

Fontys Paramedische Hogeschool

Onderzoeksverslag praktijkgericht onderzoek

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Non-coplanaire volumetric modulated arc therapy stereotactic radiosurgery bij enkelvoudige hersenmetastasen: treatment planning kwaliteit en isocentrische nauwkeurigheid

Student: Robbert Schriek

Studentnummer: 2216636

Externe opdrachtgever en begeleider: Zdenko van Kesteren, PhD

Externe begeleider: Koen Crama, MSc

Interne begeleider: Esther Bloemen-Van Gorp, PhD

Periode: februari-juli 2016

Voorwoord

Van februari tot en met juli 2016 heb ik, in het kader van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken, een praktijkgericht onderzoek uitgevoerd op de Afdeling Radiotherapie van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam. Ik wil Zdenko van Kesteren, Koen Crama en Esther Bloemen-Van Gorp bedanken voor de begeleiding tijdens mijn onderzoek en voor de bijdrage aan dit onderzoeksverslag.

Samenvatting

Inleiding

Hersenmetastasen worden steeds vaker behandeld met volumetric modulated arc therapy (VMAT) stereotactic radiosurgery (SRS). In dit praktijkgericht onderzoek wordt onderzocht in hoeverre non-coplanaire VMAT SRS als aanvulling op coplanaire VMAT SRS de treatment planning kwaliteit in de behandeling van enkelvoudige hersenmetastasen verbetert en of deze verbetering opweegt tegen een door rotaties van de bestralingstafel veroorzaakte isocentrische onnauwkeurigheid.

Methode

Voor deze retrospectieve kwantitatieve meetstudie zijn tien meerderjarige patiënten met enkelvoudige hersenmetastasen geselecteerd die in 2014 of 2015 linac-based SRS hebben ondergaan in het Academisch Medisch Centrum (AMC) Amsterdam. Per patiënt werd een coplanaire en een non-coplanaire treatment planning uitgewerkt. De door rotaties van de bestralingstafel veroorzaakte isocentrische onnauwkeurigheid werd gesimuleerd door de non-coplanaire treatment planning 1 mm te verschuiven in het coronale vlak, conform de voor SRS internationaal geaccepteerde maximale isocentrische onnauwkeurigheid. Per patiënt werden negen dosisparameters en twee kwaliteitsindices vastgesteld die inzicht gaven in de treatment planning kwaliteit. De mediane verschillen tussen de treatment planningen werden per dosisparameter en per kwaliteitsindex op significantie getoetst met behulp van de Wilcoxon Signed-Rank Test. Fantoommetingen werden uitgevoerd op een Elekta Infinity lineaire versneller om vast te stellen of de isocentrische onnauwkeurigheid veroorzaakt door rotaties van de bestralingstafel in het AMC kleiner is dan 1 mm.

Resultaten

Non-coplanaire VMAT SRS zorgt voor een statistisch significante afname van de dosisparameters $V_{\text{Body},10,5\text{Gy}}$, $V_{\text{Body},5\text{Gy}}$, $V_{\text{Body},10,5\text{Gy}}$ en $V_{\text{Brein},5\text{Gy}}$ en voor een statistisch significante toename van de kwaliteitsindex $GI_{21\text{Gy}}$. De introductie van een 1 mm isoc shift brengt geen statistisch significante veranderingen van de treatment planning kwaliteit met zich mee. Fantoommetingen tonen aan dat de isocentrische onnauwkeurigheid maximaal 0,29 mm bedraagt.

Conclusie

Non-coplanaire VMAT SRS als aanvulling op coplanaire VMAT SRS verbetert bij patiënten met enkelvoudige hersenmetastasen de treatment planning kwaliteit en deze verbetering weegt op tegen een door rotaties van de bestralingstafel veroorzaakte isocentrische onnauwkeurigheid.

Abstract

Introduction

Brain metastases are being increasingly treated with volumetric modulated (VMAT) stereotactic radiosurgery (SRS). This applied research examines to what extent non-coplanar VMAT SRS in addition to coplanar VMAT SRS improves treatment planning quality in the treatment of single brain metastases and whether this improvement outweighs isocentric inaccuracies caused by treatment table rotations.

