Radboudumc

Fontys Paramedische Hogeschool

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT)

De maximale amplitudevectorlengte waarbij de matchnauwkeurigheid bij een 3D- en een 4D-CBCT-scan bij een stereotactische longbestraling nog overeenkomt

Onderzoeksverslag

Auteur: Studentnummer: Datum: Plaats: Begeleider: Opdrachtgever: Afdeling: Ziekenhuis: Kader: Nicole Gelens 2179773 08-06-2015 Prinsenbeek Judocus van Hedel Dr. Markus Wendling, klinisch fysicus Radiotherapie Radboudumc Onderzoeksverslag Afstudeeronderzoek opleiding HBO-MBRT, Fontys Paramedische Hogeschool Eindhoven

Voorwoord

Deze studie is uitgevoerd in het kader van de afstudeerfase van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) aan de Fontys Paramedische Hogeschool. De studie is in opdracht van de afdeling Radiotherapie van het Radboudumc te Nijmegen uitgevoerd in de periode van februari 2015 tot juli 2015.

In deze studie is onderzoek gedaan naar de positieverificatie bij een stereotactische longbestraling. Hierbij is onderzocht wat de maximale amplitudevectorlengte is waarbij de matchnauwkeurigheid bij een 3D- en een 4D-CBCT-scan nog overeenkomt binnen een marge van 2,0 mm.

Ik wil de laboranten van de afdeling Radiotherapie van het Radboudumc via deze weg bedanken. De klinisch fysicus van de afdeling, Markus Wendling, wil ik bedanken voor de goede samenwerking en begeleiding. Vanuit de opleiding wil ik mijn afstudeerbegeleider Judocus van Hedel bedanken voor de goede begeleiding.

Prinsenbeek, juni 2015

Nicole Gelens

Samenvatting

Achtergrond

In het Radboudumc wordt een stereotactische (SBRT) longbestraling uitgevoerd bij patiënten met een inoperabel, niet kleincellig longcarcinoom (NSCLC) stadium I – II. Voorafgaand aan de bestraling wordt een positieverificatie middels een Cone Beam CT- (CBCT-) scan uitgevoerd. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt tussen de 3D- en de 4D-techniek. Het doel van dit onderzoek is om met behulp van de amplitudevectorlengte, die op de CT-scan wordt bepaald, te onderzoeken wanneer overgestapt moet worden op een positieverificatie middels een 4D-CBCT-scan in plaats van een 3D-CBCT-scan.

Methode

In deze retrospectieve kwantitatieve studie is bij 52 laesies de amplitudevectorlengte bepaald. Vervolgens zijn de translatiecorrecties in drie translatierichtingen (lateraal, anterior – posterior en superior – inferior) van 730 4D-CBCT-scans genoteerd. De 4D-CBCT-scans zijn daarna met een 3D-techniek opnieuw gematcht. Deze translatiecorrecties zijn vervolgens vergeleken. Het verschil dat hieruit volgde is getoetst met behulp van de gepaarde T-toets en uitgezet tegen de bijbehorende amplitudevectorlengtes.

Resultaten

De amplitudevectorlengte had een range van 5 – 26 millimeter (mm). De pieken lagen bij 5 mm en 8 mm. De verschillen tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scan in de translatierichtingen superior – inferior (0,4 \pm 1,3 mm) en lateraal (-0,1 \pm 0,9 mm) zijn statistisch significant bevonden. De translatierichtingen superior – inferior en lateraal zijn hierna uitgezet tegen de amplitudevectorlengte. Hierbij was het kleinste verschil zichtbaar bij een amplitudevectorlengte van 18 mm in beide richtingen. Het grootste verschil is waargenomen in de laterale richting bij een amplitudevectorlengte van 5 mm.

Conclusie

De resultaten uit deze studie laten geen duidelijk verband zien tussen de grootte van het verschil tussen een 3D- en een 4D-CBCT-scan en een stijgende amplitudevectorlengte. De grootte van het verschil tussen een 3D- en een 4D-CBCT-scan verschilt per amplitudevectorlengte, zonder dat dit een duidelijk verband heeft.

Summary

Background

The Raboudumc uses a stereotactic (SBRT) lung irradiation for patients with an inoperable, non-small cell lung carcinoma (NSCLC) stadium I – II. Prior to the treatment a position verification using Cone Beam CT- (CBCT-) scan is made. A distinction is made between a 3D- and a 4D-technique. The aim of this study was to use the amplitude vector length to see when a position verification using the 4D-technique is required instead of a position verification using the 3D-technique.

Method

This retrospective quantitative study determined the amplitude vector length for 52 lesions. Thereafter the translation corrections from 730 4D-CBCT-scans are noted in three translation directions (lateral, anterior – posterior and superior – inferior). Thereafter the 4D-CBCT-scans are matched using a 3D-technique. These translation corrections are then compared with each other. The difference between these translations was tested using the two sample T-test and plotted against the amplitude vector length.

Results

The amplitude vector length had a range of 5 - 26 millimeter (mm) with peaks at 5 mm and 8 mm. The differences between the 3D- and the 4D-CBCT-scan in the translation directions superior – inferior (0,4 ± 1,3 mm) and lateral (-0,1 ± 0,9 mm) are found statistically significant. Thereafter the translation directions superior – inferior and lateral are plotted against the amplitude vector length. The smallest difference is seen at an amplitude vector length of 18 mm in both directions. The biggest difference is seen in the lateral direction, at an amplitude vector length of 5 mm.

Conclusion

The results of this study show no obvious connection between the magnitude of the difference between a 3D- and a 4D-CBCT-scan and an increasing amplitude vector length. The magnitude of the difference between a 3D- and a 4D-CBCT-scan differs from the amplitude vector length, without showing an connection.

Inhoudsopgave

Inleiding5	;
Methode8	;
Deelnemers	;
Meetinstrumenten	;
Dataverzameling9)
Data analyse10	,
Ethische paragraaf 10	,
Resultaten11	
Discussie	,
Conclusie)
Literatuur	
Bijlagen	,
Bijlage I: Formulier Bepaling midventilatie fase23	į
Bijlage II: Verschillen in laterale en superior – inferior richting per amplitudevectorlengte 25	;

Inleiding

In 2014 zijn 11.910 nieuwe patiënten gediagnosticeerd met een longcarcinoom. Hiermee is het longcarcinoom de vierde meest voorkomende kankersoort in Nederland (1). Van de 11.910 nieuwe patiënten in 2014 is 57,3% van het mannelijke geslacht. Het longcarcinoom wordt onderverdeeld in kleincellig longcarcinoom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) en niet-kleincellig longcarcinoom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC). NSCLC wordt vervolgens onderverdeeld in adenocarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en grootcellig ongedifferentieerd carcinoom (2). In Nederland komt NSCLC vaker voor dan SCLC. In 2014 zijn 9093 nieuwe patiënten met NSCLC gediagnosticeerd. Dit is 76,3% van het totaal aantal gediagnosticeerde patiënten met longcarcinoom in 2014 (1).

