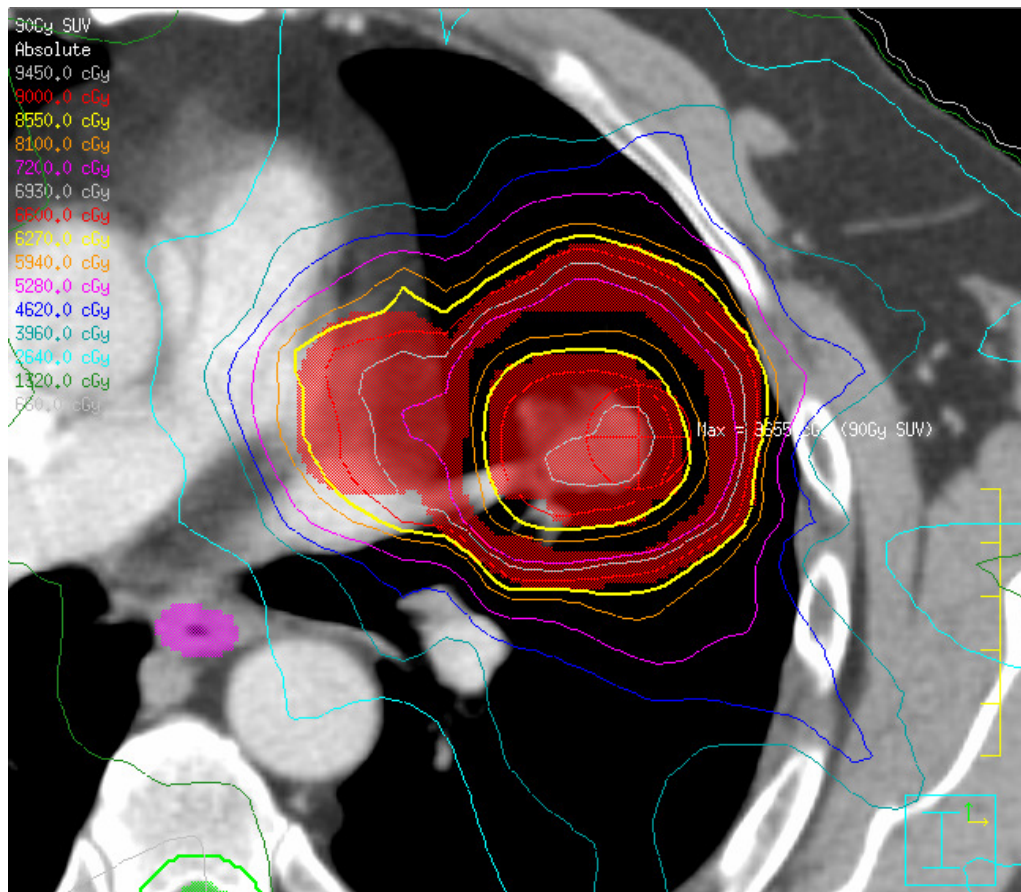


Het plannen van een integrated boost bij stadium III NSCLC



Een planningsstudie

Voorpagina

Instelling:	Catharina Ziekenhuis Eindhoven Afdeling Radiotherapie
Opdrachtgever:	Dr. Ir. D. Schuring, klinische fysicus
Begeleiding:	Mevr. Dr. K. De Jaeger, radiotherapeut Mevr. Dr. J. Theuws, radiotherapeut Maarten van Lieshout, radiotherapeutisch laborant Simone van Barneveld, radiotherapeutisch laborant
Afstudeerdocent:	Maggie Klessens, Docent MBRT Fontys Paramedische Hogeschool, Eindhoven
Auteurs:	Leontien Abbenhuis Marleen van Boxtel Aniek van Nunen
Uitgave:	Mei 2010

Voorwoord

Dit project is uitgevoerd in het kader van het afstuderen van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken aan de Fontys Hogeschool in Eindhoven. De afdeling radiotherapie van het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven heeft ons deze opdracht gegeven.

De aanleiding voor dit project is de slechte prognose en slechte locale tumorcontrole bij patiënten met een stadium III NSCLC. Het verhogen van de bestralingsdosis is een belangrijk middel om de locale tumorcontrole te kunnen verbeteren. In dit project is onderzocht of het mogelijk is om met behulp van de SUV-waarde van de PET-CT scan een hogere bestralingsdosis te geven aan een subgebied van het PTV of aan het hele PTV.

De boost wordt vooralsnog alleen in onderzoeksverband toegepast in het NKL en de Maastricht. We hebben op deze afdelingen niet mee kunnen kijken omdat ze zelf nog bezig zijn met het implementeren van deze bestralingstechniek.

We hebben een planningsstudie gedaan om uit te zoeken of het mogelijk is om de dosis in de tumor te verhogen. Hiervoor hebben we zeven verschillende trials gemaakt. Tijdens het plannen hebben we rekening gehouden met de dosisverdeling, maximale en minimale dosis en de dosis in de kritieke organen.

Gedurende het project hebben verschillende mensen uit het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven ons begeleid. Wij willen hen graag bedanken voor de tijd en energie die zij aan dit project besteed hebben:

- Dr. Ir. D. Schuring, klinisch fysicus
- Mevr. Dr. J. Theuws, radiotherapeut
- Mevr. Dr. K. de Jaeger, radiotherapeut
- Maarten van Lieshout, radiotherapeutisch laborant
- Simone van Barneveld, radiotherapeutisch laborant

Tot slot willen wij Maggie Klessens bedanken voor de begeleiding die we van haar hebben gekregen vanuit de opleiding MBRT, Fontys Hogescholen in Eindhoven.

Eindhoven, mei 2010

Leontien Abbenhuis
Marleen van Boxtel
Aniek van Nunen

Samenvatting

In dit verslag vindt u eerst een inleiding over longkanker, PET-CT en IMRT. Vervolgens wordt een uitleg over de tolerantiedosis van de kritieke organen gegeven. Daarna is de methode van onderzoek te lezen waarna achtereenvolgend de conclusies en aanbevelingen worden beschreven. In de aparte bijlagen zijn alle resultaten van het planningsonderzoek terug te vinden.

Patiënten met een stadium III NSCLC worden in het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven bestraald met een fractioneringschema van 33 x 2 Gy of 24 x 2,75 Gy. Uit de literatuur blijkt dat de mediane overleving na diagnose 8 tot 10 maanden bedraagt voor patiënten met een stadium III NSCLC. De lokale tumorcontrole is bij een totaaldosis van 66 Gy slecht, doordat er vaak recidieven ontstaan. Door de voorgeschreven dosis te verhogen kan een betere lokale tumorcontrole bereikt worden waardoor de kans op recidieven kleiner wordt.

Tijdens dit project is onderzocht of het mogelijk is om een integrated boost te plannen bij patiënten met een stadium III NSCLC. Hierbij is rekening gehouden met de tolerantiedosis van de kritieke organen. Het planningsysteem waar gebruik van wordt gemaakt, is Pinnacle³ en de planningstechniek die gebruikt wordt, is IMRT.

Voor dit project zijn de gegevens van 17 patiënten gebruikt. Deze patiënten hebben allemaal een PET-CT scan of een PET scan en een CT scan met contrast gehad. Met behulp van de SUV-waarde die verkregen wordt door de PET scan wordt het boostvolume bepaald. De helft van de maximale SUV-waarde wordt berekend. Het gebied met deze verkregen waarde, en hoger, behoort tot het boostvolume. Dit gebied wordt met behulp van autocontouring ingetekend in Pinnacle³. Om het boostvolume wordt een marge van 5 mm genomen in verband met de beweging- en instelonnauwkeurigheden tijdens de bestraling.

Per patiënt wordt geprobeerd 7 verschillende trials aan te maken waarin de voorgeschreven dosis per trial verschillend is. Er zijn vier dosisvoorschriften gebruikt namelijk 66 Gy, 76 Gy, 90 Gy en 129,6 Gy. Bij 76 Gy, 90 Gy en 129,6 Gy zijn er twee trials aangemaakt. Één trial voor selective boosting en één trial voor het boosten van het gehele tumorvolume. 129,6 Gy is de maximale totaaldosis die is gepland. Het aantal fracties is bij alle trials gelijk, namelijk 24 en de patiënt wordt 5 keer per week bestraald.

Het blijkt dat het plannen van een integrated boost bij patiënten met een stadium III NSCLC mogelijk is, zonder dat de tolerantiedosis van de kritieke organen overschreden wordt. Bij 15 patiënten ligt het boostvolume centraal in de tumor, bij 2 patiënten ligt dit gebied aan de rand van de tumor. De ligging van de tumor en de ligging van het boostvolume ten opzichte van de kritieke organen bepaalt in hoeverre de dosis verhoogd kan worden. Bij een perifeer gelegen tumor is de dosis in de kritieke organen niet beperkend. Bij het plannen van een integrated boost vormt de dosis in de mediastinale structuren vaak de beperkende factor en de dosis in het myelum soms. Naarmate het boostvolume groter wordt, is het plannen van een integrated boost moeilijker in verband met de tolerantiedosis van onder andere de longen.

Naar aanleiding van dit project zijn er enkele aanbevelingen naar voren gekomen. Wij raden aan om de tolerantiedosis van zowel de ribben als van de mediastinale structuren te onderzoeken. Daarnaast doen wij een aanbeveling om dosepainting te vergelijken met de planningstechniek die in dit project wordt gebruikt. Tot slot raden wij aan om vervolgonderzoek te doen zodat mogelijk één set met objectives kan worden verkregen.

Inhoudsopgave

Voorpagina	2
Voorwoord	3
Samenvatting.....	4
Inhoudsopgave	5
Inleiding.....	7
 Hoofdstuk 1 Longkanker	 8
1.1 Oncologie	8
1.2 Etiologie	8
1.3 TNM-classificatie.....	9
1.4 Symptomen.....	9
1.5 Diagnose.....	9
1.6 Behandeling	9
1.6.1 De behandeling bij een stadium III NSCLC.....	11
 Hoofdstuk 2 PET-CT.....	 12
2.1 Wat is PET?.....	12
2.2 PET-CT	12
2.3 SUV-waarde	13
 Hoofdstuk 3 IMRT	 15
3.1 IMRT planning.....	15
3.2 Cost function.....	16
3.3 DMPO.....	16
3.4 Beperkingen collimator en MLC's.....	17
3.5 Objectives	17
3.5.1 Dosis Objectives.....	18
3.5.2 DVH Objectives	18
3.5.3 Biologische Objectives.....	18
3.6 IMRT parameters	19
 Hoofdstuk 4 Kritieke organen	 20
 Hoofdstuk 5 Methode van onderzoek.....	 21
5.1 Intekening van de structuren.....	21
5.2 Bundelopzet en bundelenergie.....	22
5.3 IMRT-parameters	23

5.4	Contouren en Objectives	23
5.5	Trials.....	25
5.6	Beoordelingscriteria van het bestralingsplan	29
Hoofdstuk 6	Conclusies.....	30
6.1	Algemene conclusies.....	30
6.2	Conclusies kritieke organen	31
6.3	Conclusies objectives	32
Hoofdstuk 7	Aanbevelingen.....	33
Literatuurlijst		34

Inleiding

Longkanker heeft een groot aandeel in de wereldwijde kankersterfte. Op dit moment is 29% van de kankersterfte het gevolg van longkanker. In Nederland krijgen ongeveer 9000 mensen per jaar longkanker, in 80% van deze gevallen gaat het om een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). [18] Mannen krijgen vaker longkanker dan vrouwen, voornamelijk door het feit dat in meer dan 85% van het aantal gevallen een verband bestaat met roken. Bij patiënten met een stadium III NSCLC bedraagt de mediane overleving na diagnose 8 tot 10 maanden. [18]

Het locoregionale recidiepercentage is afhankelijk van de dosis, maar ligt tussen de 13 en 70%. [17] Om de lokale tumorcontrole te verbeteren speelt dosisescalatie een belangrijke rol. [3, 9, 10] Deze techniek wordt nog niet veel in de praktijk toegepast omdat je beperkt wordt door de toxiciteit van gezonde weefsels zoals de longen en het myelum. [1, 17] Onderzoek heeft aangetoond dat er met een hogere bestralingsdosis een betere locoregionale tumorcontrole bereikt kan worden. [17]

De probleemstelling bij dit project is: *Wat zijn de mogelijkheden bij het plannen van een integrated boost bij een stadium III NSCLC gebaseerd op de ^{18}F -FDG PET scan en wat is de hoogst haalbare dosis hiervoor zonder dat we de tolerantiedosis van de kritieke organen overschrijden?*

Om deze probleemstelling te kunnen beantwoorden wordt onderzocht of de dosis in een deel van het PTV verhoogd kan worden en of het mogelijk is om het gehele PTV een hogere dosis te geven. De standaard voorgeschreven dosis is 66 Gy. In dit project wordt geprobeerd deze dosis te verhogen tot maximaal 129,6 Gy.

