden geen constraints, men streefde naar de laagst mogelijke dosis waarbij de eis voor het PTV primair was. Door de radiotherapeut is besloten dat de longen een uitzondering waren op dit streven. De longen dienden ten minste een dosis van 6 Gy te ontvangen en een gemiddelde dosis van 9 Gy. De maximaal toegestane dosis in het PTV bedroeg 115% van de voorgeschreven dosis. Wanneer zich enkele hotspots (tot 120%) binnen het PTV bevonden die kleiner waren dan 2 cc, dan werden deze geaccepteerd. De maximaal toegestane dosis voor de OARs was 100% van de voorgeschreven dosis (16). Dosissen van de OARs die hoger waren dan 12 Gy (100% van de voorgeschreven dosis) zijn per geval bekeken door de radiotherapeut en geaccepteerd.

Een VMAT-TMI-plan is berekend van het schedeldak tot de caudale begrenzing van het foramen obturatum. Van het foramen obturatum tot en met de voeten wordt bestraald met statische AP/PA-velden (1, 13). De armen worden tevens bestraald met AP/PA-velden. In dit onderzoek is alleen het VMAT-plan van TMI onderzocht en zijn de AP/PA-velden buiten beschouwing gelaten. Het VMAT-plan bestraald door de armen heen. In de praktijk moet voor de AP/PA bestraling rekening worden

gehouden met de al ontvangen dosis in de armen. De caudale begrenzing van het foramen obturatum is gekozen als overgang. Zo wordt het mogelijk om een aansluiting tussen de twee technieken te creëren waarbij geen onder- of overdosering ontstaat in het PTV testes. De testes is een frequente locatie voor terugkerende ziekte en is om deze reden opgenomen in het PTV (35, 38). Het foramen obturatum is een goed te herkennen punt op kilovolt-opnamen die voor de bestraling worden uitgevoerd voor positieverificatie. Het PTV testes kwam in de AP/PA velden van de benen te liggen en is niet meegenomen in dit onderzoek. De bestralingsvelden zijn onderverdeeld in drie geografische groepen, namelijk: hoofd/hals, thorax en pelvis. Ieder deel kreeg standaard twee of drie arcs (1, 16). Iedere arc kreeg een eigen isocentrum. De twee craniale thoraxvelden kregen een extra arc in tegenovergestelde richting. Dit is gedaan om een betere dekking van het PTV ter hoogte van de ribben te verkrijgen. De grenzen van de drie geografische groepen zijn overgenomen uit andere studies (1, 16). Deze grenzen zijn bij hoofd/hals en thorax vastgesteld op C5-C6 en bij de overgang thorax en pelvis op T10-T12. Afhankelijk van de anatomie van de patiënt is gestreefd om deze overgangen aan te houden bij het maken van het VMAT-TMI-plan.



Afbeelding 1: Bundelopzet Volumetric Modulated Arc Therapy plan

Het totale VMAT-TMI-plan bestond uit tien arcs. Het hoofd/hals gebied had 2 of 3 arcs, het thoraxgebied had 5 arcs en het bekkengebied had 2 of 3 arcs. De arcs omvatten een 360° rotatie. Om een efficiënt plan te verkrijgen draait de gantry afwisselend clockwise (CW) en counterclockwise (CCW). De CCW arc startte op 179° en eindigde op 181°. De volgende CW arc startte op 181° en eindigde op 179°. Iedere arc overlapte, ter hoogte van het isocentrum, 2 cm met de voorgaande arc (1). Deze overlap is voor de optimalisatie ingevoerd, zodat de kans op over- of overdosering in de overgangsgebieden tussen de arcs is verminderd. Door een beperking van de multi-leaf collimator

(MLC) was de maximale veldgrootte 14,5x40 cm² (39). Om deze reden is een collimatorhoek van 90° gekozen. Andere redenen om een collimatorhoek van 90° te kiezen waren dat deze de beste dosisverdeling gaf en dat deze nodig was om de schouders volledig binnen het bestralingsgebied te hebben liggen (1, 16).

Na het vaststellen van het protocol zijn voor iedere patiënt drie plannen gemaakt. Het eerste plan is geoptimaliseerd met PRO III en is berekend met het AAA-algoritme (plan: AAA). Toen dit eerste plan voldeed aan de bovengenoemde eisen is een tweede plan gemaakt met het algoritme Acuros XB (plan: Acuros XB). Hiervoor is niet opnieuw geoptimaliseerd, maar is alleen herberekend met Acuros XB. Het aantal moniteereenheden (MU) per bundel is gelijkgesteld aan het AAA plan. Deze plannen zijn met elkaar vergeleken door de gemiddelde, maximale en minimale dosis op het bot. Het derde plan is verkregen door het Acuros XB plan te normeren op 95% van het PTV ontvangt 90% van de voorgeschreven dosis (plan: Acuros95). Deze plannen zijn met elkaar vergeleken op basis van de gemiddelde, maximale en minimale dosis op het bot.

Gedurende dit onderzoek zijn twee additionele plannen gemaakt voor patiënt 1. Het eerste plan was bedoeld om te vergelijken of een nieuwe optimalisatie met PRO III en berekening met Acuros XB algoritme andere waarden geeft dan het Acuros95 plan dat alleen is herberekend en niet opnieuw is geoptimaliseerd. Het tweede plan was bedoeld om te kijken of de gemiddelde longdosis ook 6 Gy kan zijn. Hiervoor is verder geoptimaliseerd met het AAA plan.

Data-analyse

De data-analyse is uitgevoerd met behulp van het programma SPSS, versie 21 (IBM, Armonk, NY, VS). Door het kleine aantal deelnemers in dit onderzoek is gekozen voor beschrijvende statistiek. De data-analyse is uitgevoerd met de dosis in het PTV als afhankelijke variabele en de rekenalgoritmes als onafhankelijke variabele. Het meetniveau was continu. De uitkomst van dit onderzoek is weergegeven in dosis (verschil) in Gy. Als de data normaal verdeeld was, is een gemiddelde en standaarddeviatie gebruikt. Resultaten zijn dan weergegeven in een scatterplot. Als de data niet normaal verdeeld was, zijn een mediaan en een interkwartielrange als bereik gebruikt. Deze zijn weergegeven in een boxplot. Het gemiddelde en de standaarddeviatie zijn in dit geval ook weergegeven om een vergelijking met andere studies te kunnen maken.

Ethiek

Dit onderzoek betrof een retrospectieve studie dat niet viel onder de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek (WMO). De deelnemers van dit onderzoek zijn niet onderworpen aan handelingen en er zijn geen gedragswijzen opgelegd (40).

Resultaten

Voor dit onderzoek zijn vijf patiënten geselecteerd. Het PTV volume van deze patiënten varieert van 7472,9 cm³ tot 11214,1 cm³. De PTV lengten variëren van 83,1 cm tot 95,1 cm. Hierbij hoort een variatie in de breedte van 41,2 cm tot 53,0 cm. Tabel 1 toont de karakteristieken van het PTV. De afwijkend hoge waarden in de PTV breedte bij patiënt 1 en 5 zijn het gevolg van een positionering met licht gebogen armen.

Tabel1. Karakteristieken planning target volume volume, lengte en breedte.

	P1	P2	P3	P4	P5	Gem	SD
PTV volume (cm³)	8900,7	7472,9	9461,6	9004,2	11214,1	9210,7	1344,9
PTV lengte (cm)	85,8	83,1	90,9	88,5	95,1	88,7	4,6
PTV breedte (cm)	52,2	46,4	44,1	41,2	53,0	47,4	5,1

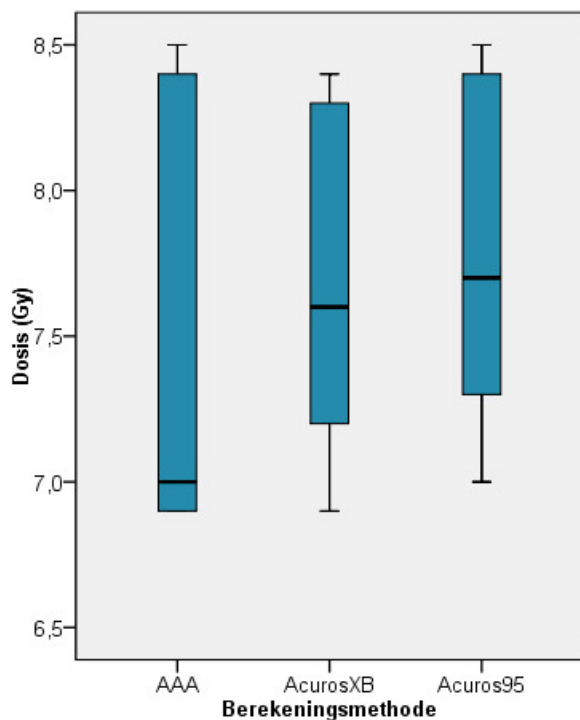
PTV: Planning Target Volume; P: Patiënt; Gem: Gemiddelde; SD: Standaarddeviatie; cm: centimeter.

De AAA-bestralingsplannen tonen voor de minimale dosis in het PTV een mediaan van 7,0 Gy [6,9 Gy – 8,5 Gy]. Voor de gemiddelde dosis in het PTV wordt een mediaan van 11,5 Gy [11,5 Gy – 11,7 Gy] getoond en voor de maximale dosis in het PTV wordt een mediaan van 13,2 Gy [13,0 Gy – 13,6 Gy] getoond.

Bij de bestralingsplannen die berekend zijn met het Acuros XB-algoritme, waarbij de PRO III-optimalisatie van de AAA-bestralingsplannen behouden is, ontvangt 91,1% tot 93,1% van het PTV een dosis van 10,8 Gy (90% van 12,0 Gy) of meer. Het aantal MU per bundel is gelijk gebleven aan het AAA-bestralingsplan. De minimale dosis in het PTV toont een mediaan van 7,6 Gy [7,1 Gy – 8,4 Gy], de gemiddelde dosis in het PTV toont een mediaan van 11,4 Gy [11,3 Gy – 11,5 Gy] en de maximale dosis in het PTV toont een mediaan van 13,3 Gy [13,2 Gy – 14,1 Gy].