De gouden standaard voor de behandeling van NSCLC stadium I is chirurgie (3,4). Chirurgie is geen optie voor patiënten die inoperabel zijn door een matige conditie. Een alternatief is radiotherapie (5–8). Eerder werd conventionele fractionering gebruikt indien een patiënt inoperabel was. Dit was echter een slecht alternatief voor chirurgie (7). Met een dosis van 70 Gy is de lokale controle na drie jaar 40-60%, terwijl dit na chirurgie 80% is. Zelfs met moderne radiotherapie-planningen, zoals Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), werd dit niet substantieel verbeterd. De toxiciteit bij IMRT wordt onacceptabel zodra met een dosis hoger dan 90 Gy wordt gepland (7).

In 1950 is stereotactische radiotherapie (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) ontwikkeld (7). Deze techniek werd oorspronkelijk toegepast bij intracraniële laesies. Jaren later werd deze toegepast bij laesies in het abdomen en de thorax (7). Nu is SBRT de gouden standaard voor de behandeling van patiënten met een inoperabel NSCLC stadium I (9). Het relatieve effect van conventionele radiotherapie en SBRT kan vergeleken worden met behulp van de Biologically Effective Dose (BED) (7). Een hogere BED staat voor een groter relatief effect van de behandeling (7). Conventionele technieken maken gebruik van een BED van 70-80 Gy (7). SBRT gaat uit van een minimale BED van 100 Gy en maakt het mogelijk met een hoge precisie een hogere lokale dosis te geven (3,7,10). Hierdoor wordt een lokale controle van 80-98% behaald met behulp van SBRT. Dit komt overeen met chirurgie (7,8). De toxiciteit blijft bij SBRT beperkt, namelijk 5% (8). Een ander voordeel van deze techniek is het korte fractioneringsschema in vergelijking met het conventionele schema. Bij SBRT ligt het aantal fracties tussen de drie en twaalf, met een spreiding van een tot twee weken. Bij conventionele technieken is het aantal fracties rond de 30, met een spreiding van zes weken (8).

Om een stereotactische bestraling uit te kunnen voeren wordt eerst een 4D-Computed Tomography (CT-) scan gemaakt. Tijdens deze CT-scan wordt de ademhaling van de patiënt geregistreerd met een ademhalingsband (8,9,11). Na afloop van de scan worden de scandata gesynchroniseerd met de ademhaling van de patiënt. Een ademhalingscyclus wordt verdeeld in tien in de tijd gelijk verdeelde fases, waarbij 0% begint bij maximale inademing (11). Met behulp van deze fases wordt de midventilatie fase bepaald, dit is de fase waarbij de tumor het dichtst bij de tijdsgemiddelde positie is (9). De tien fases worden eveneens gebruikt om de peak-to-peak amplitudes te bepalen (9). Aan de hand van deze

amplitudes wordt de marge voor de uitbreiding van het Clinical Target Volume (CTV) naar het Planning Target Volume (PTV) bepaald (9).

Voorafgaand aan iedere stereotactische longbestraling wordt een positieverificatie uitgevoerd met behulp van minimaal twee Cone Beam-CT-scans (CBCT-scans). De positieverificatie wordt uitgevoerd, zodat tijdens de bestraling de hoge dosis op de juiste plaats afgegeven wordt (11–14). In het verleden werd altijd een 3D-CBCT-scan vervaardigd. Tegenwoordig is het mogelijk een 4D-CBCT-scan te maken (12–14). Het verschil tussen deze twee technieken is dat bij een 3D-CBCT-scan de tumor in een keer uitgesmeerd in beeld gebracht wordt (12–14). Hierop wordt volgens gematcht. Bij een 4D-CBCT-scan worden de tien fases gereconstrueerd en de tumor wordt voor deze tien fases apart gematcht (12–14). De matchwaardes worden gemiddeld en hier komt één translatiecorrectie uit (11).

Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat de beeldkwaliteit bij een 4D-CBCT-scan beter is dan bij een 3D-CBCT-scan (12). Daarbij is de kans op een foutieve detectie bij een 3D-CBCT-scan groter (13). Het is daarom mogelijk beter en preciezer te matchen met behulp van een 4D-CBCT-scan (12). Een positieverificatie met behulp van een 4D-CBCT-scan wordt daarom aangeraden (12,13). In het onderzoek van Sweeney et al. wordt de beeldkwaliteit van 3D- en 4D-CBCT-scans vergeleken. Radiotherapeuten en fysici beoordeelden in dit onderzoek de beelden en kennen een score van 1 tot en met 3 toe. Hierbij staat 1 voor een hoge beeldkwaliteit en 3 voor een lage beeldkwaliteit. Een score van 3 is vaker gekozen bij een 3D-CBCT-scan (19%) dan bij een 4D-CBCT-scan (67%) (12). Zhuang et al. toonden aan dat de detectiefout bij een 3D-CBCT-scan (-1,5 millimeter (mm) \pm 1,1 mm) groter is dan bij een 4D-CBCT-scan (-0,2 mm \pm 0,2 mm) (13).

Het Radboudumc gebruikt naast een 4D-CBCT-scan nog steeds een 3D-CBCT-scan voor de positieverificatie. Dit heeft te maken met de tijd die een patiënt op tafel ligt (15). Een 3D-CBCT-scan duurt ongeveer een tot twee minuten terwijl een 4D-CBCT-scan vier minuten duurt (12,16). Per bestraling worden minimaal twee CBCT-scans gemaakt; dit betekent dat een patiënt vier minuten langer op tafel ligt wanneer gebruik gemaakt wordt van een 4D-CBCT-scan.

In het Radboudumc wordt de keuze voor een 3D- of 4D-CBCT-scan bepaald door de amplitudevectorlengte. Aan de hand van de peak-to-peak amplitude die bepaald is vanuit de 4D-CT-scan wordt de amplitudevectorlengte bepaald, waaruit de vectorlengte van de ademhaling wordt berekend (9). Indien de amplitudevectorlengte korter is dan 5 mm wordt de positieverificatie voor de bestraling gegenereerd met behulp van een standaard 3D-CBCT-scan (8). Indien de amplitudevectorlengte langer is dan 5 mm, kiest men voor een 4D-CBCT-scan. De tumor beweegt hier zodanig dat het noodzakelijk is per ademhalingsfase te matchen (8).

