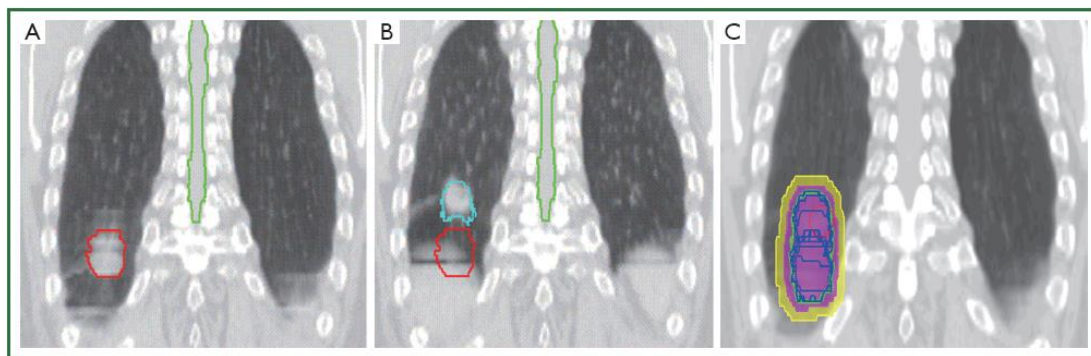


Fontys Paramedische Hogeschool
Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

De optimale stereotactische planningsmethode voor kleine, veel bewegende longtumoren



Student: Noëlle Peters (2198620)

Begeleidster: Esther Bloemen-van Gorp, Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven

Opdrachtgever: Greet D'olieslager, Instituut Verbeeten te Tilburg

Interne begeleidster: Lenneke van den Heuvel, Instituut Verbeeten te Tilburg

- Januari 2016 -

Bron afbeelding voorpagina

Glide-Hurst CK, Chetty IJ. Improving radiotherapy planning, delivery accuracy, and normal tissue sparing using cutting edge technologies. Journal of thoracic disease. 2014;6(4):303-18.

Voorwoord

Voor u ligt de scriptie: 'De optimale stereotactische planningsmethode voor kleine, veel bewegende longtumoren'. Deze scriptie is geschreven in het kader van de opleiding Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) aan de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven. Deze scriptie betrof een opdracht in de afstudeerfase van september 2015 tot en met januari 2016.

In opdracht van Instituut Verbeeten te Tilburg, afdeling Radiotherapie, is onderzoek gedaan naar verschillende planningsmethoden voor stereotactic body radiotherapy, waarbij een meer optimaal plan kan worden gegenereerd voor kleine, veel bewegende longtumoren in vergelijking met een Average Intensity Projection CT. Door middel van opgedane kennis, vakliteratuur, wetenschappelijke publicaties, begeleiders, de opdrachtgever, dataverzameling en interpretatie van gevonden informatie en resultaten is getracht een volwaardig onderzoek tot stand te brengen. Naast de relevantie voor het vakgebied, heb ikzelf mijn kennis omtrent de radiotherapie ook verbreed dankzij dit half jaar durende onderzoek.

Graag wil ik in het bijzonder de klinisch fysicus en mede mijn opdrachtgeefster van Instituut Verbeeten te Tilburg; Greet D'olieslager bedanken voor haar betrokkenheid, ruime inzet, hulp en kennis die zij mij heeft gegeven. Maar ook de klinisch fysicus Marion Essers voor haar hulp, het meedenken, het bespreken en beoordelen van mijn resultaten.

Mijn praktijkbegeleidster, tevens van Instituut Verbeeten te Tilburg; Lenneke van den Heuvel wil ik ook mede bedanken voor haar gemoedelijke begeleiding en feedback gedurende mijn onderzoek.

De planningslaboranten hebben mij uitleg en hulp gegeven zodra nodig, waardoor ik verder kon met mijn onderzoek, mijn dank gaat uit naar hun medewerking.

Ik wil ook mijn dank betuigen aan mijn begeleidster vanuit Fontys, Esther Bloemen-van Gulp, voor haar begeleiding, inhoudelijke feedback en het beantwoorden van mijn vragen.

Mijn medestudenten bedank ik voor het beantwoorden van mijn vragen en kritisch kijken naar andermans werk. Hierbij wil ik in het bijzonder Nicole van Esch en Ellis Geven benoemen. Zij hebben mij meerdere malen van feedback voorzien.

Maar ook mijn familie verdient een bedankje voor de stimulatie en motivatie die zij mij hebben gegeven tijdens zowel de makkelijkere als de moeilijker periode het afgelopen half jaar.

Kaatsheuvel, 4 januari 2016

Noëlle Peters

Samenvatting

Inleiding

In de radiotherapie worden kleine, veel bewegende longtumoren vaak gepland op een Average Intensity Projection (Av-IP) CT. Deze geeft het bewegingsgebied van de tumor met de gemiddelde pixelwaarde weer. Hierdoor ontstaat, bij kleine tumoren, een 'uitgesmeerde' tumor met een lage densiteit, bijna gelijk aan longweefsel. De opbouw van dosis is laag, waardoor aanzienlijke Monitor Eenheden (ME's) worden gegeven. Het doel van dit onderzoek is om een meer optimale planningstechniek voor kleine, veel bewegende longtumoren te bepalen.

Methode

In totaal zijn vijf patiënten geïnccludeerd. In EclipseTM zijn 20 gegenereerde planningsmethoden getest voor twee patiënten. Drie optimale methoden werden geselecteerd op basis van Planning Target Volume (PTV) coverage, ME's, maximale dosis (Dmax), dosis in Organs At Risk (OAR's) en foutgevoeligheid. Deze optimale methoden zijn getest voor de overige drie patiënten. Ook zijn deze methoden geanalyseerd en is één optimale planningstechniek bepaald aan de hand van het minst aantal ME's en meeste dosisreductie in OAR's.

Resultaten

Zes methoden resulteerden in onvoldoende coverage. Vijf andere methoden werden niet verder geanalyseerd vanwege toename van ME's en dosis in OAR's. Van de overgebleven methoden zijn drie methoden (berekenen en optimaliseren op Av-IP met dens Gross Tumor Volume (GTV), Av-IP met dens Internal Target Volume (ITV) en Av-IP met dens GTV én ITV) geselecteerd op basis van de hoogste dosisreductie in OAR's, optimale waarden in iedere fase en minst foutgevoelig. De methode waarbij een densiteit aan het GTV en ITV werd toegekend, realiseerde het minst aantal ME's (gem: 2259ME, SD: 479). Ook toonde deze methode gelijke of reducerende dosiswaarden in OAR's (max dosis myelum gem: 1.2% reductie, mean dosis hart gem: 0.2%, max dosis hart gem: 0.3%, max dosis lever gem: 4.3%).

Conclusie

Uit deze studie blijkt dat optimaliseren en berekenen op een Av-IP CT met densiteit aan het GTV én ITV resulteert in een optimale planningsmethode.

Keywords: "Av-IP", "GTV", "ITV", "ME's", "coverage", "OAR's"

Abstract

Introduction

In radiotherapy small, rapidly moving lung tumors are often planned on an Average Intensity Projection (Av-IP) CT. This shows the motion area of the tumor with the average pixel value. As a result, a 'smeared' tumor with low density, almost equal to lung tissue, occurs. The build-up of the dose is low causing considerable Monitor Units (MUs). The purpose of this study is to define a more optimal planning technique for small, rapidly moving lung tumors.

Method and Materials

Overall, there are five patients included. The software Eclipse™ was used in order to test 20 generated planning methods for two patients. Five optimal methods were selected on Planning Target Volume (PTV) coverage, MUs, maximum dose (Dmax), dose in Organs At Risk (OARs) and error sensitivity. These optimal methods were tested for the remaining three patients. One optimal planning technique is determined based on least number of MU's and most dose reduction in OAR's.

Results

Six methods resulted in an inadequate coverage. Five other methods were not further analyzed, because of an increase of MUs and dose in OARs. From the remaining methods, three methods (optimization and calculation on Av-IP with a density at Gross Tumor volume (GTV), Av-IP with a density at Internal Target Volume (ITV) and Av-IP with a density at GTV and ITV) were selected based on highest dose reduction in OARs, optimal values in each phase and least error sensitive. The method with density GTV and ITV achieved the least amount of MUs (mean: 2259 MU, SD: 479). Also this method proved an equal or reducing dose in OARs (max dose myelum, mean: 1.2% reduction, mean dose heart, mean: 0.2%, max dose heart, mean: 0.3% and max dose liver, mean: 4.3%)

Conclusion

This study suggests that optimization and calculation on an Av-IP CT with a density at the GTV and ITV results in an optimal planning method.

Keywords: "Av-IP", "GTV", "ITV", "MUs", "coverage", "OARs"

Inhoudsopgave

1. Inleiding	p. 7-8
2. Methode	
- Deelnemers	p. 9
- Materialen	p. 9
- Meetprotocol	p. 9-10
- Planningscombinaties	p. 10
- Data-analyse	p. 11
- Ethiek	p. 11
3. Resultaten	
- Patiënten karakteristieken	p. 12
- Densiteit	p. 12
- Resultaten patiënt 1, 2 en 3 bij gelijke coverage	p. 12-14
- Resultaten patiënt 1, 2 en 3 bij gelijke ME's na optimalisatie	p. 14-15
- Methodeselectie	p. 16
- Resultaten patiënt 4 en 5 bij gelijke coverage	p. 16-17
- Resultaten patiënt 1 tot en met 5 per fase	p. 17
- Gemiddeldes patiënt 1 tot en met 5	p. 17
4. Discussie	p. 18-22
5. Conclusie	p. 23
6. Literatuurlijst	p. 24-26
7. Bijlage	
- Bijlage I Ademhalingsfasen 4D CT	
- Bijlage II 4D CT; Av-IP, MIP, Min-IP	
- Bijlage III Voor-en nadelen per CT voor ieder deelproces	
- Bijlage IV Gegenereerde planningscombinaties	
- Bijlage V Dosiscriteria OAR's ICRU	
- Bijlage VI Stroomschema	
- Bijlage VII Resultaten patiënt 1	
- Bijlage VIII Resultaten patiënt 2	
- Bijlage IX Resultaten patiënt 3	
- Bijlage X Gemiddeldes met de SD voor patiënt 4 en 5	
- Bijlage XI Resultaten patiënt 4	
- Bijlage XII Resultaten patiënt 5	
- Bijlage XIII Dosis in OAR's per fase voor drie methoden, per patiënt	
- Bijlage XIV ME's overgebleven methoden	

Inleiding

De incidentie van kanker wereldwijd bedroeg 14,1 miljoen nieuwe diagnoses en 8,2 miljoen sterfgevallen in 2012.¹ De meest gediagnosticeerde vorm van kanker en tevens de meest voorkomende doodsoorzaak is het longcarcinoom, respectievelijk 1,82 miljoen en 1,60 miljoen wereldwijd.¹ Toegespitst op Nederland wordt de diagnose longcarcinoom 12.000 keer per jaar gesteld.²⁻³ In de meerderheid van de gevallen betreft het mannen, daarentegen neemt het aantal vrouwen met de diagnose longcarcinoom toe.²⁻³

Longcarcinomen worden onderverdeeld in niet-kleincellig, ofwel non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) en kleincellig, ookwel small-cell lung carcinoma (SCLC) genoemd.²⁻⁵ In circa 15% van de gevallen betreft het een SCLC.²⁻⁵ Bij deze vorm gaat het om kleine cellen die zich erg snel delen. Deze tumoren worden vaak pas in een laat stadium gediagnosticeerd.²⁻⁵ Het NSCLC deelt zich daarentegen langzaam, zaait minder snel uit en veroorzaakt vaak pas in een gevorderd stadium klachten.²⁻⁵ Deze vorm komt in 85% van de gevallen voor.²⁻⁵ Zowel NSCLC als SCLC komen voornamelijk voor in de leeftijdscategorie van 55 tot 80 jaar.⁵⁻⁶ De incidentie van beide vormen is de laatste jaren toegenomen.⁵⁻⁶ Aangezien het aantal diagnoses de afgelopen jaren is gestegen en de overlevingskans laag is, is het verbeteren van een behandeling extra van belang.⁵⁻⁶

Verschillende behandelopties zijn mogelijk. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) en/of een operatieve ingreep zijn de meest toegepaste behandelingen bij een NSCLC stadium IA of IIA, waarbij de tumor $\leq 3\text{cm}$ is.⁷⁻¹⁰ Beide behandelingen concurreren met elkaar, maar de overleving van radiotherapie na drie jaar bij stadium I bedraagt 76,0% tegenover 59,9% bij een operatie.¹⁰⁻¹¹

Met SBRT wordt een nauwkeurige dosisafgifte in het doelgebied en een optimale sparing van gezonde structuren, ofwel Organs At Risk (OAR's), bereikt.^{9-10,12-15} Het berekenen van een goede dosisverdeling bij kleine longtumoren is echter complex.¹⁶ Deze complexiteit wordt veroorzaakt door de beweging van de tumor tijdens de ademhaling en door het verschil in densiteit van de longen en de tumor.¹⁶

Longcarcinomen worden met behulp van een vier dimensionale computertomografie (4D CT) gepland. Met een 4D CT wordt de volledige beweging en locatie van de tumor tijdens de ademhaling in beeld gebracht. Hierdoor kan met een 4D CT een meer nauwkeurige bestraling worden bereikt in vergelijking met een 3D CT.¹⁷⁻²⁰ Bij een 4D CT wordt de tumor in tien fasen van de ademhaling weergegeven. Van deze fasen wordt een Average Intensity Projection (Av-IP) CT berekend, waarmee het bestralingsplan wordt gemaakt.²¹⁻²² Een Av-IP CT berekent over alle fasen de gemiddelde Hounsfield Unit (HU) per pixel en beeldt deze af.²²

Bij hele kleine, veel bewegende tumoren wordt het tumorweefsel op de Av-IP uitgesmeerd, waardoor de gemiddelde densiteit van de tumor erg laag is.²² Hierdoor komt de densiteit van de tumor nagenoeg overeen met de densiteit van longweefsel, ookal is de tumor zelf vrij dens.²³ Door de lage densiteit vindt weinig opbouw van dosis plaats. Hierdoor wordt tijdens de planning het aantal moniteereenheden (ME's) verhoogd om te compenseren voor de lage densiteit op de Av-IP CT, zodat het doelgebied toch een hoge dosis ontvangt met voldoende coverage.²⁴ Hierdoor ontvangen OAR's

een hogere dosis. Een nadeel is dat met de huidige techniek meer en kleinere segmenten worden gegenereerd, waardoor meer dosis wordt gegeven in de penumbra. De tumor heeft in werkelijkheid echter een hogere densiteit, waardoor de dosisberekening incorrect is.²⁴ De ontvangen dosis is erg afhankelijk van de densiteit; deze wordt hoger bij een lagere densiteit.²⁵⁻²⁶

De Av-IP lijkt dus geen realistische weergave van de werkelijke situatie. Het geeft een beeld van de tumorlocatie in de tijd. Hierdoor is de optimalisatie en berekening waarschijnlijk niet reëel.

Onderzoek naar de nauwkeurigheid van een mid-ventilatie CT, de fase tussen maximale inademing en maximale uitademing, is uitgevoerd.²⁷ Deze wees erop dat het gebruik van een mid-ventilatie CT betrouwbaar is en mogelijk toepasbaar voor de klinische praktijk.²⁷ Nader onderzoek moet worden gedaan of berekenen en/of optimaliseren op de mid-ventilatie CT een verbetering is ten opzichte van de Av-IP CT.

Een ander onderzoek onderbouwt dat zowel de berekening als de optimalisatie op een Maximum Intensity Projection (MIP) CT geen verbetering is ten opzichte van een Av-IP CT.²⁸ Een MIP geeft het gehele bewegingsgebied met de maximale pixelwaarden weer en is gevoeliger voor onder- en overschatting van omliggende structuren en het doelvolumen.^{21, 28-29} Het is nog niet bekend of alleen de optimalisatie of alleen de berekening van de dosis op de MIP CT wel een verbetering is.

Wiant D. et al¹⁶ toont in een onderzoek aan dat het toekennen van een andere densiteit aan het PTV én het Internal Target Volume (ITV) op een Av-IP CT een nauwkeurigere dosisverdeling en besparing van gezond weefsel tot gevolg heeft.¹⁶ Of het aanpassen van densiteiten van het GTV en/of ITV ook een verbetering is ten opzichte van een Av-IP CT en andere methoden als een MIP CT en een fase CT, is nog niet onderzocht.

Onderzoek naar een optimale methode voor de optimalisatie en berekening bij kleine, veel bewegende longtumoren is nog niet uitgevoerd.

Het doel van dit onderzoek vanuit Instituut Verbeeten is het aantonen van een optimale methode voor kleine, veel bewegende longtumoren. Voorgaande leidt tot de volgende onderzoeksvraag:

Welke planningsmethode voor SBRT resulteert in een optimale dosisberekening van kleine, veel bewegende longtumoren?

Deze hoofdvraag wordt onderzocht met behulp van de volgende deelvragen:

- 1. Wat is de coverage van het volume, het aantal ME's, de Dmax en de dosis in OAR's, wanneer wordt gekeken naar de berekening en/of optimalisatie op de mid-ventilatie CT van de 4D CT?*
- 2. Wat is de coverage van het volume, het aantal ME's, de Dmax en de dosis in OAR's, wanneer wordt gekeken naar de berekening en/of optimalisatie op een Maximum Intensity Projection CT?*
- 3. Wat is de coverage van het volume, het aantal ME's, de Dmax en de dosis in OAR's, wanneer wordt gekeken naar de berekening en/of optimalisatie op een Average Intensity Projection CT waarbij aan het GTV en/of ITV een andere densiteit wordt toegekend?*

Methode

Dit onderzoek is verricht middels een experimentele, kwantitatieve studie. Hierbij is gebruik gemaakt van een retrospectief onderzoeksdesign.

Deelnemers

In de onderzoeksgroep zijn vijf patiënten geïnccludeerd. De patiënten zijn geselecteerd op basis van de hoeveelheid beweging van de tumor. Hoe groter de ademamplitude, hoe gunstiger voor dit onderzoek. De inclusiecriteria voor de patiënten waren als volgt: type NSCLC, stereotactische bestraling, tumorclassificatie stadium I (T1N0M0) of stadium II (T2N0M0), beschikking over tien fasen van de CT, een minimale tumorbeweging van 2,0cm verticaal en een afmeting van de tumor $\geq 0,8$ cm, aangezien de tumor anders in het opbouwgebied van de bundel zit en het aantal ME's dan altijd verhoogd wordt. Patiënten die in het jaar 2014-2015 zijn bestraald en die voldeden aan de inclusiecriteria, zijn geïnccludeerd voor het onderzoek.