Het subgebied van het PTV wat een hogere dosis krijgt, wordt bepaald aan de hand van een PET-CT scan. Met behulp van deze scan wordt het gebied in de tumor bepaald waarin zich de hoogste tumoractiviteit bevindt. Dit wordt gedaan door het gebied dat meer dan 50% van de maximale SUV-waarde bevat te bepalen. Dit gehele gebied wordt opgenomen in het boostvolume. De uptake van het radiofarmacon in de primaire tumor is een prognostische factor voor zowel de overleving als de lokale tumorcontrole bij patiënten met een NSCLC. [5]

Hoofdstuk 1 Longkanker

In dit hoofdstuk wordt algemene informatie over longkanker beschreven, voornamelijk over het niet-kleincellig longcarcinoom.

1.1 Oncologie

Longcarcinomen zijn histologisch gezien vaak heterogeen. In 50% van de gevallen is het carcinoom opgebouwd uit meer dan één histologisch type. Om histologisch een duidelijke indeling te maken tussen alle longtumoren is een classificatiesysteem ontwikkeld. De meest voorkomende component bepaalt het type tumor. De behandeling die gegeven wordt is erg afhankelijk van het type cel, vandaar dat deze indeling zeer belangrijk is bij het bepalen van de juiste behandeling. [17]

Bij ons onderzoek zijn alleen patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom betrokken, ook wel Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) genoemd. Het niet-kleincellig longcarcinoom is een verzamelnaam voor alle longcarcinomen die niet kleincellig zijn. De meest voorkomende typen niet-kleincellig longcarcinoom zijn: het plaveiselcelcarcinoom, het adenocarcinoom, het adenosquameuscarcinoom en het grootcelligcarcinoom. [17]

Plaveiselcelcarcinoom:

Het plaveiselcelcarcinoom is de meest voorkomende vorm van het niet-kleincellig longcarcinoom. In 50-60% van de gevallen is sprake van het plaveiselcelcarcinoom. [17] Het plaveiselcelcarcinoom gaat uit van epitheelcellen. Dit carcinoom en het kleincellig longcarcinoom hebben de sterkste relatie met roken. [19]

Adenocarcinoom:

Het adenocarcinoom is de tweede meest voorkomende vorm van het niet-kleincellig longcarcinoom. Deze komt in 30 tot 40% van de gevallen voor. Het adenocarcinoom wordt gevormd in het klierweefsel. [17]

Adenosquameus carcinoom:

Dit type carcinoom wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van zowel adenocarcinoom- als plaveiselcelcarcinoom weefsel in minstens 10% van de tumor. [17]

Grootcellig carcinoom:

In het grootcellig carcinoom zijn geen cellen aanwezig die wijzen op een plaveiselcelcarcinoom of adenocarcinoom. [17]

1.2 Etiologie

De meest bekende risicofactor van longkanker is roken. Het plaveiselcelcarcinoom en het kleincellig carcinoom zijn het meest gevoelig hiervoor. Bij roken wordt het risico vooral bepaald door de duur van het roken, het aantal sigaretten dat gerookt wordt, het type sigaretten en de leeftijd. [11]

De verandering van de incidentie van longkanker hangt vooral samen met de veranderingen in het rookgedrag enkele decennia geleden. Mannen zijn steeds minder gaan roken terwijl vrouwen dit meer zijn gaan doen. Hierdoor wordt nu een daling in de incidentie bij mannen gezien, terwijl de incidentie bij vrouwen nog steeds blijft stijgen. [20]

Het adenocarcinoom wordt minder in verband gebracht met roken dan het plaveiselcelcarcinoom [19]. Naast roken zijn er nog andere bronnen van carcinogenen die longkanker kunnen veroorzaken, namelijk luchtverontreiniging (door industrie of auto's) en asbest.

1.3 TNM-classificatie

De TNM-classificatie wordt in Nederland gebruikt als stadiëringssysteem bij kanker. Het vormt ook het uitgangspunt voor het bepalen van de effectiviteit van een behandeling. Met dit systeem wordt overzichtelijk weergegeven in welk stadium de ziekte zich bevindt.[17] De gehele TNM-classificatie met uitleg van alle stadia is terug te vinden in Bijlage 1.

1.4 Symptomen

Longkanker wordt vaak pas in een laat stadium ontdekt omdat de symptomen aspecifiek zijn of omdat de tumor perifeer ligt en in het begin helemaal geen klachten geeft. [21]

De meest voorkomende symptomen zijn hoesten, kortademigheid en gewichtsverlies zonder verklaring. Andere symptomen die kunnen wijzen op een longcarcinoom zijn:

- Algehele malaise
- Prikkelhoest
- Bloed ophoesten
- Heesheid
- Pijn in de borst
- Gebrek aan eetlust
- Vermoeidheid
- Koorts zonder duidelijke verklaring [24]

1.5 Diagnose

Voordat de diagnose longkanker kan worden gesteld, zijn een aantal onderzoeken noodzakelijk.

Als eerste wordt lichamelijk onderzoek gedaan. Hierbij wordt onder andere geluisterd naar de longen en gevoeld naar vergrote lymfeklieren in de hals. Daarnaast is het nodig om een röntgenfoto van de thorax te maken om te kijken of een proces in de longen zichtbaar is. Ook zal bloed- en sputumonderzoek gedaan worden en wordt er een PET scan gemaakt.

Bij alle patiënten met de aanwijzing voor longkanker is een bronchoscopie noodzakelijk. Hiermee kan gekeken worden naar de afwijking en kan er een biopsie genomen worden waarmee wordt vastgesteld uit welke cellen het proces bestaat.

Als een behandelplan moet worden opgesteld, is het gebruikelijk om een CT scan te maken. Dit is ten eerste omdat op een CT scan te zien is of er metastasen in de long of in het abdomen zijn. Daarnaast kan de CT scan duidelijkheid geven over de grootte, locatie en uitgebreidheid van de tumor. Dit is van belang als chirurgie of radiotherapie wordt overwogen.

Andere onderzoeken die uitgevoerd kunnen worden om de diagnose longkanker te kunnen stellen zijn:

- Een transthoracale longpunctie
- Pleuravocht afname
- Mediastinoscopie
- Histologisch onderzoek door een patholoog-anatoom

1.6 Behandeling

De behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom hangt in grote mate af van de conditie van de patiënt. Hiervoor wordt de WHO performance score gebruikt waarmee de conditie van de patiënt wordt weergegeven. De performance score is een belangrijke prognostische factor voor de overlevingskans. Vanaf graad 2 wordt de performance score als een slechte prognostische factor gezien. De WHO performance score index is terug te vinden in bijlage 2.

Daarnaast is ook het stadium waarin de ziekte zich bevindt van belang bij het bepalen van de juiste behandeling. [18] In bijlage 3 wordt een overzicht van de verschillende niveaus van de lymfeklieren weergegeven.

Chirurgie is de meest effectieve behandeling bij een NSCLC, maar kan slechts bij 31% van de patiënten worden uitgevoerd. Dit komt doordat het vaak pas in een stadium wordt ontdekt waarin de ziekte al erg uitgebreid is, of de conditie van de patiënt een operatie niet toelaat. [19]

Uit onderzoek is gebleken dat radiotherapie geen toegevoegde waarde biedt in combinatie met chirurgie voor de verbetering van de overlevingskans. [18]

In sommige gevallen wordt pre-operatieve radiotherapie gegeven. Een voorbeeld hiervan is een longtoptumor waarbij een zenuw wordt aangetast door de tumor. Als hiervan sprake is, is de kans op beschadiging tijdens de operatie groot. In dit geval vergroot pre-operatieve radiotherapie de kans op een geslaagde resectie, omdat met radiotherapie de tumor kleiner kan worden gemaakt. [22]

Post-operatieve radiotherapie wordt toegepast om het locoregionale recidiefpercentage te verminderen, of wanneer het snijvlak pathologisch niet vrij is. [16, 19] Van zowel post als pre-operatieve radiotherapie is niet aangetoond dat het de overleving verbetert. [19]

Radiotherapie is een goed alternatief als chirurgie niet mogelijk is vanwege de uitgebreidheid van de tumor, of vanwege de conditie van patiënt.

Bij curatieve radiotherapie wordt ten minste 60 Gy gegeven verdeeld over zes weken of er wordt longstereotaxie toegepast bij patiënten met een stadium I longcarcinoom.

Om de prognose te kunnen verbeteren wordt radiotherapie vaak gecombineerd met chemotherapie, het betreft dan een curatieve behandeling. Chemotherapie wordt gegeven als de ziekte zich niet beperkt heeft tot één plaats in het lichaam. Ook als chemotherapie gecombineerd wordt met chirurgie betreft het een curatieve behandeling. [20] Chemotherapie alleen wordt enkel voor palliatieve doeleinden gebruikt.

Chemotherapie wordt vaak voorafgaand aan de radiotherapie (sequentieel) gegeven. Gelijktijdige (concurrent) chemoradiatie wordt alleen toegepast bij patiënten die in een goede conditie verkeren, dit in verband met de grotere kans op toxiciteit. [17, 18] Concurrent chemoradiatie vergroot wel de kans op overleving.

Om de juiste behandeling te geven wordt vaak een combinatie van verschillende cytostatica gegeven, dit omdat elke cytostatica weer een andere werking heeft op het delingsmechanisme van de cel. Het voordeel van een combinatie van verschillende cytostatica is dat een lagere dosis gegeven kan worden omdat ze worden gecombineerd, dit vermindert de kans op bijwerkingen. Bijwerkingen die veel voorkomen bij chemotherapie zijn diarree, bloedarmoede, slikproblemen, haaruitval en misselijkheid. Deze bijwerkingen zijn te verklaren omdat ze allemaal het gevolg zijn van het kapot gaan van sneldelende cellen zoals huid, haar, beenmerg en slijmvliezen. [21]

1.6.1 De behandeling bij een stadium III NSCLC.

De uitgebreidheid van de tumor is erg belangrijk voor het kiezen van de juiste behandeling.

Alleen bij een beperkt stadium III (T3N1) krijgt chirurgie de voorkeur boven radiotherapie, omdat de tumor zich dan nog niet ver heeft uitgebreid. Bij een uitgebreider stadium III (N3 of T4) heeft chemoradiatie de voorkeur omdat vanwege de omvang van de tumor en/of lymfekliermetastasen chirurgie waarschijnlijk onmogelijk is.

Wanneer meer lymfeklieren zijn aangetast of wanneer deze zich op een grotere afstand bevinden, (hiervan is sprake bij een N2 of meer) is er onduidelijkheid welke behandeling het meest succesvol is. Bij preoperatief pathologisch bewezen N2 lijkt chirurgie geen betere overleving te geven dan radiotherapie. [18]

Bij een vergevorderd stadium, zoals stadium IIIB is de bestraling vaak palliatief van karakter. [16] Hiervan is sprake bij een groot radiotherapieveld (met het oog op de longfunctie), pleuritis carcinomatosa of contralaterale supraclaviculaire kliermetastasen. [18]

Twintig jaar geleden werd aangetoond dat chemotherapie in combinatie met radiotherapie positief werkt bij patiënten met een stadium III NSCLC. Uit dit onderzoek is gebleken dat de mediane overleving steeg met ruim 4 maanden (van 9,7 naar 13,8 maanden) en de 3-jaarsoverleving steeg met 12% (van 11% naar 23%). Na 7 jaar follow-up was het overlevingsvoordeel nog steeds aanwezig. De verbetering van de overleving gaat gepaard met een sterke toename van de toxiciteit, dit voornamelijk bij de longen en de oesophagus. Daarom wordt alleen voor chemoradiatie gekozen wanneer de performance score van de patiënt goed is. [18]

Hoofdstuk 2 PET-CT

Met behulp van de PET scan kan de radiotherapeut zien waar de meeste uptake van het radiofarmacon plaatsvindt. Dit komt overeen met het hoogste glucosemetabolisme ofwel de hoogste tumoractiviteit. Hierdoor wordt nauwkeuriger het doelvolumen bepaald.

