

Fontys Paramedische Hogeschool

Opleiding MBRT

Onderzoeksverslag

De introductie van Pinnacle Auto-Planning voor hoofd-hals VMAT

T.J.H. Bolk

Studentennummer: 2216288

Opdrachtgever: Klinisch fysicus E. Brunenberg

Begeleider: J. van Hedel

Versie 1 - Juni 2016

Voorwoord

Dit onderzoeksverslag is geschreven in het kader van de afstudeerfase van de opleiding 'Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken' (MBRT) aan de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven. Het onderzoek is in opdracht van het Radboudumc op de afdeling Radiotherapie uitgevoerd. Middels een retrospectief kwantitatief onderzoek is het effect van Auto-Planning op de plankwaliteit ten opzichte van de handmatige optimalisatie onderzocht. Dit onderzoek is uitgevoerd bij VMAT bestralingsplannen voor een hoofd-hals tumor.

Bij deze wil ik graag mijn opdrachtgever E. Brunenberg in het bijzonder bedanken voor de fijne samenwerking en begeleiding. Ik wil ook mijn dank betuigen aan de laboranten werkzaam op de planning in het Radboudumc voor de tijd en uitleg van Auto-Planning. Daarnaast wil ik mijn begeleider van Fontys J. van Hedel bedanken voor de goede begeleiding tijdens mijn afstudeerperiode.

Nijmegen, juni 2016

Tamara Bolk

Samenvatting

Achtergrond

Het maken van een bestralingsplan voor het hoofd-hals gebied is een complexe procedure, omdat een groot aantal organs at risk (OARs) zich in de buurt van de planning target volumes (PTVs) bevinden. Vanwege de complexiteit vereist het handmatige optimaliseren door de laborant veel tijd. Om de plankwaliteit te verbeteren en de tijd voor plannen te verminderen, heeft Pinnacle Auto-Planning ontwikkeld. Auto-Planning past zich tijdens het optimalisatieproces automatisch aan de objectives, beperkingen en hotspots aan om de gestelde doelen te bereiken. Het Radboudumc heeft in 2014 Auto-Planning aangeschaft. Bijna alle patiënten met de diagnose hoofd-hals tumor worden met volumetric modulated arc therapy (VMAT) bestraald. In deze studie is onderzoek gedaan naar het effect van Auto-Planning op de plankwaliteit ten opzichte van de handmatige optimalisatie van een VMAT bestralingsplan voor een hoofd-hals tumor.

Methode

Dit onderzoek betrof een kwantitatief retrospectief onderzoek. Om de plankwaliteit te kunnen beoordelen is een vergelijking gedaan tussen de dosisdekking in de PTVs van de handmatig geoptimaliseerde plannen en Auto-Planning plannen. Om de kwaliteit van de ontvangen dosis in de PTVs te kunnen beoordelen zijn de conformiteits- en homogeniteitsindex berekend. Daarnaast is er een vergelijking gedaan van de ontvangen dosis in Gray (Gy) van de OARs: myelum; hersenstam; speekselklieren: parotis en submandibularis links en rechts; larynx; mondholte en slikspieren. Als laatste zijn het aantal monitoreenheden (ME) vergeleken.

Resultaten

Tussen de handmatige geoptimaliseerde en Auto-Planning plannen is er voor de dosisdekking van de PTVs geen significant verschil zichtbaar ($p > 0,05$). Hetzelfde geldt voor de geëvalueerde criteria van de OARs myelum, linker parotis, linker en rechter submandibularis, mondholte en het aantal ME. De dosis voor de OARs hersenstam, rechter parotis, larynx en slikspieren en de berekende conformiteits- en homogeniteitsindex geven wel een significant verschil weer ($p < 0,05$).

Conclusie

Deze studie toont aan dat Auto-Planning plannen een vergelijkbare kwaliteit opleveren als de handmatige optimalisatie, wanneer er gekeken wordt naar de dosisdekking van de PTVs, een groot aantal OARs en de ME.

Abstract

Background

Making a treatment plan for the head-neck area is a complex procedure, because a large number of organs at risk (OARs) are close to the planning target volumes (PTVs). The complexity from the manual optimization requires much time of the planner. To improve the plan quality and to reduce the time for making plans, Pinnacle developed Auto-Planning. Auto-Planning automatically adapts during the optimization process to the objectives, constraints and hotspots to achieve goals. The Radboudumc has purchased Auto-Planning in 2014. Almost all patients diagnosed with a head and neck tumor are treated with volumetric modulated arc therapy (VMAT). In this study there has been a comparison between the plan quality of the Auto-Planning and manual optimization of VMAT treatment plans for a head and neck tumor.

Method

This research involved a quantitative retrospective study. In order to assess the plan quality there is a comparison made between the dose coverage in the PTVs of the manually optimized plans and Auto-Planning plans. To assess the quality of the received dose in the PTVs the conformity- and homogeneity index are calculated. Besides that there's also a comparison done by the received dose in Gray (Gy) from the OARs: myelum; brainstem; salivary glands: Parotid and submandibularis left and right; larynx; oral cavity and swallowing muscles. At the end the number of monitor units (MU) are compared.

Results

Between the manually optimized and Auto-Planning plans no significant difference ($p > 0.05$) are visible for the PTVs dose cover. The same goes for the evaluated criteria of the OARs myelum, left parotid, left and right submandibularis, oral cavity and the number of monitor units. The dose for the OARs brainstem, right parotid, larynx, swallowing muscles and the calculated conformity- and homogeneity index did show a significant difference ($p < 0.05$).

Conclusion

This study shows that Auto-Planning plans have a similar quality as the manual optimization, when we look at the dose coverage of PTVs, a large number of OARs and the MU.

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenvatting.....	3
Abstract.....	4
Inhoudsopgave	5
Inleiding	6
Methode.....	9
Onderzoekontwerp	9
Patiënten selectie	9
Meetinstrumenten	9
Dataverzameling.....	9
Data-analyse.....	14
Ethische aspecten	14
Resultaten.....	15
Patiënten selectie	15
DVH en scorecard	15
Conformiteit en homogeniteitindex van de PTVs	18
Monitoreenheden	20
Discussie	21
Conclusie	24
Literatuur.....	25
Bijlage	26
Bijlage I: Patiënten data.....	26
Bijlage II: toetsen significantie	32

Inleiding

Hoofd-hals tumoren zijn met 3% van de maligniteiten in Nederland tamelijk zeldzaam en komen vaker voor bij mannen dan bij vrouwen (1). De incidentie voor hoofd-hals tumoren in 2013 was in Nederland 2889 personen (2). Hoofd-hals tumoren kunnen zich voordoen in de neusholte, neusbijholte, mondholte, speekselklieren, pharynx en larynx (1, 3). Het grootste deel van hoofd-hals maligniteiten gaat uit van het slijmvlies van de mondholte en pharynx. De gemiddelde vijfjaarsoverleving van een patiënt met hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom (HHPCC) is ongeveer 50%, afhankelijk van de tumorgrootte, uitbreiding, metastasering en co-morbiditeit. Hoofd-hals tumoren komen vaak laat aan het licht, omdat de eerste klachten meestal specifiek zijn en de tumor met lichamelijk onderzoek moeilijk kan worden gevonden. Klachten van een hoofd-hals tumoren kunnen zijn: globusklachten, pijn tijdens eten, oorpijn, heesheid, passagestoornissen en neusverstoppingen (1, 3).

Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn niet voldoende om een diagnose te kunnen stellen (1). De arts stelt deze op basis van endoscopische bipten en stadiëert de tumor met behulp van echografie, computertomografie (CT) en magnetic resonance (MR). De stadiëring van de tumoren is van groot belang voor een adequate behandeling. Bij de stadiëring volgt men de tumor, nodes en metastase (TNM) classificatie. Voor de T-stadiëring gelden in het hoofd-halsgebied per orgaan andere definities (1). De behandeling bestaat veelal uit een combinatie van chemotherapie, radiotherapie en/of chirurgie (2). Chirurgie van de primaire tumor in het hoofd-hals gebied gaat vaak met mutilatie gepaard (4). Indien mogelijk zal er worden gekeken naar een meer sparende behandeling zoals radiotherapie. Een voorbeeld is het larynxcarcinoom, waar laryngectomie gepaard gaat met verlies van de stemfunctie (4).

In het laatste decennium is er een nieuwe techniek beschikbaar gekomen voor radiotherapie: intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT) (5). Hierbij worden vijf tot zeven stralingsbundels gebruikt en per bundel meerdere malen de vorm van het bestralingsveld met behulp van zogenaamde segmenten wordt aangepast (5). Het voordeel hiervan is dat er lokaal meer controle te verkrijgen is waardoor er een betere dosisverdeling ontstaat (6, 7). Dit verhoogt echter de bestralingstijd vanwege het aantal bundels en de te geven monitoreenheden (ME) (6). Na IMRT kwam VMAT als nieuwe techniek, waarbij de dosis in een ronddraaiende beweging afgeven wordt (7). Hierdoor is VMAT een techniek waarbij de bestralingstijd met ~50% verlaagd wordt vergeleken met IMRT. Deze kortere bestralingstijd is patiëntvriendelijk en draagt bij tot beperking van intra-fractie bewegingen (7, 8).

Het doel van radiotherapie is om tumorweefsel te vernietigen (2). Echter bevinden zich in het hoofd-hals gebied gezonde weefsels. Bijwerkingen die kunnen treden door het vernietigen van de gezonde weefsels hangen van diverse factoren af waaronder het type bestraling, het bestralingsveld, het fractioneringschema en de bestralingsdosis (2). De acute bijwerkingen zullen het meest voorkomen maar zullen weer verdwijnen in de periode na de radiotherapie (4). Acute bijwerkingen kunnen zijn blaren in de mond, droge mond, infecties, verandering van speekselvorming en smaakverlies. Op

langere termijn kunnen een beperkte mondopening, tandbederf en wondjes optreden die niet genezen (2). Om bijwerkingen te beperken worden bij het plannen van de bestralingsdosis de OARs (organs at risk) zoveel mogelijk gespaard.

De complexiteit van het plannen van het hoofd-hals gebied wordt bepaald door het grote aantal OARs die zich in de buurt bevinden van de planning target volumes (PTVs) (7). Deze OARs zijn speekselklieren, ruggenmerg, hersenstam, keelholte, mondslijmvlies, tong, lip, ogen en binnenoor.

Het beoogde doel van de radiotherapie als behandeling is om de meest optimale sparing van OAR per patiënt te vinden waarbij het PTV als geheel voldoende dosis krijgt. Iedere afdeling radiotherapie maakt gebruik van verschillende optimalisatiestrategieën en sets van objectives, en heeft verschillende voorkeuren voor het sparen van OARs (7). Om vergelijkingen te kunnen doen van de dosisverdeling van de PTVs en OARs wordt gebruik gemaakt van zogenaamde cumulatieve dosisvolumehistogrammen (DVHs). In het DVH wordt weergegeven welk percentage van het volume van een regio een specifieke dosis krijgt (9).