Materialen

Middels het external beam plannings systeem EclipseTM 10.0 van Varian Medical Systems, Palo Alto, Californië, Verenigde Staten, is een bestralingsplan vervaardigd.³⁰

Voor stereotactische planningen wordt het algoritme Acuros 10.0.28 gebruikt. Acuros is software van Varian Medical System en een integraal onderdeel van EclipseTM.³⁰ Onderzoeken tonen aan dat vooral voor een lage densiteit van de longen, vet, bot en lucht Acuros een betere dosisverdeling voorspelt dan het Anisotropic Analytic Algorithm (AAA).^{24,31-33,35-37} Ook brengt Acuros een snellere dosisberekening tot stand in vergelijking met AAA.

Met een CT-scanner van General Electric (GE) Optima 580 systeem, 16-slice, is een 4D CT gegenereerd. Hierbij werd het protocol 120 kiloVolt en 270 milliampère gehanteerd.

Met behulp van het Realtime Position Management (RPM) systeem van Varian is de beweging van de ademhaling in beeld gebracht en gerelateerd aan de tumorbeweging.^{20,38}

Een 4D CT resulteert in de volgende scans:

- Tien fase CT's, waarbij iedere fase een onderdeel is van de ademhaling. Dit is geïllustreerd in bijlage I, figuur 1.³⁸ Binnen Instituut Verbeeten is vooral de inademings-, mid-ventilatie- en uitademingsfase van belang. Gezien deze de meest uiterste en de middelste fasen omvatten.
- Av-IP CT, waarbij de gemiddelde HU-waarde van de pixels wordt weergegeven
- MIP CT, waarbij het gehele bewegingsgebied met de maximale intensiteit wordt weergegeven
- Minimum Intensity Projection (Min-IP) CT, waarbij alleen het gebied wordt weergegeven waar altijd overlapt plaatsvindt, dus het gebied waar de tumor met in-én uitademing allebei komt.

De Av-IP CT, MIP CT en Min-IP CT worden verduidelijkt in bijlage II, figuur 2.³⁸

Meetprotocol

Tijdens het onderzoek werden de volgende twee deelprocessen doorlopen.

- Optimalisatie; de oorspronkelijke optimalisatiecriteria, gemaakt door een ervaren planningslaborant, zijn overgenomen. Door middel van deze criteria is aangegeven aan welke eisen het plan moest voldoen.

- Berekening; Middels twee manieren werd de berekening gedaan; gelijke PTV coverage aan het oorspronkelijke plan (80% coverage) versus gelijk aantal ME's aan het geoptimaliseerde plan.

Planningscombinaties

Een aantal combinaties zijn gegenereerd op basis van voor-en nadelen per CT. Daarbij is rekening gehouden dat de CT waarop de berekening is gedaan, werd gebruikt voor de matching op het toestel voorafgaand aan de bestraling. De toelichtingen per CT staan in bijlage III.

20 planningscombinaties zijn getest:

- Combinatie 1-5; *Optimalisatie* op MIP CT.

Berekening op respectievelijk (1) Av-IP CT

(2) Mid-ventilatie CT

(3) Av-IP met densiteit GTV

(4) Av-IP met densiteit ITV

(5) Av-IP met densiteit GTV én ITV

- Combinatie 6-10; *Optimalisatie* op Av-IP CT met densiteit GTV.

Berekening op dezelfde vijf CT-beelden als hierboven benoemd.

- Combinatie 11-15; *Optimalisatie* op Av-IP CT met densiteit ITV.

Berekening weer op dezelfde vijf CT's.

- Combinatie 16-20; *Optimalisatie* op Av-IP CT met densiteit GTV+ITV

Berekening ook op de genoemde vijf CT's.

Bijlage IV, tabel 2 geeft de planningscombinaties overzichtelijk weer.

Deze combinaties zijn voor twee patiënten getest. Vervolgens is een selectie van drie methoden gemaakt. Hierbij is een selectie gemaakt op basis van volledige coverage van het doelvolumen, verlaging van het aantal ME's, een gelijkwaardige Dmax, zoveel mogelijk dosisreductie in de OAR's en foutgevoeligheid van een methode. Zowel de optimalisatie als de berekening op dezelfde CT is het minst foutgevoelig. Bij deze selectie is vergeleken met de oorspronkelijke Av-IP CT. De geselecteerde methoden werden getest voor de overige drie patiënten.

De constraints conform International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) voor een stereotactische longbestraling staan in bijlage V, tabel 3 vermeld.³⁹ Wanneer in het oorspronkelijke bestralingsplan van deze constraints is afgeweken, is dit nu ook aangehouden.

Bij het aanpassen van de densiteit van het GTV en ITV is de gemiddelde densiteit van de tumor aangehouden. Deze densiteit is gemeten op de mid-ventilatie fase CT. Wanneer zowel het GTV als het ITV een densiteit kreeg toegekend, kreeg het GTV de gemiddelde densiteit van de tumor en het ITV een densiteit lager dan het GTV. Echter kreeg het GTV wel een hogere densiteit dan longweefsel.

Data-analyse

Dit onderzoek is geanalyseerd middels beschrijvende statistiek. Hierbij is gebruik gemaakt van Excel 2010. Om een optimale planningsmethode te bepalen, zijn de volgende parameters geanalyseerd:

- De coverage van het doelvolumen;
- Het aantal ME's;
- De Dmax;
- De dosis in OAR's.

Dit zijn de afhankelijke variabelen. De onafhankelijke variabele zijn de planningsmethoden.

Het meetniveau van de afhankelijke variabelen is continue. De ME's zijn in aantallen weergegeven. De coverage, de Dmax en de dosis in OAR's in percentages. Zowel de mean als de maximale dosis in de OAR's is geanalyseerd. Hierbij is de mean dosis de gemiddelde dosis in een orgaan van één patiënt. Ook is over alle patiënten het gemiddelde (gem) van de mean dosis per OAR berekend. Naast de dosis in OAR's zijn ook van de andere parameters gemiddelden berekend, met de standaarddeviatie (SD) als spreidingsmaat. In een staafdiagram is het gemiddeld aantal ME's op de Y-as uitgezet tegen de verschillende planningsmethoden op de X-as. Daarnaast zijn de coverage, de Dmax en de dosis in OAR's in tabellen vermeld.

Het gehele doelvolumen moest minimaal 80% van de voorgeschreven dosis ontvangen, met een zo laag mogelijk aantal ME's. De Dmax was acceptabel wanneer deze tussen de 105% en 130% lag.³⁹ Voor de dosis in OAR's was zoveel mogelijk reductie gewenst. De coverage en dosis in OAR's zijn verkregen uit het Dosis Volume Histogram (DVH).

Een dosisverschil van 0.1% (0.0675Gy) is tijdens de analyse van dit onderzoek niet meegenomen. Dit vanwege een onnauwkeurigheid van $\pm 0.1\%$ van het planningssysteem. Wanneer eenzelfde plan meerdere malen op exact dezelfde wijze wordt berekend, is over het algemeen een variatie in dosiswaarden van $\pm 0.1\%$ waarneembaar.

Ook werd gekeken naar eenvoud en fout-gevoeligheid in de werkwijze, waarbij geldt dat optimalisatie en berekening op eenzelfde CT meer eenvoudig en minder fout-gevoelig is.

De resultaten werden vergeleken met de huidige manier van plannen binnen Instituut Verbeeten; optimalisatie, berekening en matching op de Av-IP CT. Wanneer aan alle punten was voldaan, werden de methoden nog doorgerekend op de drie belangrijkste fasen om te kijken of hier geen grote verschillen met de oorspronkelijke methode waren. Wanneer deze waarden ook aan alle punten voldeden, kon worden gesteld dat dit een verbetering was ten opzichte van de huidige methode.

De stappen die gedurende dit onderzoek zijn genomen, staan schematisch opgesteld in een stroomschema in bijlage VI, figuur 3.

Ethiek

Dit onderzoek betrof een retrospectief onderzoek welke niet onder de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek (WMO) viel. Tijdens het onderzoek zijn aan de geïnccludeerde patiënten geen handelingen opgelegd. Tevens zijn alle patiënten al bestraald, waardoor zij niet werden blootgesteld aan eventuele veranderingen die aan het huidige bestralingsplan zijn gedaan tijdens dit onderzoek. Gedurende het gehele onderzoek werd de eis gesteld om volledige garantie van geheimhoudingsplicht en anonimiteit van patiëntgegevens te waarborgen.

Resultaten

Patiënten karakteristieken

Voor dit onderzoek zijn vijf patiënten gïncludeerd. De patiënten hadden een leeftijd tussen 67 en 82 jaar (gem: 76 jaar, SD: 5). De verdeling man:vrouw was respectievelijk 2:3. De verticale tumorbeweging varieerde van 2.08cm tot 9.25cm (gem: 4.57cm, SD: 2.81). Tabel 1 toont de patiënten karakteristieken.

Tabel 1: Patiënten karakteristieken

	Patiënten						
	1	2	3	4	5	Gem	SD
Geslacht	Vrouw	Man	Vrouw	Vrouw	Man	Nvt	Nvt
Leeftijd (jaren)	82	78	79	67	76	76	5
Stadium tumor	TIAN0M0	TIIAN0M0	TIAN0M0	TIAN0M0	TIBN0M0	Nvt	Nvt
Fractionerings-schema (cGy)	3x2250 (TTD 6750)	3x2250 (TTD 6750)	3x2250 (TTD 6750)	3x2250 (TTD 6750)	5x1350 (TTD 6750)	Nvt	Nvt
Locatie tumor	LOK	LOK	ROK	ROK	ROK	Nvt	Nvt
Tumorbeweging verticaal (cm)	2.55	6.37	2.59	2.08	9.25	4.57	2.81
Tumorbeweging links-rechts (cm)	1.56	2.96	1.42	1.67	3.08	2.14	0.73
Tumorbeweging voor-achter (cm)	1.61	3.55	1.59	1.82	2.13	2.14	0.73
Volume ITV (cm ³)	6.40	66.94	5.85	6.32	60.68	29.24	31.64
Afmeting tumor (cm ³)	0.86x0.62x 0.80 = 0.43	1.31x1.52x 2.45 = 4.88	0.84x0.95x 0.96 = 0.77	1.08x1.35x 1.23 = 1.79	1.49x0.98x 1.25 = 1.83	1.94	1.76

*cGy: centiGray; cm: centimeter; ITV: Internal Target Volume; Gem: Gemiddelde; SD: standaarddeviatie; Nvt: Niet van toepassing; TNM: Tumor-Nodus-Metastasen; TTD: Totale dosis; LOK: Linker onderkwab; ROK: Rechter onderkwab

Densiteit

Op de mid-ventilatie fase CT is voor alle vijf patiënten een gemiddelde tumor densiteit van 120HU gemeten, welke is aangehouden voor het aanpassen van de densiteit van het GTV en ITV (methode 8 en 14). Wanneer zowel het GTV als het ITV in één plan een andere densiteit kregen, is aan het GTV een densiteit van 120HU toegekend en aan het ITV 60HU (methode 20).

Resultaten patiënt 1, 2 en 3 bij gelijke coverage

Alle 20 combinaties zijn voor twee patiënten getest. Gezien de resultaten van patiënt 1 en 2 substantieel van elkaar verschilden, is besloten om voor patiënt 3 ook alle methoden toe te passen.

De resultaten tonen voor methoden 6, 8, 9, 10, 14-20 een verlaging van het aantal ME's ten opzichte van het oorspronkelijke plan ($\geq 6\text{ME} \leq 65\text{ME}$). De Dmax toont geen grote verschillen ($\geq 0.9\% \leq 7.9\%$). Gekeken naar de OAR's voldoen alle waarden aan de gestelde criteria (bijlage V, tabel 1). De mean dosis in de longen, het myelum en de lever vertonen een verwaarloosbare verlaging. De maximale dosis in het myelum toont bij meerdere methoden een verlaging, maar bij methoden 14 en 15 wordt de grootste dosis reductie waargenomen (gem: 0.6%). De maximale dosis in de lever is overall lager dan bij het oorspronkelijke plan (gem: 0.6%-4.0%). Methoden 8, 9, 10, 18, 19 en 20 vertonen een lagere mean dosis in het hart (gem: 0.2%). De maximale dosis in het hart vermindert bij verscheidene methoden, maar methoden 14 en 15 tonen de grootste reductie (gem: 0.4%).

Tabel 2 toont de genoemde resultaten.

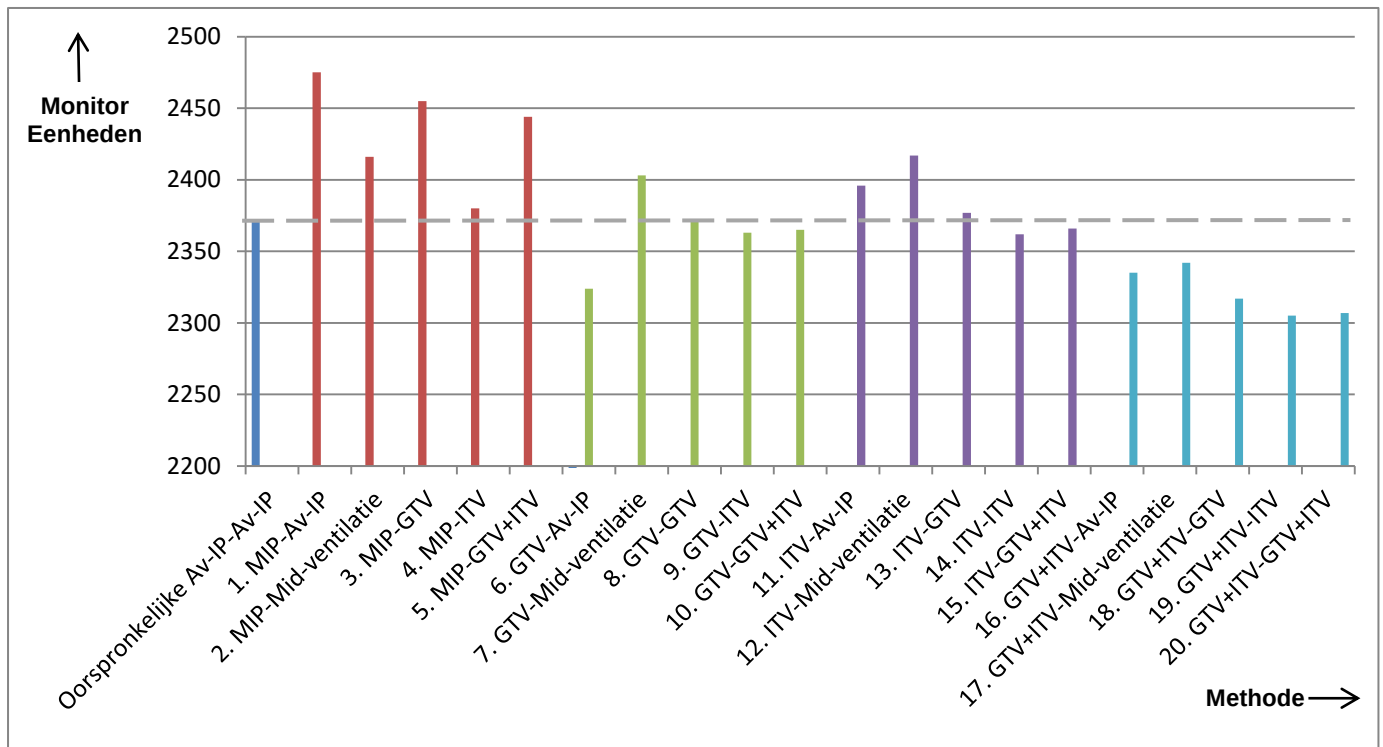
Tabel 2: Gemiddeldes en de SD van patiënt 1, 2 en 3, bij gelijke coverage aan het oorspronkelijke plan

	ME's Arc1+ Arc2	SD	Dmax %	SD	Mean dose lungs %	SD	Mean/max dose spinal cord %	SD	Mean/ max dose liver %	SD	Mean/ max dose heart %	SD
Oorspronkelijke gegevens	2372	190	122.5	23.2	4.8	2.0	1.5 / 17.8	0.6 / 6.8	0.9 / 29.9	0 / 0	4.7 / 21.3	2.9 / 10.0
Methode (optimalisatie-berekening)												
1. MIP-Av-IP	2475	275	128.0	14.3	4.9	2.0	1.5 / 17.9	0.6 / 6.5	0.8 / 26.3	0 / 0	4.8 / 22.2	2.6 / 9.7
2. MIP-Mid-ventilatie fase	2416	367	123.4	10.9	4.5	1.7	1.4 / 18.1	0.5 / 6.6	0.8 / 26.8	0 / 0	4.8 / 22.3	2.6 / 9.3
3. MIP-GTV	2455	278	126.8	11.5	4.8	2.0	1.5 / 17.5	0.6 / 6.5	0.8 / 26.2	0 / 0	4.7 / 21.7	2.5 / 9.4
4. MIP-ITV	2380	202	125.4	17.0	4.7	2.0	1.5 / 17.3	0.6 / 6.5	0.8 / 25.9	0 / 0	4.6 / 21.4	2.5 / 9.3
5. MIP-GTV+ITV	2444	274	128.0	12.8	4.8	2.0	1.5 / 17.3	0.6 / 6.5	0.8 / 25.9	0 / 0	4.7 / 21.5	2.5 / 9.4
6. GTV-Av-IP	2324	275	124.7	13.6	4.7	1.7	1.5 / 18.8	0.5 / 5.5	0.8 / 26.2	0 / 0	4.7 / 21.8	2.9 / 10.6
7. GTV-Mid-ventilatie fase	2403	213	130.2	16.2	4.9	2.0	1.5 / 18.9	0.6 / 5.2	0.8 / 27.2	0 / 0	4.6 / 21.2	3.0 / 10.1
8. GTV-GTV	2371	188	129.2	15.1	4.9	2.0	1.5 / 18.4	0.6 / 5.5	0.8 / 26.1	0 / 0	4.5 / 21.3	2.8 / 10.3
9. GTV-ITV	2363	183	129.8	15.5	4.8	1.9	1.5 / 18.2	0.6 / 5.5	0.8 / 26.1	0 / 0	4.5 / 21.0	2.8 / 10.2
10. GTV-GTV+ITV	2365	183	130.1	15.2	4.8	2.0	1.5 / 18.2	0.6 / 5.5	0.8 / 26.1	0 / 0	4.5 / 21.0	2.8 / 10.2
11. ITV-Av-IP	2396	194	123.4	24.1	4.8	2.0	1.5 / 17.7	0.7 / 4.3	0.8 / 28.5	0 / 0	4.8 / 21.6	2.5 / 7.7
12. ITV-Mid-ventilatie fase	2417	238	124.6	25.6	4.9	1.9	1.5 / 17.7	0.7 / 3.8	0.8 / 29.3	0 / 0	4.8 / 21.4	2.5 / 7.3
13. ITV-GTV	2377	202	123.7	22.3	4.8	2.0	1.5 / 17.4	0.7 / 4.2	0.8 / 28.5	0 / 0	4.6 / 21.1	2.4 / 7.3
14. ITV-ITV	2362	193	124.7	21.4	4.7	2.0	1.5 / 17.2	0.7 / 4.3	0.8 / 28.2	0 / 0	4.6 / 20.9	2.4 / 7.4
15. ITV-GTV+ITV	2366	193	124.5	21.8	4.7	2.0	1.5 / 17.2	0.7 / 4.3	0.8 / 28.2	0 / 0	4.8 / 20.9	2.7 / 7.4
16. GTV+ITV-Av-IP	2335	120	128.0	15.8	4.9	2.0	1.5 / 18.1	0.6 / 6.6	0.9 / 28.4	0 / 0	4.7 / 21.9	2.8 / 9.5
17. GTV+ITV-Mid-ventilatie fase	2342	132	129.4	17.3	4.9	2.0	1.5 / 18.0	0.6 / 6.5	0.9 / 28.9	0 / 0	4.7 / 21.4	2.8 / 9.3
18. GTV+ITV-GTV	2317	126	128.7	14.3	4.9	2.0	1.5 / 17.7	0.7 / 6.6	0.9 / 28.4	0 / 0	4.5 / 21.4	2.7 / 9.3
19. GTV+ITV-ITV	2305	118	130.3	15.2	4.8	2.0	1.5 / 17.5	0.7 / 6.6	0.9 / 28.3	0 / 0	4.5 / 21.1	2.6 / 9.2
20. GTV+ITV-GTV+ITV	2307	117	130.4	14.9	4.9	2.0	1.5 / 17.5	0.7 / 6.6	0.9 / 28.3	0 / 0	4.5 / 21.1	2.6 / 9.2

*SD: Standaarddeviatie; ME's: Monitor Eenheden; Dmax: Maximale Dosis; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume; ITV: Internal Target Volume. **Roed: Hogere waarden ten opzichte van het oorspronkelijke plan Oranje: Gelijke waarden Groen: Lagere/positieve waarden.