2.1 Wat is PET?

PET staat voor Positron emissietomografie. Met behulp van een PET scan is precies te zien waar de plaats met de hoogste tumoractiviteit zich bevindt. Als voorbereiding op deze scan moet bij de patiënt eerst een radiofarmacon intraveneus worden toegediend. Voor dit onderzoek wordt het radiofarmacon ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) gebruikt, deze stof heeft een halveringstijd van 2 uur. Groeiende cellen laten een toename van de opname van glucose zien doordat deze cellen energie, ofwel glucose, nodig hebben om te kunnen groeien. Door het aan een radioactieve stof (^{18}F) te koppelen wordt het glucosemetabolisme zichtbaar op de PET beelden. [5]

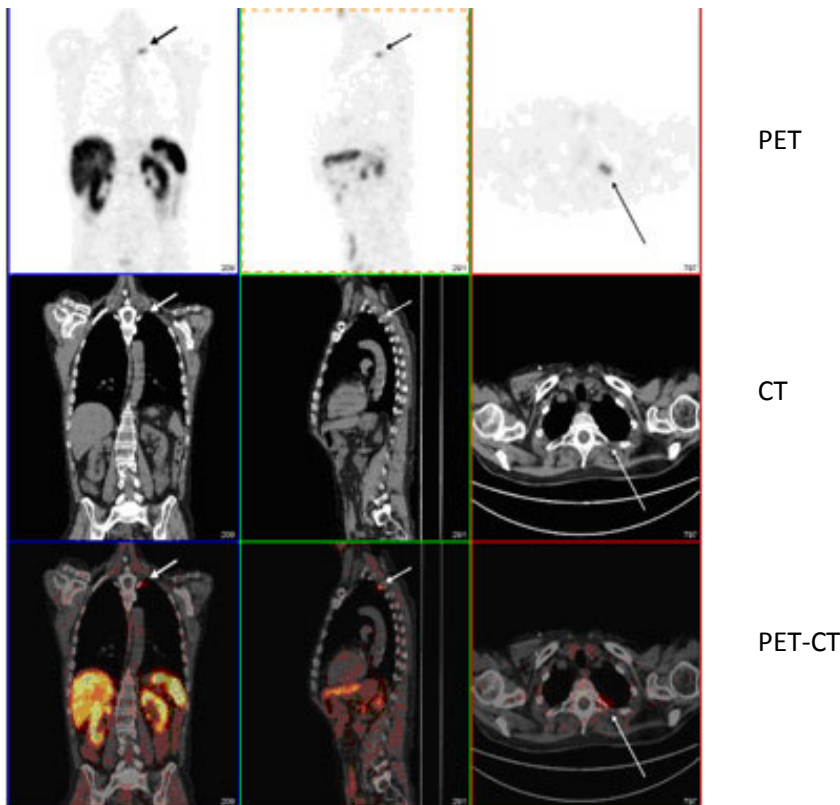
Niet alleen in de tumor is glucosemetabolisme zichtbaar, maar ook in het myocardi, de hersenen en het tractus urogenitalis. Dit behoort tot het normaalbeeld. Om opname van glucose in spieren zoveel mogelijk te voorkomen, moet de patiënt na het toedienen van het radiofarmacon stil blijven liggen. Bij veel beweging van de patiënt gaan de spieren glucose verbruiken, dit veroorzaakt artefacten in het beeld. De spieren nemen het ^{18}F -FDG op waardoor er een verkeerde diagnose kan worden gesteld. Het onderzoek start 1 uur na toediening van het radiofarmacon. Hierdoor heeft het radiofarmacon de tijd om zich in het lichaam te verspreiden en opgenomen te worden. Als naast het normaalbeeld op andere plaatsen een aankleuring zichtbaar is, kan dit wijzen op een ontsteking of op maligne weefsel. De FDG uptake in de primaire tumor is een prognostische factor voor zowel de overleving als de lokale tumorcontrole bij patiënten met een NSCLC. [5]

2.2 PET-CT

Een PET-CT is een combinatie van een PET scan en een CT scan. Met een PET scan worden fysiologische processen weergegeven terwijl een CT scan de anatomie goed in beeld kan brengen. Voor de scan wordt de patiënt op de rug gepositioneerd waarna als eerste de CT scan gemaakt wordt. De patiënt blijft op de tafel in dezelfde houding liggen en alleen de tafel schuift verder door het apparaat om de PET scan te gaan maken. Het voordeel van dat de patiënt in dezelfde houding blijft liggen en dat met één apparaat zowel de PET scan als de CT scan wordt gemaakt, is dat de fusie van de beelden het meest optimaal is. Op deze manier is meteen de uptake van de PET scan zichtbaar op de beelden van de CT scan (zie figuur 2.1).

Met behulp van een PET-CT scan kan de radiotherapeut het doelvolumen voor radiotherapie nauwkeuriger bepalen. Het doelvolumen wordt ingetekend op de CT scan, een nadeel hiervan is dat het soms moeilijk beoordeelbaar is of een structuur nog bij het tumorweefsel hoort, of dat het om gezond weefsel gaat. Als hulpmiddel wordt de bijbehorende PET scan gebruikt. Met de PET scan wordt duidelijk gemaakt waar de hoogste tumoractiviteit zich bevindt ofwel waar het glucose/radiofarmacon wordt opgenomen door het weefsel.

Voor het protocol van de PET-CT scan en CT scan met contrast in het CZE zie bijlage 4 en 5.



Figuur 2.1 Fusiebeelden van een PET en CT scan [12]

2.3 SUV-waarde

Met behulp van de SUV-waarde is het mogelijk om verschillende scans met elkaar te vergelijken omdat de SUV een kwantitatieve waarde is voor de metabole activiteit die gecorrigeerd is voor zowel de hoeveelheid geïnjecteerde stof als voor het gewicht van de patiënt.

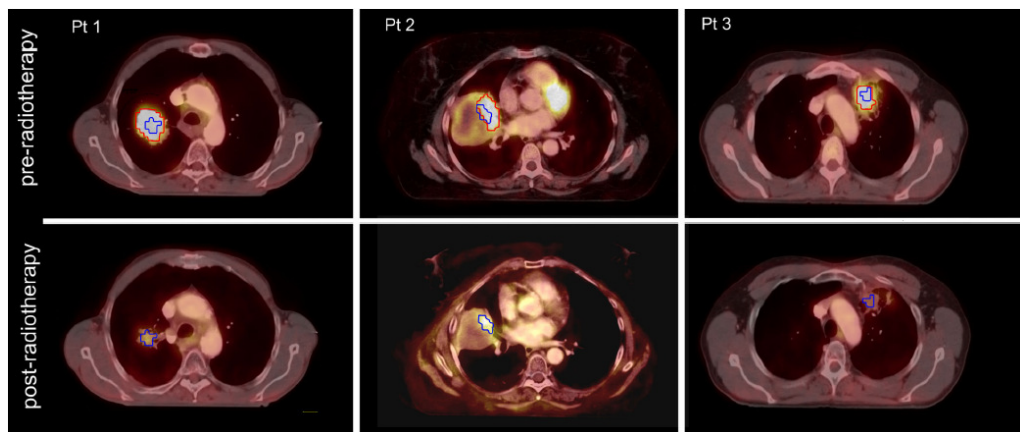
De PET beelden bestaan uit voxels met in iedere voxel een aantal counts. Door middel van het aantal counts kan de SUV-waarde (Standardized Uptake Value) bepaald worden. De SUV-waarde wordt berekend met behulp van de volgende formule:

$$SUV = \frac{(\text{concentratie activiteit in Bq/g})}{(\text{toegediende dosis in Bq/ gewicht in gram})}$$

Een hogere SUV-waarde betekent dat er meer uptake van het radiofarmacon is dan bij een lagere SUV-waarde. Een SUV-waarde boven de 7 geeft aan dat er een sterke verdenking is van maligniteit. Patiënten met een SUV-waarde van 7 of minder hebben hierdoor een betere overleving dan patiënten met een SUV boven de 7. [14] Wanneer de SUV-waarde minder is dan 2,5 geeft dit aan dat het waarschijnlijk gaat om benigne weefsel.[6]

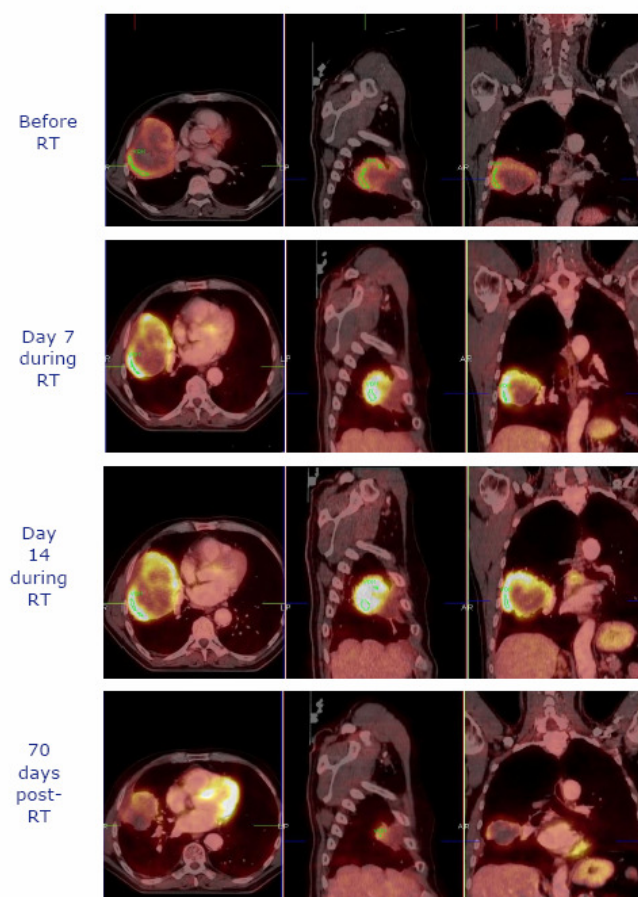
Er wordt onderscheid gemaakt tussen de maximale en de gemiddelde SUV-waarde. De SUVmax wordt bepaald door de voxel binnen een ROI met de hoogste SUV-waarde. De SUVmean is de gemiddelde SUV-waarde in het totale aantal voxels binnen een ROI. Hoe hoger de SUV-waarde in een bepaald gebied is, hoe groter de kans op een residu.[1]

Op onderstaande afbeelding (Figuur 2.2) zijn van drie patiënten de PET-CT scans te zien. De bovenste rij geeft de PET-CT scan voorafgaand aan radiotherapie weer, de onderste rij na radiotherapie. De rode lijnen geven de 50% SUV weer voor radiotherapie. De blauwe lijnen geven het residu weer na radiotherapie. De beelden van de PET-CT scans voor en na radiotherapie zijn met elkaar gefuseerd, waardoor te zien is dat het residu in het 50% SUV gebied ligt.



Figuur 2.2 Drie PET-CT scans van patiënten, voor en na radiotherapie [12]

Er vindt tijdens radiotherapie geen tussentijdse evaluatie van het bestralingsplan plaats. De patiënt krijgt voorafgaand aan de bestralingsperiode een PET-CT scan en op basis daarvan wordt het doelvolumen ingetekend. Uit de literatuur blijkt dat het volume van de 50% SUV-waarde kan veranderen, maar de plaats van dit volume blijft onveranderd. [2] Onderstaande figuur toont aan dat het gebied met de hoge SUV-waarde zich steeds op dezelfde plaats bevindt in de patiënt.



Figuur 2.3 Locatie van het gebied met de hoge SUV-waardes voor, tijdens en na radiotherapie [12]

Hoofdstuk 3 IMRT

Tijdens dit project gaan wij plannen met behulp van het planningssysteem Pinnacle³. De planningstechniek die bij dit project toegepast wordt, heet Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT). In dit hoofdstuk wordt uitleg gegeven over IMRT.

In het Catharina Ziekenhuis wordt IMRT vooral toegepast bij mamma's, longen, prostaten en KNO's. Daarnaast wordt IMRT ook gebruikt bij bestraling van vulva- en anuscarinomen.

Bij een bestraling met IMRT veranderen de veldgroottes in een bundel tijdens de bestraling. Een bundel bestaat uit meerdere segmenten. Deze segmenten worden gevormd door MLC's. Pinnacle³ vormt de segmenten aan de hand van de criteria waaraan het plan moet voldoen. Die criteria worden ingegeven door middel van objectives.

3.1 IMRT planning

Bij een conventioneel plan wordt de optimale bundelopzet gekozen. Vervolgens wordt het plan door de laborant verder geoptimaliseerd tot een definitief bestralingsplan met behulp van weegfactoren en wiggen.

Bij een IMRT planning wordt ook de optimale bundelopzet gekozen door de laborant. Er wordt echter geen gebruik gemaakt van wiggen, maar er worden segmenten gevormd aan de hand van de verschillende bundelintensiteiten. Doordat er zoveel variabele parameters zijn, wordt gebruik gemaakt van inverse planning. Daarnaast is er geen Norm Point, alleen het aantal fracties moet ingegeven worden. Door de verschillende objectives wordt de bundelintensiteit verkregen en aan de hand hiervan bepaalt Pinnacle³ het aantal ME's. Het definitieve bestralingsplan wordt verkregen door de objectives te optimaliseren.

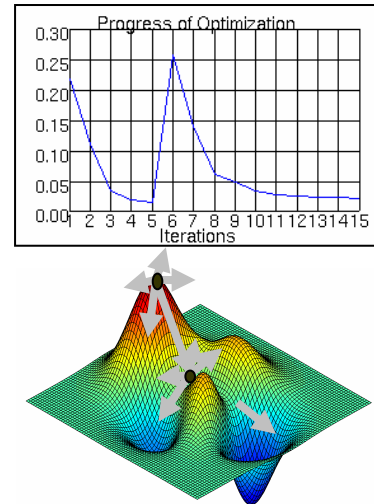
- De objectives zijn een vertaling van de eisen waaraan een plan moet voldoen.
- De objectives krijgen een waarde (objective value) die aangeeft hoe goed het plan aan deze eis voldoet. Bij een objective value van 0 wordt aan de eis voldaan. Hoe groter dit getal, hoe moeilijker het is om aan de eis te voldoen.
- Hoe zwaar een objective mee telt in de optimalisatie wordt bepaald met het gewicht van de objective, ook wel weegfactor genoemd.