Tenminste 20% van de patiënten die in aanmerking komt voor een stereotactische longbestraling heeft een matige conditie (5–8,17). Dit betekent dat lang stil liggen voor deze patiëntengroep extra moeilijk is. Als een patiënt langer op tafel ligt stijgt de kans op intra-fractionele beweging (15). Door de hoge precisie die nodig is bij een stereotactische longbestraling, is het belangrijk dat de intra-fractionele beweging klein blijft (3,7,10). Om deze beweging zo veel mogelijk te beperken, wil het Radboudumc

onderzoeken of de 5 mm grens van de amplitudevectorlengte verruimd kan worden, zodat minder snel overgestapt wordt op een 4D-CBCT-scan. Hierdoor zouden meer patiënten een kortere positieverificatie kunnen krijgen met behulp van een 3D-CBCT-scan. De onderzoeksvraag die hieruit voort komt luidt: *"Bij welke amplitudevectorlengte komt de matchnauwkeurigheid van een positieverificatie met behulp van een 3D- en een 4D-CBCT-scan bij patiënten met een stereotactische longbestraling nog overeen binnen 2,0 mm en wanneer is het noodzakelijk over te stappen op een 4D-CBCT-scan?"*

Methode

Dit onderzoek betreft een kwantitatief retrospectief onderzoek. Aan de hand van retrospectieve data is gekeken naar de matchresultaten van de 3D-CBCT-scans en de 4D-CBCT-scans bij een groep patiënten die een stereotactische longbestraling ondergaan heeft. Gekeken is in hoeverre deze matchresultaten per patiënt overeenkomen bij een amplitudevectorlengte langer dan 5 mm.

Deelnemers

In de periode mei 2011 tot januari 2015 zijn in het Radboudumc 85 patiënten bestraald conform stereotactische longbestraling. De positieverificatie is bij deze patiënten gegenereerd met behulp van een 4D-CBCT-scan.

De 50 patiënten welke als laatste behandeld zijn in het Radboudumc zijn geïncludeerd in de onderzoeksgroep. Vervolgens zijn de volgende exclusiecriteria toegepast: De behandeling heeft niet plaats gevonden volgens standaard schema 3x18 Gy, 5x11 Gy, 8x7,5 Gy of 12x5 Gy, de amplitudes zijn niet door twee laboranten gemeten of het formulier 'midventilatiebepaling' is niet volledig ingevuld. Verder zijn patiënten met een amplitudevectorlengte kleiner dan 5 mm geëxcludeerd. Dit resulteert in een onderzoeksgroep van 49 patiënten waarvan drie patiënten twee doelgebieden hadden. In totaal zijn 52 laesies onderzocht. Deze zijn behandeld in de periode december 2012 tot januari 2015.

Meetinstrumenten

Vooraf aan de bestraling is een 4D-CT-scan gemaakt met een slice-dikte van 2,0 mm. Deze is verkregen met behulp van een 'Philips Brilliant Big Bore 16 slice CT scanner'. De CT-scan is vervaardigd in rugligging, waarbij de patiënten de armen gekruist hadden boven het hoofd. Bepaalde hulpmiddelen, zoals een kniesteun en een longplank zijn gebruikt, zodat de houding van de patiënten reproduceerbaar was tijdens de bestraling. De patiënten ademden door tijdens het maken van de scan. Ademcommando's zijn niet gebruikt. De ademhaling is geregistreerd met een ademhalingsband rond de buik. De CT-data zijn gekoppeld aan de ademhaling (9). De ademhalingscyclus is verdeeld in tien in de tijd gelijk verdeelde fases van 0% tot en met 90%, waarbij 0% begint bij maximale inademing (11). Vervolgens is in het planningssysteem Pinnacle versie 9 de midventilatie fase bepaald. Dit is gedaan door op de 0% fase de tumor in te tekenen. Vervolgens is deze intekening in alle richtingen en in alle fases vergeleken. Dit is door twee laboranten onafhankelijk van elkaar gedaan, zodat de inter-operator variatie en de kans op fouten zo klein mogelijk blijft. Bij een groot verschil tussen de twee laboranten bepaalt de klinisch fysicus welke intekening gebruikt wordt. Met behulp van deze informatie berekende Pinnacle de midventilatie fase en de laterale, anterior - posterior en superior - inferior amplitudes. Met behulp van deze amplitudes en het schema uit Bijlage I zijn de marges voor het PTV bepaald. Het Gross Tumor Volume (GTV) is ingetekend door de arts; zoals gebruikelijk bij longtereotaxie is volgens het Radboudumc-protocol het CTV gelijk aan het GTV. Het CTV en de marges uit Bijlage I vormden samen het PTV. Met behulp van de amplitudes in de drie richtingen is de amplitudevectorlengte berekend door middel van de volgende formule:

√(*Lat*^2+*Ant*^2+*Sup*^2)

'Lat' staat voor de laterale amplitude, 'Ant' voor de anterior – posterior amplitude en 'Sup' voor de superior – inferior amplitude. Een vectorlengte langer dan 5 mm resulteerde in een keuze voor een 4D-CBCT-scan, in andere gevallen werd een 3D-CBCT-scan gebruikt.

De planning is gemaakt met behulp van Pinnacle. Volgens het planningsprotocol van het Radboudumc dient bij een stereotactische planning de 100% lijn het PTV te omsluiten. De maximale dosis dient tussen de 110% en de 140% te liggen.

De bestraling is verricht middels een Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) techniek. Voorafgaand aan iedere bestraling is een CBCT-scan gemaakt voor de positieverificatie. Deze CBCT-scan is verkregen met een 'Elektra XVI R 4.5'. De midventilatie fase van de 4D-CT data is gematcht met de CBCT-scan met behulp van het software programma 'XVI analyse'.

Per patiënt zijn per fractie twee tot vier CBCT-scans gemaakt, hetgeen resulteerde in 730 geanalyseerde CBCT-scans. ledere CBCT-scan is twee keer gematcht: een keer met behulp van een 4D-techniek en een keer met behulp van een 3D-techniek. Beide matches zijn uitgevoerd met behulp van een dual match. Dit betekent dat eerst is gematcht op botstructuren in een vooraf bepaald gebied, afhankelijk van de plaats van de tumor (clipbox). Deze match is gerealiseerd met behulp van de bone match. Hierna is gematcht op een aangemaakte structuur rond het CTV met een marge van 5 mm rond de tumor (mask). Hierbij is gebruikgemaakt van de Grey value match. Het voordeel van de dual match methode is dat grote verschillen tussen de bone match en de mask match gesignaleerd kunnen worden. Verder wordt een goede startpositie gegenereerd voor de mask match door eerst de snellere bone match uit te voeren. De twee match resultaten bepaalden samen de uiteindelijke translatiecorrectie. De methode voor de mask match was bij een 3D- en een 4D-CBCT-scan is gematcht met behulp van Grey value (T) en bij de 4D-CBCT-scan is gematcht met behulp van Grey value (T) en bij de 4D-CBCT-scan is gematcht met behulp van Grey value (T) en bij de 4D-CBCT-scan is gematcht met behulp van Grey value 4D (T). Grey value (T) betekent dat gematcht wordt op de gemiddelde plaats van de tumor zonder dat hierbij gekeken wordt naar de verschillende fases van de ademhaling. Bij Grey value 4D (T) wordt de tumor gematcht per ademhalingsfase.

