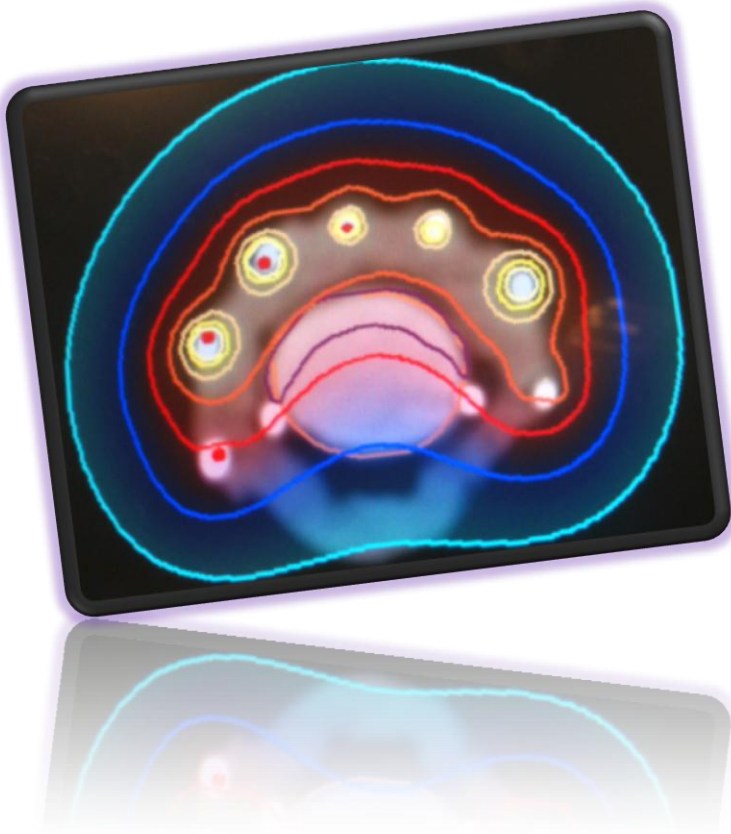
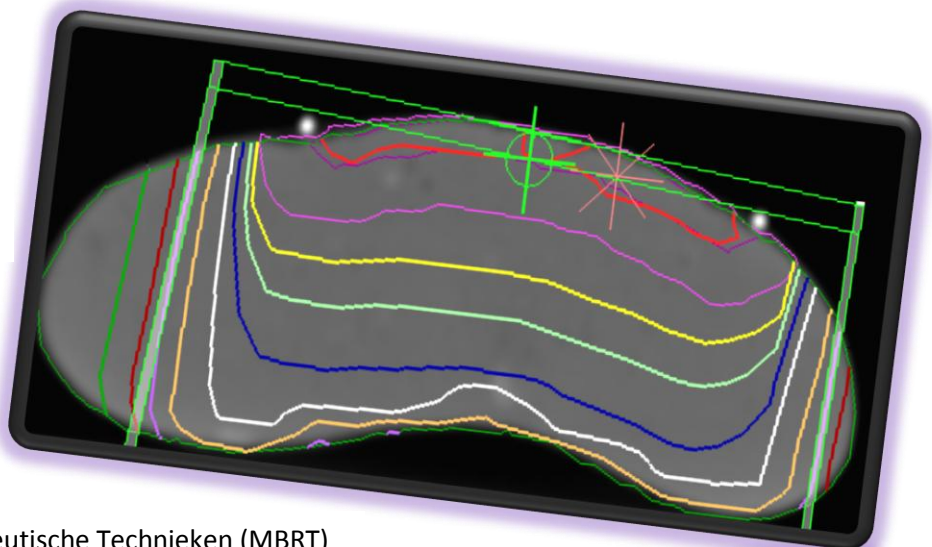


Uitwendige Fotonen + HDR Brachytherapie vs. Uitwendige Elektronen



Brenda van Stijn
PCN: 212498
Studentnummer: 2133232

Instituut Verbeeten, Tilburg
juni 2012



Voorwoord

Dit project is uitgevoerd in het kader van het afstuderen van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken aan de Fontys Hogescholen in Eindhoven. Instituut Verbeeten te Tilburg heeft de projectgroep benaderd met de betreffende opdracht. De projectgroep heeft de opdracht met enthousiasme aangenomen omdat het ons alle vier een interessant onderzoek leek.

De aanleiding voor dit project is om duidelijkheid te krijgen welk bestralingstechniek binnen Instituut Verbeeten het meest optimaal is bij het bestralen van non-melanoma huidkanker (NMSC) op de handen. Binnen Instituut Verbeeten worden vijf bestralingstechnieken toegepast voor de behandeling van NMSC op de handen. Deze vijf technieken zijn; uitwendige elektronen bestraling (gouden standaard), uitwendige fotonen bestraling, high-dose-rate (HDR) brachytherapie en de uitwendige bestralingstechnieken gecombineerd met HDR brachytherapie.

Na overleg met de begeleidende arts en begeleidende laborant is een vergelijkingsonderzoek opgezet.

De vijf bestralingstechnieken zijn verdeeld onder de projectleden, zodat elk projectlid zijn of haar eigen techniek met deelvraag heeft. De verdeling van de technieken is als volgt:

- Brenda van Stijn onderzoekt de uitwendige fotonen bestralingsplannen gecombineerd met HDR brachytherapie ten opzichte van de gouden standaard;
- Michael Aanraad onderzoekt de uitwendige fotonen bestralingsplannen ten opzichte van de gouden standaard;
- Parmeet Gulati onderzoekt de HDR brachytherapie bestralingsplannen ten opzichte van de gouden standaard;
- Yvonne Liebrechts onderzoekt de uitwendige elektronen bestralingsplannen gecombineerd met HDR brachytherapie ten opzichte van de gouden standaard.

De bestralingsplannen van deze vier technieken zijn vergeleken en beoordeeld met de bestralingsplannen van de gouden standaard. De bestralingsplannen hiervan zijn vervaardigd door Yvonne Liebrechts en Brenda van Stijn. Parmeet Gulati heeft de HDR brachytherapie bestralingsplannen vervaardigd, en Michael Aanraad de uitwendige fotonen bestralingsplannen.

Gedurende het project hebben meerdere mensen binnen het Instituut Verbeeten ons begeleid en geholpen. Ik wil hen graag bedanken voor de tijd en energie die zij aan dit project besteed hebben.

- Drs. P. de Brouwer, algemeen arts radiotherapie
- BHS Joost Bensing, specialist brachytherapie
- BHS Chris Jansen, specialist brachytherapie
- BHS Richard Hamelink, specialist brachytherapie
- BHS Wilian Smits, specialist opleiding
- Mevr. Greet D'olieslager, klinisch fysicus
- Team Treatment Planning
- De CT-laboranten

Brenda van Stijn

Samenvatting

Achtergrond

Er is wereldwijd is een jaarlijkse toename te zien van incidentie van non-melanoma skin cancer (NMSC), ook in Nederland loopt deze toename sneller op dan verwacht. NMSC komt binnenkort even vaak voor als alle andere vormen van kanker samen.

Er zijn verschillende methoden om NMSC te behandelen, waarvan chirurgie altijd een optie is. Chirurgische behandelingen kunnen lijden tot functiebeperking van het weefsel en blijvende cosmetische schade, hierdoor hebben niet-chirurgische behandelingen de voorkeur. Radiotherapie is een niet-chirurgische behandeling voor NMSC.

Doel

Binnen radiotherapie zijn verschillende technieken om NMSC te behandelen, te weten uitwendige elektronenbestraling (de gouden standaard), uitwendige fotonenbestraling, HDR brachytherapie, uitwendige elektronenbestraling in combinatie met HDR brachytherapie en uitwendige fotonenbestraling in combinatie met HDR brachytherapie. Hierbij is het onduidelijk welke bestralingstechniek bij het behandelen van NMSC op de handen het beste toegepast kan worden. Dit verslag presenteert een onderzoek waarbij is gekeken of uitwendige fotonen in combinatie met HDR brachytherapie een betere doelgebied coverage, verlaagde dosis in OAR's en een kleinere CI levert bij de bestraling van de handen, vergeleken met de gouden standaard.

Onderzoeksmethoden

Voor dit onderzoek zijn vijf gipsen dummy's vervaardigd van vijf in grootte variërende handen. Op iedere hand zijn identieke doelgebieden aangetekend die overeenkomen met T1 en T2 NMSC tumoren. Van deze doelgebieden zijn in totaal 25 individuele brachytherapiemoulds vervaardigd. Van de dummy's zijn CT-scans gemaakt, met en zonder mould, en hierop zijn voor elke techniek 25 bestralingsplannen vervaardigd. Elke techniek is voorzien van een eigen richtlijn en fractioneringschema.

Resultaten

Er zijn duidelijke verschillen te zien tussen de verschillende technieken in coverage, CI, HI, dosis in het doelgebied en dosis in OAR. De dosis in de doelgebieden is bij HDR brachytherapie hoger dan de voorgeschreven dosis, en het gemiddelde minimum dosis in OAR's is bij elektronen 0 Gy.