De afzonderlijke waarden van patiënt 1, 2 en 3 staan beschreven in respectievelijk bijlage VII, VIII en IX, tabel 4, 5, 8, 9, 12 en 13.

In onderstaande figuur (figuur 1) is te zien dat methode 1, 2, 3, 4, 5, 7, 11, 12 en 13 een hoger aantal ME's vertonen ten opzichte van het oorspronkelijke plan.



Figuur 1. Gemiddeld aantal ME's per methode. De onderbroken, grijze lijn geeft de hoogte van het gemiddeld aantal ME's weer van de oorspronkelijke methode.

Resultaten patiënt 1, 2 en 3 bij gelijke ME's na optimalisatie

De resultaten tonen aan dat bij methoden 1, 3, 4 en 5 de 80% coverage van het ITV niet wordt gehaald (respectievelijk 97.7%, 98.5%, 99.5%, 98.8% vs 100.0%). Bij methoden 1-6 wordt het PTV niet voldoende gecovered (respectievelijk 93.9%, 94.1%, 94.3%, 93.5%, 96.1%, 99.2% vs 99.7%).

Methoden 1-5 tonen, naast onvoldoende coverage, in alle OAR's de grootste dosisreductie, met uitzondering van de lever. De lever laat voor alle methoden een verlaging van gemiddeld 1.6%-5.0% van de maximale dosis zien. Bij methoden 1-5 toont de mean dosis in de longen de grootste reductie (gem: 0.4%). De maximale dosis in het myelum resulteert in een reductie van gemiddeld 2.0%-2.3%. De mean dosis in het hart reduceert gemiddeld 0.3%-0.5%. Een gemiddelde reductie van 1.6%-2.0% is te zien voor de maximale dosis in het hart. De genoemde resultaten staan beschreven in tabel 3. Bijlage VII, VIII en IX, tabel 6, 7, 10, 11, 14 en 15 tonen de afzonderlijke waarden van respectievelijk patiënt 1, 2 en 3.

Tabel 3: Gemiddeldes en de SD van patiënt 1, 2 en 3, bij gelijk aantal ME's na optimalisatie

	Dmax %	SD	80% coverage ITV %	SD	80% coverage PTV %	SD	Mean dose lungs %	SD	Mean/ max dose spinal cord %	SD	Mean/ max dose liver %	SD	Mean/ max dose heart %	SD
Oorspronkelijke gegevens	122.5	23.2	100.0	0.0	99.7	0.6	4.8	2.0	1.5 / 17.8	0.6 / 6.8	0.9 / 29.9	0 / 0	4.7 / 21.3	2.9 / 10.0
Methode (optimalisatie-berekening)														
1. MIP-Av-IP	115.7	20.2	97.7	4.0	93.9	9.8	4.4	1.8	1.4 / 15.8	0.5 / 4.5	0.8 / 24.9	0 / 0	4.3 / 19.7	2.4 / 7.8
2. MIP-Mid-ventilatie fase	114.9	18.9	100.0	0.1	94.1	9.1	4.4	1.9	1.4 / 15.8	0.5 / 4.5	0.8 / 24.9	0 / 0	4.4 / 19.6	2.5 / 7.5
3. MIP-GTV	115.4	18.1	98.5	2.7	94.3	9.0	4.4	1.8	1.4 / 15.7	0.5 / 4.6	0.8 / 25.0	0 / 0	4.3 / 19.5	2.3 / 7.7
4. MIP-ITV	117.2	19.5	99.5	0.9	93.5	10.5	4.4	1.8	1.4 / 15.5	0.5 / 4.5	0.8 / 24.9	0 / 0	4.3 / 19.3	2.3 / 7.6
5. MIP-GTV+ITV	117.1	19.6	98.8	2.0	96.1	6.1	4.4	1.8	1.4 / 15.4	0.5 / 4.4	0.8 / 24.9	0 / 0	4.2 / 19.5	2.3 / 7.8
6. GTV-Av-IP	127.8	15.8	100.0	0.0	99.2	0.9	4.8	2.0	1.5 / 18.7	0.6 / 5.3	0.8 / 26.1	0 / 0	4.6 / 21.6	2.9 / 10.5
7. GTV-Mid-ventilatie fase	125.1	12.9	100.0	0.0	99.7	0.5	4.8	2.0	1.5 / 18.7	0.5 / 5.4	0.8 / 26.4	0 / 0	4.6 / 21.0	2.9 / 10.2
8. GTV-GTV	129.4	14.7	100.0	0.0	99.8	0.3	4.9	2.0	1.5 / 18.4	0.6 / 5.5	0.8 / 26.1	0 / 0	4.5 / 21.3	2.8 / 10.3
9. GTV-ITV	130.3	15.3	100.0	0.0	99.7	0.5	4.8	1.9	1.5 / 18.3	0.6 / 5.6	0.8 / 26.2	0 / 0	4.5 / 21.1	2.8 / 10.2
10. GTV-GTV+ITV	130.3	15.2	100.0	0.0	99.7	0.3	4.9	2.0	1.5 / 18.3	0.6 / 5.6	0.8 / 26.2	0 / 0	4.5 / 21.1	2.8 / 10.2
11. ITV-Av-IP	121.8	24.3	100.0	0.0	99.7	0.6	4.7	2.0	1.5 / 17.5	0.7 / 4.2	0.8 / 28.2	0 / 0	4.7 / 21.3	2.5 / 7.5
12. ITV-Mid-ventilatie fase	121.9	24.1	100.0	0.0	99.7	0.6	4.8	2.1	1.5 / 17.5	0.7 / 4.1	0.8 / 28.0	0 / 0	4.7 / 21.1	2.5 / 7.6
13. ITV-GTV	123.0	22.5	100.0	0.0	99.7	0.5	4.7	2.0	1.5 / 17.3	0.7 / 4.2	0.8 / 28.2	0 / 0	4.6 / 21.1	2.4 / 7.4
14. ITV-ITV	125.3	20.4	100.0	0.0	99.7	0.6	4.8	2.0	1.5 / 17.2	0.7 / 4.3	0.8 / 28.1	0 / 0	4.6 / 20.9	2.4 / 7.4
15. ITV-GTV+ITV	124.4	22.0	100.0	0.0	99.7	0.6	4.7	2.0	1.5 / 17.2	0.7 / 4.3	0.8 / 28.1	0 / 0	4.6 / 20.9	2.4 / 7.3
16. GTV+ITV-Av-IP	126.5	15.8	100.0	0.0	99.7	0.6	4.8	2.0	1.5 / 18.0	0.7 / 6.4	0.9 / 28.2	0 / 0	4.6 / 21.6	2.8 / 9.4
17. GTV+ITV-Mid-ventilatie fase	127.4	16.1	100.0	0.0	99.7	0.6	4.9	2.0	1.4 / 17.8	0.6 / 6.5	0.9 / 28.0	0 / 0	4.7 / 21.2	2.8 / 9.3
18. GTV+ITV-GTV	128.2	14.3	100.0	0.0	99.7	0.6	4.8	2.0	1.5 / 17.7	0.7 / 6.6	0.9 / 28.2	0 / 0	4.5 / 21.3	2.7 / 9.3
19. GTV+ITV-ITV	130.4	15.0	100.0	0.0	99.7	0.5	4.9	2.0	1.5 / 17.5	0.7 / 6.6	0.9 / 28.3	0 / 0	4.5 / 21.1	2.6 / 9.2
20. GTV+ITV-GTV+ITV	130.8	14.2	100.0	0.0	99.7	0.5	4.9	2.0	1.5 / 17.5	0.7 / 6.6	0.9 / 28.3	0 / 0	4.5 / 21.1	2.6 / 9.2

*SD: Standaarddeviatie; Dmax: Maximale dosis; ITV: Internal Target Volume; PTV: Planning Target Volume; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume. **Rood:** Hogere waarde ten opzichte van het oorspronkelijke plan **Oranje:** Gelijke waarde **Groen:** Lagere/positieve waarde

Methodeselectie

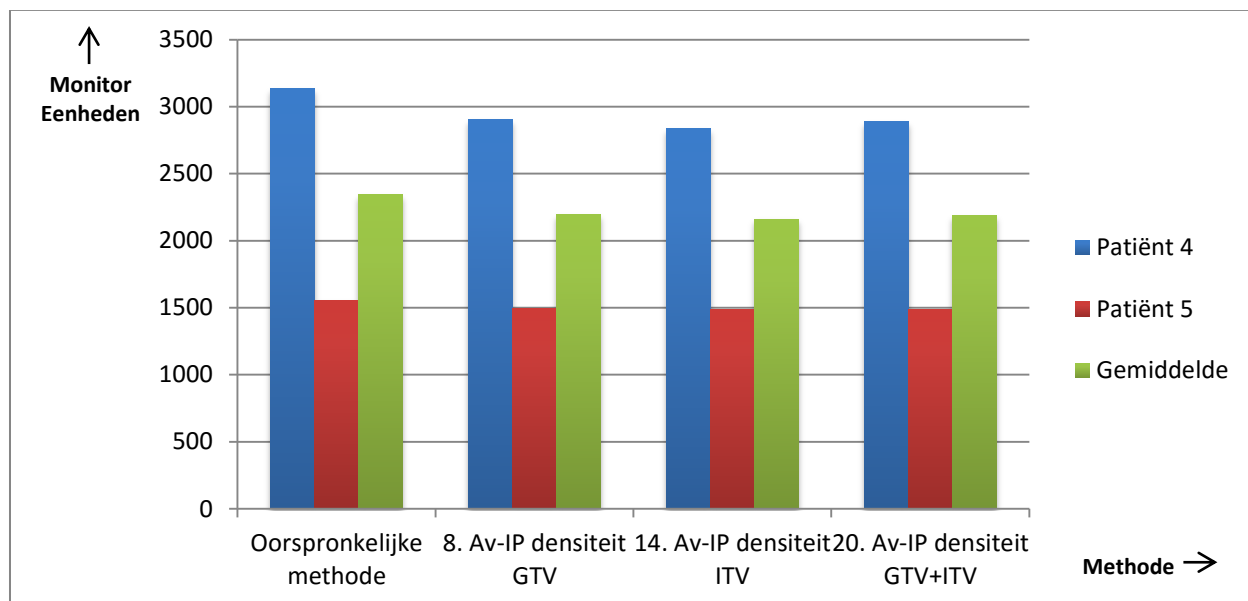
Methoden 1-6 blijken niet optimaal vanwege onvoldoende coverage van het doelvolumen. Methoden 7, 11, 12 en 13 tonen geen reductie van het aantal ME's. Deze methoden zijn niet verder doorgerekend. Vervolgens is gekeken welke methoden in de laagste dosiswaarden in OAR's resulteerden.

Methoden 14 en 15 laten de grootste reductie van de maximale dosis in het myelum en het hart zien (respectievelijk gem: 0.6% en 0.4%). Methoden 8, 9 en 10 resulteren in de grootste reductie van de maximale dosis in de lever (gem: 3.8%). Een reductie van de mean dosis in het hart is alleen bij methoden 8-10 en 18-20 te zien (gem: 0.2%).

Hieruit volgt dat methoden 8, 9, 10, 14, 15, 18, 19 en 20 van alle methoden optimaal zijn. Wanneer gekeken wordt naar eenvoud en fout-gevoeligheid van een methode, is het optimaliseren en berekenen op dezelfde CT van belang. Dit geldt voor methoden 8, 14 en 20 (respectievelijk Av-IP met densiteit aan het GTV, Av-IP met densiteit aan het ITV en Av-IP met densiteit aan het GTV én ITV). De genoemde drie methoden zijn doorgerekend voor de overige twee patiënten.

Resultaten patiënt 4 en 5 bij gelijke coverage

In figuur 2 is te zien dat het aantal ME's bij alle drie de methoden reduceert ten opzichte van het oorspronkelijke plan. Het verschil in het gemiddeld aantal ME's tussen de drie methoden is minimaal (≤ 38 ME). Methode 14 (Av-IP met densiteit ITV) resulteert in het laagste aantal ME's (gem: 2160ME, SD: 778).



Figuur 2. Aantal ME's van de drie overgebleven methoden van de laatste twee patiënten en het gemiddelde van deze patiënten.

Gekeken naar de gemiddelde dosis in de OAR's wordt alleen bij methode 8 (Av-IP met densiteit GTV) een toename van de maximale dosis in het hart waargenomen (gem: 0.9%). De dosis in de longen neemt bij iedere methode gemiddeld met 0.2% af ten opzichte van het oorspronkelijke plan. Methode 20 (Av-IP met densiteit GTV+ITV) laat de grootste reductie van zowel de mean als maximale dosis in het myelum zien (respectievelijk gem: 0.3% en 2.8%). Ook voor de mean en maximale dosis in het hart toont methode 20 de grootste reductie (respectievelijk gem: 0.2% en 0.6%). De grootste reductie van de mean dosis in de lever is te zien bij methode 14 (Av-IP met densiteit ITV, gem: 0.3%).

Methode 8 (Av-IP met densiteit GTV) toont de grootste reductie van de maximale dosis in de lever (gem: 7.4%). In bijlage X, tabel 16, zijn de gemiddelde waarden van patiënt 4 en 5 te zien. De Dmax van het PTV wordt voor alle drie de methoden enkele procenten lager (2.8%-6.5%). Bijlage XI en XII, tabel 17, 18, 19 en 20 tonen de afzonderlijke waarden van patiënt 4 en 5.

Resultaten patiënt 1 tot en met 5 per fase

Om ook in iedere fase van de ademhaling te analyseren hoeveel de dosis in OAR's verschilt in vergelijking met het oorspronkelijke plan, zijn de overgebleven drie methoden op een aantal fase doorgerekend. De methoden zijn voor alle vijf de patiënten doorgerekend op drie fasen; maximale inademiings-, mid-ventilatie- en maximale uitademingsfase.

De mean dosis in de OAR's verschilt weinig per fase; 0.2%-0.7%. De range van de maximale dosis in het myelum is 0.8%-7.1%. Een range van 0.7%-3.8% is te zien voor de maximale dosis in het hart. De maximale dosis van de lever reduceert ten alle tijden met maximaal 7.4%.

De dosiswaarden per fase voor patiënt 1-5 zijn weergegeven in bijlage XIII, tabel 21, 22, 23, 24 en 25.

Gemiddeldes patiënt 1 tot en met 5

Gemiddeld gezien tonen alle drie de methoden een lager aantal ME's in vergelijking met de oorspronkelijke methode ($\geq 59\text{ME} \leq 102\text{ME}$). Methode 20 (Av-IP met densiteit GTV+ITV) resulteert in het laagste aantal ME's (gem: 2259ME, SD: 479). Bijlage XIV, tabel 26 toont deze bevindingen.

In tabel 4 wordt de dosis OAR's van patiënt 1 tot en met 5 weergegeven. Alleen bij methode 8 (Av-IP met densiteit GTV) is een lichte toename van de gemiddelde maximale dosis in het hart te zien (gem: 0.4%). Alle andere gemiddelde dosiswaarden in de OAR's zijn gelijk of lager ($\geq 0.2\% \leq 5.6\%$).