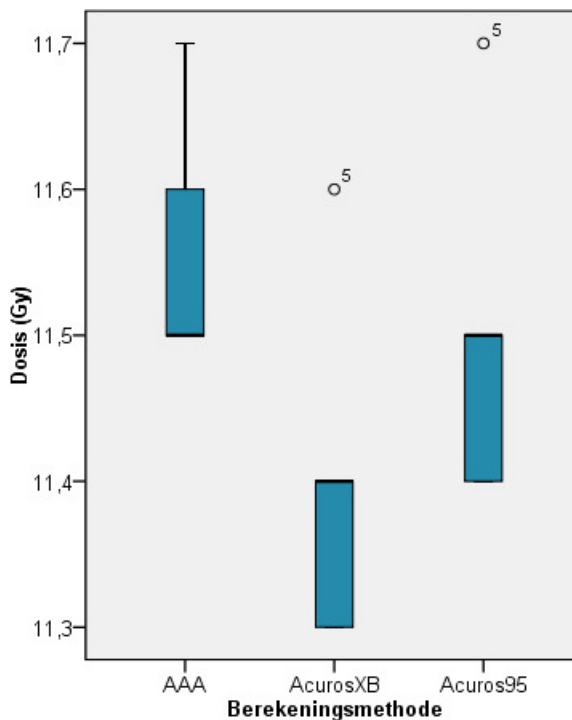
De Acuros95-bestralingsplannen zijn ontstaan uit de Acuros XB-bestralingsplannen die genormeerd zijn op 95% van het PTV ontvangt een dosis van 10,8 Gy of meer. Voor de minimale dosis in het PTV is de mediaan 7,7 Gy [7,2 Gy – 8,5 Gy]. De gemiddelde dosis in het PTV toont een mediaan 11,5 Gy [11,4 Gy – 11,6 Gy] en de maximale dosis in het PTV toont een mediaan van 13,4 Gy [13,3 Gy – 14,3 Gy].

De data van de PTV dosiswaarden zijn niet normaal verdeeld (bijlage I). Figuur 1, 2 en 3 geven de boxplots van de minimale, gemiddelde en maximale dosis in het PTV weer. In deze figuren is te zien dat de grootste spreiding zich bij de minimale PTV dosis bevindt. De bijhorende PTV en OAR dosiswaarden per patiënt zijn weergegeven in bijlage II.



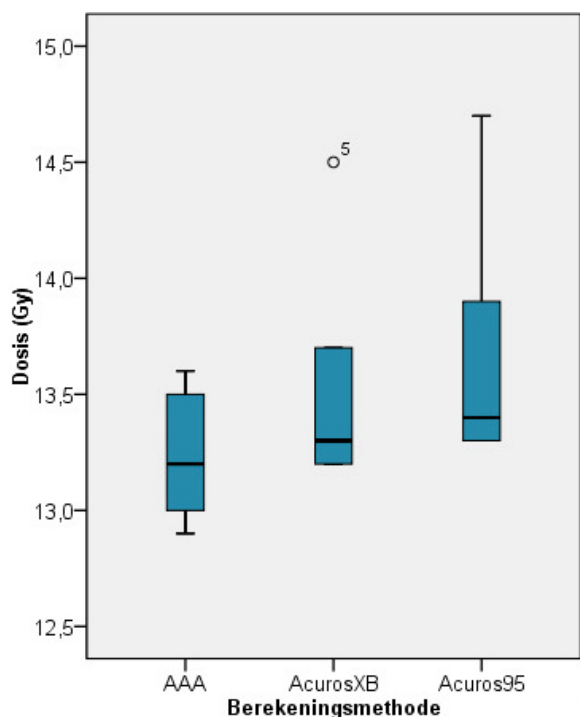
Figuur 1: Spreiding van de minimale dosis in het PTV.

Gy: Gray; AAA: Analytical Anisotropic Algorithm; PTV: Planning Target Volume.



Figuur 2: Spreiding van de gemiddelde dosis in het PTV.

Gy: Gray; AAA: Analytical Anisotropic Algorithm; PTV: Planning Target Volume.



Figuur 3: Spreiding van de maximale dosis in het PTV.

Gy: Gray; AAA: Analytical Anisotropic Algorithm; PTV: Planning Target Volume.

In tabel 2 is de mediaan van de gemiddelde OAR dosiswaarden weergegeven. In deze tabel is te zien dat de drie vormen van TMI weinig verschillen vertonen. In bijlage III zijn de mediaan, de

interkwartielen 25% en 75%, het gemiddelde en de standaarddeviatie van de gemiddelde OAR dosiswaarden en maximale OAR dosiswaarden weergegeven.

Tabel 2: mediaan van de gemiddelde OAR dosiswaarden

	TMI AAA ^a		TMI Acuros XB ^b		TMI Acuros95 ^c	
Mondholte (Gy)	8,8		8,7		8,8	
Ogen (Gy)	L: 11,1	R: 11,1	L: 11,2	R: 11,2	L: 11,3	R: 11,3
Lenzen (Gy)	L: 11,0	R: 11,2	L: 11,2	R: 11,7	L: 11,3	R: 11,8
Longen (Gy)	9,0		9,0		9,1	
Lever (Gy)	6,1		6,2		6,3	
Nieren(Gy)	L: 4,9	R: 4,9	L: 5,0	R: 4,9	L: 5,0	R: 5,0
Darmen (Gy)	5,9		6,0		6,0	
Hart (Gy)	6,1		6,1		6,2	

OAR: Organ At Risk; TMI: Total Marrow Irradiation; AAA: Analytical Anisotropic Algorithm; TBI: Total Body Irradiation; Gy: Gray; L: Links; R: Rechts

a: normalisatie 90% van de dosis dekt 95% van het PTV

b: niet genormaliseerd, gelijk aantal MU als AAA

c: Acuros XB met de normalisatie 90% van de dosis dekt 95% van het PTV

De Acuros95-bestralingsplannen tonen voor iedere patiënt een 0,8% tot 1,2% groter aantal MU dan de AAA-bestralingsplannen. Het verschil in MU tussen deze twee berekeningsmethoden toont een mediaan van 35,0 MU [29,5 MU – 44,0 MU]. Tabel 3 geeft per patiënt het aantal MU per bestralingsplan weer. Het aantal MU per bundel is weergegeven in bijlage IV.

Tabel 3. MU per bestralingsplan.

	P1	P2	P3	P4	P5	Med	IQ1	IQ3	Gem	SD
AAA^a (MU)	3682	3441	3236	2967	3593	3441	3102	3638	3384	288
Acuros XB^b (MU)	3682	3441	3236	2967	3593	3441	3102	3638	3384	288
Acuros95^c (MU)	3727	3484	3263	3002	3625	3484	3133	3681	3422	294
Verschil AAA en Acuros95 (MU)	45	43	27	35	32	35,0	29,5	44,0	36,4	7,5
Verschil AAA en Acuros95 (%)	1,2	1,2	0,8	1,2	0,9					

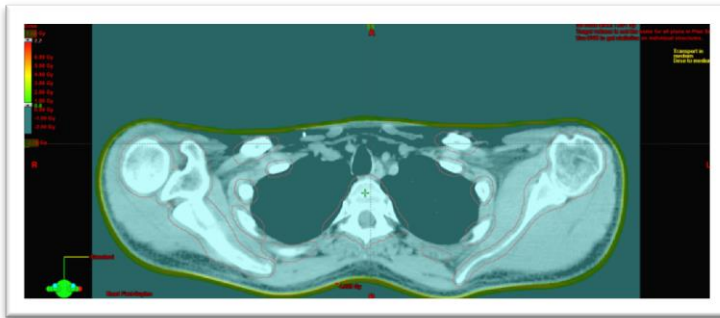
PTV: Planning Target Volume; P: Patiënt; Med: Mediaan; IQ1: Interkwartiel25; IQ3: Interkwartiel75; Gem: Gemiddelde; SD: Standaarddeviatie; AAA: Analytical Anisotropic Algorithm; MU: Monitoreenheden.

a: normalisatie 90% van de dosis dekt 95% van het PTV

b: niet genormaliseerd, gelijk aantal MU als AAA

c: Acuros XB met de normalisatie 90% van de dosis dekt 95% van het PTV

Verschilplannen zijn opgesteld tussen de AAA-plannen en de Acuros XB-plannen. Lokaal zijn verschillen van 0,2 Gy tot 0,6 Gy gevonden bij de sinussen, de longen en bij lucht in de darmen. In het dense bot zijn verschillen tot 0,8 Gy gevonden. Grotere verschillen zijn gevonden aan de huidzijde, in de build-up zone. De gevonden verschillen in de build-up zone reiken tot 3,8 Gy.



Afbeelding 2: Verschilplan met de build-up

De resultaten van het eerste additionele bestralingsplan waarbij een nieuwe PRO III-optimalisatie en berekening met Acuros XB is uitgevoerd voor patiënt 1 tonen een minimale dosis in het PTV van 7,1 Gy, een gemiddelde dosis in het PTV van 11,4 Gy en een maximale dosis in het PTV van 13,3 Gy aan. De OAR dosiswaarden van dit bestralingsplan zijn weergegeven in bijlage V. Voor dit bestralingsplan zijn 3578 MU berekend.

Het andere additionele bestralingsplan waarbij gestreefd is naar een gemiddelde longdosis van 6,0 Gy voor patiënt 1 geeft de volgende resultaten weer: de minimale dosis in het PTV is 7,4 Gy, de gemiddelde dosis 11,6 Gy en de maximale dosis 13,6 Gy. De gemiddelde longdosis is bij dit bestralingsplan 7,0 Gy. De overige OAR dosiswaarden zijn weergegeven in bijlage VI. Voor dit bestralingsplan zijn 3418 MU berekend.

Discussie

Dit retrospectieve onderzoek laat zien wat de invloed is van de rekenalgoritmes AAA en Acuros XB bij een TMI. Een vergelijking tussen deze rekenalgoritmes is gemaakt om het meest geschikte rekenalgoritme te vinden. In dit onderzoek wordt ook aangetoond wat de voordelen zijn van TMI, ten opzichte van TBI.