Dataverzameling

Per patiënt is de lengte van de amplitudevector op de CT-scan genoteerd. Deze is berekend aan de hand van de eerder genoemde formule en is te vinden in het formulier 'Bepaling midventilatie fase', te zien in Bijlage I. De 4D-CBCT-scan is gematcht en hieruit volgde een positieafwijking. De positieafwijking bestond uit drie rotatie- en drie translatierichtingen: de laterale (X), superior – inferior (Y) en anterior – posterior (Z) richting. Deze zijn omgerekend naar drie translatiecorrecties, omdat voor rotatie niet gecorrigeerd kon worden op het toestel. Vervolgens is de 4D-CBCT-scan opnieuw gematcht, nu als ware het een 3D-CBCT-scan. De methode voor de mask match is van Grey value 4D (T) veranderd naar Grey value (T). Uit deze match volgden eveneens drie translatiecorrecties. Deze zijn vergeleken met de translatiecorrecties verkregen met behulp van de 4D-CBCT-scan. Beide zijn genoteerd in een datamatrix. Het verschil in translatiecorrectie tussen een 3D- en een 4D-CBCT-scan kon positief of negatief zijn. Bij een negatieve uitkomst waren de translatiecorrecties volgend uit de 4D-CBCT-scan groter. Andersom bij een positieve uitkomst waren de translatiecorrecties volgend uit een

3D-CBCT-scan groter. Aansluitend is gekeken in hoeverre de lengte van de amplitudevector invloed had op het verschil tussen de translatiecorrecties verkregen met een 3D-CBCT-scan en de translatiecorrecties verkregen met een 4D-CBCT-scan.

Data analyse

De drie afhankelijke variabelen van dit onderzoek waren de translatiecorrecties in de laterale, anterior posterior en superior – inferior richting. Deze variabelen waren numeriek en hadden een interval meetniveau. De onafhankelijke variabele was de lengte van de amplitudevector, deze had een ratio meetniveau.

Door middel van het statistische programma 'Statistical Package for the Social Sciences' (SPSS versie 21) is de data geanalyseerd. Normaalverdelingsgrafieken zijn opgesteld door middel van het plotten van histogrammen. De data was niet normaal verdeeld. De mediaan, het minimum, het maximum en de interkwartielafstand van de amplitudevectorlengte zijn berekend. De data zijn weergegeven in een boxplot.

Aansluitend zijn de translatierichtingen beschreven. Deze data was normaal verdeeld. Het gemiddelde en de standaarddeviatie (SD) zijn bepaald en de resultaten zijn weergegeven in lijngrafieken. Vervolgens is per translatierichting een gepaarde T-toets uitgevoerd, om het verschil tussen de 3D-CBCT-scan en de 4D-CBCT-scan te toetsen. Indien de p-waardes 0,05 of kleiner waren, is het verschil statistisch significant bevonden. Vervolgens is met behulp van beschrijvende statistiek beschreven in hoeverre een langere amplitudevectorlengte invloed had op het getoetste verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scan. De amplitudevectorlengte is onderverdeeld in groepen van 1 mm. Per amplitudevectorlengte is beschreven hoe groot het verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans per richting was. Aan de hand hiervan is gekeken bij welke amplitudevectorlengte het verschil groter dan 2,0 mm was. De data is weergegeven in twee staafdiagrammen. Hierbij staan de verschillende groepen van de amplitudevectorlengte in mm op de x-as. Op de y-as van het eerste staafdiagram staat per translatierichting het gemiddelde verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans in mm. Op de y-as van het tweede staafdiagram staat per translatierichting de maximale en minimale grootte van het verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans in mm.

Ethische paragraaf

Dit onderzoek betrof een retrospectief onderzoek. De data is anoniem vrijgegeven en hier is verantwoordelijk mee om gegaan. In dit onderzoek is gewerkt met bestaande data van patiënten die eerder zijn behandeld. Patiënten die in het Radboudumc behandeld worden geven toestemming voor het gebruik van hun data voor onderzoek. De data is opnieuw en op een andere manier geanalyseerd. Dit had geen gevolgen voor de patiënten. Hierdoor is het onderzoek niet voorgelegd aan de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC).

Resultaten

De onderzoeksgroep bestaat uit 37 mannen (75,5%) en 12 vrouwen (24,5%). De gemiddelde leeftijd van de onderzoeksgroep is 72 jaar met een range van 26 – 93. Van de in totaal 49 patiënten hadden drie mannelijke patiënten twee laesies. Bij 15 laesies (28,9%) was sprake van een longmetastase en bij 37 laesies (71,2%) van een NSCLC stadium I – II. Per laesie zijn afhankelijk van het behandelschema en de positionering 6 tot 37 CBCT-scans gemaakt. Dit heeft geresulteerd in een totaal van 730 CBCT-scans. De patiëntkarakteristieken van de onderzoeksgroep zijn weergegeven in tabel 1.

amplitudevector	aantal	aantal	
lengte (mm)	laesies	CBCT-scans	
	(n=) (M/V)	(n=)	
5 - 6	7 (5/2)	68	
6 - 7	5 (4/1)	73	
7 - 8	4 (2/2)	63	
8 - 9	7 (4/3)	88	
9 - 10	5 (5/0)	42	
10 - 11	3 (2/1)	30	
12 - 13	2 (2/0)	28	
13 - 14	6 (5/1)	112	
14 - 15	5 (5/0)	106	
15 - 16	2 (2/0)	26	
16 - 17	1 (1/0)	11	
18 - 19	1 (1/0)	10	
20 - 21	1 (0/1)	25	
21 - 22	1 (1/0)	15	
22 - 23	1 (0/1)	23	
26 - 27	1 (1/0)	10	
totaal:	52 (40/12)	730	

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken van de onderzoeksgroep

Tijdens de planning CT-scan is de amplitudevectorlengte bepaald. De amplitudevectorlengte had een mediaan van 12,2 mm, met een range van 5,1 mm – 26,3 mm. Bij de meeste laesies ging het om een amplitudevectorlengte van 5, 8 of 13 mm, respectievelijk 13,5%, 13,5% en 11,5%. Het interkwartiel 25% was 7,5 mm en het interkwartiel 75% was 14,9 mm.

Ter visualisatie zijn de resultaten weergegeven in een boxplot (zie figuur 1). Hierin is te zien dat alle uitschieters naar boven zijn. Dit komt doordat patiënten met een amplitudevectorlengte vanaf 5 mm zijn geïncludeerd, waardoor de waarden niet naar beneden kunnen uitschieten.