Tabel 4: Dosis in OAR's, met het gemiddelde en de SD

Methode nr	Optimalisatie-berekening	Patiënten					Gem	SD
		1	2	3	4	5		
	Mean dose lungs (%)							
	Av-IP–Av-IP	4.7	6.8	2.9	4.1	9.4	5.6	2.6
8	GTV-GTV	4.9	6.8	2.9	4.1	9.1	5.6	2.4
14	ITV-ITV	4.6	6.8	2.8	4.1	9.0	5.5	2.5
20	GTV+ITV-GTV+ITV	4.9	6.8	2.9	4.0	9.1	5.5	2.5
	Mean/max dose spinal cord (%)							
	Av-IP–Av-IP	1.7 / 25.1	1.9 / 16.4	0.8 / 11.8	1.3 / 20.7	4.9 / 27.2	2.1 / 20.2	1.6 / 6.3
8	GTV-GTV	1.8 / 24.3	1.9 / 17.5	0.9 / 13.4	1.4 / 22.4	4.3 / 21.1	2.1 / 19.7	1.3 / 4.3
14	ITV-ITV	1.6 / 20.9	2.1 / 18.1	0.8 / 12.5	1.3 / 20.6	4.6 / 25.4	2.1 / 19.5	1.5 / 4.7
20	GTV+ITV-GTV+ITV	1.8 / 24.7	1.9 / 16.2	0.7 / 11.6	1.3 / 22.1	4.2 / 20.3	2.0 / 19.0	1.3 / 5.2
	Mean/max dose heart (%)							
	Av-IP–Av-IP	4.7 / 29.3	7.6 / 24.4	1.9 / 10.1	2.5 / 21.8	6.5 / 17.6	4.6 / 20.6	2.5 / 7.3
8	GTV-GTV	4.5 / 29.0	7.3 / 25.3	1.7 / 9.6	2.5 / 21.0	6.2 / 20.1	4.4 / 21.0	2.4 / 7.3
14	ITV-ITV	4.5 / 27.2	7.0 / 22.6	2.2 / 12.8	2.8 / 22.7	6.1 / 16.5	4.5 / 20.4	2.1 / 5.7
20	GTV+ITV-GTV+ITV	4.5 / 27.8	7.1 / 25.0	1.9 / 10.6	2.7 / 21.8	5.8 / 16.4	4.4 / 20.3	2.1 / 6.9
	Mean/max dose liver (%)							
	Av-IP–Av-IP	-	-	0.9 / 29.9	-	7.1 / 121.4	4.0 / 75.7	0.04 / 0.65
8	GTV-GTV	-	-	0.8 / 26.1	-	7.0 / 114.0	3.9 / 70.1	0.04 / 0.62
14	ITV-ITV	-	-	0.8 / 28.2	-	6.8 / 116.3	3.8 / 72.3	0.04 / 0.62
20	GTV+ITV-GTV+ITV	-	-	0.9 / 28.3	-	7.2 / 114.4	4.1 / 71.4	0.04 / 0.61

*Gem: Gemiddeld; SD: Standaarddeviatie; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; GTV: Gross Tumor volume; ITV: Internal Target Volume

Grijs: De waarden van het oorspronkelijke plan; Rood: Hogere waarde ten opzichte van het oorspronkelijke plan; Oranje: Gelijke waarde ten opzichte van het oorspronkelijke plan; Groen: Lagere waarde ten opzichte van het oorspronkelijke plan.

Discussie

Het doel van deze studie was het aantonen van een optimale planningsmethode voor kleine, veel bewegende longtumoren. Hierbij werd gekeken naar de coverage van het doelvolumen, het aantal ME's, de Dmax en de dosis in OAR's. Ook zijn de plannen op verschillende fasen doorgerekend en zijn de genoemde variabelen geanalyseerd.

Uit de resultaten van de eerste drie patiënten blijkt dat methode 8 (Av-IP met densiteit GTV), methode 14 (Av-IP met densiteit ITV) en methode 20 (Av-IP met densiteit GTV+ITV) optimaal zijn. De coverage voldoet, waarbij het aantal ME's reduceert. De Dmax blijft binnen de gestelde eisen. Gekeken naar de OAR's resulteren deze methoden in de grootste dosisreductie. Ook zijn deze methoden het minst foutgevoelig. Zowel de optimalisatie als de berekening worden op dezelfde CT gedaan. Bij alle andere geteste methoden wordt voor de berekening een andere CT toegepast. Door het selecteren en kopiëren naar een andere CT kunnen fouten optreden.

De resultaten qua ME's van methode 8 (Av-IP met densiteit GTV), methode 14 (Av-IP met densiteit ITV) en methode 20 (Av-IP met densiteit GTV+ITV) komen overeen voor alle vijf patiënten; reductie van het aantal ME's in vergelijking met het oorspronkelijke plan. De dosisreductie in de OAR's van patiënt 4 en 5 was niet vergelijkbaar met de dosisreductie van patiënt 1, 2 en 3. Dit is verklaarbaar gezien de tumor bij iedere patiënt op een andere locatie ten opzichte van de OAR's gelokaliseerd is, waardoor dosisreductie in de organen substantieel van elkaar kan verschillen. Alle dosiswaarden voor alle patiënten bleven onder de gestelde maximale dosisvoorschriften van het ICRU, uitgezonderd van de dosis in de lever voor patiënt 5. Bij deze patiënt is dit criteria bij het oorspronkelijke plan ook overschreden. De maximale dosis in de lever reduceert wel bij alle vijf de patiënten bij methode 8 (Av-IP met densiteit GTV), methode 14 (Av-IP met densiteit ITV) en methode 20 (Av-IP met densiteit GTV+ITV), in vergelijking met het oorspronkelijke plan.

Bij alle drie de methoden wordt een densiteit toegekend aan het doelvolumen, hierdoor liggen de resultaten van deze methoden dicht bij elkaar. Methode 8, waarbij wordt geoptimaliseerd en berekend op een Av-IP met densiteit aan het GTV, resulteert in vergelijking met methoden 14 en 20 in de kleinste reductie van ME's en dosis in OAR's. Dit is verklaarbaar gezien het ITV bij deze methode geen densiteit heeft, dus hier geen tot weinig dosisopbouw plaatsvindt. Hierdoor moeten mogelijk meer ME's worden gegeven om voldoende dosis in het doelgebied te krijgen, vergeleken met de andere twee methoden.

Methode 20 (Av-IP met densiteit GTV+ITV) blijkt de grootste reductie van het aantal ME's te realiseren met de kleinste SD. Voor de dosis in OAR's laat methode 20 in alle kritieke organen een gelijke of reducerende dosis zien. Naar aanleiding van verschillende artikelen waren de verkregen resultaten naar verwachting.^{16-17, 28-29}

Dat methode 20 de meeste reductie van ME's en dosis realiseert, kan verklaard worden doordat zowel aan het GTV als het ITV een densiteit is toegekend, wat de werkelijkheid bij benadering nabootst.

Hierdoor vindt in het ITV al enige dosisopbouw plaats en nog meer in het GTV door de hogere densiteit, waardoor minder ME's gegeven hoeven worden. De tumor krijgt voldoende dosis en het ITV ontvangt minder dosis. Daardoor is het aantal ME's en de dosis in omliggende organen lager in vergelijking met de oorspronkelijke methode. Echter wel genoeg om de 80%-isodoselijns rondom het ITV te coveren.

Wiant et al.¹⁶ heeft een vergelijkbaar onderzoek gedaan. In deze studie is een vergelijking gemaakt tussen een Av-IP CT, een conventionele CT, een Av-IP CT met een densiteitsoverride van het PTV, een Av-IP CT met een densiteitsoverride van het ITV en een Av-IP CT met een densiteitsoverride aan zowel het PTV als het ITV.¹⁶ Hierbij kreeg het ITV een hogere densiteit dan het PTV.¹⁶ Het PTV kreeg een HU-waarde toegekend van -200HU en het ITV een waarde van 0HU.¹⁶ Het plannen met een andere densiteit voor het PTV en ITV (-200HU:0HU) leidt tot de meest nauwkeurige dosisverdeling en sparing van gezond weefsel, waarbij de geplande dosis en de gegeven dosis meer met elkaar overeen kwamen.¹⁶ Dit resultaat komt overeen met de gevonden resultaten uit het huidige onderzoek, waarbij het toekennen van verschillende densiteiten aan verschillende structuren een optimaal resultaat oplevert.

Guckenberger et al.²⁷ heeft een studie gedaan naar de nauwkeurigheid van een mid-ventilatie fase CT. Bij acht patiënten werd de tumorpositie en de ademhalingsbeweging geanalyseerd.²⁷ Evenals in het huidige onderzoek was te zien dat de tumorbeweging in de cranio-caudale richting systematisch groter was ($1.2\text{cm} \pm 0.7\text{cm}$) dan in de andere twee bewegingsrichtingen; anterior-posterior en links-rechts ($\pm 0.1\text{cm}$).²⁷ Geïnduceerde bewegingsartefacten van de ademhaling bleken verwaarloosbare veranderingen van het tumorvolume, tumorpositie en tumorvorm te veroorzaken.²⁷ Dit maakte de mid-ventilatie fase CT toepasbaar voor de klinische praktijk.²⁷ Echter blijkt uit huidig onderzoek dat een mid-ventilatie CT niet geschikt is voor het maken van een bestralingsplan voor kleine, veel bewegende longtumoren. Mogelijk door het verschil in tumorbeweging ($1.2\text{cm} \pm 0.7\text{cm}$ bij Guckenberger et al.²⁷ en $\geq 2.0\text{cm}$ in het huidige onderzoek) zijn de resultaten van beide onderzoeken verschillend.

Om de nauwkeurigheid van SBRT te bepalen, heeft Huang et al.²⁸ in een studie onderzocht hoe nauwkeurig een behandelplan met een Av-IP CT en een MIP CT is. Voor tumoren met een klein bewegingsgebied ($7.0 \pm 1.8\text{mm}$) was een overeenkomst te zien tussen de gemeten en berekende dosis.²⁸ Bij tumoren met een groter bewegingsgebied ($20.8 \pm 2.6\text{mm}$) trad bij de gemeten dosis $\geq 10\%$ onderdosering in het PTV op ten opzichte van de berekende dosis.²⁸ Bij beide beelden komt een andere dosis in het doelgebied dan voorspeld, waardoor de berekende dosis niet reëel is.²⁸ Een MIP-beeld levert grotere verschillen tussen de gemeten en berekende dosis op vanwege de overschatting van het doelvolumen en onderschatting van omliggende structuren. Hierdoor is deze CT niet beter dan een Av-IP CT om te gebruiken voor het maken van een bestralingsplan.²⁸ Uit het huidige onderzoek blijkt ook dat alleen de optimalisatie op een MIP CT geen verbetering is ten opzichte van een Av-IP CT, naar alle waarschijnlijkheid door de onder- en overschatting van nabije structuren en het doelvolumen.

Tian et al.²⁹ heeft verschillende CT-datasets onderzocht voor een optimaal bestralingsplan voor longkankerpatiënten. Hierbij is vergeleken tussen een vrije ademhaling CT (3D CT), een MIP CT en een Av-IP CT.²⁹ De gemiddelde dosis in het PTV is iets hoger bij een MIP CT dan bij de andere plannen.²⁹ Wel zijn lagere dosiswaarden in OAR's waargenomen bij een MIP CT.²⁹ Dit komt overeen met de resultaten uit het huidige onderzoek, waar de eerste vijf methoden (optimaliseren op een MIP CT en berekenen op vijf andere CT's) ook tot lagere dosiswaarden in OAR's leiden. Echter MIP CT beelden zijn gevoeliger voor onder- en overschatting van omliggende structuren en het doelvolumen en een vrije ademhalings CT is gevoeliger voor significante artefacten. Hierdoor is in deze studie geconcludeerd dat het plannen op een Av-IP CT het meest gunstig is.²⁹ Ook uit het huidige onderzoek blijkt dat het optimaliseren op een MIP CT waarbij, naast de dosis in OAR's, ook is gekeken naar dosimetrische karakteristieken als coverage, ME's en Dmax, geen verbetering geeft ten opzichte van een Av-IP CT.

Zowel in het onderzoek van Huang et al.²⁸ als in het onderzoek van Tian et al.²⁹ is een MIP CT vergeleken met een Av-IP CT. Wanneer gekeken wordt naar de resultaten van de MIP beelden, is opvallend dat bij het onderzoek van Huang et al.²⁸ bij een groot bewegingsgebied ($20.8 \pm 2.6\text{mm}$) $\geq 10\%$ onderdosering van de gemeten dosis in het PTV wordt waargenomen ten opzichte van de berekende dosis, terwijl bij Tian et al.²⁹ juist een iets hogere gemiddelde dosis in het PTV is vastgesteld. Dit verschil kan verklaard worden doordat bij het onderzoek van Tian et al.²⁹ is gekeken naar de berekende dosis en niet naar de gemeten dosis. Mogelijk is de gemeten dosis ook lager dan de berekende dosis. Ook zijn in het onderzoek van Tian et al.²⁹ geen waarden bekend over de afmeting en beweging van de tumor, wat van invloed blijkt te zijn op het verschil in gemeten en berekende dosis zoals bij Huang et al.²⁸ Wel stellen beide onderzoeken vast dat een MIP beeld geen betere keus is voor het maken van een plan dan een Av-IP CT. Dit komt door overschatting van het doelvolumen en onderschatting van omliggende structuren.

In het huidige onderzoek zijn verschillende kritieke organen meegenomen in de analyse. Bij maar twee patiënten is de dosis in de lever geanalyseerd. De lever was alleen bij deze patiënten ingetekend vanwege de nabije locatie van de tumor bij de lever. Juist door deze nabijligging was het belangrijk om de dosis in de lever te analyseren, omdat een te hoge dosis in de lever kan leiden tot een verslechterde leverfunctie. Naast de lever is ook de dosis in gezond longweefsel, het myelum en het hart geanalyseerd, gezien een ontwikkeling van acute en/of late bijwerkingen in deze organen het meest risicovol en cruciaal zijn.⁴⁰ Bijwerkingen die kunnen optreden zijn stralingsfibrose, radiatiepneumonitis, radiatiemyelopathie, hartritmestoornissen en een grotere kans op een hartinfarct.^{2-3, 5, 40} De bijwerkingen zijn afhankelijk van de totaaldosis, de dosis per fractie, de omvang van het doelvolumen en van de organen die in het kritieke gebied liggen.⁴⁰ De maximale dosis in de lever wordt, ongeacht welke methode, ten alle tijden gereduceerd ten opzichte van het oorspronkelijk plan. Echter is hier geen verklaring voor gevonden. De stand van het diafragma lijkt geen invloed te hebben. Bij verschillende methoden varieert het diafragma in diverse standen, maar de dosis in de lever reduceert altijd. Deze waarneming kan ook niet op toeval berusten,

gezien bij twee patiënten de dosis in de lever bij alle 20 methoden afneemt. Mogelijk kan met een vervolgonderzoek een verklaring worden gevonden voor deze bevinding.

Ook geldt voor alle methoden dat enkele dosiswaarden in OAR's bij de fasen berekeningen afwijken van de waarden van de berekende methode, terwijl verwacht wordt dat deze ongeveer overeenkomen. De waarden van de OAR's van een methode resulteren een enkele keer in een lagere maximale dosis dan de dosis bij de drie fasen van datzelfde plan (drie fasen: 24.1%, 23.3% en 26.1% versus de algemene berekening van die methode: 22.7%. *Bijlage XIII tabel 24*). De tussenliggende fasen zijn niet getest, gezien het tijdsbestek voor deze studie. Mogelijk tonen deze fasen lagere dosiswaarden, waardoor de uiteindelijke dosis lager is.

Een overeenkomst in deze studie is te zien bij patiënt 1, 2 en 3 tussen methode 9 en 10 (optimalisatie Av-IP densiteit GTV, berekening ITV en GTV+ITV), tussen methode 14 en 15 (optimalisatie Av-IP densiteit ITV, berekening ITV en GTV+ITV) en tussen methode 19 en 20 (optimalisatie Av-IP met densiteit GTV+ITV, berekening ITV en GTV+ITV). Het aantal ME's en de dosis in OAR's zijn hierbij nagenoeg gelijk. Verklaarbaar gezien het verschil in densiteit tussen het ITV en GTV maar 60HU is. Ook is de marge tussen het GTV en ITV, wat een densiteit van 60HU krijgt, minimaal. Hierdoor is de opbouw van de dosis zo goed als gelijk.

Huidig onderzoek kent een aantal sterke punten. Ten eerste is het gehele onderzoek uitgevoerd door één onderzoeker. De organen zijn per fase ingetekend door dezelfde onderzoeker, waardoor geen interobserver variabiliteit is opgetreden. Ook is voor twee geïnccludeerde patiënten opnieuw een bestralingsplan opgesteld met methode 20 (Av-IP met densiteit GTV+ITV), maar dan door een ervaren planningslaborant. Hierbij zijn opnieuw optimalisatiecriteria opgesteld voor het desbetreffende plan. Na analyse kwamen hier geen noemenswaardige verschillen uit in vergelijking met het gemaakte plan van de onderzoekster zelf.

Een tweede sterk punt is dat iedere patiënt dezelfde totaaldosis (6750cGy) ontving, waardoor een goede vergelijking te maken was qua dosiswaarden.

Een ander sterk punt van deze studie is dat nog nooit een gelijk onderzoek is uitgevoerd, waarbij 20 methoden zijn vergeleken en is gelet op verschillende variabelen.

Een beperking van het onderzoek is dat de onderzoekspopulatie een kleine groep van maar vijf personen omvatte, waardoor de resultaten wellicht niet voor de gehele populatie gelden. Meer deelnemers waren wenselijk geweest, maar door beperkte tijd was dit niet haalbaar.

Een tweede beperking is dat de lever maar bij twee patiënten is ingetekend en meegenomen in de analyse, waarvan bij één patiënt de dosiswaarden werden overschreden. Hierdoor was een vergelijking van de dosiswaarden in de lever minder valide.

Daarnaast is een beperking dat een willekeurige lagere densiteit dan de gemiddeld gemeten densiteit (120HU) van de tumor is toegekend aan het ITV (60HU). Hierbij is niet onderzocht wat de optimale waarden zijn om toe te kennen aan volumina. Wel is na het onderzoek nog een analyse gedaan, waarbij de ITV-densiteit werd ingesteld op -100HU en het GTV 120HU bleef. Dit is gedaan bij drie geïnccludeerde patiënten in dit onderzoek. Hieruit bleek dat een densiteitsverlaging van het ITV het

aantal ME's bij twee patiënten nog verder verlaagde, waarbij de dosis in OAR's niet ingrijpend veranderde. Mogelijk kan met een andere densiteitsverhouding nog meer winst worden behaald.

Als aanbeveling voor een vervolgonderzoek zal eenzelfde onderzoek uitgevoerd moeten worden met een grotere onderzoekspopulatie, gezien de huidige groep van vijf patiënten niet generaliseerbaar is voor de gehele doelgroep.

Een volgende aanbeveling is om onderzoek te doen naar de optimale densiteitsverhouding van het GTV en ITV. Bij dit onderzoek is een densiteits verhouding GTV:ITV aangehouden van 120HU:60HU. Gezien een densiteits verlaging van het ITV (-100HU in plaats van 60HU) interessante waarden opleverde en het onderzoek van Wiant et al.¹⁶ ook andere densiteitsverhoudingen heeft gebruikt dan huidig onderzoek (ITV:PTV; 0HU:-200HU), is nader onderzoek wenselijk. Mogelijkerwijs kan met een andere densiteit voor zowel het GTV als het ITV nog meer winst worden behaald uit het plan qua ME's en dosiswaarden in OAR's.

Ook kan een onderzoek worden verricht waarbij een vergelijking wordt gemaakt tussen het toekennen van een densiteit aan het PTV en ITV, zoals in het onderzoek van Wiant et al.¹⁶, of een densiteit toekennen aan het GTV en ITV, zoals in het huidige onderzoek. Hierbij kan worden onderzocht aan welke structuren het toekennen van een densiteit optimaal is.