Conclusie

Uit de resultaten blijkt dat de combinatietechniek een betere coverage en CI heeft in vergelijking met de gouden standaard. Echter heeft de gouden standaard een lagere dosis in de OAR's in vergelijking met de combinatietechniek.

De meest geschikte techniek is afhankelijk van het doel van de behandeling.

Summary

Background

There is an annual, worldwide increase in incidence of non-melanoma skin cancer. In The Netherlands, this increase is faster than expected. This means that prevalence of NMSC will soon equal that of all other cancers combined.

There are various methods to treat NMSC. While surgical treatment is always an option, it has certain limitations. For instance, surgical treatments can lead to functional limitation of the organ and permanent cosmetic damage, therefore non-surgical treatments will be preferred. An non-surgical treatment for NMSC is radiotherapy.

Aim

Within radiotherapy there are different techniques to treat NMSC. These methods are external irradiation by electrons (the gold standard), external beam radiation therapy using photons, high-dose-rate (HDR) brachytherapy, external beam radiation therapy using electrons in combination with HDR brachytherapy and external beam radiation therapy using photons in combination with HDR brachytherapie. It is unclear which irradiation technique is best in the treatment of NMSC on the hands. This report presents the research that has been in done in order to investigate whether external photons in combination with HDR brachytherapy have a better PTV coverage, dose reduction in OAR and a smaller CI during irradiation of the hands, compared with the gold standard.

Methods

For this study, five plaster dummies of hands were constructed, varying in size. On every hand there are identical target areas applied that correspond to T1 and T2 tumors NMSC. Of these target areas are a total of 25 individual brachytherapy moulds manufactured. CT scans are made of the dummies, with and without mould, and of each technique there are 25 irradiation plans manufactured. Each technique was applied with its own directive and fractionation.

Results

There are clear differences between the different techniques in coverage, CI, HI, dose in the target and OAR dose. The dose in the target areas with HDR brachytherapy is larger than the prescribed dose, and the average minimum dose is OAR's with electrons is 0 Gy.

Conclusion

The results demonstrate that the combination technique has a better coverage and CI compared to the gold standard. But the gold standard shows a lower dose in the OAR's. The most suitable technique depends on the purpose of the treatment.

Inhoudsopgave

	pagina
Inleiding	5
Methode van onderzoek	8
Patiëntengroep	8
Moulds en katheters.....	9
Computertomografie.....	10
Gouden standaard	10
Uitwendige fotonenbestraling met HDR brachytherapie.....	11
Meetinstrumenten	12
Resultaten	14
Discussie	17
Algemeen.....	17
Doelgebieden.....	19
Conclusie	20
Doelgebied 1.....	20
Doelgebied 2.....	20
Doelgebied 3.....	20
Doelgebied 4.....	20
Doelgebied 5.....	20
Algemeen.....	21
Aanbevelingen	22
Literatuurlijst	23

Inleiding

Sinds 1960 is wereldwijd een jaarlijkse verhoging gemeld van 3-8% in incidentie van non-melanoma huidkanker (NMSC). De incidentie van basaalcelcarcinoom alleen al stijgt jaarlijks met 10% wereldwijd, wat inhoudt dat deze tumor binnenkort even vaak voorkomt als alle andere vormen van kanker samen.¹ In Nederland is ook een stijging te zien in het aantal gevallen van patiënten met NMSC. In 2000 was het aantal nieuwe huidkankerpatiënten 20.654 per jaar, er werd toen een schatting gemaakt van het aantal nieuwe huidkankerpatiënten per jaar in 2015. Onderzoekers schatten dat er een toename zou zijn van 80% in 2015; dit komt neer op ± 37.500 nieuwe huidkankerpatiënten per jaar.² De KWF kankerbestrijding maakte op 11 april 2012 bekend dat dit aantal is onderschat. Afgelopen jaar zijn naar schatting 40.000 nieuwe patiënten bij gekomen. Een stijging van 70.000 nieuwe huidkankerpatiënten wordt verwacht in 2020.

De stijging van de incidentie van huidkanker is voor een groot deel verantwoordelijk voor een hogere blootstelling aan ultraviolette straling (UV-straling), met name door zonnebaden, zonzakanties en zonnebanken.^{3,4} UV-straling dringt door de epidermis (opperhuid), het DNA absorbeert de UV-straling en er vindt verandering plaats in de genen van de cellen.⁵ NMSC wordt het meest gediagnosticeerd op lichaamsdelen blootgesteld aan de zon, de handen en het gelaat (neus, oogleden en wangen).^{1,6} Mensen met een lichte huid lopen meer risico op huidkanker dan mensen met een donkere huid.⁷ Een andere factor waardoor NMSC kan ontstaan door het gebruik van immunosuppressivum (medicijnen voor een orgaantransplantatie).^{1,6}

Huidkanker bestaat uit drie verschillende types: melanomen, non-melanomen en zeldzame types huidkanker. Dit onderzoek richt zich op non-melanoma huidkanker (NMSC). NMSC wordt onderverdeeld in basaalcelcarcinoom (ongeveer 80%) en plaveiselcelcarcinoom (ongeveer 10%).^{8,9} Het basaalcelcarcinoom groeit zeer langzaam en zaait vrijwel nooit uit. Het is de minst kwaadaardige vorm van huidkanker en goed te behandelen. Echter kan het basaalcelcarcinoom wel schade aan de huid veroorzaken waardoor cosmetische problemen kunnen ontstaan.¹⁰ Het plaveiselcelcarcinoom groeit sneller dan het basaalcelcarcinoom.

Als het niet behandeld wordt metastaseert een plaveiselcelcarcinoom, dat gebeurt meestal via de lymfeklieren in de buurt van de tumor. Soms metastaseert een plaveiselcarcinoom via het bloed naar andere organen.^{7,11}

De behandeling van NMSC is te verdelen in chirurgische en niet-chirurgische behandelmethoden. Het doel van de behandeling van NMSC is om de tumor te verwijderen, het bereiken van een hoog genezingspercentage, behoud van zoveel mogelijk lokaal weefsel en een optimaal cosmetisch resultaat te realiseren. De keuze voor de behandeling hangt af van het type en de locatie van de tumor, de leeftijd en de gezondheid van de patiënt, beschikbare behandelmethoden en ervaring van de (behandelend) arts, en de keuze van de patiënt.¹² Chirurgie is altijd een optie, het wegsnijden met vooraf bepaalde marges is een van de meest voorkomende en effectieve behandelstrategieën. Alleen heeft deze techniek vaak slechte cosmetische resultaten.¹ Niet-chirurgische opties zijn meer geschikt in gevallen wanneer er een kans is op misvorming en functiebeperking, of vanwege de risico's van chirurgie.¹² Niet-chirurgische behandelingen zijn: behandelingen met ioniserende straling, cryotherapie, fotodynamische therapie, lokale immuuntherapie of het injecteren van interferonen (eiwitten) of cytostatica in de tumor. Wanneer de tumor gemetastaseerd is, kan chemotherapie noodzakelijk zijn.⁵

Onder de behandelmethode met ioniserende straling wordt radiotherapie verstaan. Binnen radiotherapie zijn er verschillende technieken om NMSC te behandelen, zoals: uitwendige elektronen bestraling, uitwendige fotonen bestraling, low dose rate (LDR) brachytherapie en high dose rate (HDR) brachytherapie.

Elektronen heeft het voordeel van een steile dosisgradiënt in de diepte waardoor gezond weefsel, dat niet behandeld hoeft te worden, gespaard wordt.⁸ Behandeling met uitwendige fotonenbestraling geeft een homogenere dosisverdeling ten opzichte van uitwendige elektronen, het

nadeel van deze techniek is echter dat het gehele doelgebied wordt doorstraald.¹³ Brachytherapie wordt gebruikt om NMSC, dat zich bevindt op onregelmatige locaties van het lichaam of op een gebogen gebied, te behandelen. De voordelen van HDR brachytherapie zijn zowel klinisch als dosisafhankelijk, dankzij de nauwkeurige positionering van flexibele applicatoren. Het nadeel van LDR brachytherapie is dat deze wordt toegediend in continue sessie van uren of zelfs dagen, tevens worden de patiënten opgenomen in afgeschermdes ruimtes met adequate veiligheid- en controlemaatregelen.⁸

De gouden standaard om NMSC te behandelen binnen Instituut Verbeeten is uitwendige elektronen bestraling. Hierbij hoort een fractioneringschema van 30 x 2 Gray (Gy) of een fractioneringschema van 18 x 3 Gy.¹⁴ Binnen Instituut Verbeeten worden meerdere technieken gebruikt om NMSC te behandelen, te weten uitwendige fotonen bestraling, HDR brachytherapie, uitwendige elektronen bestraling in combinatie met HDR brachytherapie, en uitwendige fotonen bestraling in combinatie met HDR brachytherapie. Uitwendige elektronen wordt hierna genoemd als elektronen, en uitwendige fotonen wordt hierna genoemd als fotonen.

Handen en vingers bestaan uit een anatomisch onregelmatige of gebogen structuren, waardoor het lastig is om een optimale, reproduceerbare behandeling op te zetten.⁸ De onregelmatige structuur zorgt voor een inhomogene dosisverdeling, met name bij uitwendige elektronen, waardoor mogelijk een andere techniek meer geschikt is. HDR brachytherapie zou een oplossing kunnen bieden voor dit doelgebied.