Methods

For this retrospective quantitative measurement study ten adult patients with single brain metastases treated in 2014 or 2015 in the Academic Medical Center (AMC) Amsterdam with linac-based SRS were selected. For each patient a coplanar and a non-coplanar treatment planning was created. Isocentric inaccuracies caused by treatment table rotations were simulated via a 1 mm isoc shift of the non-coplanar treatment planning, in accordance with the internationally accepted SRS maximum isocentric inaccuracy. For each patient nine dose parameters and two quality indices were determined giving insight into the treatment planning quality. The median differences between the treatment plans were tested for significance for each dose parameter and quality index by using the Wilcoxon Signed-Rank Test. Phantom measurements were performed on an Elekta Infinity linear accelerator to determine whether isocentric inaccuracies caused by treatment table rotations in het AMC are smaller than 1 mm.

Results

Non-coplanar VMAT SRS statistically significantly decreases the dose parameters $V_{\text{Body},10,5\text{Gy}}$, $V_{\text{Body},5\text{Gy}}$, $V_{\text{Body},10,5\text{Gy}}$ en $V_{\text{Brein},5\text{Gy}}$ and statistically significantly increases the quality index $GI_{21\text{Gy}}$. The introduction of a 1 mm isoc shift does not statistically significantly change the treatment planning quality. Phantom measurements show that the isocentric inaccuracy is no more than 0.29 mm.

Conclusion

Non-coplanar VMAT SRS in addition to coplanar VMAT SRS improves treatment planning quality in patients with single brain metastases and this improvement outweighs isocentric inaccuracies caused by treatment table rotations.

Inhoudsopgave

Inleiding	1
Methode	3
Resultaten	7
Discussie	14
Conclusie	16
Literatuur	17
Bijlage 1	i
Bijlage 2	iv
Bijlage 3	vii
Bijlage 4	x
Bijlage 5	xiii
Bijlage 6	xvi
Bijlage 7	xix
Bijlage 8	xxii
Bijlage 9	xxv
Bijlage 10	xxviii

Inleiding

Metastasering naar de hersenen is de meest voorkomende neurologische complicatie van solide tumoren.¹⁻² Ongeveer 10 tot 30% van alle patiënten met gemetastaseerde solide tumoren ontwikkelt hersenmetastasen.¹⁻² De incidentie van hersenmetastasen in Nederland bedraagt ongeveer 50 tot 70 per 100.000 personen per jaar.¹⁻² Deze incidentie blijft toenemen als gevolg van de stijging van het totale aantal kankerpatiënten en betere behandelingsmethoden die de overlevingsduur van patiënten met kanker verlengen.¹⁻³ Ook worden met verbeterde medisch beeldvormende technieken hersenmetastasen vaker gediagnosticeerd.¹⁻³ Van alle patiënten waarbij hersenmetastasen zijn vastgesteld heeft ongeveer de helft een enkelvoudige hersenmetastase.¹⁻²

Hersenmetastasen worden behandeld door middel van neurochirurgie of stereotactische radiosurgery (SRS) en/of whole brain radiotherapy vaak in combinatie met chemotherapy.¹⁻⁴ SRS is een vorm van uitwendige radiotherapie waarbij met grote nauwkeurigheid eenmalig een hoge dosis ioniserende straling (15 tot 25 Gy) wordt toegediend aan een klein en goed gedefinieerd intracranieel doelgebied.¹⁻⁵ SRS is de standaard behandelingsmethode voor patiënten met een Karnofsky performance status groter dan of gelijk aan 70, één tot drie hersenmetastasen met een maximale diameter van 4 cm en een beperkte extracranieële tumoractiviteit.¹⁻⁵ Enkelvoudige hersenmetastasen van 0 tot 3 cm worden door middel van SRS bestraald met een dosis van 18 tot 25 Gy.¹⁻⁵