Conclusie

Uit dit kwantitatieve onderzoek kan geconcludeerd worden dat het plannen met een aangepaste densiteit aan zowel het GTV als het ITV leidt tot een optimale dosisverdeling voor kleine, veel bewegende longtumoren in vergelijking met een Av-IP CT. Deze methode brengt volledige coverage van het doelvolumen tot stand, waarbij een verlaging van het aantal ME's wordt bereikt. De dosis in de OAR's is het laagste met deze methode, met uitzondering van de dosis in de lever. Echter brengt deze methode wel een aanzienlijke verlaging van de dosis in de lever ten opzichte van het oorspronkelijke plan tot stand.

Literatuurlijst

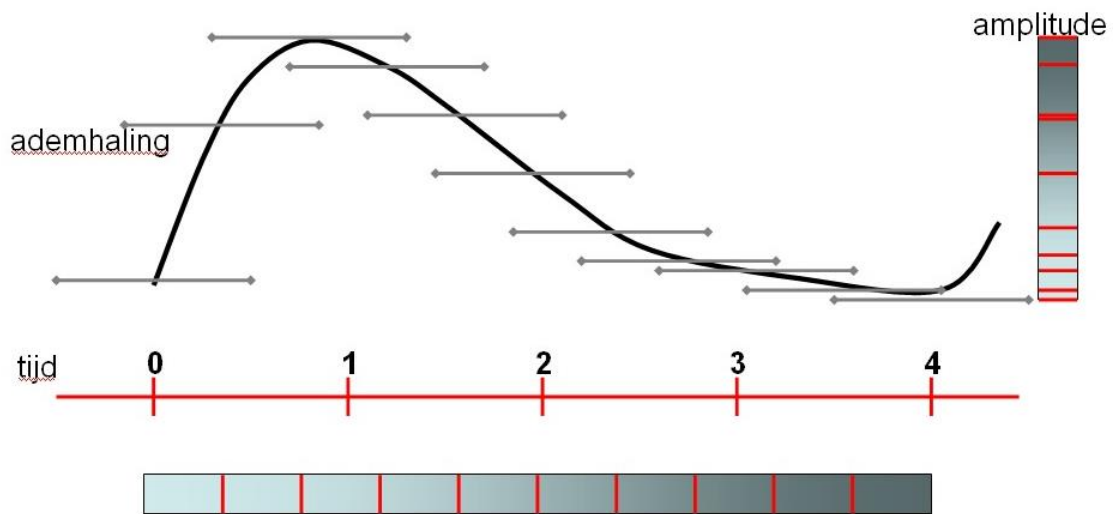
1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. KWF kankerbestrijding. Brochure longkanker. Beschikbaar via: <http://www.kwf.nl/kanker/longkanker/Pages/default.aspx>. Geraadpleegd op 1 september 2015.
3. Integraal Kankercentrum Nederland. Epidemiologie. Internetsite Oncoline richtlijnen oncologische zorg 2015. Beschikbaar via: <http://www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom>. Geraadpleegd op 8 september 2015.
4. Nederlandse vereniging van artsen voor longziekten en tuberculose. Wat is longkanker. Beschikbaar via: <http://www.nvalt.nl/patienteninformatie/patienteninformatie/wat-is-longkanker>. Geraadpleegd op 1 september 2015.
5. Kanker.nl. Niet-kleincellig longkanker. Beschikbaar via: <https://www.kanker.nl/bibliotheek/niet-kleincellige-longkanker/wat-is/461-niet-kleincellige-longkanker>. Geraadpleegd op 1 september 2015.
6. Kanker.nl. Kleincellig longkanker. Beschikbaar via: <https://www.kanker.nl/bibliotheek/kleincellige-longkanker/wat-is/1619-overleving-kleincellige-longkanker>. Geraadpleegd op 1 september 2015.
7. Instituut voor Permanente Studie voor Apothekers. Niet-kleincellige of non-small cel (NSCLC) longkankers. Internetsite Farmamozaïek. Beschikbaar via: <http://www.farmamozaiek.be/farmamozaiek/?q=node/5161>. Geraadpleegd op 9 september 2015.
8. Richtlijnen database. Niet kleincellig longcarcinoom – Pathologiediagnostiek. Beschikbaar via: http://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/pathologiediagnostiek.html. Geraadpleegd op 9 september 2015.
9. Chin E, Loewen SK, Nichol A, Otto K. 4D VMAT, gated VMAT, and 3D VMAT for stereotactic body radiation therapy in lung. *Physics in Medicine and Biology*. 2013;58(4):749.
10. Cigaral C, Macías V, Alonso O, Soria P, Matskov K, Pérez-romasanta L. Volumetric modulated arc therapy for lung stereotactic body radiotherapy. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2013;18:S274.
11. Okabe T, Kimura T, Nagata Y. Stereotactic body radiotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014 Dec;41(13):2543-5.
12. Schuring D, Hurkmans CW. Developing and evaluating stereotactic lung RT trials: what we should know about the influence of inhomogeneity corrections on dose. *Radiation oncology* (London, England). 2008;3(1):21-.
13. Martin A, Gaya A. Stereotactic Body Radiotherapy: A Review. *Clinical Oncology*. 2010;22(3):157-72.
14. Ong CL, Verbakel WFAR, Cuijpers JP, Slotman BJ, Lagerwaard FJ, Senan S. Stereotactic radiotherapy for peripheral lung tumors: A comparison of volumetric modulated arc therapy with 3 other delivery techniques. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;97(3):437-42.

15. Bedford J, Nordmark Hansen V, McNair H, Aitken A, Brock J, Warrington A, et al. Treatment of lung cancer using volumetric modulated arc therapy and image guidance: A case study. *Acta Oncologica*. 2008;47(7):1438-43.
16. Wiant D, Van der straeten C, Maurer J, Pursley J, Terrell J, Sintay BJ. On the validity of density overrides for VMAT lung SBRT planning. *Medical Physics*. 2014;41(8):081707.
17. Guckenberger M, Wilbert J, Krieger T, Richter A, Baier K, Meyer J, et al. Four-dimensional treatment planning for stereotactic body radiotherapy. *International Journal of Radiation oncology, biology, physics*. 2007;69(1):276.
18. Wang L, Hayes S, Paskalev K, Jin L, Buyyounouski M, Ma C-, et al. Dosimetric comparison of stereotactic body radiotherapy using 4D CT and multiphase CT images for treatment planning of lung cancer: Evaluation of the impact on daily dose coverage. *Radiotherapy and Oncology*. 2009;91(3):314-24.
19. Keall P. 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Seminars in radiation oncology*. 2014;14(1):81-90.
20. Li R, Lewis J, Cerviño L, Jiang S. 4D CT sorting based on patient internal anatomy. *Physics in Medicine and Biology*. 2009;54(15):4821.
21. Admiraal M, Schuring D, Hurkmans C. Dose calculations accounting for breathing motion in stereotactic lung radiotherapy based on 4D-CT and the internal target volume. *Radiotherapy and Oncology*. 2008;86(1):55-60.
22. Bradley J, Nofal A, El Naqa I, Lu W, Liu J, Hubenschmidt J, et al. Comparison of helical, maximum intensity projection (MIP), and averaged intensity (AI) 4D CT imaging for stereotactic body radiation therapy (SBRT) planning in lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2006;81(3):264-8.
23. Lemmens J, Ariës M. *Praktische Radiologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2004. p. 192.
24. Rana S, Rogers K, Lee T, Reed D, Biggs C. Verification and dosimetric impact of Acuros XB algorithm for stereotactic body radiation therapy (SBRT) and RapidArc planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*. 2013; 2:6-14.
25. Miura H, Masai N, Oh R, Shiomi H, Yamada K, Usmani M, Inoue T. Dosimetric Impact of Tumor Position and Lung Density Variations in Lung Stereotactic Body Radiotherapy. *International Journal of Medical Physics. Clinical Engineering and Radiation Oncology*. 2014.
26. Chow JCL, Leung MKK, Van Dyk J. Variations of lung density and geometry on inhomogeneity correction algorithms: A Monte Carlo dosimetric evaluation. *Medical Physics*. 2009;36(8):3619-30.
27. Guckenberger M, Wilbert J, Krieger T, Richter A, Baier K, Flentje M. Mid-ventilation concept for mobile pulmonary tumors: internal tumor trajectory versus selective reconstruction of four-dimensional computed tomography frames based on external breathing motion. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;74(2):602.
28. Huang L, Park K, Boike T, Lee P, Papiez L, Solberg T, et al. A study on the dosimetric accuracy of treatment planning for stereotactic body radiation therapy of lung cancer using average and maximum intensity projection images. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;96(1):48-54.

29. Tian Y, Wang Z, Ge H, Zhang T, Cai J, Kelsey C, et al. Dosimetric comparison of treatment plans based on free breathing, maximum, and average intensity projection CTs for lung cancer SBRT. *Medical Physics*. 2012;39(5):2754-60.
30. Varian Medical Systems. Eclipse™ Treatment Planning System. Internetsite Varian 2015. Beschikbaar via: <https://www.varian.com/oncology/products/software/treatment-planning/eclipse>. Geraadpleegd op 4 september 2015.
31. Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Cozzi L. Critical Appraisal of Acuros XB and Anisotropic Analytic Algorithm Dose Calculation in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treatments. Medical Physics Unit, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland. 2011.
32. Tesfamicael B. Accuracy of dose calculation algorithms in Eclipse treatment planning system: An update. *South Asian journal of cancer*. 2013;2(4):197.
33. Trani D, Podesta M, Reniers B, Vanhoof S, Nijsten S, Peeters S, et al. PO-0791: Accuracy of Eclipse dose calculations assessed by EBT2 film dosimetry: towards preclinical dose painting studies. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;106:S302.
34. Kroon P, Hol , Essers M. Dosimetric accuracy and clinical quality of Acuros XB and AAA dose calculation algorithm for stereotactic and conventional lung volumetric modulated arc therapy plans. *Radiation Oncology*. 2013;8(1): 149.
35. Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Mancosu P, Cozzi L. Dosimetric validation of the Acuros XB Advanced Dose Calculation algorithm: fundamental characterization in water. *Physics in Medicine and Biology*. 2011;56(6):1879.
36. Bush K, Gagne I, Zavorodni S, Ansbacher W, Beckham W. Dosimetric validation of Acuros® XB with Monte Carlo methods for photon dose calculations. Department of Medical Physics. British Columbia Cancer Agency–Vancouver Island Center, Victoria, British Columbia V8R 6V5, Canada. 2011.
37. Rana S, Rogers K, Pokharel S, Cheng C. Evaluation of Acuros XB algorithm based on RTOG 0813 dosimetric criteria for SBRT lung treatment with RapidArc. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2014; 15:4474.
38. Fiers J. Scholing 4D CT Theorie. Instituut Verbeeten. 2015.
39. Hol S. Thorax, Stereotaxie, Rapid arc. Long Stereo RA. Instituut Verbeeten. 2015.
40. Hegeman J. Radiotherapie bij de oncologische patiënt. Springer Media B.V.; 2014. p. 386.

Bijlage

Bijlage I: Ademhalingsfasen 4D CT

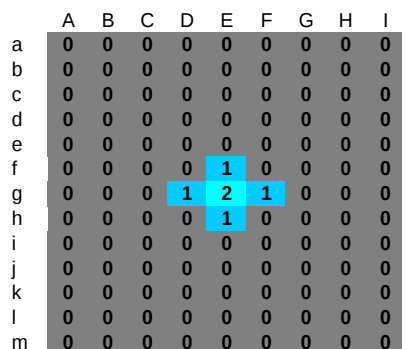
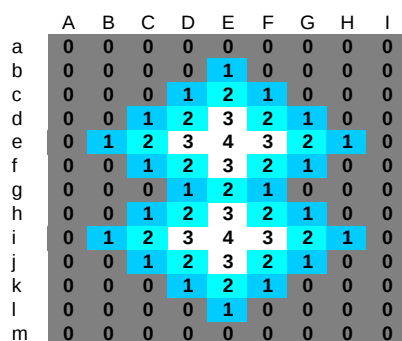
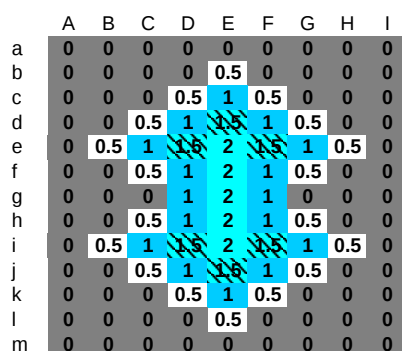
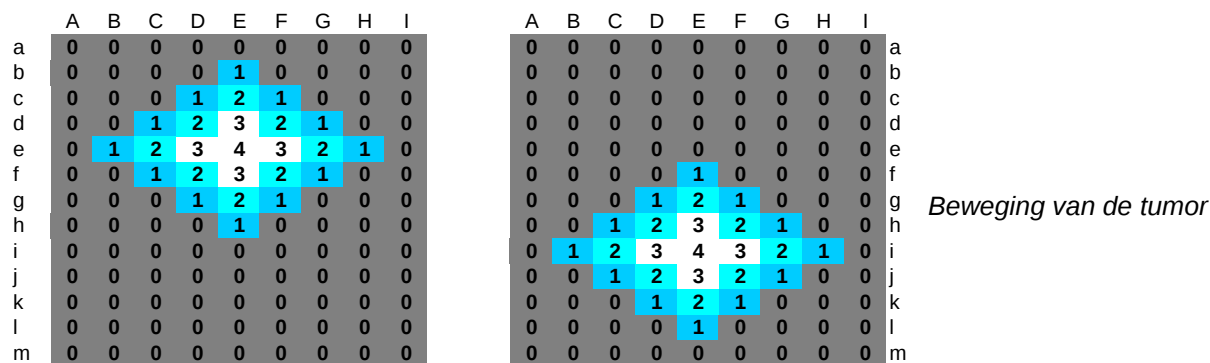


Figuur 1. Ademhalingsfasen 4D CT.

In bovenstaande figuur wordt de ademhaling opgedeeld in 10 fasen. In het voorbeeld duurt de ademhaling vier seconde, waarbij om de 0,4 seconde een plaatje wordt gemaakt. De consequentie van sortering is dat veel delen in het expiratoire deel vallen, waardoor deze vaker wordt afgebeeld. Dit komt doordat de inademing vaak een snelle beweging is en de uitademing langer duurt. Bij deze sortering ligt de 0%-fase en de 100%-fase altijd op de inspiratie piek. Echter betekent dit niet dat de 50%-fase altijd op de eind expiratie ligt.

Bron: Fiers J. Scholing 4D CT Theorie. Instituut Verbeeten. 2015.

Bijlage II: 4D CT; Av-IP, MIP, Min-IP



Figuur 2. Weergave van een Average Intensity Projection (Av-IP), Maximum Intensity Projection (MIP) en Minimum Intensity Projection (Min-IP)

Bron: Fiers J. Scholing 4D CT Theorie. Instituut Verbeeten. 2015.

Tabel 1: Beoordeling optimalisatie, berekening en matching per CT

	Optimalisatie	Berekening	Matchen op toestel
MIP	+	-	-
Av-IP	-	+-	+
Fase (mid-ventilatie)	-	+	+-
Av-IP verschillende densiteit GTV/ITV	+	+	+-

*MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume; ITV: Internal Target Volume; +: gunstig; -: ongunstig; +/-: discutabel

MIP

Optimalisatie: MIP geeft de maximale intensiteit weer, dus de densiteit voor de optimalisatie is optimaal. V20 (volume dat 20Gy ontvangt) en mean lung dose worden wel over een kleiner volume geoptimaliseerd, waardoor het meer sparing van de gezonde structuren weergeeft dan in werkelijkheid het geval zal zijn.

Berekening: Andere structuren worden verkleind weergegeven (zoals de longen), dus geen realistische weergave van de dosisverdeling in de OAR's.

Matchen: Het doelvolumen wordt veel dichter weergegeven dan hoe deze met de cone beam op het toestel wordt gevisualiseerd. Op de cone beam zal waarschijnlijk maar een klein, of zelfs geen tumor gezien worden, waardoor verwarring bij de laboranten zal ontstaan over de grootte en positie van de tumor.

Av-IP

Optimalisatie: Densiteit van de tumor wordt uitgesmeerd, dus geen realistische weergave.

Berekening: Wel de werkelijke verhouding tussen structuren, goed voor OAR's, maar geen realistische weergave van de tumor. Deze wordt uitgesmeerd weergegeven met gemiddelde pixelwaarde die bijna gelijk is aan longweefsel. Dus geen goede weergave van de dosis in tumor, maar wel in OAR's.

Matchen: Gunstig, want deze CT komt het dichtst in de buurt van de cone beam. Een cone beam gaat namelijk traag om de patiënt, dus geeft ook deels het bewegingsgebied van de tumor weer, net als op een Av-IP.

Fase (mid-ventilatie)

Optimalisatie: Is maar op één fase van de beweging, dus niet voor iedere fase een realistisch beeld. In je ITV heerst dan deels een hoge densiteit van de tumor en deels longweefsel, dus wordt longweefsel overgecompenseerd.

Berekening: De berekening wordt op het gehele ITV gedaan. Op de mid-ventilatie fase, waarbij je tumor ongeveer in het midden van je ITV zou zitten, bevatten de randen om de tumor longweefsel, dus een lagere densiteit, maar in werkelijkheid hebben de randen van de tumor ook een lagere densiteit dan het centrum. Echter de densiteit aan de randen van de tumor is nooit zo laag als de densiteit van longweefsel. Je hebt hier een gemiddelde positie van de tumor, bij in- of uitademing zal de tumor dus altijd deels in dit gebied vallen. De structuren worden in de werkelijke verhoudingen weergegeven.

Matchen: De tumor wordt weergegeven op de mid-ventilatie fase die je gaat vergelijken met de cone beam. Overleg zal moeten plaatsvinden dat laboranten bijvoorbeeld accoord mogen gaan met de match als de tumor in het ITV ligt en niet exact tumor op tumor gematched hoeft te worden.