De aanleiding voor dit onderzoek is dat er weinig onderzoek is verricht naar de behandeling met HDR brachytherapie bij NMSC op de handen. Ook is er weinig tot nauwelijks onderzoek gedaan naar de combinatie uitwendige elektronen met brachytherapie, en uitwendige fotonen in combinatie met brachytherapie bij NMSC op de handen. Hierdoor is weinig informatie beschikbaar en zijn weinig resultaten bekend.

Het onderzoek is om binnen Instituut Verbeeten, met eigen resultaten, te bepalen welke behandeltechniek binnen de radiotherapie het beste toegepast kan worden bij NMSC op de handen. In totaal worden vijf technieken met elkaar vergeleken.

De probleemstelling van dit onderzoek is dan ook:

Er bestaat onduidelijkheid welke bestralingstechniek (uitwendige elektronen (gouden standaard), uitwendige fotonen, HDR brachytherapie of de combinatie uitwendige bestraling met brachytherapie) het beste toegepast kan worden bij NMSC op de handen.

Uit deze probleemstelling is een centrale vraag uit gekomen, de centrale vraag luidt:

Welke bestralingstechniek (uitwendig fotonen, HDR brachytherapie of de combinatie uitwendige bestraling met brachytherapie), vergeleken met de uitwendige elektronen techniek (gouden standaard), leidt tot de meest optimale dosisverdeling bij NMSC op de handen? Hierbij wordt gekeken naar dosisvariatie in het doelgebied; dosisvariatie in de organ at risk (OAR) en de conformiteitsindex (CI).

Om de centrale vraag te kunnen beantwoorden, is deze in deelvragen opgedeeld. De deelvragen zijn individueel onderzocht binnen de projectgroep.

1. Levert uitwendige fotonenbestraling + HDR brachytherapie een betere doelgebied coverage, verlaagde dosis in OAR's en een kleinere CI vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen)?
2. Levert uitwendige fotonenbestraling een betere doelgebied coverage, verlaagde dosis in OAR's en een kleinere CI vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen)?
3. Levert HDR brachytherapie een betere doelgebied coverage, verlaagde dosis in OAR's en een kleinere CI vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen)?

4. Levert uitwendige elektronenbestraling + HDR brachytherapie een betere doelgebied coverage, verlaagde dosis in OAR's en een kleinere CI vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen)?

Dit verslag presenteert een onderzoek waarbij is gekeken naar de volgende deelvraag:

Levert uitwendige fotonenbestraling + HDR brachytherapie een betere doelgebied coverage, verlaagde dosis in OAR's en een kleinere CI vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen)?

Voor het beantwoorden van deze deelvraag zijn de methode van onderzoek, de resultaten, de discussie, de conclusie en de aanbevelingen opgenomen in het verslag.

De hypothese bij de centrale vraag is:

Gebaseerd op de huidige literatuur is HDR brachytherapie bij T1 en T2 tumoren, bij anatomisch onregelmatige doelgebieden, een optimalere techniek dan de gouden standaard gekeken naar de coverage en CI. HDR brachytherapie biedt voordelen ten opzichte van de gouden standaard, door zowel diepe als oppervlakkige dosiswerking.^{8,13,15}

Daarnaast heeft HDR brachytherapie als meerwaarde dat bronnen gericht zijn in plaats en tijd. Bij de uitwendige bestralingstechnieken, elektronen en fotonen, is dit niet mogelijk.¹⁶

Methode van Onderzoek

Het onderzoek is opgezet als een diagnostische test, hierbij wordt de gouden standaard vergeleken met de indextest.

De gouden standaard binnen Instituut Verbeeten is uitwendige elektronen bestraling met een fractionering van 30×2 Gy, de indextest is uitwendige fotonen bestraling (20×2 Gy) met een high-dose rate (HDR) brachytherapie boost van 4×4 Gy.¹⁴

Brachytherapie is lokale bestraling ter plaatse van de tumor. Brachytherapie vindt plaats door het plaatsen van een radioactieve bron tegen het te bestralen gebied.¹³

Voor dit onderzoek is de methode surface mould brachytherapie gebruikt. Hierbij wordt een mould gemaakt voor het te bestralen gebied, hierop worden de katheters geplaatst waardoor de bron zich kan verplaatsen. Door het gebruik van een mould wordt een afstand gecreëerd tussen de bron (hoogste dosis) en de huid. De bron die wordt gebruikt voor de bestraling is Iridium-192 (Ir^{192}).¹³

Patiëntengroep

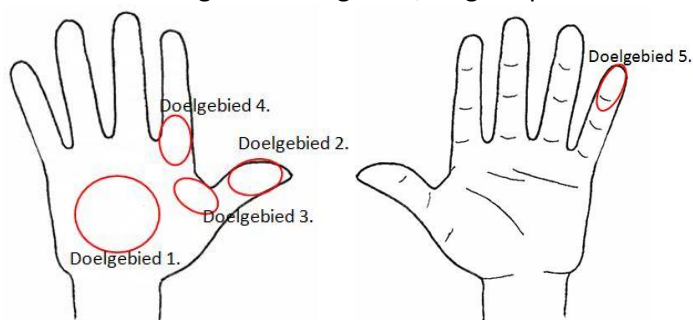
De inclusiecriteria van dit onderzoek zijn non-melanoma huidtumoren op de handen met een T1 en T2 classificatie (TNM-classificatie is opgenomen in bijlage 1). Tumoren met een classificatie hoger dan T2 zijn geëxcludeerd in dit onderzoek, evenals tumoren die geen non-melanoma huidtumoren zijn en tumoren die op andere locaties voorkomen op het lichaam.

Voor het onderzoek zijn gipsen dummy's gemaakt van vijf verschillende handen. De handen variëren van grootte zodat deze overeenkomen met de anatomische variatie in de praktijk.

Om de dummy's te vervaardigen zijn eerst mallen gemaakt van de handen (Cavex, CA37), aan de hand hiervan zijn de gipsen dummy's gemaakt (Schouten dental, Moldano blauw).

Op de gipsen dummy's zijn vijf doelgebieden aangetekend (zie figuur 1):

- Doelgebied 1: de handrug;
- Doelgebied 2: digitus 1, vingertop aan de handrug zijde;
- Doelgebied 3: overgang tussen digitus 1 en 2, aan de handrug zijde;
- Doelgebied 4: overgang van digitus 2 naar de handrug, ter hoogte van articulatio metacarpophalangea (MCP-gewricht);
- Doelgebied 5: digitus 5, vingertop aan de handpalm zijde.



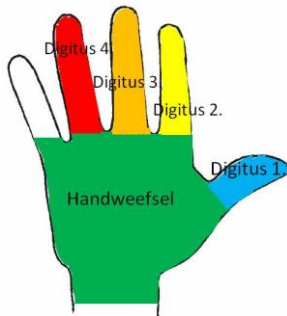
Figuur 1. Weergave van de doelgebieden.

Links is de hand in dorsale positie afgebeeld, rechts is de hand in palmaire positie afgebeeld.

De aangetekende doelgebieden bestaan uit het gross target volume (GTV), met een marge van 1 cm voor het clinical target volume (CTV). Het GTV varieert in grootte van 1 cm (doelgebied 5) tot 3 cm (doelgebied 1), om de doelgebieden redelijk overeen te laten komen met T1- en T2 non-melanoma huidtumoren. Elk doelgebied is 3 mm diep.^{13,15} De vijf verschillende doelgebieden zijn op elke hand identiek qua locatie en grootte.

Nadat de doelgebieden zijn vastgesteld, is ook per doelgebied bepaald wat de organs at risk (OAR's) zijn (zie figuur 2)¹⁷:

- Doelgebied 1: handweefsel;
- Doelgebied 2: handweefsel en digitus 2;
- Doelgebied 3: handweefsel, digitus 1 en digitus 2;
- Doelgebied 4: handweefsel en digitus 3;
- Doelgebied 5: digitus 4.



Figuur 2: Overzicht van de OAR's

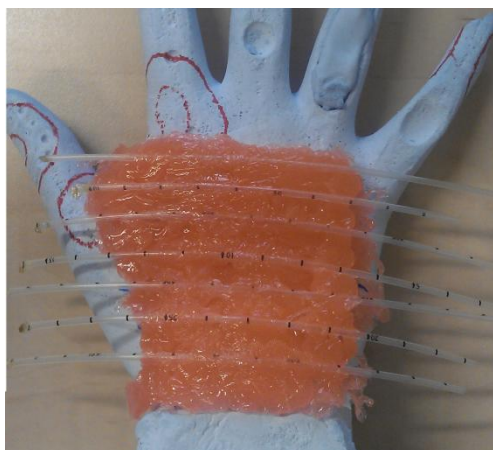
Moulds en katheters

De moulds zijn gemaakt van siliconen (Schilling, epiform-flex) en worden op de gipsen dummy's gemaakt. De moulds beslaan het doelgebied met een marge eromheen. Belangrijk is dat de mould zo wordt gemaakt dat deze maar op één manier past, goed blijft liggen op het doelgebied en dat de positionering van de mould reproduceerbaar is gedurende de behandeling.¹⁵ In totaal zijn 25 moulds vervaardigd.