Figuur 1. Spreiding amplitudevectorlengte in mm

Op het bestralingstoestel is een 4D-CBCT-scan gemaakt. Uit deze scan kwamen drie translatiecorrecties, in de richtingen lateraal, anterior – posterior en superior – inferior. Vervolgens zijn de 4D-CBCT-scans opnieuw gematcht, nu als ware het 3D-CBCT-scans. Hier kwamen in dezelfde drie richtingen translatiecorrecties uit. De data is normaal verdeeld. Tabel 2 geeft van de translatierichtingen het gemiddelde en de standaarddeviatie (SD) weer.

Tabel2.Translatiecorrecties:Gemiddelde±Standaarddeviatie(SD)vandetranslatierichtingen(lateraal, anterior – posterior en superior – inferior)bij 3D- en 4D-CBCT-scans

	translatierichting	gemiddelde ± SD (mm)
3D	lateraal	$-0,1 \pm 2,4$
	anterior - posterior	0,3 ± 2,9
	superior – inferior	-0.8 ± 3.0
4D	lateraal	$-0,2 \pm 2,4$
	anterior - posterior	0,4 ± 2,8
	superior – inferior	$-0,4 \pm 3,0$

Figuur 2 geeft een visuele weergave van de translatiecorrecties per richting. In de figuren 2.5 en 2.6 en tabel 2 is te zien dat de superior – inferior richting de grootste spreiding heeft. De laterale richting heeft de kleinste spreiding. In figuur 2 is weinig verschil te zien tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans. Figuren 2.1 en 2.2 tonen dat de 3D-CBCT-scans in de laterale richting een grotere hoeveelheid translatiecorrecties rond de 0,0 mm hebben dan de 4D-CBCT-scans. In de figuren 2.3 en 2.4 en tabel 2 is weinig verschil zichtbaar tussen de twee curves in de richting anterior – posterior. Als alle curves

vergeleken worden lijkt het verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans het grootst te zijn in de richting superior – inferior.

Hierna is het verschil tussen de laterale translatiecorrecties volgend uit de 3D-CBCT-scans en de laterale translatiecorrecties volgend uit de 4D-CBCT-scans berekend. Het verschil tussen de andere twee translatiecorrecties is op dezelfde manier berekend. De data zijn normaal verdeeld. In tabel 3 is te zien dat de verschillen in de translatierichting superior – inferior velal positief zijn. Dit houdt in dat de translatiecorrecties in de richting superior – inferior volgend uit de 3D-CBCT-scans groter zijn dan de translatiecorrecties volgend uit de 4D-CBCT-scans. In de laterale richting is dit andersom. De translatierichting anterior – posterior heeft een gelijke verdeling van positieve en negatieve verschillen. Met behulp van de gepaarde T-toets is geanalyseerd of het verschil tussen de laterale translatiecorrecties bij de 3D- en de 4D-CBCT-scans statistisch significant is. Dit bleek het geval te zijn (p = <0,05). Hetzelfde is gedaan voor de translatiecorrecties in de anterior – posterior richting (p = <0,05). Hieruit blijkt dat alleen het verschil in de anterior – posterior richting tatistisch niet significant is bevonden. In tabel 3 zijn per richting de gemiddelden, de standaarddeviaties en de p-waarden weergegeven van de verschillen in de translatiecorrecties tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans.

Tabel 3. Gemiddelde, SD en de *p*-waarden van het verschil tussen de translatierichtingen (lateraal, anterior – posterior en superior – inferior) bij 3D- en 4D-CBCT-scans

translatierichting	gemiddelde ± SD (mm)	<i>p</i> -waarde	
lateraal	$-0,1 \pm 0,9$	0,001	
anterior - posterior	$0,0 \pm 0,8$	0,548	
superior – inferior	0,4 ± 1,3	0,000	



Figuur 2. De translatiecorrecties per translatierichting voor zowel de 3D- als de 4D-CBCT-scan

De translatierichtingen superior – inferior en lateraal zijn gebruikt voor nadere analyse, omdat de verschillen in deze richtingen statistisch significant zijn bevonden. Door middel van het gebruik van staafdiagrammen is gekeken of een relatie bestaat tussen een langere amplitudevectorlengte en de grootte van het verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans. In figuur 3 is het gemiddelde verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans. In figuur 3 is het gemiddelde verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans, in de richtingen superior – inferior en lateraal, tegen de lengte van de amplitudevector uitgezet. Hierin is geen verband tussen de lengte van de amplitudevector en de grootte van gemiddelde verschil zichtbaar. Het gemiddelde verschil in de superior – inferior richting (-1,2 mm) en in de laterale richting (0,8 mm) is het grootst bij een amplitudevectorlengte van 16 mm. Het kleinste gemiddelde verschil is in beide richtingen 0,0 mm. De waardes behorende bij de figuren 3 en 4 zijn te vinden in Bijlage II, tabellen 1 a en b.



Figuur 3. Gemiddeld superior - inferior en lateraal verschil voor de verschillende groepen amplitudevectorlengte

In figuur 4 en 5 is het maximale en het minimale verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans, in de richtingen superior – inferior en lateraal, tegen de lengte van de amplitudevector uitgezet. Evenals bij figuur 3 is hier geen verband zichtbaar tussen de grootte van het verschil en de lengte van de amplitudevector. Het verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans in de translatierichtingen superior – inferior en lateraal verschillen per amplitudevectorlengte, zonder dat hier een duidelijk verband in te zien is. Het grootste positieve verschil (5,4 mm) in de laterale richting is zichtbaar bij een amplitudevectorlengte van 13 mm. Het grootste positieve verschil (6,7 mm) te zien bij een amplitudevectorlengte van 13 mm. Het grootste negatieve verschil in de laterale richting (-8,9 mm) is zichtbaar bij een amplitudevectorlengte van 5 mm. Bij een amplitudevectorlengte van 7 mm is het grootste negatieve verschil (-8,3 mm) in de superior – inferior richting waargenomen. De kleinste verschillen zijn in beide richtingen zichtbaar bij een amplitudevectorlengte van 18 mm.







Figuur 5. Minimaal superior - inferior en lateraal verschil voor de verschillende groepen amplitudevectorlengte

De CBCT-scan wordt gemaakt op het bestralingstoestel waarbij een maximale positieafwijking van 1,0 mm en 2,0 mm per richting wordt geaccepteerd bij respectievelijk de eerste CBCT-scan en de tweede CBCT-scan. Bij een positieafwijking groter dan 2,0 mm bij de tweede CBCT-scan wordt nogmaals gecorrigeerd en wordt een derde CBCT-scan gemaakt. Bij dit onderzoek is een maximaal verschil van 2,0 mm geaccepteerd tussen de translatiecorrecties bij een 3D- en een 4D-CBCT-scan. Bij een verschil groter dan 2,0 mm wordt de matchnauwkeurigheid tussen een 3D- en een 4D-CBCT-scan niet meer gelijk geacht.