Av-IP verschillende densiteiten GTV, ITV, GTV+ITV

- 1. Av-IP waarbij aan het GTV een densiteit wordt toegekend zoals de gemiddelde densiteit van de tumor op de mid-ventilation fase.*
- 2. Av-IP waarbij aan het ITV een densiteit wordt toegekend zoals de gemiddelde densiteit van de tumor op de mid-ventilation fase.*
- 3. Av-IP waarbij aan het GTV een densiteit wordt toegekend zoals de gemiddelde densiteit van de tumor op de mid-ventilation fase en de rand om het GTV (gedeelte ITV) een iets lagere densiteit krijgt dan het GTV.*

Optimalisatie: Op de Av-IP wordt heel het bewegingsgebied van de tumor weergegeven, maar dan uitgesmeerd qua densiteit. Dus als de densiteit wordt veranderd van het GTV (1) komt dat meer bij de werkelijkheid van de tumor. Het ITV heeft dan nog wel een lage densiteit, maar de randen van de tumor hebben ook een lagere densiteit, echter niet zo laag als longweefsel. Daarom de rand om het GTV (gedeelte ITV → ITV-GTV) ook een andere densiteit geven (3), iets lager dan het GTV, maar hoger dan longweefsel. Een andere mogelijkheid is nog om het gehele ITV (2) een densiteit van de tumor te geven. Echter het gehele ITV is niet de gehele tumor, maar het bewegingsgebied.

Berekening: Qua densiteits verhoudingen lijkt het meer op de werkelijkheid van de tumor. Op de Av-IP heeft de tumor een densiteit bijna gelijk aan longweefsel. Met deze methode wordt de densiteit van de tumor gelijk gesteld aan de gemiddelde densiteit van de tumor op de mid-ventilatie fase. Waardoor het systeem een andere berekening zal doen. Ook de verhoudingen van de structuren is reëel.

Matchen: Dit zal niet de werkelijkheid visualiseren zoals hij is, en mogelijk ook weer vragen oproepen. Maar in overleg kunnen hier afspraken over gemaakt worden voor het matchen.

(1) Deels heeft een hogere densiteit dan op de cone beam te zien zal zijn. (2) Is een MIP-situatie, waarbij een groot dens gebied wordt weergegeven, (maar niet zo dens als op een MIP) terwijl de tumor op de cone beam niet zo groot is. (3) Verschillende densiteiten worden op de CT weergegeven waarmee de cone beam gematched moet worden. Mogelijk kan worden besloten om de matching te accoderen wanneer de tumor in het ITV valt, en niet meer noodzakelijk is om tumor op tumor te matchen.

Tabel 2: Planningsmethoden met verschillende CT combinaties

Optimalisatie	Berekening	Matching op toestel
1. MIP CT	Av-IP CT	Av-IP CT
2. MIP CT	Mid-ventilatie CT	Mid-ventilatie CT
3. MIP CT	Av-IP CT met densiteit ITV	Av-IP CT met densiteit ITV
4. MIP CT	Av-IP CT met densiteit GTV	Av-IP CT met densiteit GTV
5. MIP CT	Av-IP CT met densteit GTV+ITV	Av-IP CT met densiteit GTV+ITV
6. Av-IP CT met densiteit GTV	Av-IP CT	Av-IP CT
7. Av-IP CT met densiteit GTV	Mid-ventilatie CT	Mid-ventilatie CT
8. Av-IP CT met densiteit GTV	Av-IP CT met densiteit ITV	Av-IP CT met densiteit ITV
9. Av-IP CT met densiteit GTV	Av-IP CT met densiteit GTV	Av-IP CT met densiteit GTV
10. Av-IP CT met densiteit GTV	Av-IP CT met densiteit GTV+ITV	Av-IP CT met densiteit GTV+ITV
11. Av-IP CT met densiteit ITV	Av-IP CT	Av-IP CT
12. Av-IP CT met densiteit ITV	Mid-ventilatie CT	Mid-ventilatie CT
13. Av-IP CT met densiteit ITV	Av-IP CT met densiteit ITV	Av-IP CT met densiteit ITV
14. Av-IP CT met densiteit ITV	Av-IP CT met densiteit GTV	Av-IP CT met densiteit GTV
15. Av-IP CT met densiteit ITV	Av-IP CT met densiteit GTV+ITV	Av-IP CT met densiteit GTV+ITV
16. Av-IP CT met densiteit GTV+ITV	Av-IP CT	Av-IP
17. Av-IP CT met densiteit GTV+ITV	Mid-ventilatie CT	Mid-ventilatie CT
18. Av-IP CT met densiteit GTV+ITV	Av-IP CT met densiteit ITV	Av-IP CT met densiteit ITV
19. Av-IP CT met densiteit GTV+ITV	Av-IP CT met densiteit GTV	Av-IP CT met densiteit GTV
20. Av-IP CT met densiteit GTV+ITV	Av-IP CT met densiteit GTV+ITV	Av-IP CT met densiteit GTV+ITV

**MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume; ITV: Internal Target Volume*

Tabel 3: Constraints stereotactische longbestraling

Criteria:

organ at risk	3 x 22,5 Gy	5 x 15 Gy	12 x 6,25 Gy	8 x 9,375 Gy
	(80% = 3 x 18 Gy)	(80% = 5 x 12 Gy)	(80% = 12 x 5 Gy)	(80% = 8 x 7,5 Gy)
myelum	22 Gy	27 Gy	38,4 Gy	32 Gy
oesophagus	27 Gy	32,5 Gy	46,8 Gy	40 Gy
plexus brachialis	24 Gy	30 Gy	43,2 Gy	36,8 Gy
hart	27 Gy	32,5 Gy	46,8 Gy	40 Gy
trachea, hoofdbronchi	27 Gy	32,5 Gy	46,8 Gy	40 Gy
lever*	< 100%	< 100%	< 100%	< 100%
maag**	< 100%	< 100%	< 100%	< 100%
long	V5 < 35% V10 < 30% V15 < 25% V20 < 15% MLD < 16Gy	V5 < 35% V10 < 30% V15 < 25% V20 < 15% MLD < 16Gy	V5 < 35% V10 < 30% V15 < 25% V20 < 15% MLD < 16Gy	V5 < 35% V10 < 30% V15 < 25% V20 < 15% MLD < 16Gy
benige thoraxwand***	< 100%	< 100%	< 100%	< 100%

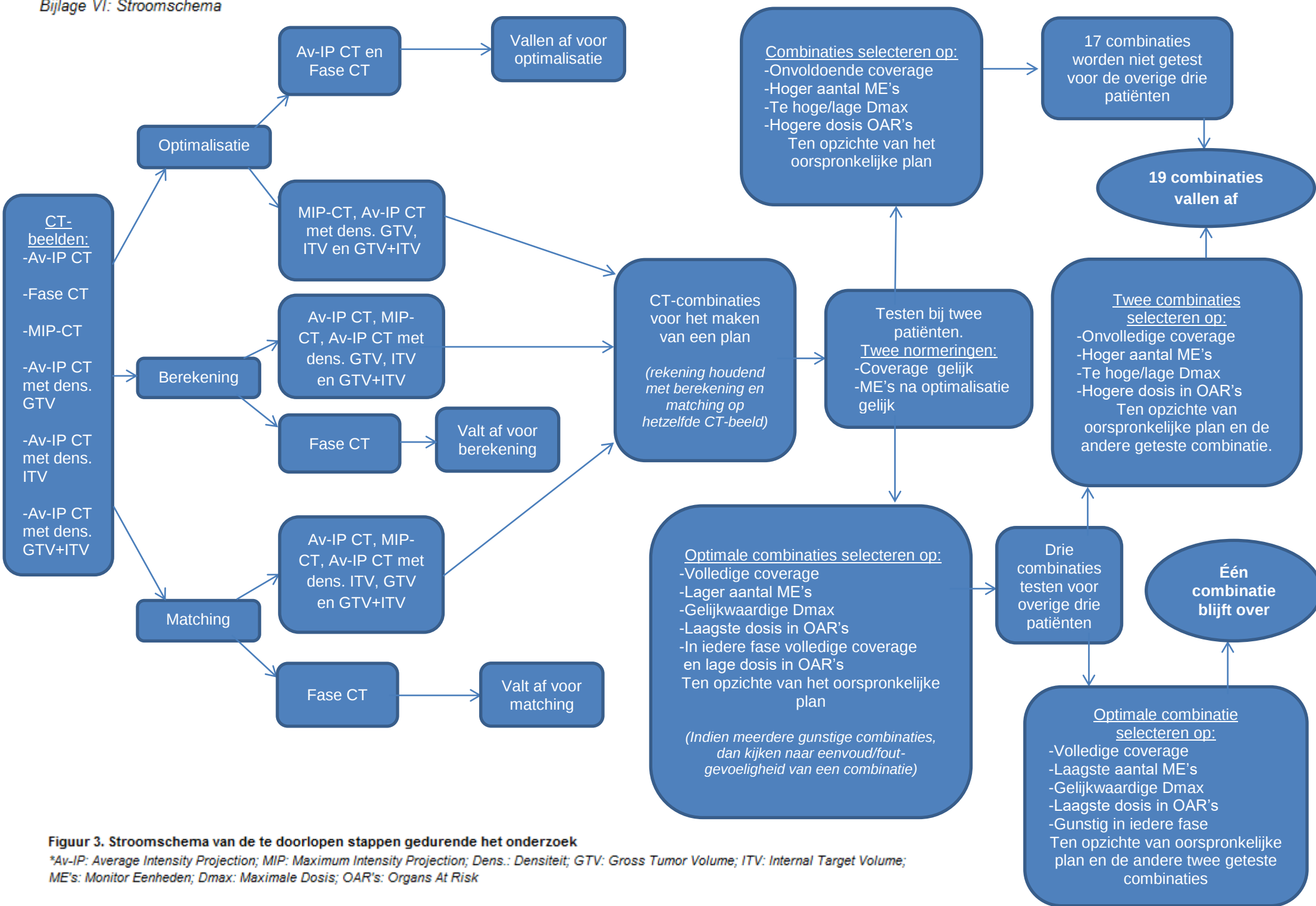
* lever wordt ingetekend bij doelvolumina in de rok

** maag wordt ingetekend bij doelvolumina in de lok

*** dit is een streefwaarde, geen absolute dosis-limiet

-Gy: Gray

Bron: Hol S. Thorax, Stereotaxie, Rapid arc. Long Stereo RA. Instituut Verbeeten. 2015.



Figuur 3. Stroomschema van de te doorlopen stappen gedurende het onderzoek

*Av-IP: Average Intensity Projection; MIP: Maximum Intensity Projection; Dens.: Densiteit; GTV: Gross Tumor Volume; ITV: Internal Target Volume; ME's: Monitor Eenheden; Dmax: Maximale Dosis; OAR's: Organs At Risk

Tabel 4: ME's, Dmax en coverage ITV en PTV bij gelijke, oorspronkelijke coverage van 80%

80% covers 99.00% van het Target Volume	ME's Arc 1 – Arc 2	Dmax (%)	80 % coverage van het ITV (%)	80% coverage van het PTV (%)
Oorspronkelijke gegevens	2401 – 2394	95.9	100.0	99.0
Methode (optimalisatie-berekening)				
1. MIP-Av-IP	2771 – 2762	111.8	100.0	98.9
2. MIP-Mid-ventilatie fase	2737 – 2728	111.5	100.0	99.0
3. MIP-GTV	2746 – 2737	113.5	100.0	99.0
4. MIP-ITV	2547 – 2539	105.9	100.0	99.1
5. MIP-GTV+ITV	2738 – 2729	113.4	100.0	99.0
6. GTV-Av-IP	2414 – 2399	110.6	100.0	99.0
7. GTV-Mid-ventilatie fase	2386 – 2371	111.5	100.0	99.0
8. GTV-GTV	2388 – 2381	111.9	100.0	99.0
9. GTV-ITV	2376 – 2361	112.5	100.0	99.0
10. GTV-GTV+ITV	2383 – 2368	113.0	100.0	99.0
11. ITV-Av-IP	2402 – 2395	95.9	100.0	99.0
12. ITV-Mid-ventilatie fase	2372 – 2365	95.3	100.0	99.0
13. ITV-GTV	2378 – 2371	98.0	100.0	99.0
14. ITV-ITV	2357 – 2350	100.0	100.0	99.0
15. ITV-GTV+ITV	2366 – 2359	99.3	100.0	99.0
16. GTV+ITV-Av-IP	2432 – 2383	110.1	100.0	99.0
17. GTV+ITV-Mid-ventilatie fase	2405 – 2357	109.7	100.0	99.0
18. GTV+ITV-GTV	2410 – 2361	112.2	100.0	99.1
19. GTV+ITV-ITV	2394 – 2346	112.8	100.0	99.0
20. GTV+ITV-GTV+ITV	2378 – 2371	113.3	100.0	99.1

* ME's: Monitor Eenheden; Dmax: Maximale Dosis; ITV: Internal Target volume; PTV: Planning Target Volume; MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume

Tabel 5: Dosis in OAR's bij gelijke, oorspronkelijke coverage van 80%

80% covers 99.00% van het Target Volume	Mean dose lungs (%) (<23,7% criteria)	Mean/max dose spinal cord (%) (<32,6% criteria)	Mean/max dose heart (%) (<40,0% criteria)
Oorspronkelijke gegevens	4.7	1.7 / 25.1	4.7 / 29.3
Methode (optimalisatie-berekening)			
1. MIP-Av-IP	4.8	1.8 / 25.3	4.9 / 29.4
2. MIP-Mid-ventilatie fase	4.2	1.6 / 25.7	4.7 / 29.6
3. MIP-GTV	4.8	1.8 / 24.9	4.8 / 28.9
4. MIP-ITV	4.4	1.7 / 24.7	4.7 / 28.7
5. MIP-GTV+ITV	4.8	1.8 / 24.8	4.8 / 28.8
6. GTV-Av-IP	4.9	1.8 / 24.5	4.6 / 29.6
7. GTV-Mid-ventilatie fase	4.9	1.6 / 24.4	4.4 / 28.9
8. GTV-GTV	4.9	1.8 / 24.3	4.5 / 29.0
9. GTV-ITV	4.8	1.8 / 24.1	4.5 / 28.7
10. GTV-GTV+ITV	4.8	1.8 / 24.1	4.5 / 28.6
11. ITV-Av-IP	4.7	1.7 / 21.3	4.7 / 28.0
12. ITV-Mid-ventilatie fase	4.7	1.6 / 21.1	4.6 / 27.6
13. ITV-GTV	4.6	1.6 / 21.1	4.6 / 27.5
14. ITV-ITV	4.6	1.6 / 20.9	4.5 / 27.2
15. ITV-GTV+ITV	4.6	1.6 / 21.0	4.6 / 27.3
16. GTV+ITV-Av-IP	4.9	1.8 / 25.1	4.6 / 28.5
17. GTV+ITV-Mid-ventilatie fase	4.9	1.8 / 25.1	4.5 / 28.3
18. GTV+ITV-GTV	4.9	1.8 / 24.9	4.5 / 28.0
19. GTV+ITV-ITV	4.8	1.8 / 24.7	4.5 / 27.7
20. GTV+ITV-GTV+ITV	4.9	1.8 / 24.7	4.5 / 27.8

*OAR's: Organs At Risk; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; ITV: Internal Target volume; GTV: Gross Tumor Volume

Tabel 6: Dmax en coverage ITV en PTV bij gelijke ME's na optimalisatie

	ME's (Arc 1 – Arc 2)	Dmax (%)	80% coverage van het ITV (%)	80% coverage van het PTV (%)
Oorspronkelijke gegevens	2401-2394	95.9	100.0	99.0
Methode (optimalisatie-berekening)	ME's na optimalisatie			
1. MIP-Av-IP	<i>MIP: 2288-2281</i>	92.4	93.0	82.6
2. MIP-Mid-ventilatie fase		93.2	99.9	83.6
3. MIP-GTV		94.6	95.4	83.9
4. MIP-ITV		95.1	98.4	81.4
5. MIP-GTV+ITV		94.8	96.5	89.1
6. GTV-Av-IP	<i>GTV: 2388-2381</i>	109.6	100.0	98.2
7. GTV-Mid-ventilatie fase		111.8	100.0	99.1
8. GTV-GTV		112.7	100.0	99.0
9. GTV-ITV		113.2	100.0	99.4
10. GTV-GTV+ITV		113.4	100.0	99.2
11. ITV-Av-IP	<i>ITV: 2357-2350</i>	94.1	100.0	99.5
12. ITV-Mid-ventilatie fase		94.7	100.0	99.0
13. ITV-GTV		97.2	100.0	99.0
14. ITV-ITV		101.8	100.0	99.1
15. ITV-GTV+ITV		99.0	100.0	99.0
16. GTV+ITV-Av-IP	<i>GTV+ITV: 2378-2371</i>	108.7	100.0	99.0
17. GTV+ITV-Mid-ventilatie fase		109.4	100.0	99.0
18. GTV+ITV-GTV		111.7	100.0	99.0
19. GTV+ITV-ITV		113.1	100.0	99.2
20. GTV+ITV-GTV+ITV		114.4	100.0	99.1

* ME's: Monitor Eenheden; Dmax: Maximale Dosis; ITV: Internal Target volume; PTV: Planning Target Volume; MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume

Tabel 7: Dosis in OAR's bij gelijke ME's na optimalisatie

	Mean dose lungs (%) (<23.7% criteria)	Mean/max dose spinal cord (%) (<32.6% criteria)	Mean/max dose heart (%) (<40.0% criteria)
Oorspronkelijke gegevens	4.7	1.7 / 25.1	4.7 / 29.3
Methode (optimalisatie-berekening)			
1. MIP-Av-IP	4.0	1.5 / 20.9	4.0 / 24.3
2. MIP-Mid-ventilatie fase	4.0	1.5 / 20.9	4.0 / 24.2
3. MIP-GTV	4.0	1.5 / 20.9	4.0 / 24.2
4. MIP-ITV	4.0	1.5 / 20.7	4.0 / 24.0
5. MIP-GTV+ITV	4.0	1.5 / 20.4	4.0 / 24.7
6. GTV-Av-IP	4.8	1.8 / 24.2	4.5 / 29.3
7. GTV-Mid-ventilatie fase	4.9	1.6 / 24.4	4.4 / 28.8
8. GTV-GTV	4.9	1.8 / 24.3	4.5 / 29.0
9. GTV-ITV	4.9	1.8 / 24.3	4.5 / 28.8
10. GTV-GTV+ITV	4.9	1.8 / 24.3	4.5 / 28.8
11. ITV-Av-IP	4.6	1.6 / 21.0	4.6 / 27.6
12. ITV-Mid-ventilatie fase	4.6	1.6 / 21.2	4.6 / 27.7
13. ITV-GTV	4.6	1.6 / 21.0	4.6 / 27.4
14. ITV-ITV	4.7	1.6 / 20.9	4.5 / 27.2
15. ITV-GTV+ITV	4.6	1.6 / 21.0	4.5 / 27.3
16. GTV+ITV-Av-IP	4.8	1.8 / 24.8	4.6 / 28.2
17. GTV+ITV-Mid-ventilatie fase	4.9	1.6 / 24.7	4.5 / 28.1
18. GTV+ITV-GTV	4.8	1.8 / 24.8	4.5 / 27.9
19. GTV+ITV-ITV	4.9	1.8 / 24.7	4.5 / 27.7
20. GTV+ITV-GTV+ITV	4.9	1.8 / 24.7	4.5 / 27.8