Naast objectives kunnen constraints gebruikt worden. Een constraint is een bijzondere soort objective, deze legt een harde eis op aan het plan. Het planningssysteem moet ervoor zorgen dat aan deze constraint wordt voldaan. Door het gebruik van constraints wordt het moeilijker om een compromis te vinden tussen de verschillende objectives. Tijdens het project wordt geen gebruik gemaakt van constraints.

3.2 Cost function

In de cost function zijn alle objective-waarden verwerkt tot één getal. De cost function is een functie van alle te variëren parameters in het plan. Hoe lager de cost function, hoe beter het plan, omdat het planningssysteem meer aan de opgegeven objectives voldoet.

Na het kiezen van de objectives gaat het planningssysteem het plan optimaliseren. Er worden een aantal iteraties ingegeven, bijvoorbeeld 25. Tijdens een iteratie worden de parameters en toestelsettings gevarieerd om een zo optimaal mogelijk bestralingsplan te krijgen. (zie figuur 3.1)

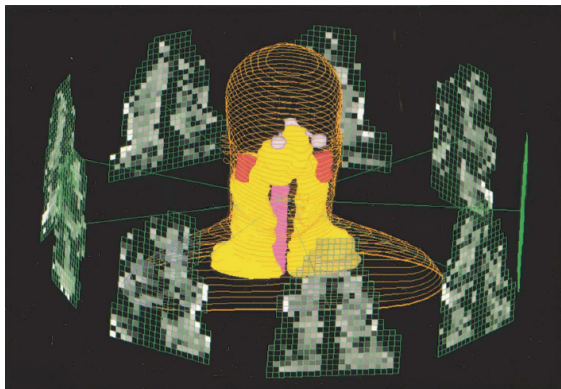


Figuur 3.1 Proces van optimalisatie en cost function

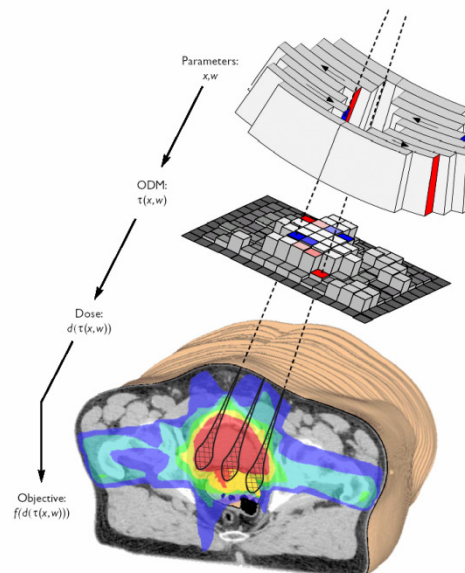
3.3 DMPO

DMPO staat voor Direct Machine Parameter Optimization en kan gebruikt worden in het planningssysteem Pinnacle³. Bij het optimaliseren van het bestralingsplan worden fluentieprofielen gevormd die vervolgens omgezet worden in segmenten. Een bundel wordt opgedeeld in voxels. De intensiteit wordt per voxel bepaald. Hoe hoger de intensiteit, hoe meer dosis op die plaats moet komen. Op deze manier wordt een fluentieprofiel gevormd (zie figuur 3.2).

Het omzetten van het fluentieprofiel in segmenten wordt sequencing genoemd (zie figuur 3.3). Er zijn beperkingen bij het vormen van segmenten. Deze worden veroorzaakt door de collimator en de MLC's, zie paragraaf 3.4. Daarom wordt gekozen voor een techniek waarbij rekening wordt gehouden met de beperkingen van de collimator en de MLC's door direct de toestelsettings te variëren. Deze techniek van optimaliseren wordt DMPO genoemd.



Figuur 3.2 fluentieprofielen



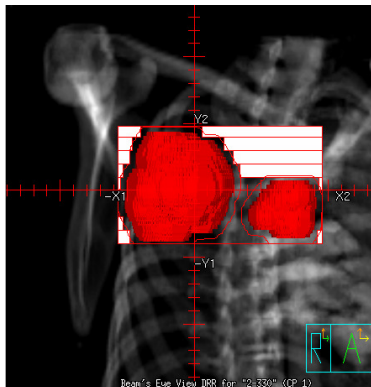
Figuur 3.3 Sequencing

3.4 Beperkingen collimator en MLC's

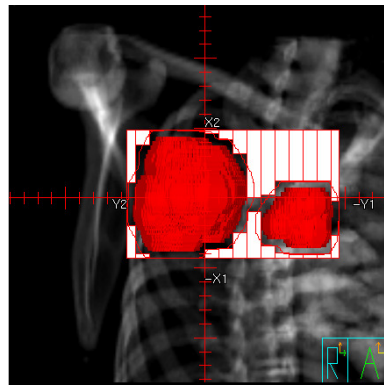
De collimatorhoeken kunnen handmatig gekozen worden. Er moet rekening worden gehouden met de beperkingen van de MLC's (zie figuur 3.4):

- Er zit een gap van 1 cm tussen de leafs, de leafs kunnen niet op elkaar aansluiten.
- Daarnaast is geen overtravel mogelijk bij de Y blokken.

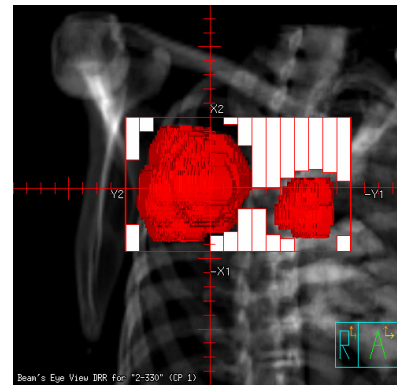
Wel wordt altijd gekeken hoe de MLC's inlopen. De kritieke organen moeten namelijk zoveel mogelijk afgeblokt worden door de MLC's. De collimatorhoeken die worden gebruikt zijn vaak 0 graden, omdat bij deze collimatorhoek de MLC's goed inlopen.



Overtravelling



Geen overtravelling door keuze collimatorhoek



Gap van 1 cm tussen de leafs

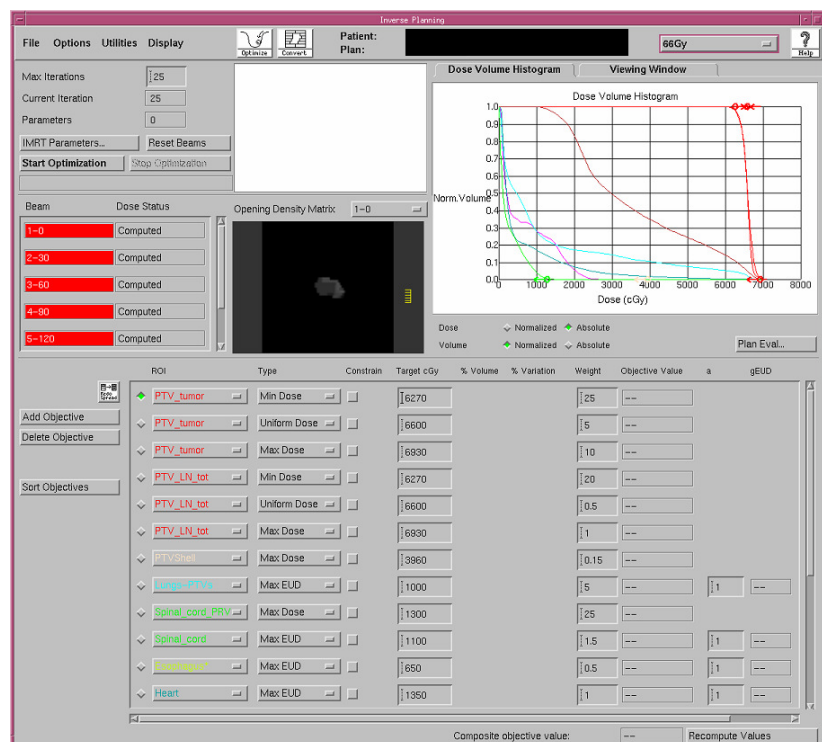
Figuur 3.4 Beperkingen van de MLC's bij een patiënt uit het onderzoek.

3.5 Objectives

Door middel van objectives wordt geprobeerd een zo goed mogelijk plan te krijgen. Het doel is om een plan met een zo hoog mogelijke TCP (kans op curatie) en een zo laag mogelijke NTCP (kans op complicaties) te verkrijgen. Om dit te bereiken worden verschillende soorten objectives gebruikt.

Er bestaan namelijk:

- Dosis objectives;
- DVH objectives;
- Biofysische objectives.



Figuur 3.5 Overzicht van objectives van een gemaakt bestralingsplan

3.5.1 Dosis Objectives

Er bestaan verschillende dosis objectives: minimale dosis objectives en maximale dosis objectives.

Met een dosis objective wordt aangegeven dat een ROI (Region of Interest) niet minder of meer dan de voorgeschreven dosis mag krijgen. Er zijn verschillende parameters die ingevuld moeten worden namelijk: het ROI, de minimale of de maximale dosis en de weegfactor.

Bij een minimale dosis objective geldt dat iedere voxel in het geselecteerde ROI strafpunten krijgt als de dosis in het voxel kleiner is dan de voorgeschreven dosis. Bij een maximale dosis objective geldt dat iedere voxel in het opgegeven ROI strafpunten krijgt als de dosis in het voxel groter is dan de voorgeschreven dosis.

Tot slot bestaat een dosis objective die aangeeft dat er een uniforme dosis in een bepaald gebied moet komen. Ook hier wordt een ROI geselecteerd en er wordt een dosis en een weegfactor ingevuld. Bij een uniforme dosis objective geldt dat iedere voxel in het opgegeven ROI strafpunten krijgt als de dosis in het voxel niet gelijk is aan de voorgeschreven dosis.

3.5.2 DVH Objectives

Naast dosis objectives kunnen DVH (Dosis Volume Histogram) objectives gebruikt worden. Met een DVH objective wordt aangegeven dat een bepaald volume van een ROI niet meer of minder dan de voorgeschreven dosis mag krijgen. Ook hier moeten bepaalde parameters worden ingevuld: het ROI, een maximale of minimale dosis, de weegfactor en een volume in procenten.

Bij een maximale DVH objective geldt dat iedere voxel in het geselecteerde ROI strafpunten krijgt als de dosis in het voxel groter is dan de voorgeschreven dosis en als het volume wat die dosis krijgt groter is dan het opgegeven volume in procenten. Bij een minimale DVH objective geldt dat iedere voxel in het geselecteerde ROI strafpunten krijgt als de dosis in het voxel kleiner is dan de voorgeschreven dosis en als het volume wat die dosis krijgt kleiner is dan het opgegeven volume in procenten.

3.5.3 Biologische Objectives

- EUD objectives

EUD staat voor Equivalent Uniform Dose. Een dosisverdeling is een groot driedimensionaal object, dit maakt het erg moeilijk om alle data in één leesbare vorm te krijgen. Een gangbare manier is het laten zien van een DVH.

Kijkend naar een ROI zullen er afhankelijk van de gegeven dosis verschillende biologische effecten zijn. Ideaal zou zijn om biologische effecten zichtbaar te maken in één getal, bijvoorbeeld het weergeven van functie reductie van een bepaald (kritiek) orgaan, het risico op een bepaalde complicatie of de invloed op de tumor. Het idee van de EUD is het vinden van een uniforme dosis die dezelfde biologische effecten geeft als een niet uniforme dosis.

Voor de formule van de EUD zie bijlage 6.

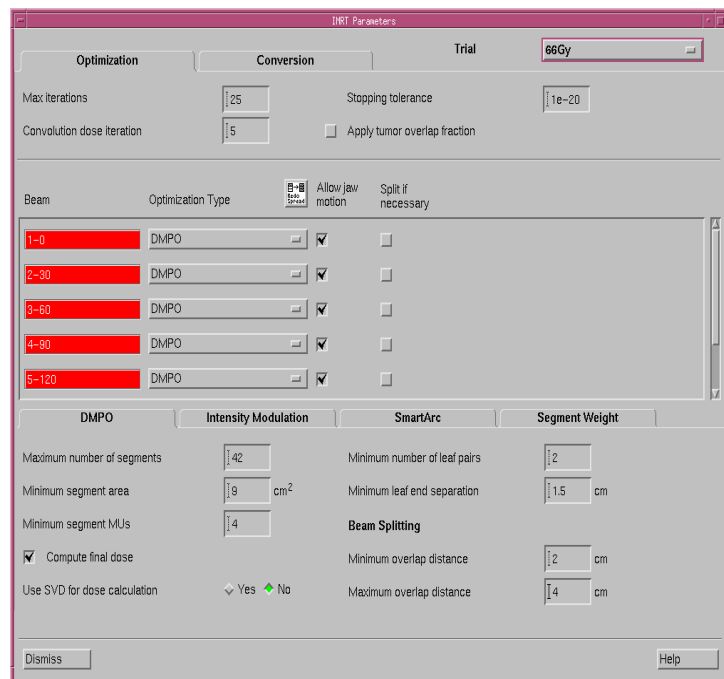
- NTD (Normalized Total Dose)

Equivalentente dosis in 2 Gy fracties. De fysische dosis wordt ingegeven en deze wordt gecorrigeerd zodat de dosis van een bepaald orgaan omgerekend wordt naar een equivalentente dosis bij een fractiedosis van 2 Gy. De NTD kan niet als een objective worden gebruikt.