Zoals te zien in figuur 3 zijn de gemiddelde verschillen tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans in beide richtingen niet groter dan 2,0 mm. In figuur 4 en 5 is te zien dat bij een amplitudevectorlengte van 5 mm het grootste verschil in beide richtingen groter dan 2,0 mm is. Bij een amplitudevectorlengte van 6 mm blijft het grootste verschil in beide richtingen beperkt tot 1,5 mm.

Discussie

In deze studie is onderzocht tot welke amplitudevectorlengte het verschil tussen een 3D- en een 4D-CBCT-scan kleiner dan 2,0 mm blijft in alle drie de translatierichtingen. Hierbij is onderzocht of de gestelde grenswaarde van 5 mm, wanneer overgestapt dient te worden naar een positieverificatie met behulp van een 4D-CBCT-scan, adequaat is. Dit is onderzocht voor patiënten die een stereotactische longbestraling hebben ondergaan.

Het verschil in translatiecorrecties tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans is statistisch significant bevonden in twee van de drie translatierichtingen, namelijk superior – inferior en lateraal. Daarnaast is in de resultatensectie een grote diversiteit aan amplitudevectorlengtes beschreven. Deze lopen uiteen van 5 mm tot en met 26 mm waarbij de pieken bij 5 mm en 8 mm liggen.

Aansluitend is gekeken naar de translatiecorrecties volgend uit de 3D-CBCT-scans in de drie translatierichtingen. De grootste spreiding is zichtbaar in de richting superior - inferior. De laterale richting laat de kleinste spreiding zien. Hierna is gekeken naar de translatiecorrecties volgend uit de 4D-CBCT-scans in dezelfde drie translatierichtingen. Hierbij is dezelfde volgorde van spreiding waargenomen; de grootste spreiding in de richting superior - inferior en de kleinste spreiding in de laterale richting. Mampuya et al. heeft de inter-fractionele variatie van de tumorpositie bij een 3D-CBCTscan onderzocht. Uit deze studie blijkt de spreiding in de anterior – posterior richting het grootst te zijn. Dit komt niet overeen met de huidige studie. Dit zou kunnen komen door het aantal geanalyseerde CBCT-scans. In de studie van Mampuya zijn 30 patiënten geanalyseerd met een totaal van 76 CBCTscans. De huidige studie analyseerde 49 patiënten met in totaal 730 CBCT-scans. Mogelijkerwijs heeft Mampuya andere inclusiecriteria. Mampuya heeft enkel patiënten met een tumorbeweging in de superior - inferior richting van 8,0 mm of meer geïncludeerd. In de huidige studie is hier niet op geselecteerd. In de studie van Shah et al. is onderzocht wat de inter-fractionele variatie van de tumor positie is bij een 4D-CBCT-scan. Deze resultaten komen overeen met de resultaten uit de huidige studie. De spreiding is het grootst in de richting superior – inferior (17). De kleinste spreiding is bij alle drie de studies in de laterale richting waargenomen.

De aanleiding van het onderzoek van Sweeney et al. komt overeen met de aanleiding voor het huidige onderzoek. Gekeken is of een 4D-CBCT-scan een meerwaarde heeft in vergelijking met de 3D-CBCT-scan. Hier is onderzoek naar gedaan omdat een 4D-CBCT-scan twee tot drie minuten langer duurt dan een 3D-CBCT-scan. Hiermee stijgt de kans op intra-fractionele beweging, terwijl deze klein gehouden dient worden. Anders dan bij het huidige onderzoek heeft Sweeney de beeldkwaliteit van een 3D- en een 4D-CBCT-scan vergeleken. Dit is gedaan door middel van het toekennen van scores aan de beeldkwaliteit. Hierbij was het grootste verschil zichtbaar in de richting superior – inferior. Het kleinste verschil zat in de laterale richting (12). Dit komt niet compleet overeen met de huidige studie. Evenals in de studie van Sweeney zit het grootste verschil in de richting superior – inferior. Het kleinste verschil zit ditmaal in de richting anterior – posterior. Mogelijkerwijs komt dit door de onderzoeksmethode. Bij de

huidige studie is anders dan bij de studie van Sweeney niet gekeken naar de beeldkwaliteit maar naar de matchnauwkeurigheid.

Na het uitvoeren van de gepaarde T-toets bleek het verschil in de anterior – posterior richting statistisch niet significant te zijn. Vanuit de beschrijvende statistiek wordt, in de anterior – posterior richting, wel een klein verschil waarneembaar tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans, namelijk $0,0 \pm 0,8$ mm.

De verschillen tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans in de richtingen lateraal en superior – inferior zijn statistisch significant. In de resultatensectie is te zien dat deze verschillen veelal positief zijn. Dit houd in dat de translatiecorrecties volgend uit de 3D-CBCT-scans groter waren dan de translatiecorrecties volgend uit de 4D-CBCT-scans. Deze verschillen zijn tegen de lengte van de amplitudevector uitgezet. Hierin is geen verband zichtbaar. De grootte van het verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans verschilt per amplitudevectorlengte zonder dat hier een duidelijk verband in te zien is. Dit zou kunnen komen doordat het aantal patiënten per amplitudevectorlengte niet gelijk verdeeld was.

Er zijn geen vergelijkbare onderzoeken gevonden waar het verschil tussen 3D- en 4D-CBCT-scans uitgezet wordt tegen de lengte van de amplitudevector. Wel zijn studies gevonden die de 3D- en de 4D-CBCT-scans vergelijken. De studie van Glick et al. uit 2014 lijkt qua uitvoering op de huidige studie. De translatiecorrecties bij de 3D- en de 4D-CBCT-scans zijn vergeleken. De translatiecorrecties zijn op dezelfde manier verkregen als bij het huidige onderzoek. Uit het onderzoek van Glick blijkt dat gebruik van de 4D-techniek resulteert in een accuratere tumorlokalisatie (19). Verder verschillen de translatiecorrecties in de richting superior – inferior het meest. Dit komt overeen met de resultaten van het huidige onderzoek.

In de studie van Zhuang et al. is onderzocht of de positie van de tumor beter bepaald werd met een 3Dof een 4D-CBCT-scan. Hieruit bleek dat de detectiefout groter was bij een 3D-CBCT-scan (13). Dit zou de verschillen in translatiecorrectie tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans uit de huidige studie kunnen verklaren. Vervolgens is een onderverdeling gemaakt in de translatierichtingen. Hieruit bleek dat het grootste verschil tussen de detectiefouten volgend uit de 3D- en de 4D-CBCT-scans is gevonden in de richting anterior – posterior. Dit komt niet overeen met de resultaten van de huidige studie. In de huidige studie zat in de richting anterior – posterior het kleinste verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans. Mogelijkerwijs komt dit omdat voor de studie van Zhuang een fantoom is gebruikt. Een fantoomstudie wordt minder beïnvloed door externe factoren dan een studie met patiënten. Voorbeelden hiervan zijn: tumorlocatie, leeftijd, geslacht en BMI. Met de zojuist benoemde mogelijke externe factoren is in de huidige studie geen rekening gehouden, terwijl deze wel van invloed zouden kunnen zijn.