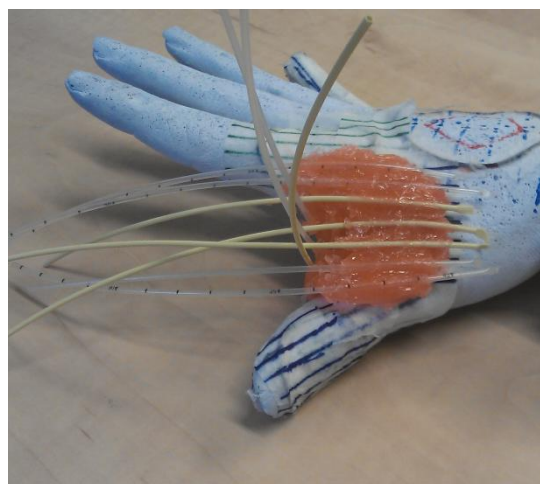
Op de mould worden katheters bevestigd (Isodose control, Flexicath Bronchial catheter 5F). Bij het plaatsen van de katheters is er rekening mee gehouden dat de katheters niet of zo min mogelijk over (andere) vingers of gezond weefsel lopen, aangezien deze structuren ook dosis ontvangen wanneer de bron buiten het doelgebied door de katheter gaat. De katheters zijn, met gelijke afstand, evenwijdig aan elkaar geplaatst (zie figuur 3).¹⁵ Bij doelgebied 3 zijn, afhankelijk van de hand, 1 tot 4 extra katheters in de andere richting geplaatst om het doelgebied helemaal te kunnen bestralen (zie figuur 4).¹⁵

Het aantal katheters en de afstand tussen de katheters is afhankelijk van het doelgebied (dit is opgenomen in bijlage 3):

- Doelgebied 1: 7 katheters met een onderlinge afstand van 0,9 cm;
- Doelgebied 2: 7 katheters met een onderlinge afstand van 0,5 cm;
- Doelgebied 3: 8 – 11 katheters met een onderlinge afstand van 0,6 cm;
- Doelgebied 4: 7 katheters met een onderlinge afstand van 0,6 cm;
- Doelgebied 5: 7 katheters met een onderlinge afstand van 0,6 cm.



Figuur 3: Mould doelgebied 1.



Figuur 4: Mould doelgebied 3.

Computertomografie

De computertomografie (CT) scans zijn vervaardigd met een GE Healthcare Optima 580 16 slice CT-scanner. Voor de CT-scans zijn de CTV's op de handen gemarkeerd met looddraad zodat de CTV's zichtbaar zijn op de CT-beelden.

Voor de HDR brachytherapie CT-scans zijn in de katheters koperen draden geplaatst, zodat de katheters zichtbaar zijn op de CT-beelden; dit is weer belangrijk voor de reconstructie van de katheters op het planningssysteem.

Bij brachytherapie dient van elk doelgebied een CT-scan vervaardigd te worden, in totaal zijn 25 afzonderlijke CT-scans gemaakt. Bij het maken van de CT-scan dienen de katheters gescheiden afgebeeld te worden, dit is vanwege de reconstructie van de katheters op het planningssysteem. Voor de reconstructie geldt ook dat de katheters evenwijdig aan de scanrichting gescand dienen te worden, zodat deze op de transversale slices afzonderlijk weergegeven worden. Het field of view (FOV) bevat de gehele katheters.

Bij de uitwendige bestralingen (fotonen en elektronen) zijn er van elke hand twee CT-scans vervaardigd, een CT-scan in dorsale positie en een CT-scan in palmaire positie (zie figuur 1). Van één hand is een extra CT-scan in dorsale positie vervaardigd. Deze extra CT-scan is gemaakt omdat deze hand klein is, waardoor de looddraden van twee doelgebieden elkaar kruisten. De doelgebieden zijn apart van elkaar gescand. In totaal zijn 11 CT-scans vervaardigd.

De CT-scans zijn met hetzelfde protocol gescand, namelijk een schedelprotocol (120 kV; 98 mA; slicedikte 2,50 mm).

Gouden standaard

De gouden standaard binnen Instituut Verbeeten is elektronenbestraling met een fractionering van 30 x 2 Gy. De plannen dienen zoveel mogelijk aan International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) report 71 te voldoen.¹⁸ De belangrijkste richtlijn die wordt aangehouden is dat de 85% isodoselijn in de diepte om het CTV dient te liggen en in de breedte om het planning target volume (PTV). De elektronenplannen worden gepland met 6 mega elektronvolt (MeV) en 9 MeV bij doelgebied 3.

Eerst dienen contouren aangemaakt te worden voordat er bestralingsplannen vervaardigd kunnen worden, deze worden ingetekend op de CT-beelden.

Op de dorsale scans zijn, met behulp van de Vsim (GE Healthcare, Advantage Workstation 4.3), de volgende contouren aangemaakt: patiëntcontour, CTV 1-4, PTV 1-4, digitus 1-3, hand en een hulpcontour. Om het CTV te kunnen intekenen is de hulpcontour aangemaakt, deze contour volgt de patiëntcontour, alleen dan 3 mm binnen de patiëntcontour. Door deze hulpcontour kan de diepte van het CTV nauwkeurig ingetekend worden op 3 mm. Voor de breedte van het CTV wordt de

looddraad, dat op de gipsen dummy was aangebracht, aangehouden. Het PTV wordt automatisch aangemaakt met een marge van 0,5 cm om het CTV.¹⁴ Bij één gipsen dummy is een derde CT-scan vervaardigd. Op deze dorsale CT-scan zijn de volgende contouren aangemaakt: patiëntcontour, CTV 3, PTV 3, digitus 1-2 en een hulpcontour. Het CTV en PTV zijn op dezelfde manier vervaardigd. Vanzelfsprekend zijn CTV 3 en PTV 3 niet ingetekend op de andere dorsale CT-scan van deze hand. Op de palmaire CT-scans zijn met behulp van de Vsim de volgende contouren aangemaakt: patiëntcontour, CTV 5, PTV 5, digitus 4 en de hulpcontour.

Gedurende het onderzoek is de projectgroep tot de conclusie gekomen dat bij de elektronen plannen een extra contour (CTV+PTV) ingetekend dient te worden om de CI te kunnen bepalen. Eveneens diende een extra contour aangemaakt te worden van digitus 5. De contour CTV+PTV omvat de diepte van het CTV en de breedte van het PTV. Deze contouren zijn op een later moment ingetekend met het XiO planningssysteem (CMS, XiO versie 4.40.00).

Voordat de elektronenbundel aangemaakt kan worden, wordt eerst op de Vsim een fotonenbundel aangemaakt. Om het doelgebied volledig te bestralen is één bundel voldoende, aangezien de doelgebieden relatief klein en oppervlakkig zijn. De fotonenbundel wordt loodrecht op het doelgebied geplaatst, hiervoor dienen de gantry en eventueel de collimator en couch aangepast te worden. De bundel wordt gericht op het isocentrum, dit is het midden van het PTV. De source skin distance (SSD) bedraagt 100 cm. De veldgrootte wordt bepaald door het PTV met een marge van 0,7 cm.¹⁹

Het aanmaken van een elektronenbundel gebeurt aan de hand van de handleiding van Instituut Verbeeten, deze is opgenomen in bijlage 4. Nadat alle punten uit de handleiding zijn toegepast, kunnen de plannen worden geoptimaliseerd. Bij de toegepaste elektronenenergie dient de bolus minimaal 0,7 cm dik te zijn, de bolus kan bij bijna elk doelgebied verdikt worden. Hierdoor neemt de maximale dosis in het plan af, en gaat de 85% isodoselij in de diepte strakker om het CTV+PTV liggen. Er moet gezorgd worden voor een coverage van 100% van het CTV+PTV.

Om er voor te zorgen dat de 85% isodoselij in de breedte strakker of ruimer om het CTV+PTV komt te liggen, kunnen de gantry, collimator of couch worden aangepast. Daarnaast kan de veldgrootte worden aangepast. De plannen zijn zo geoptimaliseerd dat, in hoeverre mogelijk, de coverage rond de 100% is en dat de dosis in de OAR's zo laag mogelijk is.

Uitwendige fotonenbestraling met HDR brachytherapie

Het bestralingschema voor de uitwendige fotonenbestraling bestaat uit 20 fracties van 2 Gy, gevolgd door een boost van 4 x 4 Gy met HDR brachytherapie.

De plannen dienen zoveel mogelijk aan ICRU report 58 en 62 te voldoen.^{17,20} De belangrijkste richtlijn die wordt aangehouden bij fotonenbestraling is dat de 95% isodoselij om het PTV dient te liggen. Bij brachytherapie dient de 100% isodoselij om het CTV te liggen.

Fotonenplannen

Het intekenen van de fotonenplannen gebeurt op dezelfde wijze als bij de elektronenplannen, alleen bij fotonen hoeft de contour CTV+PTV niet aangemaakt te worden.