3.6 IMRT parameters

De volgende parameters moeten aangeven worden in Pinnacle³:

- Aantal iteraties: tijdens een iteratie worden de parameters en toestelsettings telkens gevarieerd om zo een optimaal bestralingsplan te krijgen. Er geldt ook: hoe meer iteraties, hoe langer de berekening duurt.
- Stopping tolerance: deze parameter geeft aan wanneer Pinnacle³ moet stoppen met rekenen. Bij het gebruik van een stopping tolerance van $1e^{-20}$, stopt Pinnacle³ met rekenen als het verschil tussen de objective values kleiner is dan $1e^{-20}$.
- Minimale segmentgrootte: te kleine segmenten zorgen voor veel ME's waardoor de bestraling inefficiënt wordt, lang duurt en er veel lekstraling op de patiënt komt. Het plan wordt doorgemeten omdat er veel aansluitingen en kleine velden ontstaan die moeilijk te modelleren zijn. Daarnaast is bij kleine segmenten de dosisberekening in Pinnacle³ niet optimaal. Het voordeel van kleinere segmenten is dat de dosisverdeling een grilligere vorm kan krijgen waardoor betere sparing en conformiteit bereikt kan worden. De isodoselijnen lopen, bij gebruik van kleine segmenten, beter om het kritieke orgaan heen, bijvoorbeeld om het spinal cord.
- Minimale aantal ME's: bij het gebruik van te weinig ME's bij een bepaald segment kunnen problemen ontstaan bij de bestraling doordat de bundel even tijd nodig heeft om stabiel te worden.
- Maximale aantal segmenten: hoe meer segmenten, hoe meer ME's.



Figuur 3.6 IMRT parameters

Hoofdstuk 4 Kritieke organen

Bij het project is de tolerantiedosis van de kritieke organen van groot belang. Als deze grens wordt overschreden is de kans op het ontstaan van complicaties groot. Er zijn voor de kritieke organen dosislimieten vastgesteld. Deze worden in dit hoofdstuk beschreven.

Er bestaan seriële en parallelle organen. Seriële organen zijn het myelum, de oesophagus en de mediastinale structuren. Een voorbeeld van een parallel orgaan zijn de longen.

Bij een serieel orgaan functioneert het hele orgaan niet meer als er een te hoge dosis komt. De maximale dosis is hierbij bepalend.

Een parallel orgaan functioneert nog wel maar dit wordt minder naarmate het orgaan meer straling ontvangt, de rest van het orgaan neemt de functie dan over. De gemiddelde dosis is hierbij bepalend.

Bij het beoordelen van de dosis in de kritieke organen kan zowel naar de fysische dosis en naar de biologische dosis ofwel de NTD (Normalized Total Dose) gekeken worden. De fysische dosis is de dosis die weergegeven wordt in Pinnacle³. De biologische dosis is de dosis die gecorrigeerd is voor de fractiedosis en geeft de equivalente dosis in 2 Gy fracties.

Omdat de fractiedosis variabel is, wordt niet alleen naar de fysische dosis maar ook naar de NTD gekeken. Naarmate de dosis hoger wordt, gaan de kritieke organen een steeds grotere rol spelen doordat het moeilijker wordt om aan de dosislimieten van de kritieke organen te voldoen.

Tabel 4.1 Weergave van de dosislimieten [12]

Structure of interest	Physical dose in 24 fractions	EQD2 [alpha/beta]
Lungs:	Depends on distribution	<20 Gy [alpha/beta = 3 Gy]
Mean lung dose		
Brachial plexus:		
Max dose	59 Gy	66 Gy [alpha/beta = 2 Gy]
Whole heart:		
Mean dose	46 Gy	46 Gy [alpha/beta = 3 Gy]
Mediastinal structures:		
Max dose	76 Gy	94 Gy [alpha/beta = 3 Gy]
Esophagus:		
V35 Gy	< 65%	< 65%
Spinal cord:		
Max dose	51 Gy	52 Gy [alpha/beta = 2 Gy]

In bovenstaande tabel worden de dosislimieten weergegeven. De physical dose is de fysische dosis en de EQD2 komt overeen met de biologische dosis.

Deze dosislimieten staan in het protocol [12] en zijn gebaseerd op gegevens uit de literatuur [4, 7, 8, 11, 13]. Op basis van deze dosislimieten wordt het bestralingsplan beoordeeld. Zie bijlage 8 tot en met 16 voor de resultaten met betrekking tot de kritieke organen.

Hoofdstuk 5 Methode van onderzoek

Tijdens dit project wordt onderzocht of het planningstechnisch mogelijk is om een hogere dosis te geven bij patiënten met een stadium III NSCLC. Er wordt zowel selective boosting als boosting van de hele tumor toegepast. Bij selective boosting wordt de dosis in een subgebied van de tumor verhoogd. Selective boosting wordt uitgelegd in paragraaf 5.4 en 5.5.

Voor dit project hebben we de gegevens gebruikt van 17 patiënten. De locatie van de tumor varieert per patiënt. De tumor bevindt zich relatief vaak in de rechter bovenkwab (negen keer). Een tumor in de rechter middenkwab wordt niet gezien. Een tumor in de rechter onderkwab komt twee keer voor. Een tumor in de linker bovenkwab en in de linker onderkwab komt allebei drie keer voor. Van de 17 patiënten hebben 6 patiënten een tumor in de linker long en 11 patiënten hebben een tumor in de rechter long. Zie bijlage 19. Het betreft een retrospectief onderzoek, hierdoor is geen sprake van extra belasting voor de patiënten. De patiënten zijn bestraald volgens de conventionele techniek, het fractioneringschema hierbij was 33 fracties van 2 Gy. De patiënt kwam vijf keer per week.

Inclusiecriteria voor dit project zijn:

- Patiënten met een NSCLC stadium III;
- Er is een PET scan met aparte CT scan of een PET-CT scan gemaakt voor aanvang van de radiotherapie.
- De patiënten hebben een minimale SUV-waarde van 5.

Voor ons project hebben de patiënten een PET-CT scan gehad in het CZE, waardoor de gegevens meteen bruikbaar zijn voor de radiotherapie planning zodat patiënten niet nog een aparte CT scan moeten ondergaan. Als de patiënten voor ons project elders een PET scan hebben gehad, hebben ze een CT scan met contrast ten behoeve van de planning op de afdeling radiotherapie in het CZE gehad. De PET scan wordt bij het betreffende ziekenhuis opgevraagd en wordt vervolgens gematched met de CT scan in Pinnacle³. De patiëntgegevens die we hebben gebruikt voor ons onderzoek zijn uitgekozen door een fysicus en door twee radiotherapeuten. Zij hebben beoordeeld of het daadwerkelijk om patiënten met een stadium III NSCLC ging en of het klinisch mogelijk leek om onze techniek hierop toe te passen. Er is geen rekening gehouden met de ligging van de tumor ten opzichte van de kritieke organen. Bij twee patiënten was de minimale SUV-waarde kleiner dan 5. Deze twee patiënten zijn toch geïnccludeerd bij het onderzoek omdat alleen planningstechnisch gekeken wordt wat mogelijk is.

5.1 Intekening van de structuren

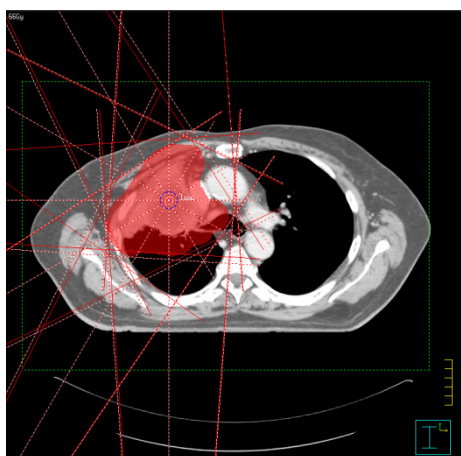
De opzet van het onderzoek is dat per patiënt verschillende plannen worden gemaakt om zo een goed beeld te krijgen van wat planningstechnisch mogelijk is om een hogere dosis dan de standaarddosis van 66 Gy te geven. Het is belangrijk dat het intekenen van de structuren bij alle patiënten volledig en op dezelfde manier gebeurt. De kritieke organen worden door de laborant ingetekend. Structuren die bij een longtumor ingetekend worden, zijn: het hart, de longen, de oesophagus en het myelum. Omdat het een retrospectief onderzoek betreft zijn deze tekeningen al gedaan. De mediastinale structuren zijn niet ingetekend omdat deze structuren bij een dosis van 66 Gy niet kritiek zijn. In dit onderzoek kunnen de mediastinale structuren wel een beperkende factor vormen omdat de voorgeschreven dosis op kan lopen tot 129,6 Gy. De mediastinale structuren tekenen wij zelf in. Nadat de kritieke organen zijn ingetekend door de laborant gaat de radiotherapeut het GTV_MID en het CTV_klieren intekenen. Het GTV_MID bestaat uit het zichtbare tumorweefsel. Het GTV_MID wordt vergroot tot het PTV_tumor met een marge van 1 tot 1,5 cm. Het CTV_klieren wordt vergroot tot het PTV_LN_tot met een marge van 1 cm. Deze marges komen

overeen met de protocollen die op de afdeling radiotherapie van het CZE worden toegepast. Zie bijlage 7 voor de protocollen BR46, BR47 en BR50.

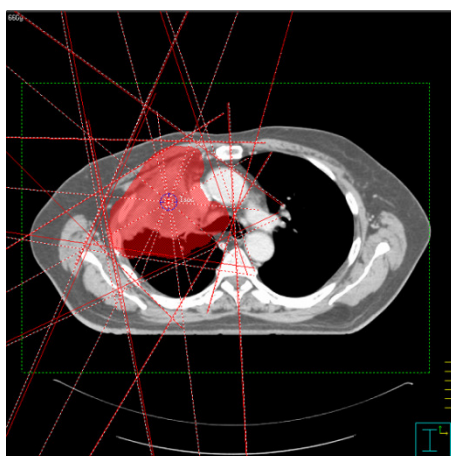
Voor het kunnen toepassen van selective boosting moet het boostvolume bepaald worden. Deze moeten we zelf intekenen en bestaat uit het gedeelte wat meer dan 50% van de maximale SUV-waarde bevat. Voor het intekenen van 50% van de maximale SUV-waarde wordt de PET data gebruikt. Pinnacle³ berekent zelf wat de maximale SUV-waarde in het GTV_MID is en daar wordt de helft van genomen. De PET dataset wordt geselecteerd in Pinnacle³ en de window setting wordt op SUV gezet. Er moet een minimale en maximale waarde ingevoerd worden in Pinnacle³. De minimale waarde is de 50% van de maximale SUV-waarde en de maximale waarde komt overeen met de maximale SUV-waarde die gevonden is. Deze waarden worden ingevoerd en Pinnacle³ kan vervolgens zelf deze ROI intekenen met behulp van autocontouring.

5.2 Bundelopzet en bundelenergie

We beginnen het onderzoek steeds op dezelfde manier. Dit houdt in dat we starten met het plannen van een standaarddosis van 66 Gy in 24 fracties. In deze trial wordt de meest optimale bundelopzet bepaald, deze wordt niet meer aangepast in de volgende trials. De bundelopzet bestaat uit 7 bundels die verdeeld worden tussen 0 en 180 graden aan de aangedane zijde, allemaal gekoppeld aan het isocentrum (zie figuur 5.1). De spreiding van de bundels zorgt ervoor dat overdoseringen zoveel mogelijk worden voorkomen in het gebied waar de bundels elkaar overlappen. Daarnaast wordt op deze manier de contralaterale long zoveel mogelijk gespaard omdat hier geen intredende bundel doorheen gaat. Per patiënt wordt gekeken of het mogelijk is om de contralaterale long (ventraal) of het myelum (dorsaal) nog meer te sparen als de bundels iets meer ingeschoten worden (respectievelijk de AP en de PA bundel). Zie figuur 5.2. Hierdoor wordt de spreiding van de bundels groter. De 5 overige bundels worden dan evenredig verdeeld tussen deze twee bundels. Het is niet altijd mogelijk om de spreiding van de bundels groter te maken, waardoor er een bundel op 0° en een bundel op 180° is.



Figuur 5.1 Bundelopzet met 0° en 180°



Figuur 5.2 Bundelopzet met ingeschoten gantryhoeken.

Bron: een door ons gekozen bundelopzet bij een patiënt uit het onderzoek.