Bij een vergelijking van de AAA-bestralingsplannen en Acuros95-bestralingsplannen wordt per patiënt een dosisverschil van 0,0 Gy of 0,1 Gy aangetoond voor de gemiddelde dosis in het PTV. Deze getallen veronderstellen dat voor de gemiddelde dosis in het PTV geen verschil is. Voor de maximale dosis in het PTV varieert dit verschil van 0,2 Gy tot 1,1 Gy. De invloed van deze getallen is niet te voorspellen. Een hoge PTV dosis is niet slecht, zolang de OAR dosissen hier niet onder lijden.

De Acuros XB-bestralingsplannen waarbij het aantal MU gelijk is gebleven met die van de AAA-bestralingsplannen hebben een onderdosering van het PTV. De 10,8 Gy (90% van de voorgeschreven dosis) bedekt slechts 91,1% – 93,1% van het PTV. Door de gestelde eis dat 90% van de dosis 95% van het PTV dient te bedekken, zijn deze plannen niet geschikt bevonden voor klinische toediening.

De Acuros95-bestralingsplannen hebben een 0,8% tot 1,2% groter aantal MU dan de AAA-bestralingsplannen. De AAA-bestralingsplannen komen uit op 3384 ± 288 MU en de Acuros95-bestralingsplannen op 3422 ± 294 MU. De verhoging van het aantal MU bij de Acuros95-bestralingsplannen ten opzichte van de AAA-bestralingsplannen resulteert in een langere beam-on tijd. Dit resulteert, bij het maximale dosistempo van 600 MU per minuut, in slechts 4 seconden verschil in bestralingstijd. Dit is een zodanig klein verschil dat dit groter aantal MU te verwaarlozen is. Het aantal MU dat in deze studie gevonden is, komt niet overeen met de studie van Han et al. (13). In dat onderzoek, waarbij AAA gebruikt is voor de final dose calculation, is het aantal MU 4916 ± 663 . Verschillende factoren kunnen dit verschil in aantal MU veroorzaken. In de laatst genoemde studie is sprake van een normalisatie waarbij 85% van het PTV een dosis van 12,0 Gy ontvangt, terwijl de normalisatie in dit onderzoek 95% van het PTV ontvangt een dosis van 10,8 Gy is. Een andere oorzaak is het grotere PTV volume dat gebruikt is in de studie van Han et al (13). Dit grotere volume is ontstaan door het includeren van de milt en de lymfeklieren in het PTV.

Bij de verschilplannen die zijn opgesteld is een verrassend resultaat gevonden. Lokaal zijn verschillen van 0,2 Gy tot 0,6 Gy gevonden bij de overgang lucht/weefsel en lucht/bot. Naar aanleiding van de studie van Kroon et al. (31) en Kan et al. (41) werd verondersteld dat grotere verschillen gevonden zouden worden. In vergelijking met Acuros XB zou de lucht in de longen, de sinussen en de darmen bij AAA resulteren in een minder accurate dosisberekening. In dit onderzoek is slechts een verschil van 0,2 tot 0,6 Gy gevonden, waardoor geconcludeerd kan worden dat deze lokale gebieden erg weinig verschil vertonen tussen de rekenalgoritmes. Het dense botweefsel laat verschillen zien tot 0,8 Gy op kleine gebieden in de wervelkolom. In de studie van Fogliata et al. (30) is aangetoond dat een bestraling van 6 MV met grote bestralingsvelden verschillen geeft op de centrale as bij de rekenalgoritmes AAA en Acuros XB. In dit onderzoek liggen de gevonden verschillen, tot 0,8 Gy, in de wervelkolom, op de centrale as. Opvallend is dat veel van de gebieden in het bot, waar een verschil

gevonden is, handmatig naar de maximale aantal houndsfield units (HU) zijn geforceerd. Dit was noodzakelijk om een berekening uit te kunnen voeren met Acuros XB. Het resultaat van de build-up bij de verschilplannen is in overeenstemming met de studie van Kan et al. (41). In die studie is aangegeven dat Acuros XB de voorkeur kreeg bij het plannen van een nasopharynx-plan. Dit wordt veroorzaakt doordat de accuraatheid van de build-up zone en de overgangen lucht/weefsel die hoger is bij Acuros XB, dan bij AAA.

De plannen van patiënt 3 en patiënt 5 hebben meer iteraties nodig gehad om tot een goed plan te komen dan die van de andere drie patiënten. Het behalen van de constraints was bij deze patiënten moeilijker dan bij de andere patiënten. Mogelijk komt dit door het grotere PTV volume van patiënt 3 en 5. In vergelijking met een andere TMI studie zijn er in dit onderzoek grotere PTV volumes gebruikt. In de studie van Aydogan et al. (1) worden PTV volumes van 6233 cm³ tot 7334 cm³ gerapporteerd, terwijl dit in deze studie varieert van 7472,9 cm³ tot 11214,1 cm³. Dit verschil is te verklaren door het verschil in intekening van het PTV. In de studie van Aydogan et al. (1) worden alleen de botten met een marge van 3 mm gebruikt als PTV, terwijl in dit onderzoek ook de hersenen zijn geïncloseerd in het PTV.

Voor patiënt 1 is een nieuwe optimalisatie uitgevoerd met het Acuros XB-algoritme voor de final dose calculation. Het Acuros95-bestralingsplan toont weinig verschil met dit bestralingsplan. Dit toont aan dat voor deze patiënt een andere MLC optimalisatie geen verbetering van de dosisverdeling oplevert. Bij deze nieuwe optimalisatie wordt een lager aantal MU verkregen. Bij het bestralingsplan dat opnieuw geoptimaliseerd is zijn 149 MU minder nodig dan bij het Acuros95-bestralingsplan. Dit is een vermindering van 4,0%. Deze vermindering kan bij deze patiënt resulteren in 15 seconden kortere beam-on tijd, wanneer het dosistempo continu 600 MU per minuut is. Ten opzichte van de gehele TMI behandelingstijd is een vermindering van 15 seconden te verwaarlozen. Doordat deze gegevens gebaseerd zijn op slechts één patiënt zijn deze niet voldoende betrouwbaar om als conclusie te beschouwen.

Het bestralingsplan waarin gestreefd is naar een gemiddelde longdosis van 6,0 Gy is niet behaald. Om aan de eisen van het PTV te blijven voldoen is een gemiddelde longdosis van 7,0 Gy bereikt. Dit is voor de longen een vermindering van 2,0 Gy, terwijl de gemiddelde hartsdosis slechts 0,6 Gy gedaald is. Het streven naar een lagere gemiddelde longdosis levert geen positieve bijdrage aan het verminderen van cardiale bijwerkingen. Het is bekend dat reductie van de longdosis een positief effect heeft op bijwerkingen. Het is onbekend wat een reductie van 9,0 Gy naar 7,0 Gy voor een effect heeft op de bijwerkingen. Intuïtief worden minder bijwerkingen verwacht bij een lagere dosis.

TMI zorgt, ten opzichte van TBI, voor betere gemiddelde OAR dosiswaarden. Hierdoor kunnen bijwerkingen verminderd worden. De vergelijking van TMI met conventionele TBI wordt uitgevoerd met de AAA-bestralingsplannen, het artikel van Wong et al. (8) en het artikel van Aydogan et al. (39). Het grootste verschil tussen TMI en conventionele TBI wordt gevonden bij de nieren. De TMI-plannen tonen een mediaan van de gemiddelde dosis van 4,9 Gy, terwijl dit bij conventionele TBI 12,2 Gy is (8, 39). Deze dosisreductie van 59,8% heeft een positief effect op de late schade aan de nieren (3). In de

studie van Lawton et al. (42) is een drempelwaarde van 10,0 Gy gevonden voor late schade aan de nieren. Bij een TMI dosiswaarde van 4,9 Gy wordt geen late schade aan de nieren verwacht, terwijl dit bij 12,2 Gy van conventionele TBI wel het geval zou kunnen zijn. Bij de darmen wordt voor de AAA-bestralingsplannen van TMI een waarde van 5,9 Gy gevonden. In de studie van Wong et al. (8) en Aydogan et al. (39) is een waarde van 12,3 Gy gerapporteerd voor conventionele TBI. TMI zorgt voor een dosisreductie van 52,0% in de darmen. Mogelijk draagt deze dosisreductie bij aan het verminderen van de bijwerkingen. De TMI-plannen tonen voor de lever een mediaan van de gemiddelde dosis van 6,1 Gy. Bij conventionele TBI is dit 12,3 Gy (8, 39). Een dosisreductie van 50,4% wordt hier behaald. Deze vermindering heeft geen bijdrage aan de vermindering van de veno-occlusieve ziekte van de lever. Een reden hiervoor is dat gefractioneerde TBI al een verwaarloosbaar klein risico geeft op de veno-occlusieve ziekte van de lever (3). Voor het hart behaalt TMI een dosiswaarde van 6,1 Gy, terwijl dit bij conventionele TBI 12,1 Gy is (8, 39). Deze dosisreductie van 49,2% kan bijdragen aan het verminderen van cardiale bijwerkingen. Cardiale bijwerkingen kunnen optreden in de bloedvaten van het hart en in het spierweefsel van het hart (43). Deze bijwerkingen kunnen ontstaan door zowel de chemotherapie als radiotherapie. Hierdoor is het moeilijk in te schatten wat het effect van deze dosisreductie zal zijn. In de studie van Blum et al. (44) wordt een mortaliteit van 15% beschreven door cardiale bijwerkingen van een éénmalige 5,5 Gy TBI fractie. De dosisreductie van 12,1 Gy naar 6,1 Gy is mogelijk nog onvoldoende om cardiale bijwerkingen volledig uit te sluiten.

Een minder grote dosisreductie is behaald in de mondholte. De TMI-plannen hebben een mediaan van de gemiddelde dosis van 8,8 Gy. Bij conventionele TBI was deze dosiswaarde 11,8 Gy (8, 39). Het is onduidelijk of deze dosisreductie van 25,4% voldoende is om bijwerkingen als xerostomie en orale mucositis te verminderen. In andere TMI studies worden waardes van 2,2 Gy, 4,6 Gy en 6,1 Gy gerapporteerd (1, 8, 16). De lage dosiswaarden in deze studies zijn behaald door de mandibula en de maxilla te excluderen uit het PTV. In dit onderzoek is gekozen om de mandibula en de maxilla niet te excluderen, zodat een representatief PTV ontstaat dat gelijk is aan het PTV van TBI.