Het vervaardigen van de fotonenplannen gebeurt op het XiO planningssysteem. Conform de elektronenplannen wordt slechts één bundel aangemaakt, de fotonenbundel heeft een energie van 6 megavolt (MV). De bundel wordt gericht op het isocentrum, midden van het PTV, het normeringspunt ligt ook op dit isocentrum.

Bij het plaatsen van de fotonenbundel dient de bundel loodrecht op het doelgebied gericht te worden voor een zo homogeen mogelijke dosisverdeling. Dit kan bereikt worden door de gantry en eventueel de collimator en couch aan te passen. Nadat dit heeft plaats gevonden kunnen de plannen worden geoptimaliseerd. Bij de toegepaste fotonenenergie dient de bolus minimaal 1 cm dik te zijn, maar is bij bijna elk doelgebied aangepast naar een dikte van 1,5 cm. Hierdoor neemt de maximale dosis in het plan af en gaat de 95% isodoselij in de diepte strakker om het PTV liggen. Er moet

gezorgd worden voor een coverage van 100% van het PTV. Om er voor te zorgen dat de 95% isodoselijne in de breedte strakker of ruimer om het PTV komt te liggen kan gedraaid worden met gantry, collimator of couch, daarnaast kan de veldgrootte worden aangepast. Ook is een multileaf collimator (MLC) geplaatst, deze is met een marge van 0,5 cm om het PTV geplaatst. De MLC is zo aangepast dat de 95% isodoselijne zo strak mogelijk om het PTV loopt. De plannen zijn zo geoptimaliseerd dat, in hoeverre mogelijk, de coverage rond de 100% is en dat de dosis in de OAR zo laag mogelijk is.

Brachytherapie plannen

Voordat de bestralingsplannen gepland kunnen worden, dienen eerst de structuren ingetekend te worden. Het intekenen gebeurt op het brachytherapie planningssysteem (Nucletron, Oncentra versie 4.1). De contouren die worden ingetekend verschillen per doelgebied, op elke CT-scan wordt het CTV ingetekend en de OAR's die belangrijk zijn voor het doelgebied. Als eerste is bij het intekenen van de CT-scans de patiëntcontour aangemaakt. Hierna is het CTV ingetekend per doelgebied. Voor de breedte van het CTV zijn de looddraden aangehouden die op de gipsen dummy's waren aangebracht. Het CTV is ingetekend met een diepte van 3 mm. Hierna zijn de OAR's per doelgebied ingetekend. Deze stappen zijn voor alle 25 CT-scans gevolgd. Na het intekenen van de contouren worden de katheters, die zijn aangebracht op de mould, gereconstrueerd.

Nadat de contouren en katheters zijn ingetekend worden de bestralingsplannen vervaardigd, hierbij wordt gebruik gemaakt van een inverse planningmodule (IPSA). Het CTV wordt geselecteerd als referentie target volume, om dit volume dient gepland te worden. Vervolgens worden een aantal waarden ingevoerd, dit zijn: de afstand tussen de huid en de katheter (15-20 mm), de minimale dosis die het doelgebied aan de oppervlakte dient te krijgen (4,0 Gy), de maximale dosis die het doelgebied kan bereiken (5,5 Gy), de minimale dosis die het volume dient te krijgen (4,0 Gy) en de maximale dosis die het volume kan bereiken (5,5 Gy). Aan de minimale en maximale waarden wordt een weging toegekend, te weten 100, 40, 100 en 20.

Het plan wordt automatisch door IPSA aangemaakt en kan vervolgens geoptimaliseerd worden. Hierbij dient de 100% isodoselijne om het CTV te liggen en een zo laag mogelijke dosis aan het huidoppervlak. De bronposities worden geselecteerd per 3 mm, omdat de Ir^{192} bron 3 mm lang is. Hiermee wordt bereikt dat de bronposities aansluitend aan elkaar zijn.²¹

Na de selectie van de bronposities worden de dweltijd ingesteld, hoe lang een bron op een bronpositie dient te stralen. Het is belangrijk dat het onderlinge verschil tussen de dweltijden niet te groot is, wanneer dweltijd teveel van elkaar verschillen zal de homogeniteit binnen het plan afnemen. Per CT coupe dient dit te worden aangepast.

Meetinstrumenten

Om de verschillende technieken met elkaar te kunnen vergelijken is een beoordelingsformulier opgesteld, deze zijn opgenomen in bijlage 11 t/m 13. Aangezien iedere techniek aan zijn eigen richtlijnen moet voldoen, iedere techniek in grootte verschillend doelgebied heeft en iedere techniek een verschillend fractioneringschema heeft, is een beoordelingsformulier opgesteld waarbij deze aspecten zijn opgenomen. Veelal wordt gewerkt met relatieve waarden (percentages) zodat de technieken toch met elkaar vergeleken kunnen worden.

Om de technieken met elkaar te kunnen vergelijken zijn de volgende aspecten opgenomen in het beoordelingsformulier: het volume van het doelgebied; de coverage van het doelgebied; het dosisverloop binnen het doelgebied; de CI; de homogeniteitsindex (HI) en het dosisverloop binnen de OAR's.

In bijlage 9 en 10 zijn uitgebreide tabellen weergegeven met betrekking bovengenoemde aspecten per techniek. De bestralingsplannen voor de combinatie techniek konden niet gefuseerd worden en zijn daarom individueel beoordeeld.

Zowel binnen het Oncentra planningssysteem als het XiO planningssysteem kan een dosis-volume histogram (DVH) worden berekend. Aan de hand van deze DVH's is het beoordelingsformulier ingevuld.

Voor het bepalen van de minimale en maximale dosis binnen een plan worden de gegevens overgenomen uit het DVH. Echter de minimale en maximale dosis binnen een plan beslaan meestal een pixel of zeer klein volume binnen het bestralingsplan. Om een reëel weergave te krijgen van de minimale en maximale dosis, is er gekeken naar de minimale dosis bij 98% van het doelvolumen; en naar de maximale dosis bij 2% van het doelvolumen.²²

CI en HI

Binnen de plannen wordt gekeken naar het dosisverloop binnen het CTV+PTV, PTV en CTV, daarnaast zijn ook de CI en HI opgenomen. De CI is een weergave van hoe strak de 85% isodoselijn, 95% isodoselijn of de 100% isodoselijn om het CTV+PTV, PTV of CTV loopt. Wanneer de betreffende isodoselijn helemaal strak om het betreffende doelgebied loopt is de CI 1. Hoe groter de CI wordt des te breder loopt de betreffende isodoselijn om het doelgebied.

De CI is berekend door middel van de volgende formule:

$$\frac{\text{Volume (richtlijn)isodoselijn}}{\text{volume doelgebied}}$$

Hierbij is volume (richtlijn) isodoselijn, het volume binnen de patiënt wat omgeven wordt door 85% (elektronen), 95% (fotonen) of 100% (brachytherapie) isodoselijn. Volume doelgebied is het volume van het CTV+PTV (elektronen), PTV (fotonen) of CTV (brachytherapie).

De HI is een weergave van de verhouding tussen de laagste en hoogste dosis binnen het doelgebied. Hoe hoger dit percentage is des te meer verschil is er tussen de hoogste en laagste dosis binnen het doelgebied.

De HI is berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\frac{D_{\max} - D_{\min}}{\text{voorgeschreven dosis}} \times 100\%$$

Hierbij is Dmax de maximale dosis binnen het CTV+PTV, PTV of CTV, en Dmin de minimale dosis hierbinnen. De voorgeschreven dosis is afhankelijk van de techniek.

OAR

Als laatste is een vergelijking gemaakt tussen de dosis in de OAR. De meest optimale techniek geeft zo min mogelijk dosis in de gezonde structuren.

Resultaten

De resultaten zijn weergegeven in tabellen, hierin staan gegevens die zijn overgenomen uit de beoordelingsformulieren (de tabellen zijn opgenomen in bijlage 7 t/m 10).

De tabellen die hieronder zijn vermeld bevatten resultaten van de drie technieken voor twee doelgebieden. Doelgebied 1 en 3 zijn weergegeven, de resultaten van doelgebieden 2, 4 en 5 komen redelijk overeen met doelgebied 1 en daarom niet hieronder weergegeven. Doelgebied 3 vertoont de meest afwijkende resultaten en is om die reden weergegeven.

De percentages die onder de absolute dosis worden weergegeven in de tabellen, zijn de relatieve waarden ten opzichte van de voorgeschreven dosis. In dit onderzoeksverslag wordt alleen gekeken naar de relatieve waarden; de voorgeschreven dosis van de verschillende technieken zijn te afwijkend om de absolute waarden met elkaar te vergelijken.

De standaarddeviatie (SD) geeft de spreiding tussen de waarden weer. Hoe kleiner de SD, des te kleiner is de spreiding tussen de waarden.