Het plannen bestaat uit handmatige stappen die invloed hebben op de kwaliteit van het resulterende plan (10). Planning objectives en beperkingen worden handmatig aangepast aan de individuele anatomie van de patiënt, tumorlocatie, grootte en vorm. Het handmatig optimaliseren is complex en tijdrovend. Het resultaat van het plan is afhankelijk van de laborant. Om de plankwaliteit en de continuïteit te verbeteren maar ook de tijd die nodig is voor plannen te verminderen, is Pinnacle Auto-Planning ontwikkeld. Auto-Planning past zich tijdens het optimalisatieproces automatisch aan de objectives, beperkingen en hotspots aan om de klinische doelen te bereiken. Een recente studie die gedaan is in het University Hospital in Zurich laat zien dat de planningstijd drastisch vermindert. Men heeft 50 patiënten die al gepland waren met VMAT treatment planning opnieuw gepland met Auto-Planning. Bij tien patiënten is de effectieve werktijd gemeten na het definiëren van het doelvolumen (PTV) tot het einde van de optimalisatie. Voor de Auto-Planning is er netto ~3.8 minuten nodig in vergelijking met ~48.6 minuten voor de klinische plannen (10).

Het Radboudumc heeft na gezamenlijke testen met Philips in 2014 Auto-Planning aangeschaft. Op dit moment wordt Auto-Planning gebruikt voor de prostaat VMAT en mamma locoregionaal IMRT plannen. Naast efficiëntie levert Auto-Planning voor deze patiënten betere sparing van OARs. Wetenschappelijke onderzoek hierover is nog in ontwikkeling. In het Radboudumc heeft men een vergelijking gemaakt tussen handmatige optimalisatie van hoofd-hals IMRT en Auto-Planning hoofd-hals IMRT (11). Hierbij heeft men van 20 patiënten de plannen vergeleken. Alle 20 Auto-Planning voldeden aan de klinische dosiscriteria voor OARs en PTVs. De PTVs kregen dezelfde dosis als bij de handmatig geoptimaliseerde plannen. Daarnaast was er een betere sparing zichtbaar van de contralaterale parotis, contralaterale submandibularis, larynx en hersenstam. (11)

Sinds maart 2014 wordt in het Radboudumc de techniek hoofd-hals VMAT (zonder Auto-Planning) toegepast. Bijna alle patiënten die met een hoofd-hals tumor zijn gediagnosticeerd en radiotherapie krijgen, worden nu met de VMAT techniek behandeld. Nu de VMAT de IMRT heeft vervangen dient opnieuw onderzoek gedaan worden naar Auto-Planning hoofd-hals met VMAT-techniek.

Voor deze studie is de volgende onderzoeksvraag tot stand gekomen:

“Wat heeft Auto-Planning voor effect op de plankwaliteit ten opzichte van de handmatige optimalisatie van een VMAT bestralingsplan voor een hoof-hals tumor?”

Hierbij zijn drie deelvragen geformuleerd:

1. *Wat is de invloed van Auto-Planning op het bestralen van de PTVs?*
2. *Wat is de invloed van Auto-Planning op het sparen van de OARs?*
3. *Wat is het verschil in aantal ME tussen Auto-Planning en de handmatige optimalisatie?*

Methode

Onderzoeksontwerp

Dit onderzoek betrof een kwantitatief retrospectief onderzoek. Er is een vergelijking gedaan tussen de klinisch gebruikte handmatig geoptimaliseerde plannen en Auto-Planning.

Patiëntenselectie

Voor dit onderzoek was een groep van 25 patiënten geselecteerd die reeds zijn bestraald op het hoofd-hals gebied, gebruikmakend van een VMAT treatment planning. Twee patiënten zijn geëxcludeerd omdat ze niet aan het inclusie criterium voldeden. Het inclusie criterium was dat de patiënten met de volgende prescriptiedosis werden behandeld: 50,3 Gy voor het Low Risk PTV en 68 Gy voor het High Risk PTV, gegeven in 34 fracties. De eerste 14 patiënten van deze groep zijn de eerste 14 patiënten waarvoor sinds de invoering in maart 2014 een VMAT planning gemaakt en gearhiveerd was. Hieraan werden 9 patiënten toegevoegd die sinds najaar 2015 zijn behandeld met een hoofd-hals VMAT plan, omdat sinds die tijd ook slikspieren als OAR zijn ingetekend. De handmatig geoptimaliseerde plannen zijn gemaakt in de periode maart 2014 tot januari 2016. Alle patiënten komen uit het database van het Radboudumc.

Meetinstrumenten

De planningen werden gemaakt met behulp van 3D CT beelden die verkregen zijn met een Brilliance Big-Bore CT scanner (Philips Healthcare, Fitchburg, WI, USA), met 3 mm dikke slices. De patiënten waren oorspronkelijk gepland met de treatment planning software Pinnacle³ 9.6 (Philips Healthcare, Fitchburg, WI, USA) met een VMAT techniek. De bestralingen hebben plaats gevonden op een Elekta Synergy lineaire versneller (Elekta AB, Stockholm, Zweden) met een AgilityTM MLC. Er is gebruik gemaakt van 6 MV fotonen met twee bogen van 356°. Er is opnieuw gepland met de Auto-Planning module in Pinnacle³ 9.10.

Dataverzameling

De 23 handmatig geoptimaliseerde plannen zijn gekopieerd uit de klinische omgeving en in een aparte werkomgeving voor Auto-Planning tests geplaatst. In deze omgeving zijn ze opnieuw gepland met Auto-Planning en opgeslagen. Er zijn twee verschillende template technieken verkregen van klinisch fysici in het Radboudumc. De twee template technieken zijn toegepast, geëvalueerd en op meerdere manieren aangepast. Uiteindelijk is er voor deze studie één Auto-Planning template techniek gebruikt. De doelen voor het Low Risk PTV en High Risk PTV zijn weergegeven in tabel 1. In de tabel is zichtbaar welke dosis de PTVs moeten ontvangen. Voor optimalisatie van het Low Risk PTV wordt het High Risk PTV plus een ring van 10 mm eromheen buiten beschouwing gelaten. Dit wordt gedaan omdat het High Risk PTV in het Low Risk PTV kan liggen en hiervoor geldt een ander klinisch doel. Daarnaast is er een ring van 10 mm om een betere overgang te hebben van de dosis in het Low Risk PTV naar het High Risk PTV.

Tabel 1. Planning Target Volume optimalisatie goals

ROI	Dosis (Gy)
PTV>-(PTV<+10mm)	50,30
PTV<	68,00

ROI: Region of interest; Gy: Gray; PTV: Planning Target Volume; >: Low Risk; <: High Risk.

Tabel 2 geeft de doelen voor de OARs weer. Per kritiek orgaan is er een klinisch doel in de vorm van een maximale of gemiddelde dosis die Auto-Planning niet mag overschrijden. De prioriteit geeft aan welke organen het belangrijkste zijn om te sparen. Compromis staat bij elk kritieke orgaan aan zodat er bij overlapping met het PTV de OAR en PTV beide iets toegeven bij de sparing en dosisdekking. (10).

Tabel 2. Organ at Risk optimalisatie goals

ROI	Type	Dosis (Gy)	Volume (%)	Prioriteit	Compromis
Myelum	Max Dosis	45		Hoog	x
Hersenstam	Max Dosis	48		Hoog	x
Parotis klier links	Gem Dosis	20		Medium	x
Parotis klier rechts	Gem Dosis	20		Medium	x
Submandibularis klier links	Gem Dosis	40		Medium	x
Submandibularis klier rechts	Gem Dosis	40		Medium	x
Mondholte	Gem Dosis	30		laag	x
Larynx	Gem Dosis	30		laag	x
Slikspieren	Gem Dosis	30		laag	x

ROI: Region of interest; Gy: Gray; Max: maximum; Gem: gemiddelde.

Dezelfde bundel set-up, dosis prescriptie en criteria voor de PTVs en OARs van de handmatige optimalisatie zijn gebruikt bij Auto-Planning. Er is een vergelijking gedaan tussen de oorspronkelijke handmatige optimalisatie en Auto-Planning om de plankwaliteit te beoordelen. Om dit te kunnen doen zijn er gegevens van de PTVs, OARs en moniteereenheden (ME) verzameld van zowel de handmatige optimalisatie plannen als de Auto-Planningen.

DVH en scorecard

De resultaten van de PTVs en OARs voor de verschillende plannen zijn geëvalueerd door middel van de criteria die door het Radboudumc worden gebruikt. In tabel 3 zijn deze criteria voor de structuren zichtbaar. Hiermee wordt een plan goed- of afgekeurd voor klinisch gebruik. Om te beoordelen of de structuren aan de criteria voldoen, is van elk plan het volgende verzameld:

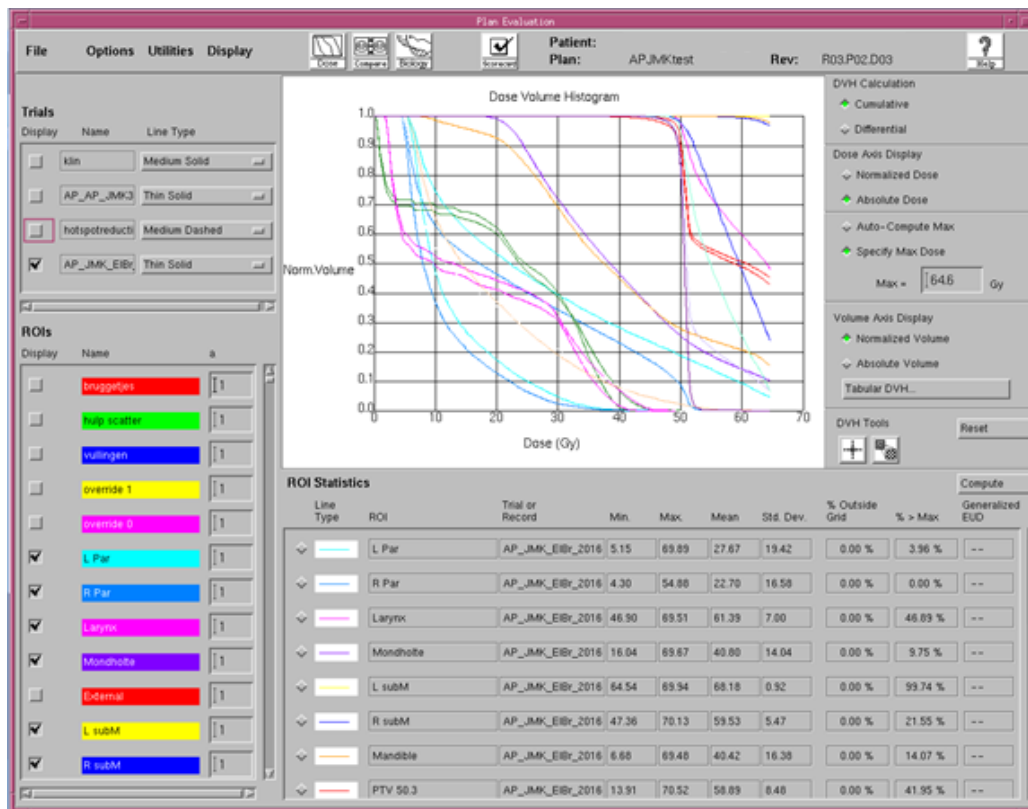
- Welk percentage van het volume van het Low Risk PTV en High Risk PTV 95% van de prescriptiedosis ontvangt, ofwel de V95%. De structuur Low Risk PTV is bewust min het High Risk PTV zodat de ontvangen dosis in het Low Risk PTV specifiekere weergegeven is.
- Het Maximum dosis in het myelum en hersenstam om een te hoge dosis in deze kritieke organen te voorkomen.
- Gemiddelde dosis in de linker en rechter parotis en submandibularis, mondholte, larynx en slikspieren.