In deze studie zijn een aantal sterke punten te benoemen. Ten eerste is de midventilatie fase door twee laboranten bepaald en hierna nog een keer gecontroleerd door de klinisch fysicus. Dit maakte de midventilatie fase bepaling betrouwbaarder, omdat de inter-observer variatie en de kans op fouten zo veel mogelijk zijn gereduceerd. Ten tweede is de positieafwijking niet beoordeeld met behulp van een 3D-vectorlengte, maar zijn de drie translatierichtingen apart beoordeeld. Hier is voor gekozen omdat de 3D-vectorlengte een vertekend beeld kan geven door samenvoeging van de drie translatierichtingen. Een ander strek punt van dit onderzoek is de vergelijking van de amplitudevectorlengte met de grootte

van het verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans. In andere studies wordt het verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans op verschillende manieren onderzocht. Hierbij wordt in de andere studies geen vergelijking gemaakt tussen dit verschil en de lengte van de amplitudevector.

Tevens zijn beperkingen van de studie naar voren gekomen. Ten eerste zijn het aantal laesies per amplitudevectorlengte niet gelijk verdeeld. Hierdoor is voor een aantal amplitudevectoren genoeg data beschikbaar om te vergelijken, terwijl voor sommige amplitudevectoren weinig data beschikbaar is. Voor zes van de zestien amplitudevectoren was maar één laesie beschikbaar waardoor alleen data van deze laesie vergeleken kon worden. Hierdoor wordt de uitkomst van de vergelijking van het verschil tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scan en de lengte van de amplitudevectoren onbetrouwbaar. Bij het opnieuw uitvoeren van deze studie wordt aangeraden een gelijke hoeveelheid patiënten per amplitudevectorlengte te includeren. In de tweede plaats zijn de 4D-CBCT-scans opnieuw gematcht als ware het 3D-CBCT-scans. Deze scans hebben de beeldkwaliteit van een 4D-CBCT-scan. De beeldkwaliteit van een "echte" 3D-CBCT-scan en een 4D-CBCT-scan verschilt echter; dit komt mede door de scantijd. Deze is bij een 3D-CBCT-scan én tot twee minuten en bij een 4D-CBCT-scan vier minuten (12,16). Bij het opnieuw matchen van de 4D-CBCT-scans is alleen de matchmethode veranderd, maar de beeldkwaliteit is gelijk gebleven. De resultaten van deze studie geven hierdoor alleen een indicatie over de grootte van het verschil in translatiecorrecties tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans.

Het Radboudumc heeft recent de software van de CBCT geüpdatet. Het is nu mogelijk om tijdens de bestraling een CBCT-scan te maken. Bij een vervolgstudie wordt het Radboudumc geadviseerd deze functie te gebruiken. Naast de twee 4D-CBCT-scans, die voorafgaand aan de stereotactische longbestraling worden gemaakt, kan tijdens de bestraling een 3D-CBCT-scan gemaakt worden. De 3D-CBCT-scan heeft dan daadwerkelijk de beeldkwaliteit van een 3D-CBCT-scan. Daarnaast kan deze 3D-CBCT-scan goed vergeleken worden met de tweede 4D-CBCT-scan, omdat na de tweede 4D-CBCT-scan de positie van de tafel en de positie van de patiënt niet veranderd worden. Na uitvoering van dit vervolgonderzoek kan met meer zekerheid gesteld worden of 5 mm een adequate grenswaarde is voor de overstap van een 3D-CBCT-scan naar een 4D-CBCT-scan.

Conclusie

Het verschil in de translatiecorrecties tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans wordt in de richtingen superior – inferior en lateraal statistisch significant geacht. Verder bestaat tussen de lengte van de amplitudevector en de grootte van het verschil geen duidelijk verband. De matchnauwkeurigheid bij een 3D- en een 4D-CBCT-scan wordt tot een verschil van 2,0 mm gelijk geacht. Bij alle onderzochte amplitudevectorlengtes is het gemiddelde verschil in translatiecorrecties tussen de 3D- en de 4D-CBCT-scans kleiner dan 2,0 mm. De uitschietende waarden zijn bij een amplitudevectorlengte van 5 mm en bij een groot deel van de daaropvolgende amplitudevectorlengtes groter dan 2,0 mm. Op basis van deze gegevens kan geconcludeerd worden dat de grenswaarde, die door het Radboudumc gesteld is op 5 mm, niet verruimd kan worden. De grenswaarde is adequaat.

Voorafgaand aan de behandeling kan niet bepaald worden welke patiënten afwijken van het gemiddelde. Het Radboudumc wordt daarom aanbevolen na de eerste fractie van een stereotactische longbestraling de 4D-CBCT-scans opnieuw te matchen als ware het 3D-CBCT-scans. Hierbij kan de techniek uit de huidige studie gebruikt worden. Wanneer de translatiecorrecties van de 3D- en de 4D-CBCT-scans overeenkomen binnen een marge van 2,0 mm, kan vanaf de tweede fractie overgestapt worden op een positieverificatie met behulp van een 3D-CBCT-scan in plaats van een 4D-CBCT-scan. Hierdoor krijgt een grotere groep patiënten een positieverificatie met behulp van een 3D-CBCT-scan. De scantijd en daarmee de kans op intra-fractionele beweging wordt hierdoor gereduceerd.