Tabel 1. Volume, coverage, CI, HI en SD binnen het doelgebied

CTV+PTV / PTV / CTV		Gem. volume	Min. coverage	Gem. coverage	Max. coverage	Gem. CI	SD CI	Gem. HI	SD HI
Doelgebied 1	Gouden standaard	6,85 cc	97,23%	99,12%	100%	3,04	0,64	11,88%	1,66
	Fotonen	20,91 cc	99,88%	99,97%	100%	1,67	0,14	4,08	0,40
	Brachytherapie	4,00 cc	100%	100%	100%	1,99	0,30	47,04%	3,71
Doelgebied 3	Gouden standaard	3,12 cc	91,78%	95,09%	99,60%	6,04	2,54	38,63%	8,29
	Fotonen	10,66 cc	93,66%	97,26%	99,06%	1,70	0,21	6,32%	0,85
	Brachytherapie	0,67 cc	100%	100%	100%	11,49	11,85	47,44%	7,88

Tabel 1 is een overzicht van de grootte van het doelgebied, coverage van het doelgebied, CI, HI en de SD hiervan. Het volume van het doelgebied is bij fotonen aanzienlijk groter dan bij de andere technieken. Ook heeft fotonen een lagere CI en HI, evenals de SD van deze waarden, in vergelijking met de andere technieken. Brachytherapie heeft de hoogste coverage, deze is bij elke bestralingsplan 100%. Bij de gouden standaard valt op dat er grote verschillen zijn tussen doelgebied 1 en 3, gekeken naar de CI en HI. Bij brachytherapie valt dit ook op bij de CI, evenals de SD waarden van CI en HI.

Tabel 2. Dosis en SD binnen het doelgebied

CTV-PTV / PTV / CTV		Gemiddelde Dmin.	SD gemiddelde Dmin.	Gemiddelde Dgem.	SD gemiddelde Dgem.	Gemiddelde Dmax.	SD gemiddelde Dmax.
Doel-gebied 1	Gouden standaard	52,59 Gy (87,65%)	1,64	56,50 Gy (94,17%)	1,22	59,72 Gy (99,53%)	1,23
	Fotonen	38,89 Gy (97,22%)	0,21	39,83 Gy (99,58%)	0,16	40,52 Gy (101,30%)	0,16
	Brachy-therapie	17,20 Gy (107,53%)	0,15	20,39 Gy (127,44%)	0,22	24,73 Gy (154,56%)	0,51
Doel-gebied 3	Gouden standaard	49,28 Gy (82,13%)	3,09	58,91 Gy (98,18%)	2,29	72,45 Gy (120,75%)	2,80
	Fotonen	37,88 Gy (94,71%)	0,38	39,57 Gy (98,93%)	0,18	40,41 Gy (101,04%)	0,25
	Brachy-therapie	17,10 Gy (106,85%)	0,28	20,47 Gy (127,94%)	0,77	24,69 Gy (154,29%)	1,40

Tabel 2 is een overzicht van de dosisverdeling binnen het doelgebied. Bij de gouden standaard valt op dat er veel verschil is tussen de maximale waardes bij de verschillende doelgebieden, 99,53% tegen 120,75%. Bij brachytherapie valt op dat de dosis binnen het CTV hoger is dan de voorgeschreven dosis bij beide doelgebieden.

Tabel 3 is een overzicht van de dosisverdeling in de OAR's. Bij brachytherapie komt, bij deze doelgebieden, minimaal een dosis van 2,18% van de voorgeschreven dosis. Bij fotonen valt op dat de dosis relatief laag is in digitus 2. Bij de gouden standaard valt op dat de SD het hoogst is bij de gemiddelde en maximale dosis bij de OAR's, in vergelijking met de andere technieken. Met name bij digitus 2 is de SD van de maximale dosis zeer hoog, namelijk 20,64.

Tabel 3. Dosis en SD binnen de OAR's

CTV-PTV / PTV / CTV		Doelgebied 1			Doelgebied 3		
		Gouden Standaard	Fotonen	Brachytherapie	Gouden Standaard	Fotonen	Brachytherapie
Hand	Gemiddelde Dmin.	0,21 Gy (0,35%)	0,07 Gy (0,17%)	1,61 Gy (10,04%)	0,00 Gy (0,00%)	0,00 Gy (0,01%)	0,40 Gy (2,48%)
	SD gemiddelde Dmin.	0,18	0,03	0,63	0,00	0,01	0,04
	Gemiddelde Dgem.	13,58 Gy (22,63%)	18,43 Gy (46,08%)	4,74 Gy (29,63%)	10,83 Gy (18,06%)	6,32 Gy (15,80%)	2,59 Gy (16,20%)
	SD gemiddelde Dgem.	3,93	2,80	0,99	2,02	1,26	0,34
	Gemiddelde Dmax.	55,78 Gy (92,97%)	38,76 Gy (96,89%)	14,70 Gy (91,86%)	56,26 Gy (93,76%)	38,38 Gy (95,95%)	12,25 Gy (76,58%)
	SD gemiddelde Dmax	2,28	0,24	1,19	1,98	0,45	0,84
Digitus 1	Gemiddelde Dmin.	-	-	-	3,37 Gy (5,61%)	1,33 Gy (3,33%)	1,67 Gy (10,46%)
	SD gemiddelde Dmin.	-	-	-	5,42	0,94	0,36
	Gemiddelde Dgem.	-	-	-	28,73 Gy (47,89%)	10,60 Gy (26,50%)	7,15 Gy (44,71%)
	SD gemiddelde Dgem.	-	-	-	10,55	4,31	1,32
	Gemiddelde Dmax.	-	-	-	60,95 Gy (101,58%)	38,66 Gy (96,64%)	18,12 Gy (113,26%)
	SD gemiddelde Dmax.	-	-	-	5,83	1,02	1,16
Digitus 2	Gemiddelde Dmin.	-	-	-	0,00 Gy (0,00%)	0,00 Gy (0,00%)	0,35 Gy (2,18%)
	SD gemiddelde Dmin.	-	-	-	0,00	0,00	0,02
	Gemiddelde Dgem.	-	-	-	3,31 Gy (5,51%)	0,03 Gy (0,08%)	1,35 Gy (8,43%)
	SD gemiddelde Dgem.	-	-	-	4,30	0,01	0,37
	Gemiddelde Dmax.	-	-	-	18,93 Gy (31,55%)	0,17 Gy (0,43%)	3,45 Gy (21,58%)
	SD gemiddelde Dmax.	-	-	-	20,64	0,09	1,07

Discussie

Algemeen

Brachytherapie, de gouden standaard en fotonen hebben alle drie andere richtlijnen waar de bestralingsplannen aan dienen te voldoen. Dit kan van invloed zijn op de dosis, en maakt het beoordelen van de technieken complex. Met behulp van de beoordelingsformulieren is geprobeerd de verschillen tussen de technieken zoveel mogelijk te ondervangen.

In de bestralingsplannen van alle drie technieken was te zien dat bij digitus 1 en 5 (doelgebied 2 en 5) bijna de gehele vingers een zeer hoge dosis ontvangen. Het gevolg van deze hoge dosis is dat de vingers blijvende schade kunnen oplopen.

Fusering

De brachytherapieplannen en de uitwendige fotonenplannen kunnen niet gefuseerd worden. De combinatietechniek is beoordeeld aan de hand van de beoordelingsformulieren van de individuele plannen, evenals door afzonderlijk naar de dosisverloop van de individuele plannen te kijken.

Gipsen dummy's

De gipsen dummy's zijn gemaakt in één positie hierop zijn de vijf doelgebieden aangetekend, deze positie is niet ideaal voor alle vijf de doelgebieden.

CT-scans.

De brachytherapieplannen en de uitwendige bestralingsplannen zijn vervaardigd op verschillende CT-beelden. Hierdoor is de positionering van de hand anders. Dit leverde problemen op met het vergelijken van de brachytherapieplannen met de fotonenplannen, maar ook problemen met de vergelijking tussen de combinatietechniek en de gouden standaard.

Expertise

De projectgroep heeft relatief weinig expertise met het vervaardigen van elektronen en brachytherapie bestralingsplannen waardoor de optimalisering eventueel beter had gekund. Daarnaast hebben de planningslaboranten binnen Instituut Verbeeten ook nog weinig expertise met het vervaardigen van elektronenplannen voor dit doelgebied.

Als richtlijn, vanuit Instituut Verbeeten, is aangehouden om de brachytherapie moulds 3 mm dik te maken. Echter de projectgroep heeft weinig expertise met het vervaardigen van brachytherapie moulds. Hierdoor vindt variatie plaats tussen de grootte en dikte van de vervaardigde moulds. Uit de resultaten van de brachytherapie plannen blijkt dat de dikte van de moulds van grote invloed is op het dosisverloop.

Ook heeft de projectgroep weinig expertise met het plaatsen van de katheters op de moulds; hierdoor bestaat de mogelijkheid dat dit van invloed is op het dosisverloop.

Interobserver variatie

De CTV's, PTV's en CTV+PTV's zijn ingetekend door verschillende leden van de projectgroep, hierdoor zal er meer variatie tussen deze plaatsvinden.

De gouden standaard bestralingsplannen zijn vervaardigd door twee leden van de projectgroep; hierdoor kan variatie binnen de plannen ontstaan.

De leden van de project groep hebben voor beide punten regels opgesteld over hoe dit punt uitgevoerd diende te worden. De interobserver variatie is niet nader onderzocht.

De brachytherapie moulds zijn vervaardigd door verschillende leden van de projectgroep, dit samen met het gebrek aan expertise maakt dat er veel variatie is tussen de grootte en dikte van de vervaardigde moulds.