Tabel 3. Criteria Radboudumc.

Region of interest	Parameter	Dosis Gy	Volume
Low Risk PTV (-High Risk PTV)	Min DVH (%)	47,785	95%
High Risk PTV	Min DVH (%)	64,6	95%
Myelum	Max Dosis	50	
Hersenstam	Max Dosis	54	
Parotis klier rechts	Gem Dosis	20	
Parotis klier links	Gem Dosis	20	
Submandibularis klier rechts	Gem Dosis	40	
Submandibularis klier links	Gem Dosis	40	
Mondholte	Gem Dosis	30	
Larynx	Gem Dosis	20	
Slikspieren	Gem Dosis	40	

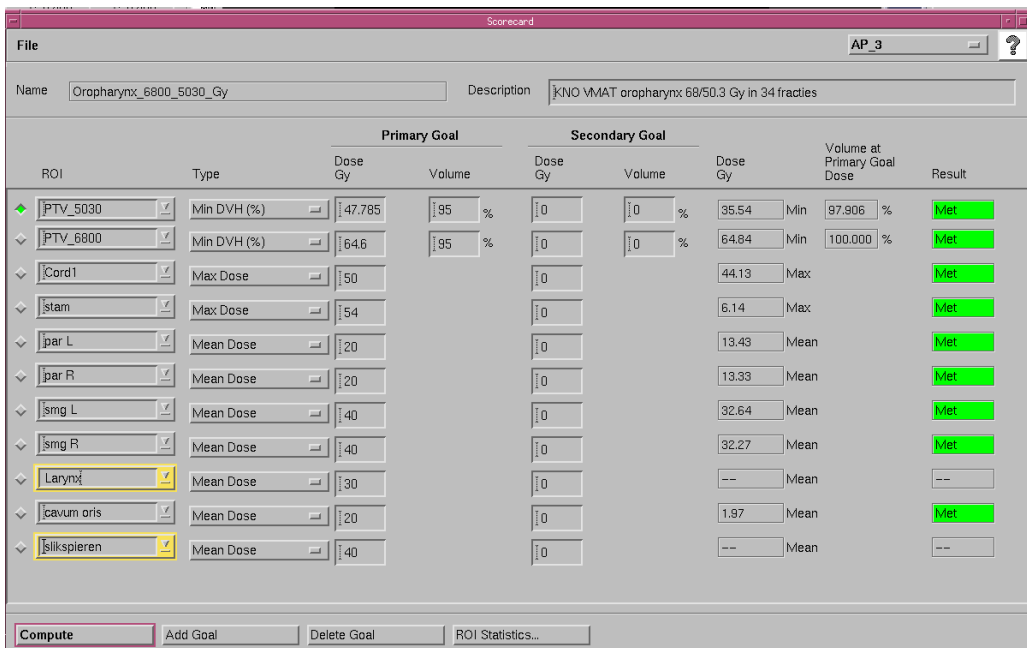
Gy: Gray; PTV: Planning Target Volume; Min: minimum; DVH: Dosis Volume Histogram; Max: maximum; Gem: gemiddelde.

De resultaten kunnen op twee manieren verzameld worden in Pinnacle, namelijk door middel van het dosisvolumehistogram (DVH) tabblad en door de scorecard. In figuur 1 is een voorbeeld van het DVH tabblad weergegeven. Dit tabblad laat een cumulatief dosisvolumehistogram (DVH) zien, dat weergeeft welk percentage van het volume van een structuur een specifieke dosis krijgt (12). Doormiddel van het DVH-tabblad is zichtbaar of de PTVs voldoende dosis ontvangen en OARs voldoende gespaard blijven. Het geeft geen spatiele informatie weer over waar de maximale dosis komt bijvoorbeeld (12). Het DVH tabblad is de meest gangbare en bekendste optie om plannen te evalueren.



Figuur 1. Voorbeeld cumulatief DVH

Sinds Pinnacle versie 9.10 kan de dosis ook beoordeeld worden via de scorecard. De scorecard geeft weer of de criteria voor de PTVs en OARs behaald zijn en wat de ontvangen dosis is. Het is een overzichtelijke manier waarbij de resultaten samengevat zijn weergegeven. In figuur 2 is een voorbeeld van een scorecard weergegeven: als een criterium behaald is kleurt het groen, als dit niet het geval is kleurt het rood.



The screenshot shows the Pinnacle Scorecard window. It displays a table of goals and results for a specific plan. The table has columns for ROI, Type, Dose Gy, Volume, and Result. The results are color-coded: green for 'Met' (Met) and red for 'Niet' (Niet).

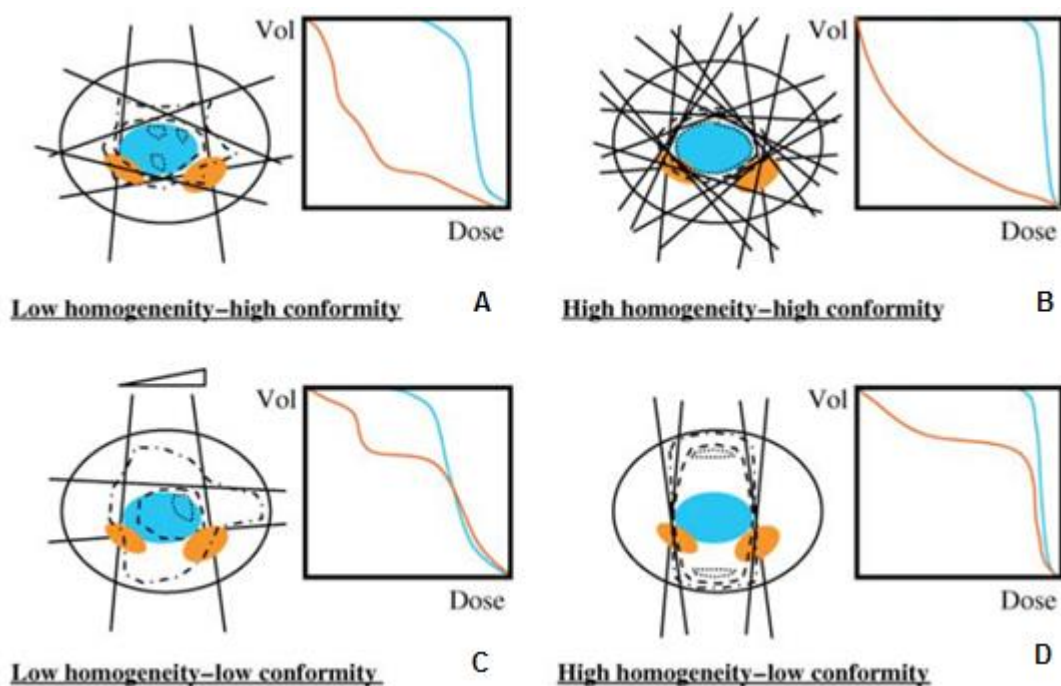
ROI	Type	Dose Gy	Volume	Result
PTV_5030	Min DVH (%)	147.785	95 %	Met
PTV_6800	Min DVH (%)	64.6	95 %	Met
Cord1	Max Dose	50		Met
stam	Max Dose	54		Met
par L	Mean Dose	20		Met
par R	Mean Dose	20		Met
smg L	Mean Dose	40		Met
smg R	Mean Dose	40		Met
Larynx	Mean Dose	30		Met
cavum oris	Mean Dose	20		Met
slikspieren	Mean Dose	40		Met

Figuur 2. Voorbeeld scorecard

Van de scorecard en DVH tabblad zijn de Low Risk PTV en High Risk PTV verzameld. De resultaten van de PTVs in de scorecard kwamen niet overeen met de resultaten in het DVH tabblad. Dit komt omdat de dosiswaarden in het DVH tabblad berekend zijn in bins. De waarde van de parameter DVH % die gebruikt wordt bij de PTVs is afhankelijk van het aantal bins dat ingesteld is. Hoe hoger het aantal bins, hoe nauwkeuriger de waarde zal zijn. Het maximale aantal bins wat gebruikt kan worden is 10.000. De waarden van de scorecard zijn niet met bins berekend en geven daardoor een andere waarde weer. Het verschil tussen de DVH tabblad en scorecard is bekeken. Van de handmatig geoptimaliseerde plannen zijn van beide methodes de resultaten van de OARs verzameld. Er was geen verschil zichtbaar tussen de resultaten. Voor Auto-Planning zijn de OARs alleen met de scorecard verzameld omdat deze methode sneller verliep.

Conformiteits- en homogeniteitsindex

Om de plankwaliteit van de Auto-Planning te evalueren is er gekeken naar de conformiteitsindex (CI) en homogeniteitsindex (HI) van de PTVs. De HI en CI van de handmatig geoptimaliseerde en Auto-Planning plannen zijn met elkaar vergeleken. HI en CI zijn onafhankelijke maten voor de kwaliteit van de dosisverdeling. HI karakteriseert de homogeniteit van de geabsorbeerde dosis in het doelvolumen. CI karakteriseert de mate waarin de hoge-dosis regio overeenstemt met het doelvolumen. In figuur 3 zijn voorbeelden van HI en CI weergegeven.



Figuur 3. Voorbeelden van lage en hoge homogeniteits- en conformiteitsindex. Blauw is het PTV en oranje zijn de OARs. De homogeniteit is aangegeven door de steilheid van de DVH. Conformiteit is een maat voor de overlap tussen het isodose volume (in 3D) met een groot deel van de geabsorbeerde dosis en het volume (in 3D) van het PTV. A toont het effect van ongelijke bundels om OARs te sparen. B laat het effect zien van veel bundel richtingen. C laat het effect zien van ongelijke bundels met het gebruik van een wig. En D toont het effect van twee parallelle bundels met daardoor een gebrek aan het sparen van OARs.

HI en CI zijn door middel van de onderstaande formules berekend.

De gebruikte HI is gedefinieerd door ICRU 83 (13) :

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$$

Er is gebruik gemaakt van de dosis van het doelvolumen dat zo dicht mogelijk bij de maximum dosis ($D_{2\%}$), minimum dosis ($D_{98\%}$) en gemiddelde dosis ($D_{50\%}$) ligt. $HI = 0$ is de ideale score.

De gebruikte CI is gedefinieerd door Paddick (14):

$$CI = \frac{(V_{PTV95})^2}{V_{PTV} \times V_{95}}$$

Hierbij is gebruik gemaakt van het totale volume van het PTV bedekt met 95% isodose (V_{PTV95}), het totale volume van het PTV (V_{PTV}) en het totale volume bedekt met de 95% isodose (V_{95}). Hoe dichter de CI bij de 1 komt hoe beter de conformiteit is.