Standaard wordt een collimatorhoek van 0 graden gekozen. Het kan mogelijk zijn dat de collimator gedraaid moet worden, dit vanwege overtravelling.

Voor elke patiënt en in elke trial wordt dezelfde energie gebruikt, namelijk 6 MV. Dit wordt als standaard energie gebruikt bij longplanningen in het CZE.

5.3 IMRT-parameters

De IMRT parameters die worden gebruikt bij dit project zijn:

- Segmentgrootte: Deze varieert tussen de 6 en 25cm². Dit wordt later in dit hoofdstuk per trial uitgelegd.
- Maximaal aantal segmenten: Deze variëren van 28 tot 42. Dit wordt later in dit hoofdstuk per trial uitgelegd.
- Stopping tolerance: De stopping tolerance die wordt gebruikt bij dit project is 1e⁻²⁰
- Aantal iteraties: Het aantal iteraties dat we gebruiken is 25. Iedere keer als we iets aanpassen laten we het planningssysteem 25 iteraties doen.
- Het minimale aantal ME's: Het minimale aantal ME's is 4.

5.4 Contouren en Objectives

Er zijn veel verschillende contouren nodig om een goede dosisverdeling te krijgen. De contouren die hieronder worden beschreven zijn gebruikt voor het verkrijgen van de verschillende bestralingsplannen. Hieronder wordt uitleg gegeven over de objectives en contouren die we bij elke trial hebben gebruikt. De verschillende trials worden in paragraaf 5.5 uitgelegd.

PTV_tumor

Deze contour bevat het tumorweefsel. Het GTV_MID wordt door de arts ingetekend en dit wordt vergroot tot het PTV_tumor. De marge waarmee het GTV wordt vergroot tot het PTV_tumor is 1 tot 1,5 cm. De keuze van de marge hangt af van de tumorpositie: laag in de longen beweegt de tumor meer dan een tumor die zich in de longtop bevindt, hierdoor zal de marge voor een laaggelegen tumor groter zijn dan voor een hooggelegen tumor.

Er wordt gedoseerd op het PTV_tumor. 99% van het volume moet 90% van de voorgeschreven dosis krijgen. Ook moet 95% van het volume 95% van de voorgeschreven dosis krijgen. Om ervoor te zorgen dat deze dosis hier ook daadwerkelijk komt, wordt gebruik gemaakt van één minimale dosis, één uniforme dosis en één maximale dosis objective.

PTV_LN_tot

Deze contour bevat alle aangetaste lymfeklieren, zie figuur 5.3 en 5.4. Het CTV_klieren wordt door de arts ingetekend en dit wordt vergroot tot het PTV_LN_tot. De marge waarmee het CTV_klieren wordt vergroot tot het PTV_LN_tot is 1 cm. De lymfeklieren worden bestraald met een dosis van 66 Gy. 99% van het volume moet ook hier 90% van de voorgeschreven dosis krijgen en 95% van het volume moet 95% van de voorgeschreven dosis krijgen. Om dit te bereiken wordt voor deze contour één minimale dosis, één uniforme dosis en één maximale dosis objective gebruikt.

PTV_total

Deze contour bevat het totaal te bestralen doelvolumen. Het bevat zowel het PTV_tumor als het PTV_LN_tot, zie figuur 5.3. Deze contour gebruiken we niet als objective.

Lungs-PTV's

Deze contour bevat het longweefsel zonder het longweefsel dat in het PTV_tumor of PTV_LN_tot valt. Dit is het gezonde longweefsel dat zo min mogelijk dosis hoort te krijgen.

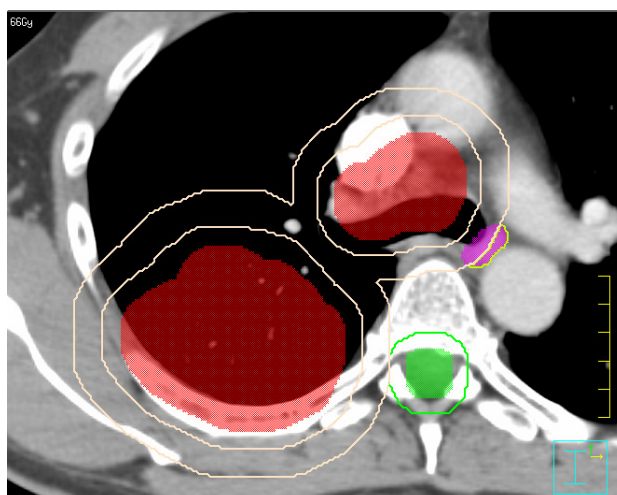
Door voor deze contour een maximale EUD objective te gebruiken, met een a waarde van 1, wordt ervoor gezorgd dat de dosis in deze contour zo laag mogelijk wordt gehouden.

Spinal_cord_PRV5

Deze objective bevat het myelum met daar omheen een marge van 5 mm, zie figuur 5.3. Deze marge wordt genomen vanwege de beweging- en/of instelonnauwkeurigheden tijdens de bestraling. Voor deze contour wordt in de objective een maximale dosis ingegeven.

Spinal_cord

Door ook een objective te kiezen voor het myelum zonder marge wordt de dosis hier zoveel mogelijk beperkt. Er wordt een maximale EUD objective gebruikt, met een a waarde van 1, waarmee de gemiddelde dosis in het myelum zo veel mogelijk beperkt wordt. Zie figuur 5.3



Figuur 5.3 PTVShell, PTV_total, PTV_LN_tot, Esophagus*, Spinal_cord en Spinal_cord_PRV5 worden weergegeven.

Bron: Gebruikte contouren bij een patiënt uit het onderzoek.

Esophagus*

Voor het beperken van de dosis in de oesophagus wordt gebruik gemaakt van een hulpstructuur. Dit wordt gedaan omdat in enkele gevallen de oesophagus in het PTV_total ligt en er dan tegenstrijdige objectives ontstaan doordat de objectives door elkaar heen lopen. Deze contour bevat het oesophagus weefsel buiten het PTV_total met een bepaalde marge (PTVShell, zie verderop voor uitleg) en hieraan wordt een maximale EUD objective gekoppeld, met een a waarde van 1, om de dosis in dit gedeelte zoveel mogelijk te beperken. Zie figuur 5.3

Heart

Als de tumor vlakbij het hart ligt, gebruiken we voor deze contour een maximale EUD objective, met een a waarde van 1, om de dosis in het hart zo veel mogelijk te beperken.

Mediastinale structuren/vaten

Voor het beperken van de maximale dosis in de mediastinale structuren wordt een maximale dosis objective gebruikt.

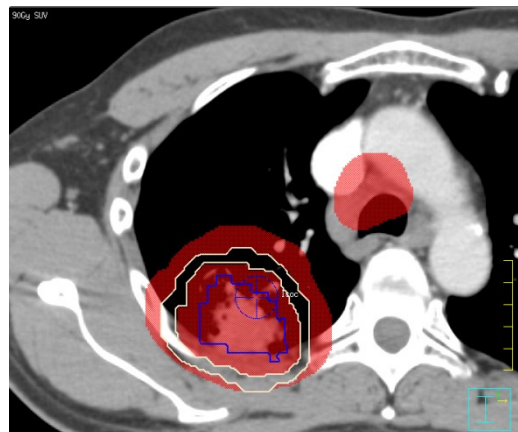
PTVShell

Het PTVShell wordt gebruikt om de dosis in het omliggende gezonde weefsel zoveel mogelijk te sparen. Met behulp van het PTVShell wordt het planningssysteem gedwongen een conforme dosisverdeling te geven. Het is een ringstructuur om het PTV_total heen. Het PTVShell sluit niet direct aan bij het PTV_total, er zit een marge van 5 mm tussen in verband met het randafval. De dikte van het PTVShell is 1 cm. Voor deze contour wordt een maximale dosis objective ingegeven. Zie figuur 5.3

PTV_high

Dit is het deel van de tumor met een SUV-waarde hoger dan 50% van de maximale SUV-waarde, met daar omheen een marge van 5 mm in verband met instel- en bewegingson nauwkeurigheden tijdens de bestralingsperiode [2] (zie figuur 5.4).

Bij deze structuur gebruiken we een minimale, maximale en uniforme dosis objective. Het PTV_high is het gedeelte van de tumor dat de boost moet krijgen als we selective boosting toe passen.



Figuur 5.4 PTV_low, PTV_high, PTV_LN_tot, boostring en 50%SUV worden weergegeven. Bron: gebruikte contouren bij een patiënt uit het onderzoek.

PTV_low

Deze contour bestaat uit het PTV_tumor – PTV High +5 mm marge, zie figuur 5.4. De 5mm marge wordt gebruikt om de dosisopbouw te kunnen realiseren. Het is onmogelijk om op de overgang van PTV_low naar PTV_high een dosis van zowel 66 Gy als 90 of 129,6 Gy te willen realiseren.

Op het PTV_low doseren we de standaarddosis van 66 Gy met een minimale, een maximale en een uniforme dosis objective.

Boostring

De 5 mm marge die bij het PTV_low wordt gebruikt, wordt ook wel de boostring genoemd, zie figuur 5.4. Soms kan het voorkomen dat het PTV_high te ruim wordt gedoseerd. Het gevolg hiervan is dat het PTV_low ook wordt overgedoseerd. Als hiervan sprake is, wordt een maximale dosis objective toegevoegd om de dosis in deze ring zoveel mogelijk te beperken.

Uiteindelijk wordt per patiënt individueel beoordeeld welk gewicht voor welke objective wordt gekozen om een zo optimaal mogelijk plan te krijgen. Ook de dosis die ingegeven wordt bij de maximale dosis objectives en de EUD objectives voor de kritieke organen wordt per patiënt gekozen. Dit is erg afhankelijk van de ligging van de tumor in de long en de ligging van de tumor ten opzichte van de kritieke organen.

5.5 Trials

Per patiënt wordt geprobeerd om 7 trials te maken. In alle trials blijft de dosis in de lymfeklieren gelijk (66 Gy). De dosis in de tumor wordt in elke trial aangepast. Het aantal fracties blijft bij elke trial gelijk (24). Hierdoor varieert de fractiedosis van 2,75 tot 5,4 Gy waarbij de patiënt vijf keer per week wordt bestraald. Bij een totaaldosis van 129,6 Gy wordt verwacht dat dit voldoende effect heeft. Dit geeft dezelfde biologische effecten als bij longstereotaxie. In alle trials mag de D_{max} niet groter zijn dan 115%. Een D_{max} van 107% is bij patiënten met een stadium III NSCLC niet haalbaar waardoor een D_{max} van 115% aan wordt gehouden. Zie bijlage 21 voor een overzicht van de D_{max} .

- Er wordt gestart met een standaarddosis van 66 Gy op het gehele PTV.
- Daarna wordt gekeken of selective boosting toegepast kan worden. Het gedeelte van de tumor met een waarde hoger dan 50% van de maximale SUV-waarde krijgt een boost. Dit doen we door middel van twee trials. Eerst wordt gekeken of het mogelijk is om 90 Gy te geven, als dit geen problemen op levert wordt geprobeerd om in dit gebied 129,6 Gy te geven terwijl de dosis in het lage dosis gebied (PTV_low) 66 Gy blijft.

- Daarnaast willen we in dit onderzoek kijken of het ook mogelijk is om de dosis in het hele PTV te verhogen. Dit doen we ook door twee trials aan te maken, waarbij eerst wordt geprobeerd om de gehele tumor een dosis van 90 Gy te geven en als we hierbij onder de tolerantiedosis van de kritieke organen blijven, gaan we proberen een dosis van 129,6 Gy te plannen.
- Als 90 Gy niet mogelijk is voor zowel selective boosting als het boosten van de hele tumor, gaan we proberen om 76 Gy te plannen. Deze dosis is gekozen omdat 76 Gy de maximale fysische dosis van de mediastinale structuren is.

Bij 11 patiënten hebben we niet direct rekening gehouden met de mediastinale structuren, bij 6 patiënten wel. Deze 6 patiënten hebben allemaal een CT scan met contrast gehad waardoor goed onderscheid gemaakt kon worden tussen vaten of tumorweefsel. Bij 11 patiënten hebben we de dosis in de vaten wel geëvalueerd en we hebben ook zoveel mogelijk de dosis in deze vaten proberen te beperken, maar bij niet alle patiënten was dit mogelijk.

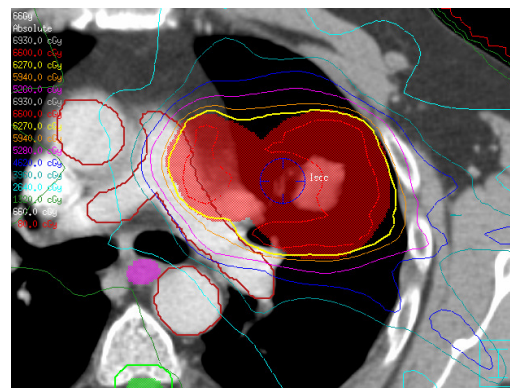
Tabel 5.1 Weergave van de verschillende trials en dosisniveaus

	Trials						
Contouren	66 Gy	90 Gy SUV	129,6 Gy SUV	90 Gy Tumor	129,6 Gy Tumor	76 Gy SUV	76 Gy Tumor
PTV_tumor	66 Gy			90 Gy	129,6 Gy		76 Gy
PTV_low		66 Gy	66 Gy			66 Gy	
PTV_high		90 Gy	129,6 Gy			76 Gy	
PTV_LN_tot	66 Gy	66 Gy	66 Gy	66 Gy	66 Gy	66 Gy	66 Gy

Hieronder wordt per trial uitleg gegeven. Zie bijlage 17 voor een overzicht van de gebruikte objectives per trial.