Voor de longen is gestreefd naar een gemiddelde longdosis van 9,0 Gy. De TMI-plannen hebben een mediaan van de gemiddelde dosis van 9,0 Gy. Bij TBI is dit 8,8 Gy (8, 39). Deze toename van 2,9% heeft geen effect op de bijwerkingen van de longen. In de studie van Volpe et al. (45) is een toename van het aantal pulmonaire complicaties waargenomen wanneer de longdosis boven de 9,4 Gy kwam. Doordat zowel de TBI als de TMI longdosis in dit onderzoek onder de 9,4 Gy ligt worden hier geen verschillen verwacht.

Deze studie heeft weinig verbetering voor de ogen en lenzen kunnen realiseren. In de TMI studies van Aydogan et al. (1, 39), Wong et al. (8) en Yeginer et al. (16) zijn de hersenen als OAR beschouwd. Hierdoor zijn de ogen en lenzen goed te sparen geweest. In deze TMI studies ontvangen de ogen een gemiddelde dosis variërend van 3,0 Gy tot 6,0 Gy. In dit onderzoek is de mediaan van de gemiddelde oogdosis 11,1 Gy. Het verschil in dosiswaarden wordt veroorzaakt doordat in dit onderzoek de hersenen zijn geïnccludeerd in het PTV. In vergelijking met conventionele TBI, waar een dosiswaarde van 11,3 Gy is gerapporteerd, is de TMI dosiswaarde en lichte verbetering (8, 39). Deze lichte

verbetering berust op toeval, omdat geen rekening is gehouden met de ogen in het optimalisatieproces van de TMI-plannen. Bij de lenzen wordt hetzelfde waargenomen. Bij de TMI plannen hebben de lenzen een dosiswaarde van 11,0 Gy en 11,2 Gy, terwijl dit bij conventionele TBI 11,3 Gy is (8, 39).

Een aantal sterke punten zijn in dit onderzoek naar voren gekomen. Ten eerste is de CT data van de patiënten gebruikt voor zowel de AAA-bestralsingsplannen als de Acuros XB-bestralsingsplannen. Door het gebruik van dezelfde CT data zijn de bestralsingsplannen goed en betrouwbaar met elkaar te vergelijken. Ten tweede is het PTV van deze studie goed te vergelijken met conventionele TBI. Anders dan in andere onderzoeken worden de mandibula en de maxilla niet geëxcludeerd in dit onderzoek (1, 16). Een ander sterk punt is het includeren van de hersenen en testes in het PTV. In andere studies worden de hersenen beschouwd als OAR en worden de testes niet beschreven (1, 8, 12, 16, 18). Bij voorkeur worden de hersenen en de testes beschouwd als PTV, omdat deze structuren een frequente locatie zijn van terugkerende ziekte (34, 35, 38).

Een beperking van dit onderzoek is de kleine onderzoekspopulatie. De patiëntengroep was onvoldoende groot om statistisch te kunnen toetsen. De kleine onderzoekspopulatie maakt het onmogelijk om conclusies te trekken die gelden voor een grotere populatie. Een andere beperking van dit onderzoek is de vergelijking met TBI dosiswaarden van een andere studie. De TBI dosis die gerapporteerd is door Wong et al. (8) en Aydogan et al. (39) is verkregen door een andere patiëntengroep dan de in deze studie geïnccludeerde patiënten. Een derde beperking van dit onderzoek was de beoordeling van de bestralsingsplannen door één radiotherapeut. Door meerdere radiotherapeuten te gebruiken voor de beoordeling van de plannen zou de betrouwbaarheid van dit onderzoek groter zijn geweest.

Verschillende aanbevelingen kunnen gemaakt worden op basis van dit onderzoek. Een eerste aanbeveling is om een groter vervolgonderzoek op te zetten. Door een grotere onderzoekspopulatie te includeren wordt een beter beeld van de behandeling verkregen. Het is wenselijk om patiënten met anatomische afwijking te excluderen. In dit onderzoek zijn twee patiënten geïnccludeerd waarbij niet alle OARs of hulpstructuren aanwezig was. Bij patiënt 5 ontbrak het rectum, deze patiënt had een stoma. Bij patiënt 4 ontbraken de lenzen. Een andere aanbeveling bij vervolgonderzoek is het plannen van een conventioneel TBI-plan. Door de TBI op dezelfde CT data te plannen als het TMI-plan ontstaan gegevens die betrouwbaar met elkaar te vergelijken zijn.

Een tweede aanbeveling is om verder onderzoek te verrichten naar de aansluittechnieken voor de AP/PA-velden van de armen en benen. Bij de armen dient rekening gehouden te worden met de dosis die al is ontvangen in de armen door het VMAT bestralsingsplan. Bij de AP/PA-velden van de benen dient bij mannelijke patiënten rekening gehouden te worden met het PTV testes. Dit onderzoek is noodzakelijk om TMI te kunnen implementeren in de praktijk.

Een derde aanbeveling is het opzetten van een praktijkstudie, mogelijk met een fantoom. Deze studie laat geen duidelijke voorkeur voor een rekenalgoritme zien. Mogelijk ontstaan nieuwe inzichten in het meest geschikte rekenalgoritme voor TMI bij een praktijkonderzoek met de rekenalgoritmes AAA en

Acuros XB. Duidelijkheid over de accuraatheid van de berekende plannen kan worden verschaft door middel van dosimetrie metingen. In deze praktijkstudie dient gekeken te worden naar de haalbaarheid van het plan dat in dit onderzoek is opgezet. Mogelijk ontstaan er problemen bij de positionering wanneer de patiënt wordt omgedraaid voor de AP/PA-velden van de benen. Verder is in deze studie gebruik gemaakt van één isocentrum per arc. Dit houdt in dat na het toedienen van iedere arc, met uitzondering van de twee extra arcs op de thorax, een verschuiving noodzakelijk is. In literatuur is gerapporteerd dat het plannen van een VMAT-TMI-plan mogelijk is met 3 isocentra (1, 16). In deze studie is dit niet onderzocht.

Een laatste aanbeveling is het opzetten van een studie naar de bijwerkingen van TMI in de toekomst. Deze studie kan pas worden opgestart wanneer de TMI-plannen klinisch geïmplementeerd zijn. Veel bijwerkingen en vormen van orgaanschade bij radiotherapie zijn onderzocht bij hoge dosissen. Doordat bij TMI slechts een totaaldosis van 12,0 Gy gebruikt wordt, is het moeilijk te voorspellen wat de invloed is van dosisvermindering in de OARs.

Conclusie

In dit onderzoek is een dosisverschil van de gemiddelde dosis in het PTV voor een VMAT-TMI-plan gevonden van 0,0 Gy – 0,1 Gy per patiënt. Voor de maximale dosis in het PTV is dit verschil 0,2 Gy – 1,1 Gy per patiënt. Op basis van deze planningsstudie is niet te zeggen welk algoritme het meest geschikt is voor TMI-plannen. Mogelijk wordt dit duidelijk door het uitvoeren van een praktijkstudie. Veel dosiswaarden laten een verbetering zien bij TMI, ten opzichte van TBI. Hieruit kan geconcludeerd worden dat TMI mogelijk minder bijwerkingen heeft dan TBI. TMI is op basis van de gevonden dosiswaarden een meer geschikte therapie dan TBI.

Literatuur

1. Aydogan B, Yeginer M, Kavak GO, Fan J, Radosevich JA, Gwe-Ya K. Total marrow irradiation with RapidArc volumetric arc therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011;81(2):592-9.
2. Surucu M, Yeginer M, Kavak GO, Fan J, Radosevich JA, Aydogan B. Verification of dose distribution for volumetric modulated arc therapy total marrow irradiation in a humanlike phantom. *Medical Physics*. 2012;39(1):281-8.
3. Hui SK, Kapatoes J, Fowler J, Henderson D, Olivera G, Manon RR, et al. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. 2005.
4. Kirby N, Held M, Morin O, Fogh S, Pouliot J. Inverse-planned modulated-arc total-body irradiation. *Medical Physics*. 2012;39(5):2761-4.
5. Akino Y, McMullen KP, Das IJ. Patterns of patient specific dosimetry in total body irradiation. *Medical Physics*. 2013;40(4):041719--5.
6. Bieri S, Helg C, Chapuis B, Miralbell R. Total body irradiation before allogeneic bone marrow transplantation: is more dose better? *International Journal Of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2001;49(4):1071-7.
7. Jahnke A, Jahnke L, Molina-Duran F, Ehmann M, Kantz S, Steil V, et al. Arc therapy for total body irradiation – A robust novel treatment technique for standard treatment rooms. *Radiotherapy & Oncology*. 2014;110(3):553-7.
8. Wong JYC, Liu A, Schultheiss T, Popplewell L, Stein A, Rosenthal J, et al. Targeted Total Marrow Irradiation Using Three-Dimensional Image-Guided Tomographic Intensity-Modulated Radiation Therapy: An Alternative to Standard Total Body Irradiation. *Biology of Blood & Marrow Transplantation*. 2006;12(3):306-15.
9. Schultheiss TE, Wong J, Liu A, Olivera G, Somlo G. Image-guided total marrow and total lymphatic irradiation using helical tomotherapy. *International Journal Of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2007;67(4):1259-67.
10. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman S, Petersen F, Fisher L, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood*. 1990;76(9):1867-71.
11. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bryant E, Bearman SI, Petersen FB, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood*. 1991;77(8):1660-5.
12. Nalichowski A, Burmeister J. Dosimetric comparison of helical tomotherapy treatment plans for total marrow irradiation created using GPU and CPU dose calculation engines. *Medical Physics*. 2013;40(7):071716--5.
13. Han C, Schultheiss TE, Wong JYC. Dosimetric study of volumetric modulated arc therapy fields for total marrow irradiation. *Radiotherapy & Oncology*. 2012;102(2):315-20.
14. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socié G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(13):897-904.