Monitoreenheden

Om de geplande dosis te kunnen toedienen, heeft Pinnacle het af te geven aantal monitoreenheden (ME) berekend. Dit aantal is terug te vinden in Pinnacle bij de dosisprescriptie. Voor de handmatig geoptimaliseerde plannen was het aantal ME al bekend; dit is alleen opgezocht. Daarnaast is voor Auto-Planning na de optimalisatie opgezocht hoeveel ME er berekend zijn.

Data-analyse

De resultaten zijn beschreven door middel van beschrijvende en toetsende statistiek. Hiervoor is er een data-analyse gedaan in het statische programma SPSS versie 23 (IBM, Armonk, NY, VS). De afhankelijke variabelen waren DVH-waarden voor PTVs en OARs, CI, HI, aantal ME, en de onafhankelijke variabele was Auto-Planning vs. handmatige optimalisatie. Van de afhankelijke variabelen zijn de groepsgemiddelden geanalyseerd. Voor zowel de handmatige optimalisatie als de Auto-Planning resultaten is er eerst gekeken of er een normale verdeling is. Dit is gedaan middels de normaliteitstoets Shapiro-Wilks. Bij een normale verdeling (P -waarde $>0,05$) is er een gepaarde t -test uitgevoerd. Bij een niet-normale verdeling (P -waarde $<0,05$) is de Wilcoxon Signed Rank test toegepast. Afhankelijk van de resultaten is de data in tabellen en box plots weergegeven. Bij normaal verdeelde data zijn het gemiddelde en de standaarddeviatie (SD) bepaald. Voor de niet-normaal verdeelde data waren dit de mediaan, interkwartielen, minimum en maximum. Deze data zijn weergegeven in boxplots.

Ethische aspecten

Er is gebruikt gemaakt van data van patiënten die al behandeld zijn geweest. Met deze gegevens is vertrouwelijk en zorgvuldig omgegaan. De patiëntengegevens zijn voor deze studie geanonimiseerd. Er is met het Radboudumc een stageovereenkomst ondertekend waarin onder andere geheimhouding opgenomen was.

Resultaten

Patiëntenselectie

Twee patiënten uit de geselecteerde patiëntengroep zijn geëxcludeerd voor dit onderzoek. De data voldeed niet aan de gewenste prescriptiedosis: 50,30 Gy voor het Low Risk PTV en 68,00 Gy voor het High Risk PTV, gegeven in 34 fracties. Voor dit onderzoek zijn de overige 23 patiënten opnieuw gepland met Auto-Planning. In bijlage I tabel 1 zijn de patiëntkarakteristieken weergegeven. Bij zes patiënten bevindt de tumor zich in het larynx gebied en bij 17 patiënten in het oropharynx gebied. Het Low Risk PTV volume varieert van 411,92 mm³ tot 826,70 mm³. De High Risk PTVs variëren van 41,62 mm³ tot 465,75 mm³. Een aantal OARs zijn niet ingetekend, omdat deze binnen het PTV lagen. Bij negen patiënten zijn de slikspieren ingetekend; dit wordt sinds het najaar 2015 geëvalueerd in het Radboudumc.

DVH en scorecard

Dosisdekking van de PTVs in %

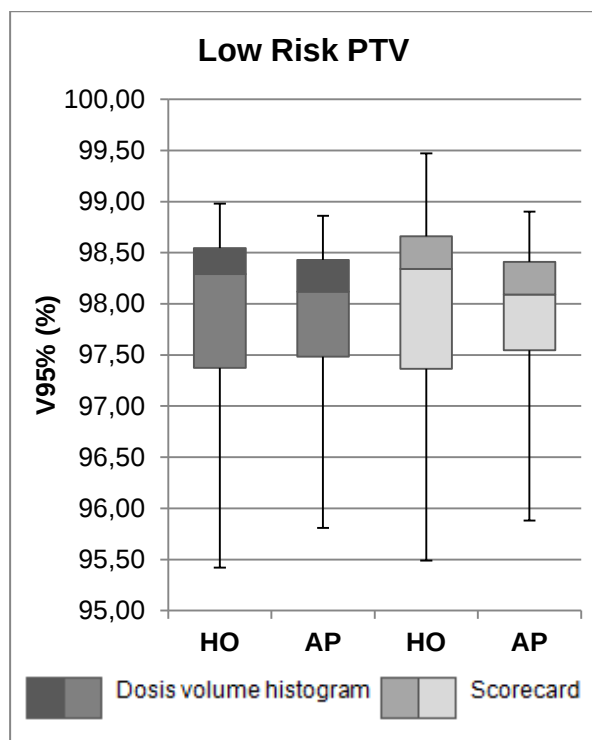
Van de PTVs is de V95% (volume dat gedekt wordt met minimaal 95% van de prescriptiedosis) geëvalueerd. In bijlage I tabel 2 is deze data weergegeven. Onderzocht is hoeveel procent van het volume van het High Risk PTV 64,60 Gy ontvangt, en hoeveel procent van het Low Risk PTV 47,80 Gy. Uit de normaliteitstoets is geconcludeerd dat de data van de PTVs niet normaal verdeeld waren (bijlage II tabel 7). In tabel 4 zijn alle resultaten van de PTVs samengevoegd. De tabel geeft voor de V95% van het Low Risk PTV en High Risk PTV de mediaan, de interkwartielen (25% en 75%) het minimum en het maximum weer. Dit laat zien dat het verschil van de mediaan bij de handmatige optimalisatie tussen de DVH en scorecard voor het Low Risk PTV 0,05 % is en voor het High Risk PTV 0,01 %. Bij Auto-Planning is dit bij het Low Risk PTV 0,03 % en voor het High Risk PTV 0,01 %.

Tabel 4. Mediaan, interkwartielen, het minimum en het maximum van de V95% voor het Low Risk PTV en High Risk PTV voor de handmatige optimalisatie en Auto-Planning geëvalueerd met DVH en scorecard

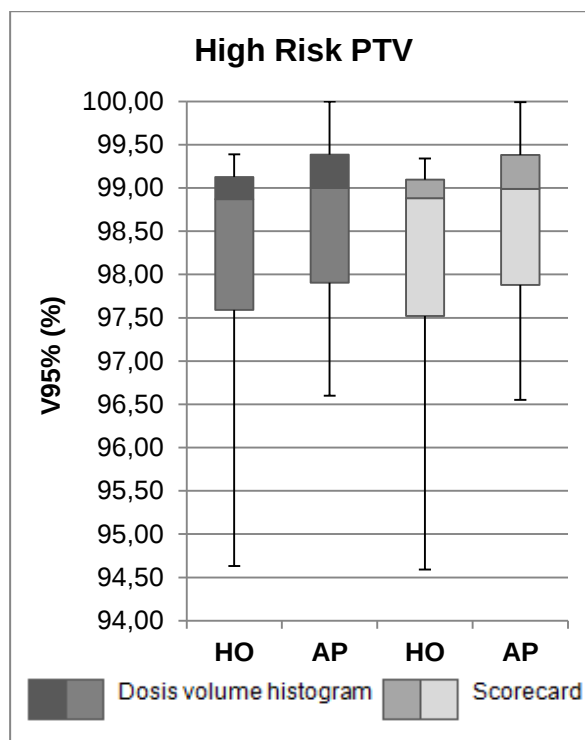
V95% PTVs	Handmatige optimalisatie (%)				Auto-Planning (%)			
	Mediaan	IQ1 – IQ3	Min	Max	Mediaan	IQ1 – IQ3	Min	Max
Low Risk PTV DVH	98,29	97,25 – 98,56	95,42	98,98	98,12	97,34 – 98,45	95,81	98,86
Low Risk PTV Scorecard	98,34	97,18 – 98,71	95,49	99,47	98,09	97,45 – 98,42	95,88	98,90
High Risk PTV DVH	98,87	97,55 – 99,14	94,63	99,39	99,00	97,86 – 99,41	96,60	100,00
High Risk PTV Scorecard	98,88	97,47 – 99,11	94,59	99,34	98,99	97,85 – 99,41	96,55	99,99

PTVs: Planning Target Volumes; %: procent; DVH: Dosis Volume Histogram; IQ1: interkwartiel 25%; IQ3: interkwartiel 75%; Min: minimum; Max: maximum.

De Wilcoxon signed rank toets liet voor de V95% van de PTVs bij handmatige optimalisatie en Auto-Planning p-waarden $>0,05$ zien (bijlage II tabel 7). Aangenomen kan worden dat er geen significant verschil is tussen de V95% van de PTVs voor de handmatige optimalisatie en Auto-Planning. Figuur 4a en b tonen de spreiding van de V95% voor het Low Risk PTV en High Risk PTV van de handmatige optimalisatie en Auto-Planning geëvalueerd met DVH en scorecard. De V95% voor Low Risk PTV en High Risk PTV van de handmatige optimalisatie geven de grootste spreiding weer.



Figuur 4a. Spreiding V95% Low Risk PTV van handmatige optimalisatie (HO) en Auto-Planning (AP).



Figuur 4b. Spreiding V95% High Risk PTV van handmatige optimalisatie (HO) en Auto-Planning (AP).

Sparing OARs

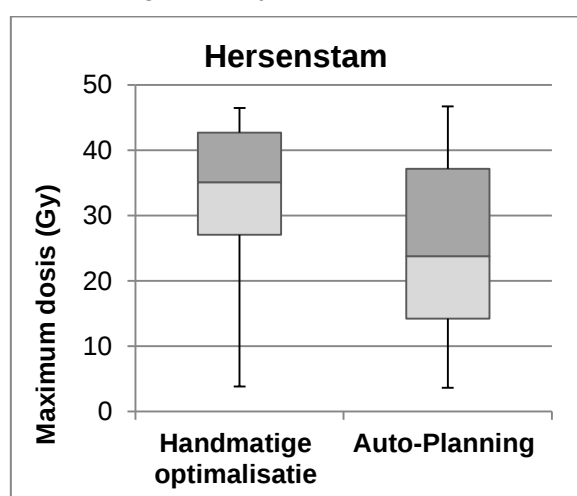
Alle verzamelde data van de OARs zijn terug te vinden in bijlage I tabel 3. Voor de OARs myelum en hersenstam is de ontvangen maximum dosis geëvalueerd. Van de OARs, linker parotis en linker en rechter submandibularis is de gemiddelde dosis geanalyseerd. De normaliteitstoets, opgenomen in bijlage II tabel 8, laat zien dat de data van deze kritieke organen geen normale verdeling hebben. In tabel 5 zijn de mediaan, interkwartielen, het minimum en het maximum van deze criteria weergegeven. Het verschil in mediaan van de maximum dosis op het myelum tussen de handmatige optimalisatie en Auto-Planning is 0,78 Gy. Voor de hersenstam is dit 11,33 Gy. De linker parotis toont een mediaan verschil van 0,61 Gy voor de linker en rechter submandibularis is dit 5,05 Gy en 4,36 Gy.