Literatuur

- 1. IKNL. Cijfers over kanker. Nederlandse kankerregistratie. 2015. Beschikbaar via: http://www.cijfersoverkanker.nl. Geraadpleegd op 16 februari 2015.
- 2. Burgers JA. Wat is longkanker en wat is het beloop. Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. 2014. Beschikbaar via: http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-enaandoeningen/kanker/longkanker/beschrijving/. Geraadpleegd op 16 februari 2015.
- 3. Soldà F, Lodge M, Ashley S, Whitington A, Goldstraw P, Brada M. Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; Systematic review and comparison with a surgical cohort. Radiother Oncol. 2013;109(1):1–7.
- 4. Jeremic B, Munchi A, Casas F, Stojkovski I, Dobric Z, Banerjee S, et al. Surgery versus radiotherapy in early-stage NSCLC. C Lung Cancer. 2010;4(2):37–43.
- Landelijke werkgroep longtumoren. Landelijke richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom. 2.1.
 2011. Beschikbaar via: http://www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom. Geraadpleegd op 16 februari 2015.
- 6. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: Results of a prospective trial. Lung Cancer. Elsevier Ireland Ltd; 2010;68(1):72–7.
- Haasbeek CJ a., Senan S, Smit EF, Paul M a., Slotman BJ, Lagerwaard FJ. Critical review of nonsurgical treatment options for stage I non-small cell lung cancer. Oncologist. 2008;13(3):309–19.
- 8. Braam P, Bussink J, Kunze-Busch M, Wendling M. Richtlijn behandeling stereotactische hypogefractioneerde radiotherapie voor het stadium I-II NSCLC en longmetastasen. Radboudumc. 2014;1–6.
- Peulen H, Belderbos J, Rossi M, Sonke JJ. Mid-ventilation based PTV margins in Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT): A clinical evaluation. Radiother Oncol. Elsevier Ireland Ltd; 2014;110(3):511–6.
- Schanne DH, Nestle U, Allgäuer M, Andratschke N, Appold S, Dieckmann U, et al. Stereotactic body radiotherapy for centrally located stage I NSCLC. Strahlentherapie und Onkol. 2014;191:125–32.
- 11. Wolthaus JWH, Schneider C, Sonke, J J, Herk van M, Belderbos JSA, Rossi MMG, et al. midventilation CT scan construction from 4D respiration-correlated CT scans for radiotherapy treatment-planning of lung cancer patients. Radiat Oncol. 2006;65(5):1560–71.
- 12. Sweeney R a, Seubert B, Stark S, Homann V, Müller G, Flentje M, et al. Accuracy and interobserver variability of 3D versus 4D cone-beam CT based image-guidance in SBRT for lung tumors. Radiat Oncol. 2012;7(1):81.
- 13. Zhuang L, Yan D, Ionascu D. Evaluation of Image Guided Motion Management in Lung Cancer Radiotherapy. Med Phys. 2014;41(3):P1–10.
- 14. Ahmad M, Balter P, Pan T. Four-dimensional volume-of-interest reconstruction for cone-beam computed tomography-guided radiation therapy. Med Phys. 2011;38(10):5646.

- 15. Cramer AK, Haile AG, Ognjenovic S, Doshi TS, Reilly WM, Rubinstein KE, et al. Real-time prostate motion assessment: image-guidance and the temporal dependence of intra-fraction motion. BMC Med Phys. BMC Medical Physics; 2013;13(1):4.
- 16. Gottlieb KL, Hansen CR, Hansen O, Westberg J, Brink C. Investigation of respiration induced intra- and inter-fractional tumour motion using a standard Cone Beam CT. Acta Oncol. 2010;49(May):1192–8.
- 17. Shah C, Kestin LL, Hope AJ, Bissonnette JP, Guckenberger M, Xiao Y, et al. Required target margins for image-guided lung SBRT: Assessment of target position intrafraction and correction residuals. Pract Radiat Oncol. American Society for Radiation Oncology; 2013;3(1):67–73.
- 18. Mampuya WA, Nakamura M, Matsuo Y, Ueki N, Iizuka Y, Fujimoto T, et al. Interfraction variation in lung tumor position with abdominal compression during stereotactic body radiotherapy. Med Phys. 2013;40(9):1–7.
- 19. Glick D, Karan T, Le K, Allibhai Z, Taremi MM, Moseley DJ. Evaluation of 4D Cone Beam Computed Tomography for Target Localization in Stereotactic Body Radiation Therapy for Early Lung Cancer. Int J Radiat Oncol. 2014;90(15):143.

Bijlagen

Bijlage I: Formulier Bepaling midventilatie fase

Formulier 'Bepaling midventilatie fase', volgens het Radboudumc

Patiënt Name					
Radboud ID					
Datum					
Naam laborant					
		1 ^e meting (mm)	2 ^e meting (mm)	Gekozen (mm)	Marges (mm)
Amplitude [in mm	Lateral				
interioring	Ant-Post				
	Sup-Inf				
Eerste gekozen fase					
Eerste kortste afstand					
Als √(Lat^2 +Ant^2+Sup^2) > 5 mm dan 4D CBCT anders 3D CBCT					

Tabel om PTV marges te bepalen

Amplitude (mm)	PTV marge (mm)
0	7.2
1	7.2
2	7.2
3	7.3
4	7.3
5	7.4
6	7.5
7	7.6
8	7.7
9	7.8
10	8.0
11	8.1
12	8.3
13	8.4
14	8.6
15	8.8
16	9.0
17	9.2
18	9.4
19	9.6
20	9.8
21	10.1

22	10.3
23	10.5
24	10.8
25	11.0
26	11.3
27	11.5
28	11.8
29	12.0
30	12.3

Bijlage II: Verschillen in laterale en superior – inferior richting per amplitudevectorlengte

Een overzicht van de verschillen in laterale en superior – inferior richting per amplitudevectorlengte

Tabel 1 a: Gemiddelde, minimum en maximum van de verschillen in de superior – inferior richting per amplitudevectorlengte

amplitudevectorlengte (mm)	aantal laesies (n=)	superior – inferior verschil (mm)		
		gemiddelde	maximum	minimum
5	7	0,3	6,0	-0,2
6	5	0,0	1,1	-0,4
7	4	-0,2	4,2	-8,3
8	7	0,2	1,8	-7,9
9	5	0,5	2,2	-0,1
10	3	-0,1	1,1	-1,9
12	2	0,1	0,5	-0,5
13	6	1,0	6,7	-1,9
14	5	0,8	5,9	-1,5
15	2	0,7	2,6	-3,5
16	1	-1,2	1,8	-2,6
18	1	0,0	0,3	-0,2
20	1	0,9	5,1	-4,8
21	1	0,9	3,0	-0,9
22	1	0,7	2,6	-0,2
26	1	0,9	4,5	-1,3
totaal:	52	0,4	6,7	-8,3

Tabel 1 b: Gemiddelde, minimum en maximum van de verschillen in de laterale richting per amplitudevectorlengte

amplitudevectorlengte (mm)	aantal laesies (n=)	lateraal verschil (mm)		
		gemiddelde	maximum	minimum
5	7	-0,2	0,3	-8,9
6	5	0,0	0,3	-0,7
7	4	-0,1	1,6	-6,2
8	7	0,3	5,4	-0,3
9	5	0,0	0,5	-0,6
10	3	0,0	0,8	-0,4
12	2	0,0	0,6	-0,6
13	6	-0,2	1,5	-6,7
14	5	-0,6	0,6	-6,6
15	2	0,0	0,3	-0,7
16	1	0,8	1,1	0,0
18	1	-0,1	0,1	-0,3
20	1	0,4	1,3	-0,5
21	1	-0,3	0,0	-0,9
22	1	0,0	0,4	-3,0
26	1	0,2	1,0	-0,5
totaal:	52	-0,1	5,4	-8,9