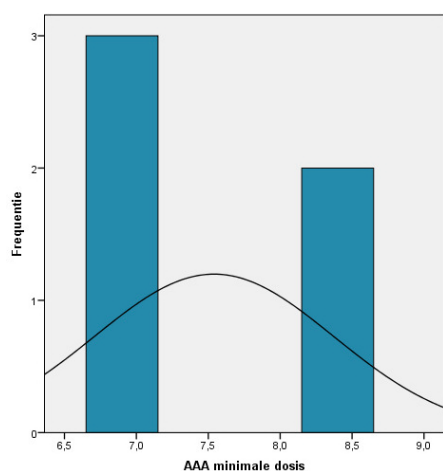
15. Hasegawa W, Pond G, Rifkind J, Messner H, Lau A, Daly A, et al. Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2004;35(1):51-5.
16. Yeginer M, Roeske JC, Radosevich JA, Aydogan B. Linear Accelerator-Based Intensity-Modulated Total Marrow Irradiation Technique for Treatment of Hematologic Malignancies: A Dosimetric Feasibility Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2011 3/15;79(4):1256-65.
17. Wong JYC, Rosenthal J, Liu A, Schultheiss T, Forman S, Somlo G. Image-Guided Total-Marrow Irradiation Using Helical Tomotherapy in Patients With Multiple Myeloma and Acute Leukemia Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2009;73(1):273-9.
18. Wilkie JR, Tiryaki H, Smith BD, Roeske JC, Radosevich JA, Aydogan B. Feasibility study for linac-based intensity modulated total marrow irradiation. *Medical Physics*. 2008;35(12):5609-18.
19. Mancosu P, Navarra P, Castagna L, Reggiori G, Sarina B, Tomatis S, et al. Interplay effects between dose distribution quality and positioning accuracy in total marrow irradiation with volumetric modulated arc therapy. *Medical Physics*. 2013;40(11):111713-.
20. Mancosu P, Navarra P, Castagna L, Roggio A, Pellegrini C, Reggiori G, et al. Anatomy driven optimization strategy for total marrow irradiation with a volumetric modulated arc therapy technique. *Journal Of Applied Clinical Medical Physics / American College Of Medical Physics*. 2012;13(1):3653-.
21. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Medical Physics*. 2008;35(1):310-7.
22. Guckenberger M, Richter A, Krieger T, Wilbert J, Baier K, Flentje M. Is a single arc sufficient in volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for complex-shaped target volumes? *Radiotherapy And Oncology: Journal Of The European Society For Therapeutic Radiology And Oncology*. 2009;93(2):259-65.
23. Matuszak MM, Yan D, Grills I, Martinez A. Clinical applications of volumetric modulated arc therapy. *International Journal Of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2010;77(2):608-16.
24. Corvò R, Zeverino M, Vagge S, Agostinelli S, Barra S, Taccini G, et al. Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant. *Radiotherapy & Oncology*. 2011;98(3):382-6.
25. Failla GA, Wareing T, Archambault Y, Thompson S. Acuros XB advanced dose calculation for the Eclipse treatment planning system. *Varian Medical Systems*. 2010.
26. Gagné IM, Zavgorodni S. Evaluation of the analytical anisotropic algorithm in an extreme water-lung interface phantom using Monte Carlo dose calculations. *Journal Of Applied Clinical Medical Physics / American College Of Medical Physics*. 2006;8(1):33-46.

27. Van Esch A, Tillikainen L, Pyykkonen J, Tenhunen M, Helminen H, Siljamäki S, et al. Testing of the analytical anisotropic algorithm for photon dose calculation. *Medical Physics*. 2006;33(11):4130-48.
28. Bragg CM, Conway J. Dosimetric verification of the anisotropic analytical algorithm for radiotherapy treatment planning. *Radiotherapy & Oncology*. 2006;81(3):315-23.
29. Ding GX, Duggan DM, Bo L, Hallahan DE, Cmelak A, Malcolm A, et al. Impact of inhomogeneity corrections on dose coverage in the treatment of lung cancer using stereotactic body radiation therapy. *Medical Physics*. 2007;34(7):2985-94.
30. Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Cozzi L. Dosimetric evaluation of Acuros XB Advanced Dose Calculation algorithm in heterogeneous media. *Radiation Oncology*. 2011;6(1):82-96.
31. Kroon PS, Hol S, Essers M. Dosimetric accuracy and clinical quality of Acuros XB and AAA dose calculation algorithm for stereotactic and conventional lung volumetric modulated arc therapy plans. *Radiation Oncology*. 2013;8(1):1-8.
32. Bush K, Zavgorodni S, Gagne I, Townson R, Ansbacher W, Beckham W. Monte Carlo evaluation of RapidArc oropharynx treatment planning strategies for sparing of midline structures. *Physics In Medicine And Biology*. 2010;55(16):4465-79.
33. Bush K, Gagne IM, Zavgorodni S, Ansbacher W, Beckham W. Dosimetric validation of Acuros XB with Monte Carlo methods for photon dose calculations. *Medical Physics*. 2011;38(4):2208-21.
34. Aragon-Ching JB, Zujewski JA. CNS metastasis: an old problem in a new guise. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(6):1644-7.
35. Kulkarni KP, Marwaha RK, Bansal TA. Testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: The challenges and lessons. *Indian Journal of Cancer*. 2010;47(2):134-8.
36. Hodapp N. The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft*. 2012;188(1):97.
37. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Medical physics*. 1997;24(1):103-10.
38. Kodama Y, Okamoto Y, Ijichi O, Shinkoda Y, Nishikawa T, Tanabe T, et al. Continued complete remission without systemic therapy for isolated testicular relapse after bone marrow transplantation in a boy with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Transplantation*. 2009;13(6):769-72.
39. Aydogan B, Mundt AJ, Roeske JC. Linac-based intensity modulated total marrow irradiation (IM-TMI). *Technology In Cancer Research & Treatment*. 2006;5(5):513-9.
40. Borst-Eilers ES, W. Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 1998 [cited 2014 November 10]. Available from: http://wetten.overheid.nl/BWBR0009408/geldigheidsdatum_10-11-2014.

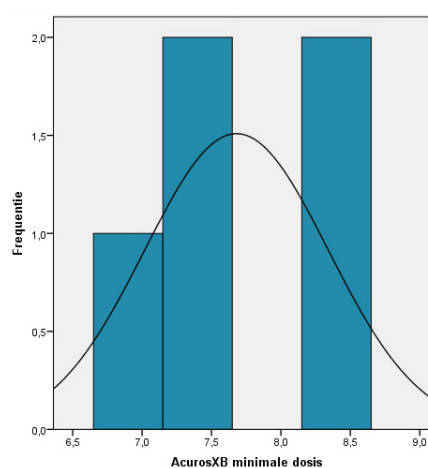
41. Kan MWK, Leung LHT, Yu PKN. Verification and dosimetric impact of Acuros XB algorithm on intensity modulated stereotactic radiotherapy for locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Medical Physics*. 2012;39(8):4705-14. PubMed PMID: 78299021.
42. Lawton C, Cohen E, Murray K, Derus S, Casper J, Drobyski W, et al. Long-term results of selective renal shielding in patients undergoing total body irradiation in preparation for bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1997;20(12):1069-74.
43. Murdych T, Weisdorf D. Serious cardiac complications during bone marrow transplantation at the University of Minnesota, 1977-1997. *Bone marrow transplantation*. 2001;28(3):283-7.
44. Blum W, Khoury H, Lin H-S, Vij R, Goodnough LT, Devine S, et al. Primary amyloidosis patients with significant organ dysfunction tolerate autologous transplantation after conditioning with single-dose total body irradiation alone: a feasibility study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2003;9(6):397-404.
45. Volpe AD, Ferreri AJM, Annaloro C, Mangili P, Rosso A, Calandrino R, et al. Lethal pulmonary complications significantly correlate with individually assessed mean lung dose in patients with hematologic malignancies treated with total body irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2002;52(2):483.

Bijlagen

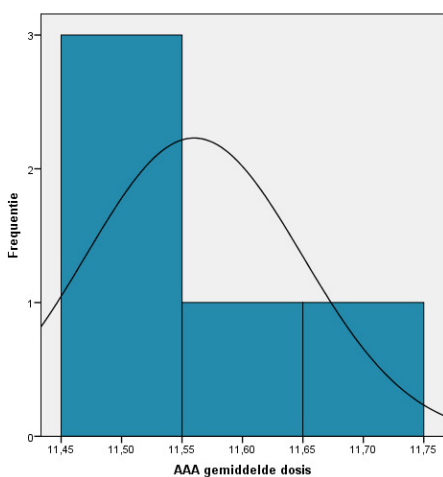
Bijlage I: Histogrammen niet normaal verdeelde data van PTV dosis



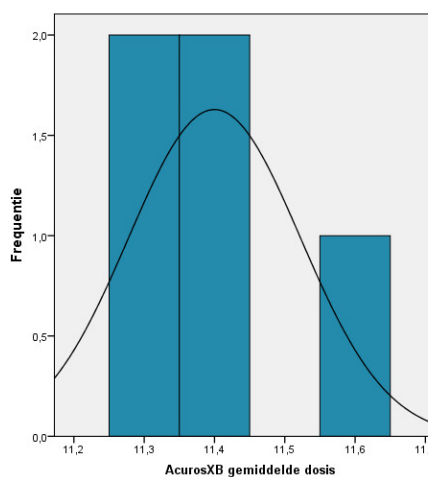
Figuur 1: Minimale PTV dosis, AAA
PTV: Planning Target Volume



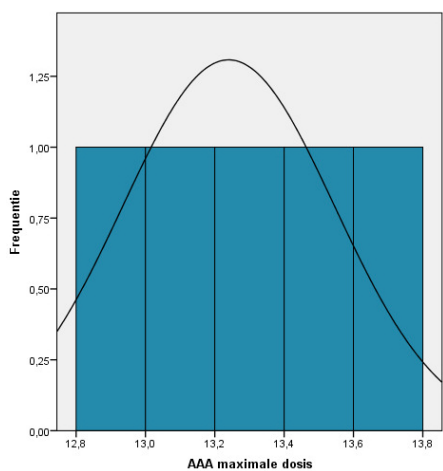
Figuur 4: Minimale PTV dosis, Acuros XB
PTV: Planning Target Volume