Tabel 5. Mediaan, interkwartielen, het minimum en het maximum van de maximale en gemiddelde dosis op de kritieke organen myelum, hersenstam, linker parotis en linker en rechter submandibularis voor de handmatige optimalisatie en Auto-Planning

OARs	Handmatige optimalisatie (Gy)				Auto-Planning (Gy)			
	Mediaan	IQ1 – IQ3	Min	Max	Mediaan	IQ1 – IQ3	Min	Max
Myelum max dosis	43,56	41,19 – 44,15	31,19	46,55	44,34	42,57 – 45,70	34,69	50,09
Hersenstam max dosis	35,10	25,68 – 42,99	3,86	46,44	23,77	12,95 – 38,77	3,63	46,68
Parotis Links gem dosis	17,94	14,96 – 31,79	10,68	48,90	18,55	17,37 – 28,17	10,53	47,71
Submandibu- laris Links gem dosis	44,45	36,75 – 66,07	32,01	68,50	39,40	37,45 – 66,70	33,77	67,74
Submandibu- laris Rechts gem dosis	54,74	42,13 – 65,98	30,09	68,60	59,10	36,84 – 66,14	31,83	68,30

OARs: Organs at Risk; Gy: Gray; IQ1: interkwartiel 25%; IQ3: interkwartiel 75%; Min: minimum; Max: maximum; Gem: gemiddelde.

In bijlage II tabel 8 laat de Wilcoxon signed rank toets zien dat er geen significant verschil is voor de maximale en gemiddelde dosis voor de OARs myelum ($p = 0,21$), linker parotis ($p = 0,55$), linker en rechter submandibularis ($p = 0,49 - 0,74$) tussen handmatige optimalisatie en Auto-Planning. De hersenstam toont een significant verschil ($p < 0,05$). Figuur 5 laat de spreiding van de maximale dosis in de hersenstam van de handmatige optimalisatie en Auto-Planning zien. Zichtbaar is dat de spreiding gelijk is. De mediaan van de handmatige optimalisatie komt overeen met 35,10 Gy en bij Auto-Planning 23,77 Gy.



Figuur 5: Spreiding van de maximum dosis in de hersenstam van de handmatige optimalisatie en Auto-Planning. Gy: Gray.

Bij de OARs parotis rechts, larynx, mondholte en slikspiers heeft een analyse plaatsgevonden met de gemiddelde dosis. De normaliteitstoets laat zien dat deze data normaal verdeeld zijn (bijlage II tabel 9). In tabel 6 zijn de gemiddelde en SD waarden van de gemiddelde dosis op deze kritieke organen zichtbaar. Dit laat zien dat het verschil van het gemiddelde bij de rechter parotis tussen de handmatige optimalisatie en Auto-Planning 0,66 Gy is en voor de larynx 4,79 Gy. De mondholte en slikspiers tonen een gemiddeld verschil van 1,38 Gy en 5,54 Gy.

Tabel 6. Gemiddelde en SD van de gemiddelde dosis op de kritieke organen rechter parotis, larynx, mondholte en slikspiers in de handmatige optimalisatie en Auto-Planning

OARs	Handmatige optimalisatie (Gy)		Auto-Planning (Gy)	
	Gem	SD	Gem	SD
Parotis R gem dosis	24,31	6,88	23,65	7,49
Larynx gem dosis	53,29	6,39	58,08	5,88
Mondholte gem dosis	28,46	17,12	27,08	18,73
Slikspiers gem dosis	53,29	6,39	58,83	5,47

OARs: Organs at Risk; Gy: Gray; Gem: Gemiddelde; SD: Standaarddeviatie; R:rechts.

Bij een normale verdeling is de gepaarde t-toets uitgevoerd. Bijlage II tabel 9 laat zien dat gemiddelde dosis voor de parotis rechts ($p = 0,38$) en mondholte ($p = 0,36$) geen significante verschillen bevatten. De kritieke organen larynx en slikspiers geven een significant verschil weer ($p < 0,05$).

Conformiteits- en homogeniteitsindex van de PTVs

De conformiteits- en homogeniteitsindex van de Low en High Risk PTV zijn zowel voor de handmatige optimalisatie als voor de Auto-Planning berekend (bijlage I tabel 4 en 5). De normaliteitstoets toont geen normale verdeling voor de conformiteits- als de homogeniteitsindex (bijlage II tabel 10 en 11). Tabel 7a en b laten de mediaan, interkwartielen, minimum en maximum van de conformiteits- en homogeniteitsindex in de handmatige optimalisatie en Auto-Planning zien.

Tabel 7a. Mediaan, interkwartielen, minimum, en het maximum van de conformiteitsindex

CI	Handmatige optimalisatie (CI)				Auto-Planning (CI)			
	Mediaan	IQ1 – IQ3	Min	Max	Mediaan	IQ1 – IQ3	Min	Max
Low Risk PTV	0,67	0,63 – 0,73	0,59	0,77	0,61	0,57 – 0,69	0,53	0,88
High Risk PTV	0,87	0,84 – 0,88	0,81	0,92	0,79	0,74 – 0,82	0,69	0,84

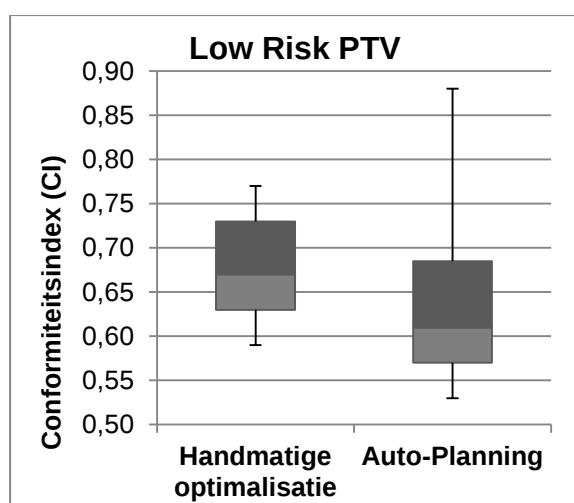
CI: conformiteitsindex; IQ1: interkwartiel 25%; IQ3: interkwartiel 75%; Min: minimum; Max: maximum

Tabel 7b. Mediaan, interkwartielen, minimum en het maximum van de homogeniteitsindex

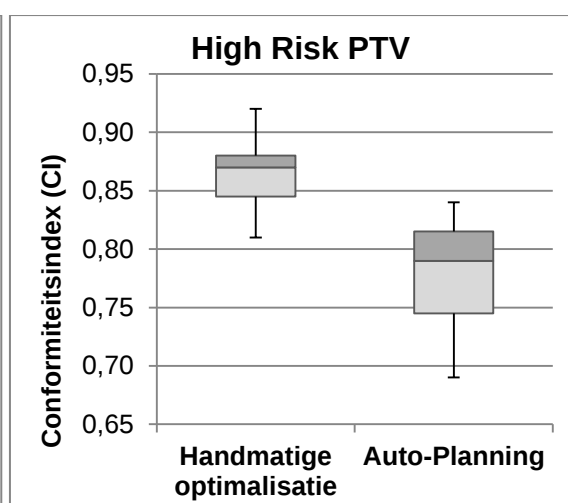
HI	Handmatige optimalisatie (HI)				Auto-Planning (HI)			
	Mediaan	IQ1 – IQ3	Min	Max	Mediaan	IQ1 – IQ3	Min	Max
Low Risk PTV	0,41	0,38 – 0,43	0,31	0,45	0,38	0,34 – 0,41	0,29	0,43
High Risk PTV	0,08	0,07 – 0,09	0,02	0,16	0,06	0,05 – 0,07	0,02	0,09

HI: homogeniteitsindex, IQ1: interkwartiel 25%, IQ3: interkwartiel 75%, Min: minimum, Max: maximum.

Door middel van de Wilcoxon signed rank toets (bijlage II tabel 10 en 11) kan geconcludeerd worden dat er een significant verschil zichtbaar is voor zowel de CI en HI ($p < 0,05$). Figuur 6a en b laten de spreiding van CI in de Low en High Risk PTV zien tussen de handmatige optimalisatie en Auto-Planning. De spreiding is voor zowel de Low en High Risk PTV voor Auto-Planning groter. De mediaan van de CI voor de handmatige optimalisatie is bij de Low Risk PTV 0,41 en voor de High Risk PTV 0,38.

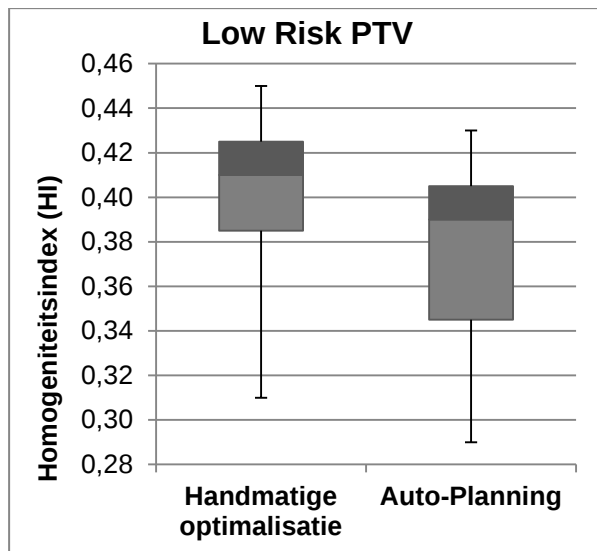


Figuur 6a: Spreiding van de CI in het Low Risk PTV van de handmatige optimalisatie en Auto-Planning. PTV: Planning Target Volume

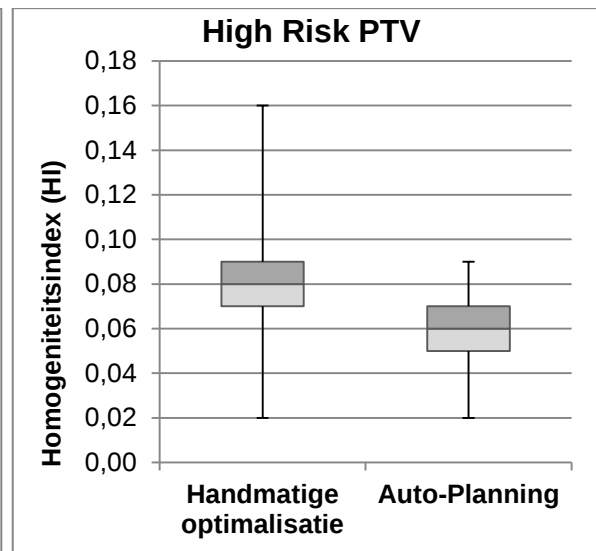


Figuur 6b: Spreiding van de CI in het High Risk PTV van de handmatige optimalisatie en Auto-planning. PTV: Planning Target Volume.

In figuur 7a en b is de spreiding van de HI zichtbaar in het Low Risk PTV en High Risk PTV. De mediaan van de HI voor het Low Risk PTV is 0,41 bij de handmatige optimalisatie en 0,38 voor Auto-Planning. Voor de High Risk PTV is dit 0,08 voor de handmatige optimalisatie en 0,06 voor Auto-Planning. Zichtbaar is dat de spreiding bij de Low Risk PTV gelijk is. De spreiding van het High Risk PTV is bij de handmatige optimalisatie groter.