66 Gy PTV_tumor en 66 Gy PTV_LN_tot

Dit is de beginsituatie voor het verder ontwikkelen van de boost. Deze trial wordt bij elke patiënt gemaakt, waarbij we de gehele tumor een dosis van 66 Gy geven. Ook de lymfeklieren krijgen een dosis van 66 Gy. Doordat we voor het hele doelvolume maar één dosisniveau toepassen, gebruiken we standaard een segmentgrootte van 25 cm². Het maximale aantal segmenten wat gebruikt wordt is 28. Bij sommige patiënten passen we de segmentgrootte en het aantal segmenten aan, dit wordt gedaan als we geen mooi plan kunnen verkrijgen met de grotere segmenten. De segmentgrootte wordt dan kleiner: 6 of 9 cm². Het aantal segmenten wordt dan meer: 35 of 42 segmenten. Bij sommige patiënten ligt de tumor erg dicht bij het myelum, door gebruik te maken van kleinere en meerdere segmenten is betere sparing van het myelum mogelijk.

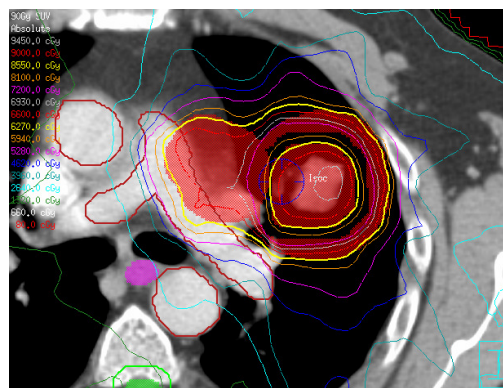


Figuur 5.5 66 Gy trial

Selective boosting: 90 Gy PTV_high, 66 Gy PTV_low en 66 Gy PTV_LN_tot

In deze trial passen we selective boosting toe. De voorgeschreven dosis is 90 Gy op het PTV_high, 66 Gy op het PTV_low en 66 Gy op het PTV_LN_tot.

De fractiedosis wordt verhoogd naar 3,75 Gy voor het PTV_high en blijft 2,75 Gy voor PTV_low en de lymfeklieren. In deze trial worden geen objectives gebruikt voor het PTV_tumor, maar voor het PTV_low en PTV_high. De segmentgrootte en het aantal segmenten zijn ten opzichte van de vorige trial aangepast. De segmentgrootte is aangepast naar 6 of 9 cm² omdat het boostvolume een klein gebied is. Met behulp van kleinere segmenten wordt een mooier bestralingsplan verkregen. Om een goede dekking van het PTV_high, PTV_low en PTV_LN_tot te krijgen is het aantal segmenten toegenomen naar 35 of 42 segmenten.

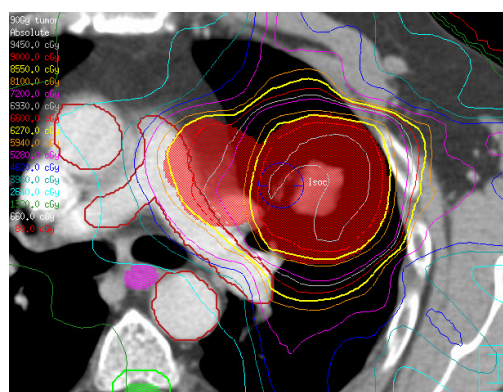


Figuur 5.6 90 Gy PTV_high

90 Gy PTV_tumor en 66 Gy PTV_LN_tot

In deze trial krijgt het PTV_tumor een dosis van 90 Gy en de lymfeklieren krijgen een dosis van 66 Gy. Dezelfde objectives worden gebruikt als bij de 66 Gy, alleen is de voorgeschreven dosis van het PTV_tumor in deze trial hoger.

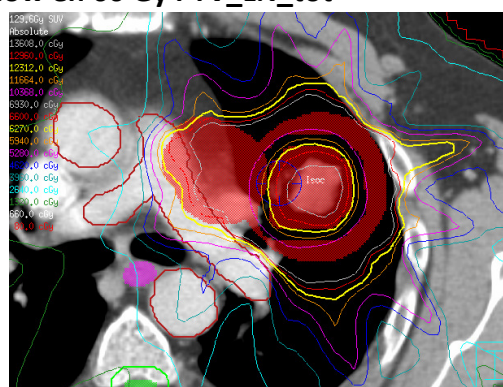
De fractiedosis wordt 3,75 Gy voor de tumor en 2,75 Gy voor de lymfeklieren. De dosis in de kritieke organen zal hoger worden waardoor deze organen een grotere rol gaan spelen. Door het gebruik van kleinere en meer segmenten dan bij de 66 Gy trial kunnen kritieke organen meer gespaard worden omdat de isodoselijnen strakker om het PTV lopen.



Figuur 5.7 90 Gy PTV_tumor

Selective boosting: 129,6 Gy PTV_high, 66 Gy PTV_low en 66 Gy PTV_LN_tot

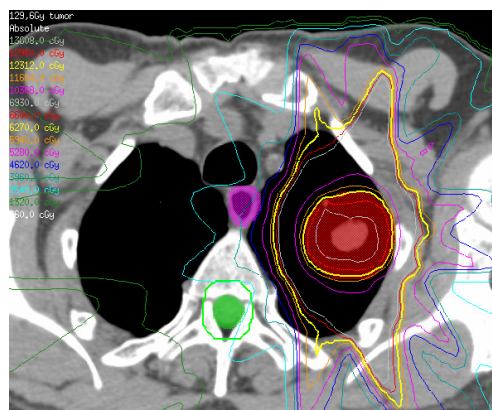
Bij de plannen waarbij het mogelijk was om 90 Gy te plannen voor het PTV_high willen we kijken of we ook 129,6 Gy kunnen geven op het PTV_high. De voorgeschreven dosis in de lymfeklieren en in het PTV_low blijft 66 Gy. De fractiedosis voor de boost is 5,4 Gy, voor het lage dosisgebied blijft deze 2,75 Gy. De opzet van deze trial is gelijk aan die van de 90 Gy SUV, behalve de voorgeschreven dosis van het PTV_high. De segmentgrootte verandert in deze trial niet ten opzichte van de trial 90 Gy SUV.



Figuur 5.8 129,6 Gy PTV_high

129,6 Gy tumor en 66 Gy PTV_LN_tot

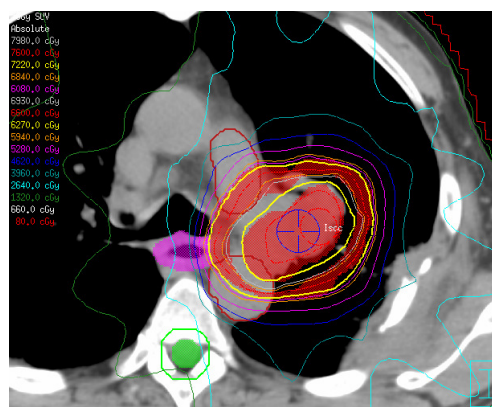
Bij vijf patiënten waar het plannen van de 90 Gy op het hele tumorvolume haalbaar was, hebben we geprobeerd om ook 129,6 Gy op het hele tumorvolume te plannen. Het PTV_tumor vormt het boostvolume en hierop wordt een dosis van 129,6 Gy voorgeschreven. De dosis in de lymfeklieren blijft 66 Gy. Ook hier worden dezelfde objectives gebruikt als in de 66 Gy trial, alleen de voorgeschreven dosis van het PTV_tumor is in deze trial hoger. De segmentgrootte en het aantal segmenten worden niet aangepast ten opzichte van de 90 Gy tumor trial.



Figuur 5.9 129,6 Gy PTV_tumor

Selective boosting: 76 Gy PTV_high, 66 Gy PTV_low en 66 Gy PTV_LN_tot

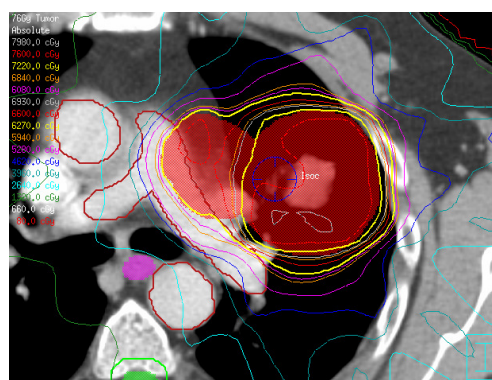
In deze trial wordt selective boosting toegepast. Er wordt 76 Gy gedoseerd op het PTV_high, 66 Gy op het PTV_low en 66 Gy in het PTV_LN_tot. De dosis in het boostvolume wordt nu 3,17 Gy en in het lage dosis gebied en in de lymfeklieren blijft de fractiedosis 2,75 Gy. De opzet van deze trial is gelijk aan die van de 90 Gy SUV, behalve de voorgeschreven dosis van PTV_high. De segmentgrootte varieert: deze is of 25 of 9 cm². Het aantal segmenten is dan 28 of respectievelijk 42. Als met de grotere segmenten een mooi plan is verkregen, is dit aangehouden. Anders is de segmentgrootte kleiner gemaakt.



Figuur 5.10 76 Gy PTV_high

76 Gy tumor en 66 Gy PTV_LN_tot

In deze trial krijgt het PTV_tumor een hogere dosis, namelijk een dosis van 76 Gy en de lymfeklieren krijgen een dosis van 66 Gy. In deze trial worden dezelfde objectives gebruikt als bij de 66 Gy trial. Het enige verschil is dat de voorgeschreven dosis van het PTV_tumor in deze trial hoger is. De fractiedosis voor de tumor is 3,17 Gy, voor de lymfeklieren is deze 2,75 Gy. Hier worden kleinere en meerdere segmenten gebruikt ten opzichte van de 66 Gy trial. Dit wordt gedaan omdat de kritieke organen een grotere rol gaan spelen. De dosis zal hoger worden in de kritieke organen. Door het gebruik van kleinere en meer segmenten kunnen kritieke organen meer gespaard worden om dat de isodoselijnen strakker om het PTV lopen.



Figuur 5.11 76 Gy PTV_tumor

Zie bijlage 18 voor een overzicht van de gebruikt segmentgroottes en het maximale aantal gebruikte segmenten.

Tabel 5.2 Overzicht van het aantal gemaakte bestralingsplannen

Trials	Aantal plannen
66 Gy PTV_tumor en 66 Gy PTV_LN_tot	17
Selective boosting: 90 Gy PTV_high, 66 Gy PTV_low en 66 Gy PTV_LN_tot	16
90 Gy PTV_tumor en 66 Gy PTV_LN_tot	11
Selective boosting: 129,6 Gy PTV_high, 66 Gy PTV_low en 66 Gy PTV_LN_tot	10
129,6 Gy tumor en 66 Gy PTV_LN_tot	5
Selective boosting: 76 Gy PTV_high, 66 Gy PTV_low en 66 Gy PTV_LN_tot	3
76 Gy tumor en 66 Gy PTV_LN_tot	8
Totaal aantal gemaakte bestralingsplannen	70

5.6 Beoordelingscriteria van het bestralingsplan

De bestralingsplannen worden beoordeeld op de volgende aspecten:

- 99% van het volume moet 90% van de voorgeschreven dosis krijgen;
- 95% van het volume moet 95% van de voorgeschreven dosis krijgen;
- Het D_{max} mag niet hoger zijn dan 115%;
- Bij de longen moet de V20 kleiner zijn dan 35% en de gemiddelde longdosis mag niet meer dan 20 Gy zijn;
- Bij de oesophagus moet de V35 kleiner zijn dan 65%;
- De maximale dosis in het Spinal_cord_PRV5 moet kleiner zijn dan 51 Gy;
- De gemiddelde dosis in het hart mag niet meer dan 46 Gy bedragen;
- De maximale dosis in de mediastinale structuren (vaten) mag niet meer dan 76 Gy zijn.

Hoofdstuk 6 Conclusies

Tijdens ons project hebben we bij 17 patiënten verschillende bestralingsplannen gemaakt. In dit hoofdstuk worden de conclusies beschreven. De resultaten zijn verwerkt in Excel bestanden. Zie voor de resultaten bijlage 8 tot en met 21.