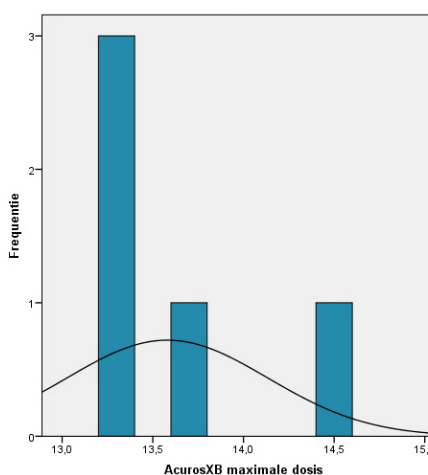
Figuur 2: Gemiddelde PTV dosis, AAA
PTV: Planning Target Volume



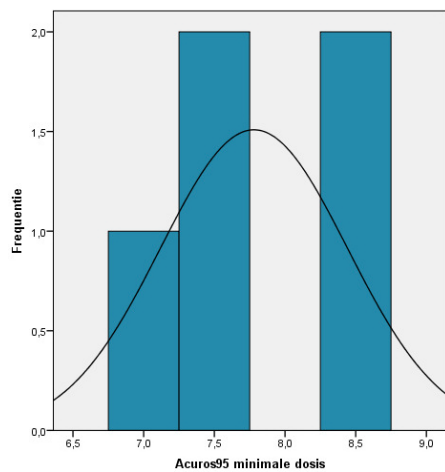
Figuur 5: Gemiddelde PTV dosis, Acuros XB
PTV: Planning Target Volume



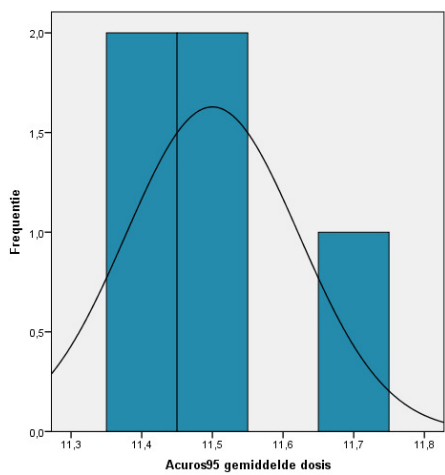
Figuur 3: Maximale PTV dosis, AAA
PTV: Planning Target Volume



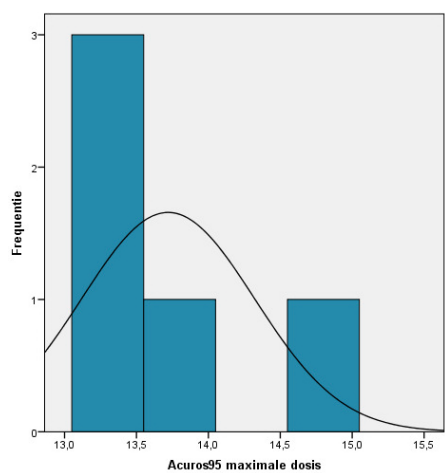
Figuur 6: Maximale PTV dosis, Acuros XB
PTV: Planning Target Volume



Figuur 7: Minimale PTV dosis, Acuros95
PTV: Planning Target Volume



Figuur 8: Gemiddelde PTV dosis, Acuros95
PTV: Planning Target Volume



Figuur 9: Maximale PTV dosis, Acuros95
PTV: Planning Target Volume

Bijlage II: PTV en OAR dosiswaarden per patiënt AAA, AcurosXB en Acuros95

Tabel 1: Dosiswaarden patiënt 1, AAA normalisatie 90% van de dosis covers 95% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	6,9		11,5	13,5	
Mondholte in PTV	9,6		11,1	12,0	
Mondholte	4,1		8,3	12,0	
Oog Li	6,9		11,0	12,0	
Lens Li	10,5		11,0	11,3	
Oog Re	4,1		11,1	11,8	
Lens Re	10,6		11,5	11,7	
Longen	5,7	< 6,0 Gy → 0,04 cm ³	9,0	12,1	>12,0 Gy → 0,004 cm ³
Lever	3,1		5,9	12,5	>12,0 Gy → 0,05 cm ³
Nier Li	2,4		4,9	8,1	
Nier Re	2,9		4,9	7,7	
Darmen	1,8		5,9	12,1	>12,0 Gy → 0,004 cm ³
Hart	3,5		6,6	11,8	
Rectum	1,1		9,6	11,4	

 Voldoet aan de eisen uit de methode

 Voldoet niet aan de eisen uit de methode

AAA: Analytical Anisotropic Algorithm; PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Tabel 2: Dosiswaarden patiënt 1, Acuros XB niet genormaliseerd, 90% van de dosis covers 91,1% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	6,9		11,3	13,2	
Mondholte in PTV	9,5		10,9	11,9	
Mondholte	3,2		8,2	11,9	
Oog Li	5,2		11,0	11,9	
Lens Li	10,6		11,2	11,4	
Oog Re	2,8		11,1	12,1	>12,0 Gy → 0,03 cm ³
Lens Re	11,2		11,8	12,0	
Longen	5,8	<6,0 Gy → 0,04 cm ³	9,0	12,2	>12,0 Gy → 0,01 cm ³
Lever	3,2		6,0	12,4	>12,0 Gy → 0,03 cm ³
Nier Li	2,5		5,0	8,1	
Nier Re	2,9		4,9	7,7	
Darmen	2,0		6,0	11,9	
Hart	3,5		6,6	11,5	
Rectum	1,1		9,4	11,2	

 Voldoet aan de eisen uit de methode

 Voldoet niet aan de eisen uit de methode

PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Tabel 3: Dosiswaarden patiënt 1, Acuros95 normalisatie 90% van de dosis covers 95% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	7,0		11,4	13,3	
Mondholte in PTV	9,6		11,0	12,1	
Mondholte	3,2		8,3	12,1	>12,0 Gy → 0,0008 cm ³
Oog Li	5,3		11,1	12,0	
Lens Li	10,8		11,3	11,5	
Oog Re	2,8		11,2	12,3	>12,0 Gy → 0,4 cm ³
Lens Re	11,3		11,9	12,1	>12,0 Gy → 0,01 cm ³
Longen	5,8	<6,0 Gy → 0,04 cm ³	9,1	12,3	>12,0 Gy → 0,04 cm ³
Lever	3,2		6,1	12,6	>12,0 Gy → 0,07 cm ³
Nier Li	2,6		5,0	8,2	
Nier Re	2,9		5,0	7,8	
Darmen	2,0		6,0	12,1	>12,0 Gy → 0,001 cm ³
Hart	3,6		6,7	11,6	
Rectum	1,2		9,5	11,4	

Voldoet aan de eisen uit de methode

Voldoet niet aan de eisen uit de methode

PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Tabel 4: Dosiswaarden patiënt 2, AAA normalisatie 90% van de dosis covers 95% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	8,4		11,5	12,9	
Mondholte in PTV	8,6		10,5	12,3	
Mondholte	3,7		8,6	12,3	>12,0 Gy → 0,03 cm ³
Oog Li	8,3		11,5	12,3	>12,0 Gy → 0,7 cm ³
Lens Li	8,2		10,6	11,6	
Oog Re	9,9		11,0	11,7	
Lens Re	8,9		10,6	11,0	
Longen	6,1		9,0	12,1	>12,0 Gy → 0,01 cm ³
Lever	1,5		6,1	11,8	
Nier Li	2,5		4,3	8,1	
Nier Re	2,6		4,3	8,5	
Darmen	1,3		5,3	11,8	
Hart	3,6		6,0	10,9	
Rectum	1,3		7,7	11,0	

Voldoet aan de eisen uit de methode

Voldoet niet aan de eisen uit de methode

AAA: Analytical Anisotropic Algorithm; PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Tabel 5: Dosiswaarde patiënt 2, Acuros XB niet genormaliseerd, 90% van de dosis covers 91,4% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	8,4		11,4	13,3	
Mondholte in PTV	8,5		10,4	12,3	
Mondholte	2,0		8,6	12,3	>12,0 Gy → 0,02 cm ³
Oog Li	6,3		11,5	12,4	>12,0 Gy → 0,6 cm ³
Lens Li	6,2		10,9	11,6	
Oog Re	9,4		11,1	11,8	
Lens Re	6,3		10,7	11,3	
Longen	6,1		9,0	12,3	>12,0 Gy → 0,03 cm ³
Lever	1,7		6,2	11,7	
Nier Li	2,6		4,4	8,1	
Nier Re	2,7		4,3	8,5	
Darmen	1,5		5,4	11,9	
Hart	3,8		6,1	11,1	
Rectum	1,3		7,6	10,9	

 Voldoet aan de eisen uit de methode

 Voldoet niet aan de eisen uit de methode

PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Tabel 6: Dosiswaarden patiënt 2, Acuros95 normalisatie 90% van de dosis covers 95% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	8,5		11,5	13,4	
Mondholte in PTV	8,6		10,5	12,4	
Mondholte	2,0		8,7	12,4	>12,0 Gy → 0,04 cm ³
Oog Li	6,4		11,7	12,6	>12,0 Gy → 1,3 cm ³
Lens Li	6,3		11,0	11,7	
Oog Re	9,5		11,2	11,9	
Lens Re	6,4		10,8	11,4	
Longen	6,2		9,1	12,5	>12,0 Gy → 0,2 cm ³
Lever	1,7		6,3	11,8	
Nier Li	2,6		4,4	8,2	
Nier Re	2,7		4,4	8,6	
Darmen	1,5		5,5	12,0	
Hart	3,8		6,2	11,2	
Rectum	1,3		7,7	11,0	

 Voldoet aan de eisen uit de methode

 Voldoet niet aan de eisen uit de methode

PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Tabel 7: Dosiswaarden patiënt 3, AAA normalisatie 90% van de dosis covers 95% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	8,5		11,6	13,2	
Mondholte in PTV	9,0		10,6	12,2	
Mondholte	6,8		9,0	12,2	>12,0 Gy → 0,02 cm ³
Oog Li	6,0		11,1	12,1	>12,0 Gy → 0,05 cm ³
Lens Li	10,6		11,2	11,7	
Oog Re	7,9		11,2	12,2	>12,0 Gy → 0,1 cm ³
Lens Re	10,9		11,6	11,9	
Longen	5,8	<6,0 Gy → 0,01 cm ³	9,2	12,4	>12,0 Gy → 0,09 cm ³
Lever	2,7		6,7	12,0	
Nier Li	2,8		5,2	9,6	
Nier Re	3,4		5,5	9,0	
Darmen	2,8		6,2	11,8	
Hart	3,3		6,1	11,1	
Rectum	1,3		8,9	11,6	