Figuur 7a: Spreiding van de HI in het Low Risk PTV van de handmatige optimalisatie en Auto-Planning. PTV: Planning Target Volume.



Figuur 7b: Spreiding van de HI in het High Risk PTV van de handmatige optimalisatie en Auto-Planning. PTV: Planning Target Volume.

Monitoreenheden

Het aantal benodigde monitoreenheden om de geplande dosis af te geven zijn van de handmatige optimalisatie en Auto-Planning verzameld (bijlage I tabel 6). In bijlage II tabel 12 laat de normaliteitstoets zien dat de verzamelde data een normale verdeling heeft ($p > 0,05$). Het gemiddelde aantal ME bij de handmatige optimalisatie is 592,48 ME en 573,27 ME bij Auto-Planning, wat resulteert in een verschil van 19,21 ME. De SD waarde voor de handmatige optimalisatie is 72,62 en 33,02 voor Auto-Planning. De gepaarde t-toets laat zien dat er geen significant verschil is tussen beide plannen qua aantal monitoreenheden ($p = 0,17$).

Discussie

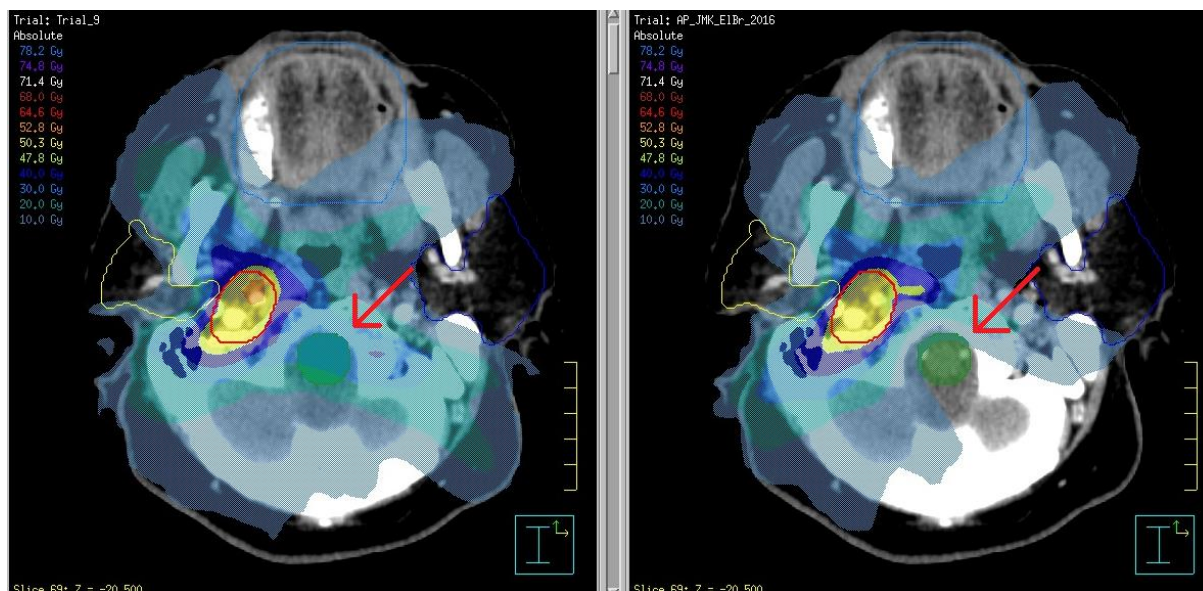
In deze studie is onderzocht wat het effect is van Auto-Planning op de plankwaliteit, ten opzichte van de handmatige optimalisatie van een VMAT bestralingsplan voor een hoofd-hals tumor. Om de plankwaliteit te kunnen beoordelen is een vergelijking gedaan tussen de dosisdekking van het Low Risk PTV en High Risk PTV voor de handmatige optimalisatie en Auto-Planning. Hiervoor is de V95% (dekking met 95% van de prescriptiedosis) geëvalueerd. Onderzocht is hoeveel procent het High Risk PTV 64,60 Gy ontvangt en het Low Risk PTV 47,80 Gy. Om de kwaliteit van de ontvangen dosis in de PTVs beter te kunnen beoordelen zijn de conformiteits- en homogeniteitsindex berekend. Daarnaast is een vergelijking gedaan tussen de sparing van de OARs: myelum; hersenstam; parotis links en rechts; submandibularis links en rechts; larynx; mondholte en slikspieren. De ontvangen maximale of gemiddelde dosis (Gy) zijn van de OARs voor zowel de handmatig geoptimaliseerde als de Auto-Planning plannen verzameld. Ten slotte is het aantal monitoreenheden van zowel de handmatige optimalisatie en Auto-Planning vergeleken.

Het onderzoek is gestart met het vinden van een template techniek die bij de onderzoeksgroep toegepast kon worden in Auto-Planning. Er zijn twee template technieken verkregen van het Radboudumc. Deze zijn getest, geëvalueerd en op meerdere manieren aangepast. De goals voor de PTVs zijn tijdens dit proces ongewijzigd geweest, omdat die continu voldeden aan het criterium voor de dosisdekking. Er hebben voornamelijk aanpassingen plaats gevonden omtrent het sparen van de OARs. Het doel was om een techniek te creëren die voor een betere of vergelijkbare sparing zorgde als de handmatige optimalisatie. Per kritiek orgaan is gekeken welke maximale of gemiddelde dosis Auto-Planning niet mocht overschrijden. Door middel van het aangeven van de prioriteit hoog, medium of laag wist Auto-Planning waar die de focus op moest liggen. Compromis hebben aan en uit gestaan om te analyseren welke methode voor een betere sparing van de OARs zorgde. Voor het vinden van een techniek was er vier weken uitgetrokken. De template met de beste dosis dekking voor PTVs en sparing van OARs is toegepast en geëvalueerd.

Uit de resultaten van deze studie kan opgemaakt worden dat de dosisdekking van de PTVs in de handmatige optimalisatie en Auto-Planning niet significant ongelijk waren. Hieruit kan worden bepaald dat het verschil tussen handmatige optimalisatie en Auto-Planning verwaarloosbaar is. De dosisdekking in % is door middel van het DVH tabblad en de scorecard verzameld. Het verschil tussen deze methodes was minimaal met een maximaal verschil van 0,43%. Om de kwaliteit van de dosisdekking in de PTVs te beoordelen zijn de conformiteits- en homogeniteitsindex berekend. De lagere mediaan waarden bij Auto-Planning geven een betere homogeniteit in de Low Risk PTV en High Risk PTV weer. De resultaten van de conformiteitindex zijn zichtbaar beter bij de handmatige optimalisaties. Dit verklaart waarom de homogeniteit van de PTVs beter is bij Auto-Planning; als er minder conform bestraald wordt, is er meer hoge dosis rondom het PTV. Uit de studie van Krayenbuehl et al. komen hetzelfde resultaat naar voren omtrent de conformiteits- en homogeniteitsindex van de PTVs (10). De studie van Krayenbuehl et al. geeft bij de dosis dekking van

Auto-Planning een verbetering weer (10). In het Radboudumc is eerder onderzocht wat het effect op de plankwaliteit is bij Auto-Planning ten opzichte van de handmatige optimalisatie van een IMRT bestralingsplan voor een hoofd-hals tumor (11). Deze studie laat zien dat de dosisdekking, homogeniteits- en conformiteitindex van de handmatige optimalisatie vrijwel gelijk zijn als voor Auto-Planning. Een mogelijke verklaring voor dit verschil kan zijn dat er bij deze studie een andere template techniek gebruikt is. Daarnaast is bij de studie Krayenbuehl et al. een techniek met drie dosisniveaus gebruikt, namelijk 70 Gy of 69,63 Gy, 60 Gy en 54 Gy gegeven in 33 of 35 fracties (10).

Naast het evalueren van de dosisdekking in de PTVs is gekeken naar het sparen van de OARs. De sparing van de kritieke organen myelum, linker en rechter parotis en submandibularis en mondholte tussen de handmatige optimalisatie en Auto-Planning kan als gelijk worden beschouwd. Van het myelum voldeden alle 23 patiënten bij de handmatige optimalisatie aan het criterium maximum dosis <50Gy. Opvallend was dat bij Auto-Planning één patiënt niet voldeed aan dit criterium voor het myelum. Het myelum ontving een overdosis van 0,09 Gy. De mogelijke reden is dat het myelum dicht bij de High Risk PTV gelegen lag en een volume bevatte van 467,75mm³. Voor de linker parotis en mondholte voldeden voor beide methodes evenveel plannen aan het criterium gemiddelde dosis <20 Gy. Voor de rechter parotis en linker en rechter submandibularis voldeden van Auto-Planning 4 of 5 plannen meer aan het criterium. Opmerkelijk is dat Auto-Planning het kritieke orgaan hersenstam beter spaart. De oorzaak kan zijn dat er in de template techniek een goal wordt toegepast die makkelijk gehaald kan worden. Daarnaast is de ligging van de PTVs ten opzichte van de hersenstam ook van invloed op de sparing. In figuur 8 is een voorbeeld zichtbaar waarbij de hersenstam bij de handmatige optimalisatie gemiddeld 38,26 Gy ontvangt en bij Auto-Planning 12,95 Gy, wat resulteert in een verschil van 25,31 Gy. Alle plannen voldeden aan het criterium maximum dosis < 54 Gy.



Figuur 8. Voorbeeld sparing kritieke orgaan hersenstam. (Linker afbeelding handmatige optimalisatie rechter afbeelding Auto-Planning).

Bij zowel de handmatige optimalisatie als Auto-Planning voldeden de larynx en slikspieren niet aan het criterium gemiddelde dosis <30 Gy voor de larynx en gemiddelde dosis <40 Gy bij de slikspieren. Alle plannen tonen bij de handmatige optimalisatie een betere sparing van de larynx en slikspieren. Iedere afdeling radiotherapie heeft verschillende voorkeuren voor het sparen van OARs (7). In andere studies is gekeken naar de sparing van OARs die in dit onderzoek ook gebruikt zijn. De sparing van OARs linker en rechter parotis, slikspieren en hersenstam waren bij Auto-Planning beter in de Krayenbuehl et al. studie (10). Het myelum toont ongeveer dezelfde sparing als de handmatige optimalisatie. In de studie van Kusters et al. toonden de contralaterale parotis en submandibularis een verbetering van sparing bij Auto-Planning (11). De sparing van het Myelum, ipsilaterale parotis en submandibularis en mondholte kunnen tussen de handmatige optimalisatie en Auto-Planning als gelijk worden beschouwd. De mogelijke reden voor dit verschil zit in de doelen die gesteld zijn in de template technieken. Daarnaast is onvoldoende tijd geweest om een template te vinden voor deze studie die ook voor de larynx en slikspieren een vergelijkbare of betere sparing gaven. De ligging en volume van het PTV ten opzichte van de OARs speelt mogelijk ook mee. Auto-Planning past de prioriteit van een OAR automatisch aan als de overlap met de PTV groter dan 25% of 50% is (10). Een overlap groter dan 25% resulteert in een aanpassing van de prioriteit van hoog naar medium. Als het 50% is zal de prioriteit zich automatisch aanpassen naar laag (10).