*OAR's: Organs At Risk; ME's: Monitor Eenheden; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume; ITV: Internal Target volume

Tabel 8: ME's, Dmax en coverage ITV en PTV bij gelijke, oorspronkelijke coverage van 80%

80% covers 99.95% van het Target Volume	ME's (Arc 1 – Arc 2)	Dmax (%)	80% coverage van het ITV	80 % coverage van het PTV
Oorspronkelijke gegevens	2152 – 2145	133.2	100.0	100.0
Methode (optimalisatie-berekening)				
1. MIP-Av-IP	2165 – 2143	138.8	100.0	100.0
2. MIP-Mid-ventilatie fase	1962 – 1942	125.9	100.0	100.0
3. MIP-GTV	2136 – 2114	133.5	100.0	100.0
4. MIP-ITV	2134 – 2112	133.4	100.0	100.0
5. MIP-GTV+ITV	2135 – 2113	133.5	100.0	100.0
6. GTV-Av-IP	1986 – 1981	125.9	100.0	100.0
7. GTV-Mid-ventilatie fase	2181 – 2176	139.1	100.0	100.0
8. GTV-GTV	2159 – 2152	135.6	100.0	100.0
9. GTV-ITV	2157 – 2152	134.7	100.0	100.0
10. GTV-GTV+ITV	2158 – 2153	134.9	100.0	100.0
11. ITV-Av-IP	2179 – 2177	140.9	100.0	100.0
12. ITV-Mid-ventilatie fase	2177 – 2176	142.5	100.0	100.0
13. ITV-GTV	2153 – 2151	138.0	100.0	100.0
14. ITV-ITV	2151 – 2150	137.3	100.0	100.0
15. ITV-GTV+ITV	2152 – 2151	137.4	100.0	100.0
16. GTV+ITV-Av-IP	2187 – 2177	140.3	100.0	100.0
17. GTV+ITV-Mid-ventilatie fase	2185 – 2175	142.0	100.0	100.0
18. GTV+ITV-GTV	2162 – 2152	137.9	100.0	100.0
19. GTV+ITV-ITV	2160 – 2150	137.6	100.0	100.0
20. GTV+ITV-GTV+ITV	2161 – 2151	137.8	100.0	100.0

* ME's: Monitor Eenheden; Dmax: Maximale Dosis; ITV: Internal Target volume; PTV: Planning Target Volume; MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume

Tabel 9: Dosis in OAR's bij gelijke, oorspronkelijke coverage van 80%

80% covers 99.95% van het Target Volume	Mean dose lung (%) (<23.7% criteria)	Mean/max dose spinal cord (%) (<32.6% criteria)	Mean/max dose heart (%) (<40.0% criteria)
Oorspronkelijke gegevens	6.8	1.9 / 16.4	7.6 / 24.4
Methode (optimalisatie-berekening)			
1. MIP-Av-IP	6.9	2.0 / 15.2	7.4 / 26.0
2. MIP-Mid-ventilatie fase	6.3	1.8 / 15.3	7.5 / 25.6
3. MIP-GTV	6.8	1.9 / 14.7	7.1 / 25.0
4. MIP-ITV	6.8	1.9 / 14.5	7.1 / 24.6
5. MIP-GTV+ITV	6.8	1.9 / 14.5	7.1 / 24.7
6. GTV-Av-IP	6.3	1.8 / 16.4	7.6 / 24.2
7. GTV-Mid-ventilatie fase	6.9	2.0 / 18.3	7.7 / 25.0
8. GTV-GTV	6.8	1.9 / 17.5	7.3 / 25.3
9. GTV-ITV	6.7	1.9 / 17.4	7.3 / 25.0
10. GTV-GTV+ITV	6.8	1.9 / 17.4	7.3 / 25.1
11. ITV-Av-IP	6.9	2.1 / 18.9	7.3 / 23.6
12. ITV-Mid-ventilatie fase	6.9	2.1 / 18.4	7.4 / 23.1
13. ITV-GTV	6.8	2.1 / 18.3	7.0 / 22.8
14. ITV-ITV	6.8	2.1 / 18.1	7.0 / 22.6
15. ITV-GTV+ITV	6.8	2.1 / 18.2	7.5 / 22.6
16. GTV+ITV-Av-IP	6.9	1.9 / 17.1	7.5 / 26.1
17. GTV+ITV-Mid-ventilatie fase	6.9	1.9 / 16.8	7.6 / 25.1
18. GTV+ITV-GTV	6.8	1.9 / 16.4	7.2 / 25.3
19. GTV+ITV-ITV	6.8	1.9 / 16.2	7.1 / 25.0
20. GTV+ITV-GTV+ITV	6.8	1.9 / 16.2	7.1 / 25.0

*OAR's: Organs At Risk; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; ITV: Internal Target volume; GTV: Gross Tumor Volume

Tabel 10: Dmax en coverage ITV en PTV bij gelijke ME's na optimalisatie

	ME's (Arc 1- Arc 2)	Dmax (%)	80 % coverage van het ITV (%)	80% coverage van het PTV (%)
Oorspronkelijke gegevens	2152 – 2145	133.2	100.0	100.0
Methode (optimalisatie-berekening)	ME's na optimalisatie			
1. MIP-Av-IP	<i>MIP: 1995 – 1975</i>	127.9	100.0	99.2
2. MIP-Mid-ventilatie fase		128.1	100.0	99.3
3. MIP-GTV		124.7	100.0	99.4
4. MIP-ITV		124.8	100.0	99.4
5. MIP-GTV+ITV		124.7	100.0	99.4
6. GTV-Av-IP	<i>GTV: 2159 – 2152</i>	136.7	100.0	99.4
7. GTV-Mid-ventilatie fase		137.5	100.0	100.0
8. GTV-GTV		135.5	100.0	100.0
9. GTV-ITV		134.7	100.0	100.0
10. GTV-GTV+ITV		134.8	100.0	100.0
11. ITV-Av-IP	<i>ITV: 2151 – 2150</i>	139.2	100.0	100.0
12. ITV-Mid-ventilatie fase		140.8	100.0	100.0
13. ITV-GTV		137.9	100.0	100.0
14. ITV-ITV		137.3	100.0	100.0
15. ITV-GTV+ITV		137.4	100.0	100.0
16. GTV+ITV-Av-IP	<i>GTV+ITV: 2161 – 2151</i>	138.7	100.0	100.0
17. GTV+ITV-Mid-ventilatie fase		140.4	100.0	100.0
18. GTV+ITV-GTV		137.8	100.0	100.0
19. GTV+ITV-ITV		137.7	100.0	100.0
20. GTV+ITV-GTV+ITV		137.8	100.0	100.0

*ME's: Monitor Eenheden; Dmax: Maximale Dosis; ITV: Internal Target volume; PTV: Planning Target Volume; MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume

Tabel 11: Dosis in OAR's bij gelijke ME's na optimalisatie

	Mean dose lung (%) (<i><23.7% criteria</i>)	Mean/max dose spinal cord (%) (<i><32.6% criteria</i>)	Mean/max dose heart (%) (<i><40.0% criteria</i>)
Oorspronkelijke gegevens	6.8	1.9 / 16.4	7.6 / 24.4
Methode (optimalisatie-berekening)			
1. MIP-Av-IP	6.4	1.8 / 14.0	6.9 / 24.0
2. MIP-Mid-ventilatie fase	6.4	1.8 / 14.1	7.0 / 23.6
3. MIP-GTV	6.3	1.8 / 13.9	6.7 / 23.6
4. MIP-ITV	6.3	1.8 / 13.7	6.7 / 23.3
5. MIP-GTV+ITV	6.3	1.8 / 13.6	6.6 / 23.2
6. GTV-Av-IP	6.8	1.9 / 18.2	7.5 / 25.9
7. GTV-Mid-ventilatie fase	6.8	1.9 / 18.1	7.6 / 24.8
8. GTV-GTV	6.8	1.9 / 17.5	7.3 / 25.3
9. GTV-ITV	6.7	1.9 / 17.4	7.3 / 25.0
10. GTV-GTV+ITV	6.8	1.9 / 17.4	7.3 / 25.1
11. ITV-Av-IP	6.8	2.1 / 18.7	7.2 / 23.3
12. ITV-Mid-ventilatie fase	6.9	2.1 / 18.2	7.3 / 22.8
13. ITV-GTV	6.8	2.1 / 18.3	7.0 / 22.8
14. ITV-ITV	6.8	2.1 / 18.1	7.0 / 22.6
15. ITV-GTV+ITV	6.8	2.1 / 18.1	7.0 / 22.6
16. GTV+ITV-Av-IP	6.8	1.9 / 17.1	7.4 / 25.8
17. GTV+ITV-Mid-ventilatie fase	6.8	1.9 / 16.8	7.5 / 24.8
18. GTV+ITV-GTV	6.8	1.9 / 16.4	7.2 / 25.3
19. GTV+ITV-ITV	6.8	1.9 / 16.2	7.1 / 25.0
20. GTV+ITV-GTV+ITV	6.8	1.9 / 16.2	7.1 / 25.0

*OAR's: Organs At Risk; ME's: Monitor Eenheden; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume; ITV: Internal Target volume

Tabel 12: ME's, Dmax en coverage ITV en PTV bij gelijke, oorspronkelijke coverage van 80%

80% covers 100.0% van het Target Volume	ME's (Arc 1 – Arc 2)	Dmax (%)	80% coverage van het ITV (%)	80% coverage van het PTV (%)
Oorspronkelijke gegevens	2571 – 2569	138.5	100.0	100.0
Methode (optimalisatie-berekening)				
1. MIP-Av-IP	2504 – 2504	133.4	100.0	100.0
2. MIP-Mid-ventilatie fase	2562 – 2562	132.9	100.0	100.0
3. MIP-GTV	2498 – 2498	133.4	100.0	100.0
4. MIP-ITV	2474 – 2474	137.0	100.0	100.0
5. MIP-GTV+ITV	2475 – 2475	137.1	100.0	100.0
6. GTV-Av-IP	2583 – 2582	137.7	100.0	100.0
7. GTV-Mid-ventilatie fase	2653 – 2653	140.1	100.0	100.0
8. GTV-GTV	2575 – 2574	140.0	100.0	100.0
9. GTV-ITV	2564 – 2563	142.3	100.0	100.0
10. GTV-GTV+ITV	2565 – 2565	142.3	100.0	100.0
11. ITV-Av-IP	2608 – 2615	133.5	100.0	100.0
12. ITV-Mid-ventilatie fase	2698 – 2705	136.1	100.0	100.0
13. ITV-GTV	2601 – 2608	135.1	100.0	100.0
14. ITV-ITV	2578 – 2585	136.7	100.0	100.0
15. ITV-GTV+ITV	2580 – 2587	136.8	100.0	100.0
16. GTV+ITV-Av-IP	2421 – 2409	133.5	100.0	100.0
17. GTV+ITV-Mid-ventilatie fase	2471 – 2459	136.5	100.0	100.0
18. GTV+ITV-GTV	2415 – 2403	136.0	100.0	100.0
19. GTV+ITV-ITV	2396 – 2384	140.4	100.0	100.0
20. GTV+ITV-GTV+ITV	2397 – 2385	140.2	100.0	100.0

*ME's: Monitor Eenheden; Dmax: Maximale Dosis; ITV: Internal Target volume; PTV: Planning Target Volume; MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume

Tabel 13: Dosis in OAR's bij gelijke, oorspronkelijke coverage van 80%

80% covers 100.0% van het Target Volume	Mean dose lungs (%) (<23.7% criteria)	Mean/max dose spinal cord (%) (<32.6% criteria)	Mean/max dose liver (%) (<100.0% criteria)	Mean/max dose heart (%) (<40.0% criteria)
Oorspronkelijke gegevens	2.9	0.8 / 11.8	0.9 / 29.9	1.9 / 10.1
Methode (optimalisatie-berekening)				
1. MIP-Av-IP	2.9	0.8 / 13.1	0.8 / 26.3	2.2 / 11.2
2. MIP-Mid-ventilatie fase	3.0	0.8 / 13.4	0.8 / 26.8	2.3 / 11.8
3. MIP-GTV	2.9	0.8 / 12.9	0.8 / 26.2	2.2 / 11.1
4. MIP-ITV	2.9	0.8 / 12.7	0.8 / 25.9	2.1 / 10.9
5. MIP-GTV+ITV	2.9	0.8 / 12.7	0.8 / 25.9	2.1 / 10.9
6. GTV-Av-IP	2.9	0.9 / 13.6	0.8 / 26.2	1.8 / 9.7
7. GTV-Mid-ventilatie fase	2.9	0.9 / 14.1	0.8 / 27.2	1.8 / 9.8
8. GTV-GTV	2.9	0.9 / 13.4	0.8 / 26.1	1.7 / 9.6
9. GTV-ITV	2.9	0.9 / 13.2	0.8 / 26.1	1.7 / 9.4
10. GTV-GTV+ITV	2.9	0.8 / 13.2	0.8 / 26.1	1.7 / 9.4
11. ITV-Av-IP	2.9	0.8 / 12.9	0.8 / 28.5	2.3 / 13.1
12. ITV-Mid-ventilatie fase	3.0	0.8 / 13.6	0.8 / 29.3	2.4 / 13.4
13. ITV-GTV	2.9	0.8 / 12.8	0.8 / 28.5	2.2 / 13.1
14. ITV-ITV	2.8	0.8 / 12.5	0.8 / 28.2	2.2 / 12.8
15. ITV-GTV+ITV	2.8	0.8 / 12.5	0.8 / 28.2	2.2 / 12.8
16. GTV+ITV-Av-IP	2.9	0.7 / 12.1	0.9 / 28.4	2.0 / 11.0
17. GTV+ITV-Mid-ventilatie fase	2.9	0.8 / 12.2	0.9 / 28.9	2.0 / 10.9
18. GTV+ITV-GTV	2.9	0.7 / 11.8	0.9 / 28.4	1.9 / 10.8
19. GTV+ITV-ITV	2.9	0.7 / 11.6	0.9 / 28.3	1.9 / 10.6
20. GTV+ITV-GTV+ITV	2.9	0.7 / 11.6	0.9 / 28.3	1.9 / 10.6

*OAR's: Organs At Risk; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume; ITV: Internal Target volume

Tabel 14: Dmax en coverage ITV en PTV bij gelijke ME's na optimalisatie

	ME's (Arc 1 – Arc 2)	Dmax (%)	80% coverage van het ITV (%)	80% coverage van het PTV (%)
Oorspronkelijke gegevens	2571 – 2569	138.5	100.0	100.0
Methode (optimalisatie-berekening)	ME's na optimalisatie			
1. MIP-Av-IP	MIP: 2379 – 2379	126.7	100.0	99.9
2. MIP-Mid-ventilatie fase		123.4	100.0	99.4
3. MIP-GTV		127.0	100.0	99.7
4. MIP-ITV		131.8	100.0	99.6
5. MIP-GTV+ITV		131.7	100.0	99.9
6. GTV-Av-IP	GTV: 2575 – 2574	137.2	100.0	99.9
7. GTV-Mid-ventilatie fase		135.9	100.0	100.0
8. GTV-GTV		140.1	100.0	100.0
9. GTV-ITV		142.9	100.0	100.0
10. GTV-GTV+ITV		142.8	100.0	100.0
11. ITV-Av-IP	ITV: 2578 – 2585	132.1	100.0	100.0
12. ITV-Mid-ventilatie fase		130.2	100.0	100.0
13. ITV-GTV		134.0	100.0	100.0
14. ITV-ITV		136.8	100.0	100.0
15. ITV-GTV+ITV		136.8	100.0	100.0
16. GTV+ITV-Av-IP	GTV+ITV: 2397 – 2385	132.1	100.0	100.0
17. GTV+ITV-Mid-ventilatie fase		132.4	100.0	100.0
18. GTV+ITV-GTV		135.0	100.0	100.0
19. GTV+ITV-ITV		140.4	100.0	100.0
20. GTV+ITV-GTV+ITV		140.1	100.0	100.0

*ME's: Monitor Eenheden; Dmax: Maximale Dosis; ITV: Internal Target volume; PTV: Planning Target Volume; MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume

Tabel 15: Dosis in OAR's bij gelijke ME's na optimalisatie

	Mean dose lungs (%) (<23.7% criteria)	Mean/max dose spinal cord (%) (<32.6% criteria)	Mean/max dose liver (%) (<100.0% criteria)	Mean/max dose heart (%) (<40.0% criteria)
Oorspronkelijke gegevens	2.9	0.8 / 11.8	0.9 / 29.9	1.9 / 10.1
Methode (optimalisatie-berekening)				
1. MIP-Av-IP	2.8	0.8 / 12.4	0.8 / 24.9	2.1 / 10.7
2. MIP-Mid-ventilatie fase	2.7	0.8 / 12.4	0.8 / 24.9	2.1 / 11.0
3. MIP-GTV	2.8	0.8 / 12.3	0.8 / 25.0	2.1 / 10.6
4. MIP-ITV	2.8	0.8 / 12.2	0.8 / 24.9	2.1 / 10.5
5. MIP-GTV+ITV	2.8	0.8 / 12.2	0.8 / 24.9	2.1 / 10.5
6. GTV-Av-IP	2.9	0.9 / 13.6	0.8 / 26.1	1.8 / 9.7
7. GTV-Mid-ventilatie fase	2.8	0.9 / 13.7	0.8 / 26.4	1.8 / 9.5
8. GTV-GTV	2.9	0.9 / 13.4	0.8 / 26.1	1.7 / 9.6
9. GTV-ITV	2.9	0.9 / 13.3	0.8 / 26.2	1.7 / 9.5
10. GTV-GTV+ITV	2.9	0.9 / 13.3	0.8 / 26.2	1.7 / 9.5
11. ITV-Av-IP	2.8	0.8 / 12.8	0.8 / 28.2	2.2 / 13.0
12. ITV-Mid-ventilatie fase	2.8	0.8 / 13.0	0.8 / 28.0	2.3 / 12.8
13. ITV-GTV	2.8	0.8 / 12.7	0.8 / 28.2	2.2 / 13.0
14. ITV-ITV	2.8	0.8 / 12.5	0.8 / 28.1	2.2 / 12.8
15. ITV-GTV+ITV	2.8	0.8 / 12.5	0.8 / 28.1	2.2 / 12.9
16. GTV+ITV-Av-IP	2.9	0.7 / 12.0	0.9 / 28.2	1.9 / 10.8
17. GTV+ITV-Mid-ventilatie fase	2.9	0.7 / 11.8	0.9 / 28.0	2.0 / 10.6
18. GTV+ITV-GTV	2.9	0.7 / 11.8	0.9 / 28.2	1.9 / 10.7
19. GTV+ITV-ITV	2.9	0.7 / 11.6	0.9 / 28.3	1.9 / 10.6
20. GTV+ITV-GTV+ITV	2.9	0.7 / 11.6	0.9 / 28.3	1.9 / 10.6