Voldoet aan de eisen uit de methode

Voldoet niet aan de eisen uit de methode

AAA: Analytical Anisotropic Algorithm; PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Tabel 8: Dosiswaarden patiënt 3, Acuros XB niet genormaliseerd, 90% van de dosis covers 92,7% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	8,3		11,4	13,7	
Mondholte in PTV	8,9		10,4	12,3	
Mondholte	6,8		9,0	12,3	>12,0 Gy → 0,01 cm ³
Oog Li	4,8		11,2	12,3	>12,0 Gy → 0,2 cm ³
Lens Li	10,9		11,4	11,7	
Oog Re	6,7		11,3	12,4	>12,0 Gy → 0,5 cm ³
Lens Re	11,4		11,8	12,1	>12,0 Gy → 0,01 cm ³
Longen	5,8	<6,0 Gy → 0,01 cm ³	9,1	12,3	>12,0 Gy → 0,2 cm ³
Lever	2,7		6,8	12,0	
Nier Li	2,9		5,2	9,7	
Nier Re	3,4		5,5	9,2	
Darmen	2,8		6,2	11,8	
Hart	3,4		6,1	10,9	
Rectum	1,2		8,8	11,5	

Voldoet aan de eisen uit de methode

Voldoet niet aan de eisen uit de methode

PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Tabel 9: Dosiswaarden patiënt 3, Acuros95 normalisatie 90% van de dosis covers 95% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	8,4		11,5	13,9	
Mondholte in PTV	8,9		10,5	12,4	
Mondholte	6,9		9,0	12,4	>12,0 Gy → 0,04 cm ³
Oog Li	4,8		11,3	12,4	>12,0 Gy → 0,5 cm ³
Lens Li	11,0		11,5	11,8	
Oog Re	6,8		11,4	12,5	>12,0 Gy → 0,9 cm ³
Lens Re	11,5		11,9	12,2	>12,0 Gy → 0,05 cm ³
Longen	5,9	<6,0 Gy → 0,01 cm ³	9,2	12,4	>12,0 Gy → 0,6 cm ³
Lever	2,7		6,8	12,1	>12,0 Gy → 0,02 cm ³
Nier Li	2,9		5,2	9,8	
Nier Re	3,4		5,5	9,3	
Darmen	2,8		6,3	11,9	
Hart	3,5		6,2	11,0	
Rectum	1,2		8,8	11,6	

Voldoet aan de eisen uit de methode

Voldoet niet aan de eisen uit de methode

PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Tabel 10: Dosiswaarden patiënt 4, AAA normalisatie 90% van de dosis covers 95% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	6,9		11,5	13,0	
Mondholte in PTV	8,6		10,5	11,8	
Mondholte	4,5		8,8	11,8	
Oog Li	6,1		11,1	12,1	>12,0 Gy → 0,02 cm ³
Lens Li					
Oog Re	6,4		11,5	12,4	>12,0 Gy → 1,3 cm ³
Lens Re					
Longen	6,2		8,9	11,9	
Lever	2,5		6,0	11,3	
Nier Li	2,6		4,7	7,2	
Nier Re	2,7		4,7	7,4	
Darmen	1,8		5,7	11,9	
Hart	3,6		6,0	11,3	
Rectum	1,0		9,2	11,7	

Voldoet aan de eisen uit de methode

Voldoet niet aan de eisen uit de methode

AAA: Analytical Anisotropic Algorithm; PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Tabel 11: Dosiswaarden patiënt 4, Acuros XB niet genormaliseerd, 90% van de dosis covers 92,4% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	7,6		11,3	13,2	
Mondholte in PTV	8,1		10,3	11,8	
Mondholte	2,5		8,7	11,8	
Oog Li	5,9		11,2	12,1	>12,0 Gy → 0,02 cm ³
Lens Li					
Oog Re	6,4		11,6	12,5	>12,0 Gy → 1,2 cm ³
Lens Re					
Longen	6,2		8,8	11,9	
Lever	2,6		6,1	11,3	
Nier Li	2,7		4,7	7,2	
Nier Re	2,9		4,7	7,4	
Darmen	1,9		5,7	11,9	
Hart	3,8		6,0	11,6	
Rectum	1,0		9,1	11,7	

 Voldoet aan de eisen uit de methode

 Voldoet niet aan de eisen uit de methode

PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Tabel 12: Dosiswaarden patiënt 4, Acuros95 normalisatie 90% van de dosis covers 95% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	7,7		11,4	13,3	
Mondholte in PTV	8,1		10,4	11,9	
Mondholte	2,6		8,8	11,9	
Oog Li	5,9		11,3	12,3	>12,0 Gy → 0,1 cm ³
Lens Li					
Oog Re	6,5		11,7	12,7	>12,0 Gy → 1,9 cm ³
Lens Re					
Longen	6,3		8,9	12,0	
Lever	2,6		6,1	11,4	
Nier Li	2,7		4,8	7,2	
Nier Re	2,9		4,7	7,4	
Darmen	2,0		5,7	12,0	
Hart	3,8		6,1	11,7	
Rectum	1,0		9,2	11,8	

 Voldoet aan de eisen uit de methode

 Voldoet niet aan de eisen uit de methode

PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Tabel 13: Dosiswaarden patiënt 5, AAA normalisatie 90% van de dosis covers 95% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	7,0		11,7	13,6	
Mondholte in PTV	8,9		10,7	12,2	
Mondholte	4,3		9,1	12,2	>12,0 Gy → 0,03 cm ³
Oog Li	7,1		11,1	12,4	>12,0 Gy → 0,3 cm ³
Lens Li	10,0		10,9	11,6	
Oog Re	6,3		11,1	12,7	>12,0 Gy → 0,9 cm ³
Lens Re	9,7		10,8	11,7	
Longen	5,8	<6,0 Gy → 0,03 cm ³	9,3	12,6	>12,0 Gy → 0,8 cm ³
Lever	3,1		6,2	12,4	>12,0 Gy → 0,1 cm ³
Nier Li	3,5		5,1	7,8	
Nier Re	2,8		5,3	8,3	
Darmen	1,9		6,0	11,8	
Hart	3,6		7,0	10,0	
Rectum					

Voldoet aan de eisen uit de methode

Voldoet niet aan de eisen uit de methode

AAA: Analytical Anisotropic Algorithm; PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Tabel 14: Dosiswaarden patiënt 5, Acuros XB niet genormaliseerd, 90% van de dosis covers 93,1% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	7,2		11,6	14,5	>13,8 Gy → 0,1 cm ³
Mondholte in PTV	8,7		10,5	12,4	
Mondholte	1,5		9,0	12,4	>12,0 Gy → 0,02 cm ³
Oog Li	4,5		11,1	12,7	>12,0 Gy → 0,7 cm ³
Lens Li	9,4		11,2	12,0	
Oog Re	4,1		11,2	12,9	>12,0 Gy → 1,5 cm ³
Lens Re	9,0		11,5	12,1	>12,0 Gy → 0,0009 cm ³
Longen	5,8	<6,0 Gy → 0,01 cm ³	9,3	12,5	>12,0 Gy → 1,0 cm ³
Lever	3,3		6,3	12,3	>12,0 Gy → 0,06 cm ³
Nier Li	3,5		5,2	7,9	
Nier Re	2,7		5,3	8,4	
Darmen	2,1		6,0	11,8	
Hart	3,7		7,1	10,1	
Rectum					

Voldoet aan de eisen uit de methode

Voldoet niet aan de eisen uit de methode

PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Tabel 15: Dosiswaarden patiënt 5, Acuros95 normalisatie 90% van de dosis covers 95% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	7,3		11,7	14,7	>13,8 Gy → 0,2 cm ³
Mondholte in PTV	8,8		10,6	12,5	
Mondholte	1,5		9,1	12,5	>12,0 Gy → 0,05 cm ³
Oog Li	4,5		11,2	12,8	>12,0 Gy → 1,0 cm ³
Lens Li	9,5		11,3	12,1	>12,0 Gy → 0,001 cm ³
Oog Re	4,1		11,3	13,0	>12,0 Gy → 1,8 cm ³
Lens Re	9,1		11,6	12,2	>12,0 Gy → 0,004 cm ³
Longen	5,9	<6,0 Gy → 0,01 cm ³	9,3	12,7	>12,0 Gy → 2,3 cm ³
Lever	3,4		6,4	12,5	>12,0 Gy → 0,2 cm ³
Nier Li	3,6		5,3	8,0	
Nier Re	2,7		5,4	8,4	
Darmen	2,1		6,1	12,0	
Hart	3,7		7,2	10,2	
Rectum					
			Voldoet aan de eisen uit de methode		
			Voldoet niet aan de eisen uit de methode		

PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Bijlage III: Gemiddelde en maximale OAR dosiswaarden

Tabel 16: Organs at risk gemiddelde dosis.