Als laatste is gekeken naar de resultaten van de aantallen ME. Het gemiddelde aantal ME van de Auto-Planning plannen was lager (33,02 ME ofwel 6%) dan voor handmatige optimalisatie. In de studie van Kusters et al. was er een grotere vermindering zichtbaar met een gemiddelde van 143,9 ME (18%) (11). Daarentegen lag het gemiddelde van het aantal ME bij Auto-Planning bij dit onderzoek lager (573,27 ME) dan in de studie Kusters et al. (667,30 ME). Een eventuele oorzaak kan zijn dat in deze studie gebruik is gemaakt van de VMAT techniek en bij Kusters et al. van de IMRT techniek. De studie Krayenbuehl et al. had geen vergelijking gedaan van het aantal ME (10).

In deze studie zijn een aantal sterke punten naar voren gekomen. De grootte van de patiëntenpopulatie was voldoende om toetsende statistiek toe te passen. Er is tijdens deze studie specifiek niet gekozen voor een bepaalde diagnose of PTV volume in het hoofd-hals gebied, zodat de uiteindelijke template techniek op grotere schaal toegepast kan worden. Auto-Planning is recent klinisch in Pinnacle³ verkrijgbaar (15). Vooralsnog is hierover weinig literatuur gepubliceerd. Deze studie geeft meer inzicht in het toepassen van Auto-Planning, voornamelijk voor een hoofd-hals tumor van een VMAT bestralingsplan.

Dit kan ook als een beperking gezien worden, omdat er niet veel vergelijking gedaan kan worden met andere studies. Een andere beperking is dat iedere afdeling radiotherapie verschillende voorkeuren heeft voor het sparen van OARs (7). Als een andere afdeling Auto-Planning wil toepassen zal de template techniek aangepast moeten worden aan de criteria die men aldaar hanteert. Als laatste was een beperkt aantal weken beschikbaar om onderzoek te doen naar de juiste template techniek. Het vinden van de juiste template techniek was een tijdrovende fase. Auto-Planning heeft bij elke

aanpassing de tijd nodig om het plan weer opnieuw automatisch te optimaliseren. Hierna moesten de DVH criteria weer opnieuw verzameld en beoordeeld worden. Om een beter beeld te krijgen moet de techniek bij minimaal vijf plannen uitgetest worden.

Voor een vervolgonderzoek is de template techniek die gebruikt is voor deze studie een goed uitgangspunt. Verder onderzoek moet gedaan worden naar een goal die de conformiteitsindex van de PTVs verbeteren. Dit kan gedaan kunnen worden door een ring om het PTVs aan te maken en op deze ringen een goal toe te passen. Een voorbeeld goal is maximaal 71 Gy in de ring van het High Risk PTV. Hierdoor zal de hoge-dosis regio meer overeenstemmen met het doelvolumen. Daarnaast moeten de goals voor de larynx en slikspieren strenger worden zodat ze beter gespaard blijven. Dit kan gedaan worden door bijvoorbeeld de gemiddelde dosis lager dan 30 Gy aan te passen en/of de prioriteit van laag naar medium te veranderen. Er kan ook gekeken worden om een extra goal op de maximale DVH toe te passen. Een voorbeeld hiervan is dat een maximale dosis van 40 Gy maar in 30% van de kritieke orgaan terecht mag komen. Hierdoor zou het gemiddelde ontvangen dosis verlaagd kunnen worden.

Conclusie

Dit onderzoek toont aan dat Auto-Planning hoofd-hals VMAT plannen een vergelijkbare kwaliteit levert als handmatige optimalisatie, wanneer er gekeken wordt naar de dosisdekking van de PTVs, de OARs myelum, linker en rechter parotis en submandibularis, mondholte en ME. Daarnaast is een verbetering zichtbaar omtrent de homogeniteit van de PTVs en het sparen van de hersenstam. Om de conformiteitsindex van de PTVs en de sparing rondom de OARs larynx en slikspieren te verbeteren moet nader onderzoek gedaan worden.

Literatuur

1. Coenraad S BdJR. Hoofd- halscarcinoom Huisarts en wetenschap 2012;55(12):572.
2. Sanderse L dVM. Oncologie en de mond, hoe zit het ook al weer? Standby. 2015;29(1):4-7.
3. Walden MJ, Aygun N. Head and neck cancer. Seminars in roentgenology. 2013;48(1):75-86.
4. Hegeman J.A.M. FAA, de Ru V.J., Keus R.B., Dolsma W.V. . Radiotherapie bij de oncologische patiënt. Amsterdam: Elsevier gezondheidszorg 2010
5. KNO NVv. Richtlijn Hoofd-halstumoren 2015 2014 [09-04-2015].
6. Leneghan C, Mullaney L. PO-0929: Volumetric modulation arc therapy (VMAT) vs IMRT for treatment of head and neck cancers. Radiotherapy and Oncology. 2013;106:S360.
7. Holt A. VGD, Arends M.P., W Korevaar E.W., Schuring D., Kunze-Busch M.C., Louwe R.J.W., & van Vliet-Vroegindeweij C. Multi-institutional comparison of volumetric modulated arc therapy vs. intensity-modulated radiation therapy for head. Radiation oncology. 2013(8):26.
8. Hoogeman MS NJ, Levendag PC, Heijmen BJM. Time dependence of intrafraction patient motion assessed by repeat stereoscopic imaging. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;70(2):609.
9. Froma A. MM, Welleweerd H., . Techniek in de radiotherapie Maarsen Elsevier gezondheidszorg 2007. 263 p.
10. Krayenbuehl J, Norton I, Studer G, Guckenberger M. Evaluation of an automated knowledge based treatment planning system for head and neck. Radiation oncology. 2015;10:226.
11. Kusters M. BK, Kumar P., van Kollenburg P., Kunze-Busch M., & Kaanders H. Automate IMRT Planning in Pinnacle: A Study in Head-And-Neck Cancer Med Psys. 2013(40):341.
12. Halperin E.C. WDE, Perez C.A., Brady L.W. Perez & Brady's Principles and practice of Radiation oncologie Philadelphia, USA LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS KLUWER business; 2008. 231-232 p.
13. ICRU Oupe. ICRU REPORT 83; Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam IMRT. Journal of the ICRU. 2010;10(1).
14. Wu QR, Wessels BW, Einstein DB, Maciunas RJ, Kim EY, Kinsella TJ. Quality of coverage: conformity measures for stereotactic radiosurgery. Journal of applied clinical medical physics / American College of Medical Physics. 2003;4(4):374-81.
15. Hazell, I., Bzdusek, K., Kumar, P., Hansen, C. R., Bertelsen, A., Eriksen, J. G.. . Brink, C. (2016). Automatic planning of head and neck treatment plans. Journal of Applied Clinical Medical Physics / American College of Medical Physics, 17(1), 5901.

Bijlage

Bijlage I: Patiëntendata

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken

	Diagnose en doelgebied	Niet ingetekend OAR	Volume Low Risk PTV (mm ³)	Volume High Risk PTV (mm ³)
1	Larynxcarcinoom (hals bdz.)	Larynx en slikspiere	533,06	53,09
2	Supraglottisch larynxcarcinoom (hals bdz.)	slikspiere	535,57	125,76
3	Supraglottisch larynxcarcinoom	slikspiere	525,38	127,12
4	Oropharynxcarcinoom rechts (hals)	Slikspiere	692,46	228,48
5	Palatum molle carcinoom (oropharynx)	Slikspiere	591,58	82,18
6	Valleculacarcinoom (oropharynx)	Parotis links, Submandibularis links en slikspiere	772,55	467,75
7	Glottisch larynxcarcinoom	Larynx en slikspiere	411,92	41,62
8	Tonsilcarcinoom rechts (oropharynx)	Slikspiere	626,03	191,82
9	Glottisch larynxcarcinoom	Slikspiere	489,10	44,14
10	Recidief oropharynxcarcinoom	Slikspiere	550,90	60,17
11	Oropharynxcarcinoom (hals bdz.)	Slikspiere	474,27	189,85
12	Supraglottisch larynxcarcinoom	Slikspiere	826,70	303,66
13	Oropharynxcarcinoom (hals bdz.)	Slikspiere	641,85	270,98
14	Oropharynxcarcinoom (tongbasis + hals bdz.)	-	542,73	221,75
15	Oropharynxcarcinoom (tongbasis + hals)	-	707,20	450,13
16	Oropharynxcarcinoom links (hals bdz.)	-	572,86	311,72
17	Oropharynxcarcinoom (hals)	-	713,62	212,55
18	Oropharynxcarcinoom (tongbasis +hals)	-	799,11	246,16
19	Oropharynxcarcinoom (hals)	-	559,87	185,19
20	Oropharynxcarcinoom (tongbasis rechts)	-	532,36	175,19
21	Oropharynxcarcinoom (hals)	-	437,68	81,47
22	Oropharynxcarcinoom rechts (hals bdz.)	-	591,70	124,61
23	Oropharynxcarcinoom (tongbasis)	-	462,42	98,17

OAR: Organ at risk; PTV: Planning Target Volume; mm: millimeter; Bdz.: beiderzijds

Tabel 2: Data dosisdekking Low Risk PTV en High Risk PTV in % van de handmatige optimalisatie en Auto-Planning geëvalueerd met dosis volume histogram en scorecard

	Handmatige optimalisatie				Auto-Planning			
	Low Risk PTV		High Risk PTV		Low Risk PTV		High Risk PTV	
	DVH	Scorecard	DVH	Scorecard	DVH	Scorecard	DVH	Scorecard
1	98,53	98,61	98,95	98,96	98,82	98,90	99,92	99,93
2	95,42	95,49	98,57	98,57	97,28	97,33	99,86	99,86
3	95,75	95,81	96,78	96,79	98,14	98,18	99,36	99,35
4	98,29	98,36	99,32	99,22	97,87	97,95	97,75	97,65
5	96,54	96,60	98,95	98,95	96,68	96,73	99,67	99,68
6	98,30	98,24	94,95	95,01	98,70	98,38	98,59	98,16
7	96,53	96,56	99,11	99,11	97,65	97,67	100,00	99,99
8	98,29	98,34	97,25	97,19	98,68	98,74	99,10	99,02
9	98,79	98,85	98,87	98,88	97,03	97,11	99,81	99,81
10	97,50	97,55	99,03	99,05	95,81	95,88	99,24	99,24
11	98,04	97,97	99,24	99,16	98,17	98,09	98,71	98,64
12	98,94	99,03	99,14	99,08	97,34	97,45	97,81	97,75
13	98,49	98,50	99,39	99,29	98,39	98,40	97,95	97,85
14	98,51	99,47	99,36	99,27	98,11	98,07	97,82	97,73
15	97,25	97,18	98,65	98,70	98,86	98,75	97,86	97,91
16	96,23	96,16	97,34	97,29	98,05	97,95	97,59	97,54
17	97,72	97,81	97,55	97,47	98,45	98,53	99,16	99,07
18	98,37	98,48	98,35	98,24	98,12	98,23	99,10	98,99
19	98,20	98,21	97,63	97,57	98,41	98,42	98,23	98,16
20	98,86	98,85	94,63	94,59	98,54	98,53	96,60	96,55
21	98,56	98,55	98,62	98,62	98,26	98,26	98,77	98,78
22	98,65	98,71	98,89	98,90	96,93	97,01	99,41	99,41
23	98,98	98,98	99,34	99,34	97,63	97,64	99,00	99,01

PTV: Planning target volume; DVH: Dosis volume histogram.