Elektronen

De grootte van de cone heeft invloed op de dosisverdeling bij gelijkblijvende veldgrootte. Deze heeft indirect ook invloed op de coverage van het CTV+PTV, maximale en minimale dosis binnen het CTV+PTV en OAR's.

Er treden dosisverschillen op in de OAR's bij symmetrische of asymmetrische elektronenvelden. Echter dienen de velden symmetrisch te zijn, anders kan het plan niet uitgevoerd worden binnen Instituut Verbeeten.

Bij doelgebied drie is de SSD veranderd van 100 cm naar 105 cm. Dit is gedaan omdat het doelgebied te dicht bij de elektronencone was gepositioneerd, en de dosis in het plan niet berekend kon worden op het planningssysteem.

De patiëntcontour is bij doelgebieden 2 en 5 vergroot. Doordat deze doelgebieden smal zijn kon er geen 'weight point' binnen het doelgebied worden geplaatst, waardoor de planning niet voltooid kon worden. Binnen deze plannen werd de digitaal aangemaakte bolus niet meegerekend in de grootte van het doelgebied. Daarom is de grootte van de digitus 2 en 5 vergroot alsof er een bolus van 0,7 cm omheen ligt. De planning kon op deze manier wel voltooid worden, maar de resultaten kunnen afwijken van de werkelijkheid.

Fotonen

Bij het plannen van de fotonenbestraling dient er rekening gehouden te worden met de minimale veldgroottes voor de Varian bestralingstoestellen. Deze veldgroottes zijn 4 x 4 cm met wig en 3 x 3 cm zonder wig. Voor de fotonenplannen is er geen gebruik gemaakt van wiggen. Bij de plannen van doelgebied 2 en 5 zijn deze minimale veldgroottes niet aangehouden, dit houdt in dat deze plannen niet uitgevoerd kunnen worden op Varian bestralingstoestellen.

Brachytherapie

De plannen voor de brachytherapie zijn gepland op een anders planningssysteem dan de elektronen en fotonenplannen. Het kan hierbij mogelijk zijn dat het ene planningssysteem de gemiddelde dosis anders berekend.

Discrepantie met de praktijk

Bij een aantal plannen krijgen de vingers een hoge dosis toegediend die in de praktijk voorkomen kan worden, dit kan door de vingers verder opzij te positioneren van het te bestralen doelgebied af.

Doordat bij de elektronenplannen digitaal een bolus op de hand is aangemaakt, wordt de werkelijkheid niet goed benaderd. In werkelijkheid zal er altijd lucht tussen de bolus en de huid zitten, dit wordt nu niet adequaat berekend.

In praktijk wordt er een individuele afblokking gemaakt bij de elektronenbestraling, hierdoor zullen de gezonde structuren minder dosis ontvangen.

De coverage van de brachytherapie plannen is bij elk plan 100%. In de praktijk zullen de brachytherapie laborant en de betreffende arts overleggen over de optimalisatie van het plan. Er kan worden gekozen voor een lagere coverage en zo minder dosis in gezond weefsel.

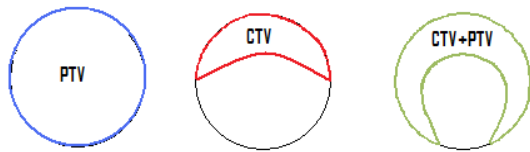
Bij onregelmatige doelgebieden en het eventueel niet exact loodrecht intreden van de elektronenbundel, kan de berekende dosis in XiO afwijken van de werkelijkheid.

Conformiteitindex

Om een betrouwbare CI te kunnen berekenen dient de coverage van het doelgebied 100% zijn. Dit is niet bij alle bestralingsplannen het geval.

Voor het aflezen van volumes om de CI te berekenen is bij brachytherapie gebruik gemaakt van de gehele patiëntcontour. Bij fotonen en elektronen in XiO is dit niet mogelijk, hier is gekozen om de volumes van meerdere structuren samen te voegen. Dit zou eventueel een afwijking kunnen geven. Het CTV, PTV en CTV+PTV zijn allemaal verschillend van vorm (zie figuur 5), hierdoor is het bij sommige doelgebieden makkelijker om een coverage van 100% te halen. Zo beslaat bij fotonen het

PTV, bij doelgebied 2 en 5, bijna de gehele vinger zodat hierbij een lagere CI behaald kan worden. Alleen krijgt een groter volume een relatief hogere dosis.



Figuur 5: Voorbeelden van vorm PTV, CTV en CTV+PTV bij doelgebied 2 en 5

Doelgebieden

De coverage voor alle brachytherapie bestralingsplannen bedraagt 100%, bij fotonen en de gouden standaard is deze minder. Bij brachytherapie kan voor elke CT-slice per katheter bepaald worden hoelang een bron straalt, en hoever deze in de diepte zal reiken. Bij de elektronenplannen klappt de 85% isodoselijne in op de eerste en laatste slice van het doelgebied, waardoor bij het doelgebied de coverage niet 100% bedraagt. Daarnaast bestaat het te bestralen doelgebied bij fotonen uit een groter volume dan bij elektronen en brachytherapie.

De fotonen en brachytherapie bestralingsplannen hebben de laagste CI en de gouden standaard de hoogste CI. Dit komt omdat de dosis beter te reguleren is bij brachytherapie en door het gebruik van MLC's bij de fotonenplannen. Ook de HI is bij de fotonenplannen het laagst en bij brachytherapie het hoogst. Dit houdt in dat in het doelvolumen minder dosisvariatie is bij fotonen, en brachytherapie een steile dosisgradiënt heeft (zie tabel 7, opgenomen in bijlage 8).

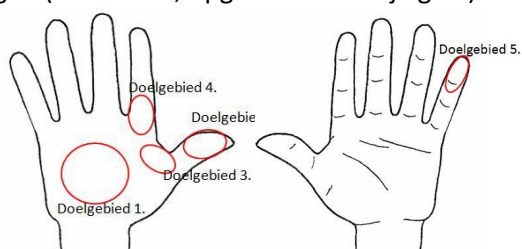
Als gekeken wordt naar de dosisverdeling binnen het CTV+PTV, PTV en CTV is zichtbaar dat bij de brachytherapie bestralingsplannen een hogere relatieve dosis ten opzichte van de toegediende dosis binnen het doelgebied komt. Dit komt doordat de hoge dosis van 125% bij brachytherapie niet te vermijden is bij een coverage van 100%. Echter brachytherapie heeft een lager fractioneringschema waardoor de absolute dosis binnen het doelgebied lager is.

Gekeken naar de OAR's, heeft de gouden standaard relatief de laagste dosis en fotonen de hoogste dosis. Fotonen dringen dieper door in het weefsel dan elektronen en brachytherapie (zie tabel 8, opgenomen in bijlage 8). In een aantal gezonde structuren is de dosis hoger bij de gouden standaard. Deze hogere dosis is te verklaren doordat deze OAR's in de elektronenbundel liggen, door een individuele afblokkering kan de dosis verlaagd worden.

Bij doelgebied 2 (zie figuur 6) heeft de vorm van het doelgebied invloed op de coverage en de CI, door het dosisverloop kan de dosis strakker om het doelgebied liggen bij brachytherapie ten opzichte van elektronen, en het strakste bij fotonen (zie figuur 5).

Doelgebied 3 (zie figuur 6) bevat afwijkende waarden ten opzichte van de andere doelgebieden. Deze afwijkende waarden hebben te maken met de vorm en de locatie van het doelgebied, dit gebied is met alle drie de technieken complex om te bestralen (zie tabel 6, opgenomen in bijlage 8). Het volume van doelgebied 3 is bij fotonen veel groter dan bij brachytherapie (10,66 cc tegen 0,67 cc). Dit grote verschil komt doordat bij brachytherapie één hand een klein volume heeft van 0,09 cc. Het kleine volume zorgt voor hoge CI bij dit doelgebied. De gouden standaard heeft bij doelgebied 3 de hoogste HI, namelijk een HI van 36,65%. De hoge HI komt doordat de 110% isodoselijne op een aantal slices door een groot gedeelte van het doelgebied en een deel van de hand loopt (zie tabel 7, opgenomen in bijlage 8).

Bij doelgebied 4 (zie figuur 6) valt op dat digitus 3 relatief veel dosis krijgt bij alle drie technieken, dit zou verminderd kunnen worden door een andere positie van de hand en/of vingers. Bijvoorbeeld door digitus 3, 4 en 5 aan elkaar vast te maken, waardoor deze meer uit het bestralingsveld komen te liggen (zie tabel 8, opgenomen in bijlage 8).



Figuur 6. Doelgebied 1 t/m 5

Conclusie

De centrale onderzoeksvraag die is gesteld in dit verslag is:

Welke bestralingstechniek (uitwendig fotonen, HDR brachytherapie of de combinatie uitwendige bestraling met brachytherapie), vergeleken met de uitwendige elektronen techniek (gouden standaard), leidt tot de meest optimale dosisverdeling bij NMSC op de handen? Hierbij wordt gekeken naar dosisvariatie in het planning target volume (PTV); dosisvariatie in de organ at risk (OAR) en de conformiteitsindex (CI).