*OAR's: Organs At Risk; ME's: Monitor Eenheden; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; MIP: Maximum Intensity Projection; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume; ITV: Internal Target volume

Bijlage X: Gemiddeldes met de SD voor patiënt 4 en 5

Tabel 16: Gemiddeldes patiënt 4 en 5

Methode	ME1+ ME2	SD	Dmax %	SD	Mean dose lungs %	SD	Mean/ max dose spinal cord %	SD	Mean/ max dose liver %	SD	Mean/ max dose heart %	SD
Oorspr. Av-IP-Av-IP	2344	912	125.5	1.6	6.8	3.7	3.1 / 24.0	2.5 / 4.6	7.1 / 121.4	0 / 0	4.5 / 19.7	2.8 / 3.0
8. GTV-GTV	2198	817	121.6	3.1	6.6	3.5	2.9 / 21.8	2.1 / 0.9	7.0 / 114.0	0 / 0	4.4 / 20.6	2.6 / 0.6
14. ITV-ITV	2160	778	121.1	2.4	6.6	3.5	3.0 / 23.0	2.3 / 3.4	6.8 / 116.3	0 / 0	4.5 / 19.6	2.3 / 4.4
20. GTV+ITV- GTV+ITV	2186	809	120.4	3.6	6.6	3.6	2.8 / 21.2	2.1 / 1.3	7.2 / 114.4	0 / 0	4.3 / 19.1	2.2 / 3.8

*ME's: Monitor Eenheden; SD: Standaarddeviatie; Dmax: Maximale dosis in doelvolumen; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis in orgaan; Av-IP: Average Intensity Projection; ITV: Internal Target Volume; GTV: Gross Tumor Volume

Tabel 17: ME's, Dmax en coverage ITV en PTV bij gelijke, oorspronkelijke coverage van 80%

80% covers 99.90% van het Target Volume	ME's (Arc 1 – Arc 2)	Dmax (%)	80% coverage van het ITV (%)	80% coverage van het PTV (%)
Oorspronkelijke gegevens	3138 – 3128	126.6	100.0	99.9
Methode (optimalisatie-berekening)				
8. GTV-GTV	2886 – 2925	123.8	100.0	99.9
14. ITV-ITV	2838 – 2829	122.8	100.0	99.9
20. GTV+ITV-GTV+ITV	2928 – 2844	122.9	100.0	99.9

*ME's: Monitor Eenheden; Dmax: Maximale Dosis; ITV: Internal Target volume; PTV: Planning Target Volume; GTV: Gross Tumor Volume

Tabel 18: Dosis in OAR's bij gelijke, oorspronkelijke coverage van 80%

80% covers 99.90% van het Target Volume	Mean dose lungs (%) (<23,7% criteria)	Mean/max dose spinal cord (%) (<32,6% criteria)	Mean/max dose heart (%) (<40,0% criteria)
Oorspronkelijke gegevens	4.1	1.3 / 20.7	2.5 / 21.8
Methode (optimalisatie-berekening)			
8. GTV-GTV	4.1	1.4 / 22.4	2.5 / 21.0
14. ITV-ITV	4.1	1.3 / 20.6	2.8 / 22.7
20. GTV+ITV-GTV+ITV	4.0	1.3 / 22.1	2.7 / 21.8

*OAR's: Organs At Risk; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; ITV: Internal Target volume; GTV: Gross Tumor Volume

Tabel 19: ME's, Dmax en coverage ITV en PTV bij gelijke, oorspronkelijke coverage van 80%

80% covers 99.90% van het Target Volume	ME's (Arc 1 – Arc 2)	Dmax (%)	80% coverage van het ITV (%)	80% coverage van het PTV (%)
Oorspronkelijke gegevens	1554-1554	124.3	100.0	99.9
Methode (optimalisatie-berekening)				
8. GTV-GTV	1491-1491	119.4	100.0	99.9
14. ITV-ITV	1486-1486	119.4	100.0	99.9
20. GTV+ITV-GTV+ITV	1486-1486	117.8	100.0	99.9

*ME's: Monitor Eenheden; Dmax: Maximale Dosis; ITV: Internal Target volume; PTV: Planning Target Volume; GTV: Gross Tumor Volume

Tabel 20: Dosis in OAR's bij gelijke, oorspronkelijke coverage van 80%

80% covers 99.90% van het Target Volume	Mean dose lungs (%) (<23,7% criteria)	Mean/max dose spinal cord (%) (<32,6% criteria)	Mean/max dose liver (%) (<100.0% criteria)	Mean/max dose heart (%) (<40,0% criteria)
Oorspronkelijke gegevens	9.4	4.9 / 27.2	7.1 / 121.4	6.5 / 17.6
Methode (optimalisatie-berekening)				
8. GTV-GTV	9.1	4.3 / 21.1	7.0 / 114.0	6.2 / 20.1
14. ITV-ITV	9.0	4.6 / 25.4	6.8 / 116.3	6.1 / 16.5
20. GTV+ITV-GTV+ITV	9.1	4.2 / 20.3	7.2 / 114.4	5.8 / 16.4

*OAR's: Organs At Risk; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; ITV: Internal Target volume; GTV: Gross Tumor Volume

Tabel 21: Dosis in OAR's per fase voor drie methoden, patiënt 1

	Mean dose lungs (%) (<23.7% criteria)	Mean/max dose spinal cord (%) (<32.6% criteria)	Mean/max dose heart (%) (<40.0% criteria)
Originele plan maximale inademing	4.6	1.7 / 24.1	4.8 / 28.6
Originele plan mid-ventilatie	4.7	1.7 / 24.0	4.8 / 28.8
Originele plan maximale uitademing	4.9	1.7 / 24.0	4.8 / 29.0
Originele plan	4.7	1.7 / 25.1	4.7 / 29.3
8.GTV-GTV maximale inademing	4.8	1.8 / 24.3	4.6 / 30.2
8.GTV-GTV mid-ventilatie	4.9	1.8 / 24.2	4.7 / 29.6
8.GTV-GTV maximale uitademing	5.0	1.8 / 24.6	4.7 / 29.8
8.GTV-GTV	4.9	1.8 / 24.3	4.5 / 29.0
14.ITV-ITV maximale inademing	4.5	1.6 / 21.7	4.7 / 28.1
14.ITV-ITV mid-ventilatie	4.6	1.6 / 21.7	4.7 / 28.2
14.ITV-ITV maximale uitademing	4.8	1.6 / 21.6	4.7 / 28.5
14.ITV-ITV	4.7	1.6 / 20.9	4.5 / 27.2
20.GTV+ITV-GTV+ITV maximale inademing	4.7	1.8 / 25.8	4.7 / 29.1
20.GTV+ITV-GTV+ITV mid-ventilatie	4.9	1.8 / 23.6	4.7 / 29.2
20.GTV+ITV-GTV+ITV maximale uitademing	5.0	1.8 / 24.7	4.7 / 27.6
20.GTV+ITV-GTV+ITV	4.9	1.8 / 24.7	4.5 / 27.8

*OAR's: Organs At Risk; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; ITV: Internal Target volume; GTV: Gross Tumor Volume

Groen: Maximale inademings fase; **Blauw:** Mid-ventilatie fase; **Oranje:** Maximale uitademings fase; **Zwart:** Totaal berekende plan zonder berekening op een fase

Tabel 22: Dosis in OAR's per fase voor drie methoden, patiënt 2

	Mean dose lungs (%) (<23.7% criteria)	Mean/max dose spinal cord (%) (<32.6% criteria)	Mean/max dose heart (%) (<40.0% criteria)
Originele plan maximale inademing	6.7	2.1 / 16.8	7.5 / 25.6
Originele plan mid-ventilatie	6.8	2.0 / 17.4	7.5 / 23.7
Originele plan maximale uitademing	6.7	2.0 / 17.6	7.2 / 24.5
Originele plan	6.8	1.9 / 16.4	7.6 / 24.4
8.GTV-GTV maximale inademing	6.8	2.0 / 18.1	7.7 / 26.9
8.GTV-GTV mid-ventilatie	6.8	1.9 / 18.1	7.6 / 24.8
8.GTV-GTV maximale uitademing	6.7	1.9 / 18.3	7.4 / 26.2
8.GTV-GTV	6.8	1.9 / 17.5	7.3 / 25.3
14.ITV-ITV maximale inademing	6.8	2.1 / 19.1	7.4 / 24.5
14.ITV-ITV mid-ventilatie	6.9	2.1 / 18.2	7.3 / 22.8
14.ITV-ITV maximale uitademing	6.8	2.1 / 18.5	7.1 / 23.9
14.ITV-ITV	6.8	2.1 / 18.1	7.0 / 22.6
20.GTV+ITV-GTV+ITV maximale inademing	6.8	1.9 / 17.2	7.5 / 26.1
20.GTV+ITV-GTV+ITV mid-ventilatie	6.8	1.9 / 16.6	7.5 / 24.8
20.GTV+ITV-GTV+ITV maximale uitademing	6.8	1.8 / 16.8	7.2 / 25.7
20.GTV+ITV-GTV+ITV	6.8	1.9 / 16.2	7.1 / 25.0

*OAR's: Organs At Risk; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; ITV: Internal Target volume; GTV: Gross Tumor Volume

Groen: Maximale inademings fase; **Blauw:** Mid-ventilatie fase; **Oranje:** Maximale uitademings fase; **Zwart:** Totaal berekende plan zonder berekening op een fase

Tabel 23: Dosis in OAR's per fase voor drie methoden, patiënt 3

	Mean dose lungs (%) (<23,7% criteria)	Mean/max dose spinal cord (%) (<32.6% criteria)	Mean/max dose liver (%) (<100.0% criteria)	Mean/max dose heart (%) (<40.0% criteria)
Originele plan maximale inademing	2.8	0.8 / 11.9	0.9 / 31.7	1.8 / 11.1
Originele plan mid-ventilatie	2.9	0.8 / 11.9	0.9 / 30.6	1.9 / 10.2
Originele plan maximale uitademing	2.9	0.8 / 11.7	0.9 / 30.4	1.8 / 10.2
Originele plan	2.9	0.8 / 11.8	0.9 / 29.9	1.9 / 10.1
8.GTV-GTV maximale inademing	2.8	0.9 / 13.9	0.8 / 27.1	1.6 / 10.1
8.GTV-GTV mid-ventilatie	2.8	0.9 / 13.7	0.8 / 26.4	1.8 / 9.5
8.GTV-GTV maximale uitademing	2.9	0.9 / 13.7	0.8 / 25.8	1.6 / 10.0
8.GTV-GTV	2.9	0.9 / 13.4	0.8 / 26.1	1.7 / 9.6
14.ITV-ITV maximale inademing	2.8	0.7 / 12.9	0.8 / 27.6	2.1 / 12.7
14.ITV-ITV mid-ventilatie	2.8	0.8 / 13.0	0.8 / 28.0	2.3 / 12.8
14.ITV-ITV maximale uitademing	2.8	0.8 / 13.0	0.8 / 27.1	2.1 / 12.8
14.ITV-ITV	2.8	0.8 / 12.5	0.8 / 28.1	2.2 / 12.8
20.GTV+ITV-GTV+ITV maximale inademing	2.8	0.8 / 12.2	0.9 / 29.0	1.8 / 11.2
20.GTV+ITV-GTV+ITV mid-ventilatie	2.9	0.7 / 11.9	0.9 / 28.0	2.0 / 10.6
20.GTV+ITV-GTV+ITV maximale uitademing	2.9	0.7 / 12.1	0.9 / 27.4	1.8 / 11.0
20.GTV+ITV-GTV+ITV	2.9	0.7 / 11.6	0.9 / 28.3	1.9 / 10.6

*OAR's: Organs At Risk; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; ITV: Internal Target volume; GTV: Gross Tumor Volume

Groen: Maximale inademings fase; **Blauw:** Mid-ventilatie fase; **Oranje:** Maximale uitademings fase; **Zwart:** Totaal berekende plan zonder berekening op een fase

Tabel 24: Dosis in OAR's per fase voor drie methode, patiënt 4

	80% coverage van het ITV (%)	80% coverage van het PTV (%)	Mean dose lungs (%) (<23.7% criteria)	Mean/max dose spinal cord (%) (<32.6% criteria)	Mean/max dose heart (%) (<40.0% criteria)
Originele plan maximale inademing	100.0	99.9	3.9	1.3 / 21.2	2.5 / 21.2
Originele plan mid-ventilatie	100.0	99.7	4.1	1.3 / 20.6	2.5 / 21.1
Originele plan maximale uitademing	100.0	99.9	4.3	1.3 / 20.5	2.6 / 22.5
Originele plan	100.0	99.9	4.1	1.3 / 20.7	2.5 / 21.8
8.GTV-GTV maximale inademing	100.0	100.0	3.9	1.4 / 24.1	2.5 / 21.5
8.GTV-GTV mid-ventilatie	100.0	100.0	4.1	1.4 / 23.2	2.5 / 21.5
8.GTV-GTV maximale uitademing	100.0	100.0	4.3	1.4 / 23.2	2.6 / 23.2
8.GTV-GTV	100.0	99.9	4.1	1.4 / 22.4	2.5 / 21.0
14.ITV-ITV maximale inademing	100.0	99.9	3.9	1.3 / 21.5	2.9 / 24.1
14.ITV-ITV mid-ventilatie	100.0	99.9	4.1	1.3 / 21.3	2.8 / 23.3
14.ITV-ITV maximale uitademing	100.0	99.9	4.2	1.3 / 21.1	3.0 / 26.1
14.ITV-ITV	100.0	99.9	4.1	1.3 / 20.6	2.8 / 22.7
20.GTV+ITV-GTV+ITV maximale inademing	100.0	100.0	3.8	1.3 / 22.4	2.8 / 23.1
20.GTV+ITV-GTV+ITV mid-ventilatie	100.0	100.0	4.0	1.3 / 22.4	2.7 / 21.9
20.GTV+ITV-GTV+ITV maximale uitademing	100.0	100.0	4.2	1.3 / 22.0	2.9 / 22.7
20.GTV+ITV-GTV+ITV	100.0	99.9	4.0	1.3 / 22.1	2.7 / 21.8

* OAR's: Organs At Risk; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; PTV: Planning Target Volume; ITV: Internal Target volume; GTV: Gross Tumor Volume

Groen: Maximale inademings fase; **Blauw:** Mid-ventilatie fase; **Oranje:** Maximale uitademings fase; **Zwart:** Totaal berekende plan zonder berekening op een fase

Tabel 25: Dosis in OAR's per fase voor drie methode, patiënt 5

	80% coverage van het ITV (%)	80% coverage van het PTV (%)	Mean dose lungs (%) (<23.7% criteria)	Mean/max dose spinal cord (%) (<32.6% criteria)	Mean/max dose liver (%) (<100.0% criteria)	Mean/max dose heart (%) (<40.0% criteria)
Originele plan maximale inademing	100.0	99.5	10.1	5.0 / 27.6	7.1 / 122.1	6.8 / 18.2
Originele plan mid-ventilatie	100.0	99.9	9.4	4.9 / 27.6	7.8 / 121.4	6.5 / 17.5
Originele plan maximale uitademing	100.0	99.9	8.8	4.8 / 27.2	7.1 / 121.5	6.6 / 18.5
Originele plan	100.0	99.9	9.4	4.9 / 27.2	7.1 / 121.4	6.5 / 17.6
8.GTV-GTV maximale inademing	100.0	99.5	9.8	4.4 / 22.8	7.0 / 117.4	6.6 / 22.0
8.GTV-GTV mid-ventilatie	100.0	99.9	9.1	4.3 / 20.5	7.8 / 114.0	6.2 / 20.5
8.GTV-GTV maximale uitademing	100.0	99.9	8.6	4.2 / 21.6	7.0 / 114.6	6.3 / 21.2
8.GTV-GTV	100.0	99.9	9.1	4.3 / 21.1	7.0 / 114.0	6.2 / 20.1
14.ITV-ITV maximale inademing	100.0	99.5	9.7	4.8 / 26.4	6.9 / 117.9	6.5 / 17.4
14.ITV-ITV mid-ventilatie	100.0	99.9	9.0	4.7 / 26.4	7.5 / 116.1	6.2 / 16.7
14.ITV-ITV maximale uitademing	100.0	99.9	8.4	4.6 / 26.0	6.9 / 116.8	6.3 / 17.6
14.ITV-ITV	100.0	99.9	9.0	4.6 / 25.4	6.8 / 116.3	6.1 / 16.5
20.GTV+ITV-GTV+ITV maximale inademing	100.0	99.5	9.8	4.3 / 22.1	7.2 / 117.8	6.3 / 17.6
20.GTV+ITV-GTV+ITV mid-ventilatie	100.0	99.9	9.0	4.3 / 21.8	8.1 / 116.7	6.2 / 17.1
20.GTV+ITV-GTV+ITV maximale uitademing	100.0	99.9	8.5	4.2 / 21.3	7.1 / 115.2	6.1 / 17.1
20.GTV+ITV-GTV+ITV	100.0	99.9	9.1	4.2 / 20.3	7.2 / 114.4	5.8 / 16.4

*OAR's: Organs At Risk; Mean dose: Gemiddelde dosis; Max dose: Maximale dosis; PTV: Planning Target Volume; ITV: Internal Target volume; GTV: Gross Tumor Volume

Groen: Maximale inademings fase; **Blauw:** Mid-ventilatie fase; **Oranje:** Maximale uitademings fase; **Zwart:** Totaal berekende plan zonder berekening op een fase

Bijlage XIV: ME's overgebleven methoden

Tabel 26: Gemiddeld aantal ME's met de SD

Methode	ME's Arc 1- Arc 2 per patiënt					Gem aantal ME's beide arcen	SD
	1	2	3	4	5		
Oorspronkelijk Av-IP-AV-IP	2401-2394	2152-2145	2571-2569	3138-3128	1554-1554	2361	545
8. GTV-GTV	2388-2381	2159-2152	2575-2574	2886-2925	1491-1491	2302	500
14. ITV-ITV	2357-2350	2151-2150	2578-2585	2838-2829	1486-1486	2281	483
20. GTV+ITV-GTV+ITV	2378-2371	2161-2151	2397-2385	2928-2844	1486-1486	2259	479

** ME's: Monitor Eenheden; SD: Standaarddeviatie; Gem: Gemiddeld; Av-IP: Average Intensity Projection; GTV: Gross Tumor Volume; ITV: Internal Target Volume*