 Betere dosisdekking

Tabel 3: Data organs at risk in Gy (gray) van de handmatige optimalisatie en Auto-Planning

	Myelum		Hersenstam		Parotis L		Parotis R		SubM L		SubM R		Larynx		Mondholte		Slikspieren	
	HO	AP	HO	AP	HO	AP	HO	AP	HO	AP	HO	AP	HO	AP	HO	AP	HO	AP
1	41,19	34,69	12,20	6,75	14,56	10,53	12,61	12,17	34,36	35,86	30,74	35,95	-	-	2,82	2,90	-	-
2	39,67	42,90	7,94	12,28	26,84	27,11	19,89	20,02	32,50	36,84	31,09	35,24	61,23	62,00	16,32	11,62	-	-
3	31,19	44,85	31,27	23,77	23,00	21,66	32,06	34,16	32,59	36,77	37,00	37,41	63,74	65,39	10,11	13,39	-	-
4	42,97	47,16	29,37	23,20	10,68	16,63	22,16	19,46	42,50	39,90	65,98	67,49	48,22	54,67	21,31	23,58	-	-
5	42,07	41,77	25,68	32,29	21,63	24,89	21,48	27,10	37,54	37,52	42,47	36,84	30,20	45,92	36,66	35,54	-	-
6	42,76	50,09	44,69	45,48	-	-	20,08	18,25	-	-	50,46	65,16	62,05	66,11	30,36	33,40	-	-
7	44,15	42,59	29,71	25,30	18,07	17,61	20,27	18,70	32,01	33,77	30,09	31,83	-	-	9,68	5,47	-	-
8	43,85	43,66	46,44	44,90	13,17	18,03	32,85	24,29	32,81	38,27	67,67	67,50	45,47	52,42	50,66	50,80	-	-
9	44,58	44,20	5,13	4,12	15,09	16,69	15,54	16,35	43,93	38,90	42,83	37,99	63,78	64,27	9,34	7,27	-	-
10	43,56	44,96	32,35	16,68	18,33	17,93	17,74	17,87	42,69	37,25	42,13	36,77	54,29	59,86	13,71	14,93	-	-
11	44,59	44,34	44,00	42,60	31,78	27,10	33,40	34,41	60,47	58,56	30,34	37,21	44,32	47,87	55,28	55,73	-	-
12	43,81	41,45	38,26	12,95	15,84	18,07	29,89	30,27	42,59	37,58	51,77	40,08	65,12	64,75	12,01	9,51	-	-
13	43,92	44,54	45,46	46,54	45,27	39,41	32,43	29,21	67,73	66,69	55,81	46,51	41,87	49,33	55,42	54,44	-	-
14	39,90	45,70	46,20	46,68	34,88	34,26	20,55	18,90	68,50	67,74	62,90	59,10	54,92	59,53	38,17	38,99	-	-
15	43,58	47,62	42,99	33,26	48,90	47,71	36,33	33,76	66,68	67,12	68,41	66,14	55,22	60,76	54,00	55,29	58,91	64,74
16	41,51	44,93	38,69	35,57	31,80	33,96	30,61	31,26	68,32	66,87	68,37	67,67	55,71	61,13	55,31	57,03	64,15	66,25
17	40,99	35,55	41,08	15,55	32,73	31,36	19,00	18,42	65,87	66,74	62,18	64,05	53,93	58,18	24,83	26,55	47,51	54,39
18	38,47	47,12	35,33	38,77	17,81	18,97	23,71	22,30	68,37	67,58	68,60	68,30	52,55	59,83	29,38	28,85	57,04	64,86
19	46,55	44,91	3,86	3,63	16,54	17,60	19,16	18,04	51,57	55,44	54,74	59,67	63,00	64,20	9,88	6,78	51,79	55,01
20	44,84	47,43	28,48	28,69	13,13	15,73	28,75	24,90	45,05	38,39	65,29	63,46	52,00	58,43	28,75	31,24	51,75	58,24
21	43,63	42,57	35,10	20,63	11,88	22,97	32,25	40,21	44,97	42,45	67,47	66,46	53,90	57,71	20,35	21,84	47,73	53,33
22	44,71	42,38	22,48	17,56	17,63	18,13	16,42	18,92	55,00	38,05	43,15	65,83	49,92	52,82	29,72	37,13	56,57	52,09
23	42,40	43,22	42,35	5,68	17,60	14,07	21,84	14,91	42,07	47,80	65,61	35,84	47,96	54,40	40,45	29,39	44,15	60,58

L: Links; R: Rechts; Subm: Submandibularis; HO: Handmatige optimalisatie; AP: Auto-Planning.

 Betere sparing

Tabel 4: Data conformiteitsindex van de handmatige optimalisatie en Auto-Planning

	Handmatige optimalisatie		Auto-Planning	
	Low Risk PTV	High Risk PTV	Low Risk PTV	High Risk PTV
1	0,73	0,86	0,75	0,73
2	0,76	0,85	0,62	0,77
3	0,70	0,81	0,56	0,71
4	0,63	0,87	0,60	0,79
5	0,68	0,83	0,64	0,75
6	0,61	0,88	0,57	0,82
7	0,74	0,81	0,71	0,70
8	0,60	0,88	0,58	0,81
9	0,73	0,84	0,75	0,69
10	0,75	0,87	0,70	0,74
11	0,59	0,81	0,55	0,76
12	0,69	0,89	0,69	0,84
13	0,60	0,86	0,57	0,81
14	0,65	0,89	0,61	0,84
15	0,64	0,87	0,53	0,80
16	0,67	0,87	0,57	0,80
17	0,76	0,92	0,88	0,82
18	0,77	0,91	0,60	0,78
19	0,65	0,84	0,62	0,73
20	0,63	0,86	0,56	0,81
21	0,61	0,86	0,59	0,78
22	0,73	0,89	0,68	0,82
23	0,64	0,87	0,63	0,83

PTV: Planning target volume.

 Betere conformiteit

Tabel 5: Data homogeniteitsindex van de handmatige optimalisatie en Auto-Planning

	Handmatige optimalisatie		Auto-Planning	
	Low Risk PTV	High Risk PTV	Low Risk PTV	High Risk PTV
1	0,41	0,07	0,40	0,03
2	0,45	0,09	0,42	0,05
3	0,44	0,09	0,34	0,02
4	0,40	0,09	0,40	0,07
5	0,43	0,07	0,42	0,04
6	0,31	0,13	0,29	0,06
7	0,45	0,07	0,41	0,04
8	0,41	0,10	0,39	0,05
9	0,41	0,08	0,42	0,04
10	0,42	0,07	0,43	0,05
11	0,39	0,07	0,37	0,06
12	0,40	0,08	0,38	0,07
13	0,34	0,02	0,33	0,07
14	0,34	0,06	0,34	0,07
15	0,33	0,09	0,29	0,07
16	0,33	0,09	0,30	0,07
17	0,41	0,09	0,38	0,05
18	0,44	0,10	0,40	0,06
19	0,38	0,08	0,35	0,07
20	0,43	0,16	0,39	0,09
21	0,41	0,08	0,40	0,06
22	0,42	0,08	0,42	0,05
23	0,40	0,06	0,36	0,05

PTV: Planning target volume.

 Betere homogeniteit

Tabel 6: Data monitoreenheden van de handmatige optimalisatie en Auto-Planning

	Handmatige optimalisatie	Auto-Planning
1	492,70	512,60
2	564,20	601,10
3	663,40	637,20
4	643,80	597,10
5	650,70	610,40
6	704,50	552,70
7	465,90	560,40
8	702,40	585,70
9	498,90	554,70
10	558,70	556,00
11	584,90	566,90
12	602,70	607,80
13	583,60	614,20
14	633,70	607,40
15	722,80	594,00
16	613,40	516,90
17	585,40	575,30
18	659,00	550,50
19	585,00	541,10
20	511,00	577,70
21	525,20	540,30
22	573,40	590,40
23	501,70	534,80

 Minder monitoreenheden

Bijlage II: Toetsen significantie.

Tabel 7: Significantie toetsen PTVs

	Dosis volume histogram				Scorecard			
	Low Risk PTV		High Risk PTV		Low Risk PTV		High Risk PTV	
	HO	AP	HO	AP	HO	AP	HO	AP
Normaliteitstoets	<0,01	0,05	<0,01	0,2	0,02	0,07	<0,01	0,21
Wilcoxon signed rank toets	0,84		0,11		0,99		0,11	

PTV: Planning Target Volume; HO: Handmatige optimalisatie; AP: Auto-Planning

Tabel 8: Significantie toetsen OARs myelum, hersenstam, linker parotis en linker en rechter submandibularis

	Myelum		Hersenstam		Parotis L		Subm L		Subm R	
	HO	AP	HO	AP	HO	AP	HO	AP	HO	AP
Normaliteits-toets	<0,01	0,02	<0,01	0,14	<0,01	0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Wilcoxon signed rank toets	0,21		<0,01		0,55		0,49		0,74	

L: Links; R: Rechts; Subm: Submandibularis; HO: Handmatige optimalisatie; AP: Auto-Planning

Tabel 9: Significantie toetsen OARs larynx, rechter parotis, mondholte en slikspieren

	Parotis R		Larynx		Mondholte		Slikspieren	
	HO	AP	HO	AP	HO	AP	HO	AP
Normaliteitstoets	0,07	0,08	0,17	0,24	0,06	0,09	0,86	0,23
Gepaarde T-toets	0,38		<0,01		0,36		0,02	

R: Rechts; HO: Handmatige optimalisatie; AP: Auto-Planning

Tabel 10: Significantie toetsen conformiteitsindex

	Low Risk PTV		High Risk PTV	
	HO	AP	HO	AP
Normaliteitstoets	0,07	0,01	0,33	0,12
Wilcoxon signed rank toets	<0,01		<0,01	

PTV: Planning Target Volume; HO: Handmatige optimalisatie; AP: Auto-Planning

Tabel 11: Significantie toetsen homogeniteitsindex

	Low Risk PTV		High Risk PTV	
	HO	AP	HO	AP
Normaliteitstoets	0,02	<0,01	<0,01	0,22
Wilcoxon signed rank toets	<0,01		<0,01	

PTV: Planning Target Volume; HO: Handmatige optimalisatie; AP: Auto-Planning

Tabel 12: Significantie toetsen monitoreenheden

	Handmatige optimalisatie	Auto-Planning
Normaliteitstoets	0,63	0,82
Gepaarde T-toets	0,17	