Binnen dit individuele verslag is de volgende deelvraag onderzocht:

Levert uitwendige fotonenbestraling + brachytherapie (HDR) een betere doelgebied coverage, verlaagde dosis in OAR's en een kleinere CI vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen)?

Doelgebied 1

In de resultaten van dit doelgebied is te zien dat brachytherapie de beste coverage geeft van het doelgebied en de gouden standaard de laagste coverage. Ook heeft de combinatie een beter CI dan de gouden standaard, en heeft fotonen een lagere HI waarde dan de gouden standaard. De gemiddelde dosis in het doelgebied is lager bij de gouden standaard dan bij de combinatietechniek, ook de dosis in het OAR (minimaal, gemiddeld en maximaal) is bij de gouden standaard lager dan bij de combinatietechnieken.

Naar aanleiding van het onderzoek is de gouden standaard gunstiger bij dit doelgebied.

Doelgebied 2

Bij dit doelgebied hebben de combinatietechnieken een betere coverage dan de gouden standaard, ook is de CI beter dan de gouden standaard. Alleen fotonen heeft een lagere HI waarde dan de gouden standaard. Digitus 2 ontvangt van de combinatietechnieken een lagere dosis dan de gouden standaard, bij de OAR hand is alleen de dosis lager bij fotonen dan de gouden standaard. De gemiddelde dosis in het doelgebied is lager bij de gouden standaard dan bij de combinatietechnieken. Naar aanleiding van het onderzoek is de combinatietechniek gunstiger bij dit doelgebied.

Doelgebied 3

Ook bij dit doelgebied is de coverage beter bij de combinatietechnieken dan de gouden standaard. Alleen de CI en HI bij fotonen is lager vergeleken met de gouden standaard. Bij de OAR hand en digitus 1 geven de combinatietechnieken een lagere dosis dan de gouden standaard, bij digitus 2 is dit alleen de fotonen die minder dosis geeft. Bij de gouden standaard is de dosis in het doelgebied lager dan bij de combinatietechnieken.

Naar aanleiding van het onderzoek is de combinatie techniek gunstiger bij dit doelgebied.

Doelgebied 4

Bij doelgebied 4 geldt hetzelfde als bij doelgebied 2 qua coverage, CI en HI. Digitus 3 ontvangt bij fotonen een lagere dosis dan van de gouden standaard. De gouden standaard zorgt voor een lagere dosis in het doelgebied en in de OAR hand.

Naar aanleiding van het onderzoek is de gouden standaard gunstiger bij dit doelgebied.

Doelgebied 5

De coverage van brachytherapie is bij dit doelgebied beter dan de gouden standaard. De dosis in het doelgebied is het laagst bij de gouden standaard. Alleen fotonen heeft een lagere CI en HI in vergelijking met de gouden standaard. Eveneens is de dosis in digitus 4 bij fotonen lager dan de gouden standaard.

Naar aanleiding van het onderzoek is de gouden standaard gunstiger bij dit doelgebied.

Algemeen

Het fotonengedeelte van de combinatietechniek heeft meer dieptewerking, dus zal een hogere dosis dieper in het weefsel realiseren dan bij brachytherapie of bij de gouden standaard. Het brachytherapie gedeelte van de combinatietechniek zorgt voor een hoge oppervlakkige dosis, waardoor de minimale dosis in elk doelgebied de voorgeschreven dosis overschrijdt.

Het antwoord op de onderzoeksvraag *'levert uitwendige fotonenbestraling + brachytherapie (HDR) een betere doelgebied coverage, verlaagde dosis in OAR's en een kleinere CI vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen)?'* is afhankelijk van het doel van de behandeling.

Voor een goede coverage en goede CI is de combinatietechniek beter dan de gouden standaard. Met name heeft brachytherapie een betere coverage en fotonen een betere CI. De combinatietechniek heeft de voorkeur bij tumoren op gebogen of onregelmatige structuren. Maar voor een lagere dosis in gezond weefsel is de gouden standaard beter. De minimum dosis in de OAR's is overal 0 Gy, en ook de dosis in het doelgebied is lager in vergelijking met de combinatietechniek.

Aanbevelingen

Onderzoek naar het effect van individuele afblokking bij elektronen

De elektronenplannen zijn gemaakt zonder individuele afblokkingen. Bij de fotonenplannen is er wel gebruik gemaakt van MLC's. Met het gebruik van individuele afblokkingen bij elektronenbestraling kan er mogelijk minder dosis komen in OAR's en kan er mogelijk een betere coverage en CI worden bereikt.

Onderzoek naar de moulddikte voor de brachytherapie bestralingen

Op de bestralingsplannen is te zien dat dikkere moulds (4-6 mm) een groot deel van de hoge dosis opvangen. Hierdoor wordt de huiddosis en de maximale dosis in weefsels tegen het oppervlak laag gehouden. Echter was bij het maken van de mould geen duidelijke richtlijn, waardoor de moulddikte bij verschillende doelgebied verschilt. Wegens het gebrek aan de richtlijn van de juiste moulddikte, zou dit nader onderzocht dienen te worden.

Onderzoek naar positionering vinger of hand

Uit de bestralingsplannen blijkt dat sommige OAR's een hoge dosis ontvangen. Deze dosis kan verlaagd worden door de hand of vingers anders te positioneren, zodat deze verder van het bestralingsveld af liggen. Doelgebied 3 is een lastige locatie voor alle drie technieken om te bestralen, met een andere positie van de hand zou dit doelgebied mogelijk beter te bestralen zijn. De invloed van de positionering op de bestralingsplannen zou nader onderzocht dienen te worden.

Literatuurlijst

- ¹ Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *The Lancet*. 2010; 375: 673–85
- ² de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl FR, Coebergh JWW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *British Journal of Dermatology*. 2005; 152:481–488
- ³ Aantal huidkankerpatiënten gestegen. KWF kankerbestrijding, 2012. Verkregen op 8 mei 2012 via: <http://overons.kwfkankerbestrijding.nl/nieuws/Pages/nieuws-pagina.aspx?nieuwsid=489>
- ⁴ Donaldson MR, Coldiron BM. No end in sight: The skin cancer epidemic continues. *Semin Cutan Med Surg*. 2011; 30: 3-5
- ⁵ Ahmed AH, Soyer HP, Saunders N, Boukamp P, Roberts MS. Non-melanoma skin cancers. Elsevier Ltd. 2008; 5: e55-e62
- ⁶ van de Velde CJH, Krieken JHJM, Vermorken JB, van der Graaf WTA, Marijnen CAM. *Oncologie*. 8^e druk. Houten: Springer Uitgeverij; 2006.
- ⁷ Huidkanker. Verkregen op 8 mei 2012 via: <http://kanker.kwfkankerbestrijding.nl/soorten-kanker/Pages/soorten-kanker-huidkanker.aspx>
- ⁸ Marin A, Vargas-Diez E, Cerezo L. Radiotherapie in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100:166-181
- ⁹ Marghoob AA. Skin Cancers and Their Etiologies. *Semin Cutan Med Surg*. 2011; 30:S1-S5
- ¹⁰ Basaalcelcarcinoom. Verkregen op 8 mei 2012 via: <http://basaalcelcarcinoom.huidkanker.nl/>
- ¹¹ Plaveiselcelcarcinoom. Verkregen op 8 mei 2012 via: <http://plaveiselcelcarcinoom.huidkanker.nl/>
- ¹² Chummun S, McLean NR. Management of malignant skin cancers. Elsevier Ltd. 2011; 29:10
- ¹³ Alam M, Nanda S, Mittal BB, MD, Kim NA, Yoo S. The use of brachytherapy in the treatment of nonmelanoma skin cancer: A review. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:377-88
- ¹⁴ de Brouwer, P. Radiotherapie-richtlijn primair huidcarcinoom. Tilburg: Instituut Verbeeten; 2009
- ¹⁵ Montero A, Hernanz R, Capuz AB, Fernández E, Hervás A, Colmenares R, et al. High-dose-rate (HDR) plesiotherapy with custom-made moulds for the treatment of non-melanoma skin cancer. *Clinical Transl. Oncology*. 2009;11:760-764
- ¹⁶ Chao CKS, Perez CA, Brady LW, redactie. *Radiation oncology*. 2^e druk. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002
- ¹⁷ Gahbauer R. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (ICRU Report 62). 1^e druk. Oxford; Oxford University Press. 1999.
- ¹⁸ Gahbauer R. Prescribing, Recording, and Reporting Electron Beam Therapy. (ICRU report 71) 1^e druk. Oxford; Oxford University Press. 2004.

¹⁹ Handleiding elektronen XiO, Instituut Verbeeten. Opgenomen in bijlage 4

²⁰ Chassagne D. Dose and volume specification for reporting interstitial therapy. (ICRU report 58) Eerste druk. Oxford; Oxford University Press. 1997.

²¹ Somanchi BV, Stanton A, Webb M, Lancaster J, Allan E, Muir LTSW. Hand function after high dose rate brachytherapy for squamous cell carcinoma of the skin of the hand. Clinical Oncology. 2008; 20: 691-697.

²² Homogeniteitsindex. Verkregen op 10 mei 2012 via:
<http://www.jacmp.org/index.php/jacmp/article/view/2390/1254>