6.1 Algemene conclusies

- Bij alle patiënten is het mogelijk een integrated boost te plannen.
 - De hoogte van de voorgeschreven dosis is per patiënt variabel.
- De hoogst haalbare dosis bij het plannen van een integrated boost bij een stadium III NSCLC gebaseerd op de ^{18}F -FDG PET scan is afhankelijk van de locatie van de tumor.
 - Bij 7 patiënten is het mogelijk om selective boosting met een voorgeschreven dosis van 129,6 Gy toe te passen. Daarnaast is het bij 3 patiënten mogelijk om de hele tumor een boost te geven met een voorgeschreven dosis van 129,6 Gy. Bij deze bestralingsplannen worden de dosislimieten van de kritieke organen niet overschreden. Bij de drie patiënten waar 129,6 Gy op de gehele tumor is gepland, is de tumor perifeer gelegen waardoor de kritieke organen geen beperkende factor vormen. Dit verklaart ook waarom het mogelijk is om een hoge dosis op het hele tumorvolume te plannen.
- Bij het toepassen van selective boosting krijgt indirect de hele tumor een hogere dosis.
 - De 66 Gy isodoselijns blijft, bij een voorgeschreven dosis van 90 Gy, strak om het tumorvolume heen lopen, waardoor de toename van de dosis in het omliggende weefsel zeer beperkt is. Bij het toepassen van selective boosting met een voorgeschreven dosis van 129,6 Gy wordt een 'stervorm' zichtbaar. De 66 Gy isodoselijns loopt wel om het PTV heen, maar dit is minder mooi dan bij een voorgeschreven dosis van 90 Gy. De 'ster' wordt gezien op plaatsen waar de bundels elkaar overlappen. Op deze plaatsen loopt de 66 Gy isodoselijns ruimer om het PTV heen.
- Bij het toepassen van een boost op de gehele tumor gaat de 66 Gy isodoselijns steeds ruimer om het PTV heen lopen naarmate de dosis hoger wordt.
 - Ook hier wordt een 'stervorm' zichtbaar op de plaatsen waar de bundels elkaar overlappen.
- Bij selective boosting gaat de dosis in de kritieke organen minder snel omhoog dan bij het boosten van de gehele tumor.
 - Dit is logisch aangezien het volume van het PTV_tumor altijd groter is dan het volume van het PTV_high. Daarnaast geldt, hoe hoger de voorgeschreven dosis, hoe groter het volume wordt dat 66 Gy krijgt.
- Het gebied met 50% van de maximale SUV-waarde (PTV_high) ligt vrijwel altijd centraal.
 - Bij twee patiënten lag dit gebied niet centraal. Bij deze patiënten werd necrose in het midden van de tumor gezien, dit gedeelte van de tumor neemt geen glucose op waardoor in dit gebied geen uptake werd gezien. De dosisverdeling wordt minder mooi omdat het boostvolume aan de rand van het PTV ligt, waardoor hier de hoge dosis komt. Het gevolg hiervan is dat de dosis direct buiten het PTV hoger is ten opzichte van patiënten waarbij het boostvolume centraal in de tumor ligt. Daarnaast is de dosis centraal in het PTV hoger omdat er niet genoeg ruimte is voor afbouw van de dosis.

6.2 Conclusies kritieke organen

- Als de tumor perifeer gelegen is (niet in de buurt van kritieke organen), wordt de tolerantiedosis van de kritieke organen minder snel overschreden dan een tumor die centraal gelegen is.
- De oesophagus en het hart vormen geen beperkende factor bij het toepassen van selective boosting en het boosten van de hele tumor.
 - Zelfs als de oesophagus in het PTV ligt, wordt de tolerantiedosis niet overschreden. Dit komt doordat hier de maximale dosis niet van belang is. We kijken naar het volume van de oesophagus dat meer dan 35 Gy krijgt. Het gedeelte van de oesophagus dat buiten het PTV ligt, krijgt geen hoge dosis waardoor de V35 niet boven de 65% uit komt. Vaak is het zo dat de oesophagus niet in het boostvolume ligt waardoor de tolerantiedosis voor de oesophagus niet wordt overschreden.
- Hoe kleiner het longvolume van de patiënt, hoe eerder de tolerantiedosis van de longen wordt overschreden.
 - Daarnaast is de ratio: PTV volume/longvolume een indicatieve waarde voor het plannen van een hogere dosis dan de standaarddosis. Zie bijlage 20 voor een overzicht van de volumes van de structuren. Hoe hoger deze ratio, hoe eerder de tolerantiedosis van de longen wordt overschreden. De longdosis vormt echter vaak niet de beperkende factor. De dosis kan verhoogd worden zonder dat de tolerantiedosis van de longen wordt overschreden. Als de longdosis de beperkende factor is, dan wordt dat alleen gezien bij het boosten van het hele tumorvolume. Bij het toepassen van selective boosting is het effect op de longdosis relatief klein waardoor de longdosis hierbij niet overschreden wordt.
- Als het PTV dicht bij het myelum ligt, is het myelum een beperkende factor.
 - Als hier sprake van is, kan de tolerantiedosis van het myelum overschreden worden. Door hier een objective aan te koppelen wordt de maximale dosis in het myelum lager waardoor deze geen beperkende factor meer is. Als het PTV zo dicht tegen het myelum aan ligt, dat het met een objective niet haalbaar is, dan wordt een onderdosering geaccepteerd van het PTV op die plaats. Dit wordt geaccepteerd doordat ter plaatse van de wervels een kleinere marge voor het CTV nodig is aangezien bot een anatomische barrière vormt. 95% van het volume krijgt nog steeds 95% van de voorgeschreven dosis, alleen 99% van het volume krijgt niet meer 90% van de dosis. Dit percentage varieert dan van 97 tot 99 %.
- De dosis in de mediastinale structuren is een beperkende factor bij het toepassen van zowel selective boosting als het boosten van de hele tumor.
 - Als de vaten doorlopen in het PTV_high is selective boosting mogelijk tot een maximale dosis van 76 Gy. Als de vaten doorlopen in het PTV_tumor is boosting op de gehele tumor mogelijk tot een maximale dosis van 76 Gy. Deze dosis is de maximaal haalbare dosis omdat de fysische tolerantiedosis van de mediastinale structuren 76 Gy is. Als de vaten doorlopen in het PTV_low is selective boosting mogelijk tot een hogere dosis, afhankelijk van de afstand van het PTV_high tot aan de vaten. Hoe verder het PTV_high/PTV_tumor van de mediastinale structuren af ligt, hoe minder de mediastinale structuren een beperkende factor vormen. Bij patiënten met een tumor in de longtop wordt de tolerantiedosis van de mediastinale structuren niet overschreden.

6.3 Conclusies objectives

- Tijdens dit project is gebleken dat het niet mogelijk was om één set met objectives te verkrijgen.

Dit is te verklaren doordat:

- Bij iedere patiënt de tumor en de lymfeklieren op een andere locatie ten opzichte van de kritieke organen ligt.
- Er te weinig tijd beschikbaar was waardoor niet voldoende data is verkregen.
- De voorgeschreven dosis steeds hoger wordt waardoor de kritieke organen automatisch meer dosis krijgen.
- Er is wel een standaard werkwijze ontstaan, zie voor deze werkwijze bijlage 23.

Hoofdstuk 7 Aanbevelingen

Naar aanleiding van het project hebben we een aantal aanbevelingen:

Ribdosis:

Tijdens het project hebben we niet gekeken naar de dosis in de ribben. Er zijn geen dosislimieten bekend voor de ribben, daarom hebben we hier geen rekening mee gehouden. Als bekend wordt wat de dosis in de ribben mag zijn, kan hiermee rekening gehouden worden. Daarom raden wij aan om te onderzoeken wat voor invloed een bepaalde dosis in de ribben heeft.

Dosepainting:

Tijdens het project hebben we gewerkt met een PTV_low en PTV_high om selective boosting toe te passen. Voor het vergroten van de 50% van de maximale SUV-waarde naar het PTV_high gebruiken wij een marge van 5mm. Een andere planningstechniek die toegepast kan worden is dosepainting, hierbij wordt per voxel gedoseerd. Bij dosepainting is het niet mogelijk om met een marge te plannen. Doordat per voxel wordt gedoseerd, kan dit voordeel op leveren voor de kritieke organen. Hierdoor is de dosis mogelijk lager.

Tijdens het project was de tijd te kort om bestralingsplannen met behulp van dosepainting te verkrijgen. Hierdoor hebben we niet kunnen onderzoeken welke planningstechniek voordeliger en makkelijker toe te passen is. Wij raden aan om een vervolgproject op te starten waarbij gekeken wordt naar de voor- en nadelen van dosepainting ten opzichte van de huidige planningstechniek.

Mediastinale structuren:

- Tijdens het project hebben we alle grote vaten in het mediastinum ingetekend. De tolerantiedosis voor de vaten hebben we aangehouden. We hebben geen onderdosering in het PTV of PTV_high geaccepteerd. Als de tolerantiedosis werd overschreden was het niet mogelijk om een boost te geven. Wij raden aan om onderzoek te doen naar een oplossing hiervoor:
 - Accepteer je een onderdosering in het gebied dat in de mediastinale structuren ligt zodat de dosis in de rest van het PTV of PTV_high verhoogd kan worden?
 - Wordt er gekozen om de dosis niet op te hogen?
 - Wat is beter voor de patiënt en wat is het effect als maar een klein gedeelte over blijft waar de dosis verhoogd kan worden?
- Wij raden aan om extra onderzoek te doen naar de tolerantiedosis van de mediastinale structuren, omdat deze nog niet goed bekend zijn.

Objectives:

Het is ons niet gelukt om één set met objectives te verkrijgen die we toe kunnen passen bij iedere patiënt. Het kan veel tijd besparen als er één standaard set met objectives wordt gebruikt. Wij raden daarom aan om bij meer patiënten met een stadium III NSCLC een integrated boost te plannen zodat er genoeg data beschikbaar is waaruit één set met objectives kan worden gehaald. Daarnaast raden wij aan om dit per tumorlocatie te doen, dit in verband met de kritieke organen.

Literatuurlijst

Literatuur:

1. H.J.W.L. Aerts e.a. **Identification of residual metabolic-active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy ^{18}F -deoxyglucose-PET-CT scan.** *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 91, 386-392. (2009)
2. H.J.W.L. Aerts, e.a. **Stability of ^{18}F -deoxyglucose uptake locations within tumor during radiotherapy for NSCLC: a prospective study.** *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 71, No.5, 1402-1407. (2008)
3. J.S.A. Belderbos e.a. **Final results of a phase I/II dose escalation trail in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy.** *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 66, No. 1, 126-134. (2006)
4. J.S.A. Belderbos, e.a. **Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy.** *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 75, 157-164. (2005)
5. G.R. Borst, J.S.A. Belderbos, e.a. **Standardised FDG uptake: A prognostic factor for inoperable non-small cell lung cancer.** *Eur. J Cancer*, Vol. 41: 1533-1541. (2005)
6. S.E. van Brummelen e.a. **Longtuberculose of longcarcinoom?** *Nederlands tijdschrift voor Oncologie*, Vol 6, No1. (2009)
7. B. Emami e.a. **Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation.** *Int J. Radiation Oncology Boil. Phys.*, Vol 21, 109-122. (1991)
8. M. Graham e.a. **Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non small cell lung cancer.** *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 45, No 2. 323-329. (1999)
9. F.M. Kong, e.a. **High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell cancer: long term results of a radiation dose escalation study.** *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 63, No. 2, 324-333. (2005)
10. M. Mehta, e.a. **A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer.** *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 49, No. 1, 23-33. (2001)
11. M.T. Milano e.a. **Normal Tissue Tolerance Dose Metrics for Radiation Therapy of Major Organs.** *Seminars in Radiation Oncology*, Vol. 17, 131-140. (2007)
12. D. de Ruyscher, J.S.A. Belderbos e.a. **Dose escalation by boosting radiation dose within the primary tumor on the basis of a pre-treatment FDG-PET-CT scan in stage II and III NSCLC: a randomized phase II Trial.**
13. Y. Seppenwoolde e.a. **Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis.** *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 55, No 3. (2003)

14. J.F. Vansteenkiste e.a. **Prognostic Importance of the Standardized Uptake Value on 18F-Fluoro- 2-Deoxy-Glucose-Positron Emission Tomography Scan in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Analysis of 125 Cases.** *Journal of Clinical Oncology.*, Vol. 17, 3201-3206. (1999)
15. RaySearch laboratories AB, Stockholm Sweden **Biological optimization using the equivalent uniform dose (EUD) in Pinnacle³,** (2003)

Boeken:

16. Dolsma, W.V. e.a. **Radiotherapie bij de Oncologische patiënt,** Elsevier. (2001)
17. Velde, van de C.J.H., **Oncologie 7^e druk,** Bohnstafleu van Loghum. (2005)

Internet:

18. <http://www.oncoline.nl>
19. <http://www.rivm.nl>
20. <http://www.ikcnet.nl>
21. <http://www.longkanker.info>
22. <http://www.cwz.nl>
23. http://www.maastro.nl/upload/59400_7552_1210319917841-Thesis_Baardwijk.pdf
24. <http://www.kiesbeter.nl>