	AAA normalisatie 90% van de dosis dekt 95% van het PTV					Acuros XB niet genormaliseerd					Acuros XB normalisatie 90% van de dosis dekt 95% van het PTV				
	Gemiddelde OAR dosis in Gy														
	Med	IQ1	IQ3	Gem	SD	Med	IQ,1	IQ3	Gem	SD	Med	IQ1	IQ3	Gem	SD
Mondholte	8,8	8,5	9,1	8,8	0,3	8,7	8,4	9,0	8,7	0,3	8,8	8,5	9,1	8,8	0,3
Oog Li	11,1	11,1	11,3	11,2	0,2	11,2	11,1	11,4	11,2	0,2	11,3	10,1	11,5	10,9	1,0
Lens Li	11,0	10,7	11,2	10,9	0,3	11,2	11,0	11,4	11,2	0,2	11,3	11,1	11,5	11,3	0,2
Oog Re	11,1	11,1	11,4	11,2	0,2	11,2	11,1	11,5	11,3	0,2	11,3	11,2	11,6	11,4	0,2
Lens Re	11,2	10,7	11,6	11,1	0,5	11,7	10,9	11,8	11,5	0,5	11,8	11,0	11,9	11,6	0,5
Longen	9,0	9,0	9,3	9,1	0,2	9,0	8,9	9,2	9,0	0,2	9,1	9,0	9,3	9,1	0,1
Lever	6,1	6,0	6,5	6,2	0,3	6,2	6,1	6,6	6,3	0,3	6,3	6,1	6,6	6,3	0,3
Nier Li	4,9	4,5	5,2	4,8	0,4	5,0	4,6	5,2	4,9	0,3	5,0	4,6	5,3	4,9	0,4
Nier Re	4,9	4,5	5,4	4,9	0,5	4,9	4,5	5,4	4,9	0,5	5,0	4,6	5,5	5,0	0,5
Darmen	5,9	5,5	6,1	5,8	0,3	6,0	5,6	6,1	5,9	0,3	6,0	5,6	6,2	5,9	0,3
Hart	6,1	6,0	6,8	6,3	0,4	6,1	6,1	6,9	6,4	0,5	6,2	6,2	7,0	6,5	0,5

Med: Mediaan; IQ1: Interkwartiel25; IQ3: Interkwartiel75; Gem: Gemiddelde; SD: Standaarddeviatie; Li: Links; Re: Rechts; AAA: Analytical Anisotropic Algorithm; Gy: Gray; OAR: Organ At Risk.

Tabel 17: Organs at risk maximale dosis.

	AAA normalisatie 90% van de dosis covers 95% van het PTV					Acuros XB niet genormaliseerd					Acuros XB normalisatie 90% van de dosis covers 95% van het PTV				
	Maximale OAR dosis in Gy														
	Med	IQ1	IQ3	Gem	SD	Med	IQ1	IQ3	Gem	SD	Med	IQ1	IQ3	Gem	SD
Mondholte	12,2	11,9	12,3	12,1	0,2	12,3	11,9	12,4	12,1	0,3	12,4	12,0	12,5	12,3	0,3
Oog Li	12,1	12,1	12,4	12,2	0,2	12,3	12,0	12,6	12,3	0,3	12,4	12,2	12,7	12,4	0,3
Lens Li	11,6	11,4	11,7	11,6	0,2	11,7	11,5	11,9	11,7	0,3	11,8	11,6	12,0	11,8	0,3
Oog Re	12,2	11,8	12,6	12,2	0,4	12,4	12,0	12,7	12,3	0,4	12,5	12,1	12,9	12,5	0,4
Lens Re	11,7	11,2	11,9	11,6	0,4	12,1	11,5	12,1	11,9	0,4	12,2	11,6	12,2	12,0	0,4
Longen	12,1	12,0	12,5	12,2	0,3	12,3	12,1	12,4	12,2	0,2	12,4	12,2	12,6	12,4	0,3
Lever	12,0	11,6	12,5	12,0	0,5	12,0	11,5	12,4	11,9	0,5	12,1	11,6	12,6	12,1	0,5
Nier Li	8,1	7,5	8,9	8,2	0,9	8,1	7,6	8,9	8,2	0,9	8,2	7,6	9,0	8,3	0,9
Nier Re	8,3	7,6	8,8	8,2	0,6	8,4	7,6	8,9	8,2	0,7	8,4	7,6	9,0	8,3	0,7
Darmen	11,8	11,8	12,0	11,9	0,1	11,9	11,8	11,9	11,9	0,1	12,0	12,0	12,1	12,0	0,1
Hart	11,1	10,5	11,6	11,0	0,7	11,1	10,5	11,6	11,0	0,6	11,2	10,6	11,7	11,1	0,6

Med: Mediaan; IQ1: Interkwartiel25; IQ3: Interkwartiel75; Gem: Gemiddelde; SD: Standaarddeviatie; Li: Links; Re: Rechts; AAA: Analytical Anisotropic Algorithm; Gy: Gray; OAR: Organ At Risk.

Bijlage IV: Monitoreenheden per bundel

Tabel 18: Monitoreenheden per bundel Patiënt 1

	AAA	Acuros XB	Acuros95	Acuros nieuwe optimalisatie	AAA Longdosis 6,0 Gy
Hoofd 1 (MU)	279	279	283	309	298
Hoofd 2 (MU)	256	256	259	304	294
Hoofd 3 (MU)	315	315	318	313	307
Thorax 1 (MU)	470	470	476	487	417
Thorax 1.1 (MU)	398	398	403	320	373
Thorax 2.1 (MU)	487	487	493	407	422
Thorax 2 (MU)	377	377	382	391	320
Thorax 3 (MU)	425	425	430	394	355
Pelvis 1 (MU)	348	348	352	336	322
Pelvis 2 (MU)	327	327	331	317	310
Totaal (MU)	3682	3682	3727	3578	3418

MU: Monitoreenheden; AAA: Analytical Anisotropic Algorithm

Tabel 19: Monitoreenheden per bundel Patiënt 2

	AAA	Acuros XB	Acuros95
Hoofd 1 (MU)	286	286	290
Hoofd 2 (MU)	349	349	353
Thorax 1 (MU)	319	319	323
Thorax 1.1(MU)	324	324	328
Thorax 2.1 (MU)	329	329	333
Thorax 2 (MU)	391	391	396
Thorax 3 (MU)	368	368	373
Pelvis 1 (MU)	385	385	390
Pelvis 2 (MU)	343	343	347
Pelvis 3 (MU)	347	347	351
Totaal	3441	3441	3484

MU: Monitoreenheden; AAA: Analytical Anisotropic Algorithm

Tabel 20: Monitoreenheden per bundel Patiënt 3

	AAA	Acuros XB	Acuros95
Hoofd 1 (MU)	284	284	286
Hoofd 2 (MU)	300	300	302
Thorax 1 (MU)	331	331	334
Thorax 1.1 (MU)	290	290	292
Thorax 2.1 (MU)	397	397	401
Thorax 2 (MU)	315	315	318
Thorax 3 MU)	352	352	355
Pelvis 1 (MU)	339	339	342
Pelvis 2 (MU)	334	334	336
Pelvis 3 (MU)	294	294	297
Totaal	3236	3236	3263

MU: Monitoreenheden; AAA: Analytical Anisotropic Algorithm

Tabel 21: Monitoreenheden per bundel Patiënt 4

	AAA	Acuros XB	Acuros95
Hoofd 1 (MU)	285	285	288
Hoofd 2 (MU)	291	291	293
Thorax 1 (MU)	303	303	306
Thorax 1.1 (MU)	269	269	271
Thorax 2.1 (MU)	314	314	317
Thorax 2 (MU)	283	283	286
Thorax 3 (MU)	331	331	334
Pelvis 1 (MU)	307	307	309
Pelvis 2 (MU)	299	299	301
Pelvis 3 (MU)	285	285	287
Totaal	2967	2967	2992

MU: Monitoreenheden; AAA: Analytical Anisotropic Algorithm

Tabel 22: Monitoreenheden per bundel Patiënt 5

	AAA	Acuros XB	Acuros95
Hoofd 1 (MU)	284	284	296
Hoofd 2 (MU)	327	327	330
Thorax 1 (MU)	317	317	320
Thorax 1.1 (MU)	293	293	296
Thorax 2.1 (MU)	421	421	425
Thorax 2 (MU)	452	452	456
Thorax 3 (MU)	445	445	449
Pelvis 1 (MU)	350	350	353
Pelvis 2 (MU)	349	349	352
Pelvis 3 (MU)	345	345	348
Totaal	3583	3583	3625

MU: Monitoreenheden; AAA: Analytical Anisotropic Algorithm

Bijlage V: Bestralingsplan patiënt 1 nieuwe optimalisatie

Tabel 23: Dosiswaarden patiënt 1, Acuros nieuwe optimalisatie, normalisatie 90% van de dosis covers 95% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	7,1		11,4	13,3	
Mondholte in PTV	9,5		11,0	12,1	
Mondholte	2,5		8,3	12,1	>12,0 Gy → 0,001 cm ³
Oog Li	5,3		11,2	12,3	>12,0 Gy → 0,4 cm ³
Lens Li	10,9		11,4	11,7	
Oog Re	2,7		11,4	12,3	>12,0 Gy → 0,8 cm ³
Lens Re	10,6		11,3	11,8	
Longen	6,4		9,1	12,4	>12,0 Gy → 0,1 cm ³
Lever	3,0		6,0	12,4	>12,0 Gy → 0,06 cm ³
Nier Li	3,2		5,3	8,5	
Nier Re	2,4		5,0	8,0	
Darmen	1,9		6,1	12,2	>12,0 Gy → 0,03 cm ³
Hart	4,1		6,7	11,8	
Rectum	1,2		9,9	11,8	



Voldoet aan de eisen uit de methode

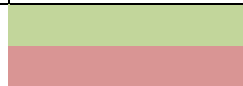
Voldoet niet aan de eisen uit de methode

PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts

Bijlage VI: Bestralingsplan patiënt 1 gemiddelde longdosis 6,0 Gy

Tabel 24: Dosiswaarden patiënt 1, AAA, normalisatie 90% van de dosis covers 95% van het PTV

	Minimale dosis (Gy)		Gemiddelde dosis (Gy)	Maximale dosis (Gy)	
PTV	7.4		11.6	13.6	
Mondholte in PTV	9.6		11.2	12.1	
Mondholte	4.0		8.3	12.1	>12,0 Gy → 0,02 cm ³
Oog Li	7.0		10.9	11.8	
Lens Li	9.9		10.5	10.8	
Oog Re	3.7		10.9	11.8	
Lens Re	9.9		10.9	11.4	
Longen	3.6		7.0	12.1	>12,0 Gy → 0,003 cm ³
Lever	2.8		5.9	12.4	>12,0 Gy → 0,03 cm ³
Nier Li	2.9		5.3	8.6	
Nier Re	2.4		5.0	8.5	
Darmen	1.8		6.1	12.0	
Hart	3,9		5,9	11,6	
Rectum	1,1		10,0	11,8	



Voldoet aan de eisen uit de methode

Voldoet niet aan de eisen uit de methode

AAA: Analytical Anisotropic Algorithm; PTV: Planning Target Volume; Gy: Gray; Li: Links; Re: Rechts