SRS uitgevoerd met behulp van een lineaire versneller, linac-based SRS, is de meest toegepaste vorm van SRS.^{4,6} Linac-based SRS is praktischer en goedkoper dan SRS uitgevoerd met het Gamma Knife of het Cyber Knife: de lineaire versneller kan naast SRS worden ingezet voor diverse andere vormen van uitwendige radiotherapie.^{4,6} Bij linac-based SRS wordt er gewerkt met een hoge dosis, een klein doelgebied en een minimaal planning target volume (PTV) marge van 1 mm rondom het gross tumor volume (GTV).^{4,6-7} Er worden daarom extra strenge eisen gesteld aan de treatment planning kwaliteit voor en de isocentrische nauwkeurigheid tijdens de bestraling.^{4,6-7}

Steeds vaker wordt er in de behandeling van hersenmetastasen door middel van linac-based SRS gebruik gemaakt van volumetric modulated arc therapy (VMAT).⁸⁻¹⁰ VMAT is een rotatiebestralingstechniek waarmee in een korte bestralingstijd een hoge dosisconformatie aan het doelgebied en een snelle dosisafval buiten het doelgebied wordt gerealiseerd waardoor het gezonde weefsel optimaal wordt gespaard.⁸⁻¹⁰ Door VMAT toe te passen zonder egalisatie filter, flattening filter free (FFF), zijn zeer hoge dosisafgiftesnelheden mogelijk die de bestralingstijd verder inkorten.^{4,11-12}

VMAT SRS kan coplanair of non-coplanair worden toegepast: zonder of met rotaties van de bestralingstafel.^{4,6,13-21} In recente medisch-wetenschappelijke literatuur zijn er duidelijke aanwijzingen dat in de behandeling van hersenmetastasen non-coplanaire VMAT SRS resulteert in een verbetering van de dosisconformiteit en de dosisafval.¹³⁻²¹ Deze verbetering is het grootst in vergelijking met dynamic conformal arc therapy.¹³⁻²¹ In vergelijking met non-coplanaire intensity modulated radiotherapy verbetert non-coplanaire VMAT SRS vooral de efficiëntie: in een sterk gereduceerde bestralingstijd worden minder monitoreenheden afgegeven.^{4,8-10,13-21}

Het merendeel van de recente medisch-wetenschappelijke studies naar non-coplanaire VMAT SRS richt zich op de behandeling van meervoudige hersenmetastasen.^{13-16,18-20} Clark et al.¹⁴ concluderen dat non-coplanaire VMAT SRS als aanvulling op coplanaire VMAT SRS in de behandeling van meervoudige hersenmetastasen voor een verbetering van de dosisconformiteit zorgt. In studies naar non-coplanaire VMAT SRS in de behandeling van enkelvoudige hersenmetastasen wordt een mogelijke verbetering van de treatment planning kwaliteit door non-coplanaire VMAT SRS als aanvulling op coplanaire VMAT SRS echter niet onderzocht.^{17-18,21}

Voor lineaire versnellers geldt dat de rotatie-as van de bestralingstafel de minst nauwkeurige rotatie-as van de lineaire versneller is en zodoende een belangrijke oorzaak van isocentrische onnauwkeurigheden die optreden bij linac-based SRS.^{6,22} Isocentrische onnauwkeurigheden kunnen ertoe leiden dat het doelgebied incorrect wordt bestraald waardoor het doelgebied onvoldoende radiotherapeutische dosis ontvangt en het nabijgelegen gezonde weefsel onherstelbaar beschadigt raakt.^{4,6-7,22} Uitgebreide kwaliteitscontroles beperken de onnauwkeurigheid van het isocentrum van de lineaire versneller daarom tot een voor SRS internationaal geaccepteerde maximum van 1 mm.^{4,6,7,22-23} Audet et al.¹⁶ en Mayo et al.¹⁷ meten de tijdens de treatment planning berekende dosis na door middel van film dosimetrie. In geen van de studies naar non-coplanaire VMAT SRS in de behandeling van hersenmetastasen wordt echter de invloed van rotaties van de bestralingstafel op de isocentrische nauwkeurigheid onderzocht.¹³⁻²¹

De vraag die ten grondslag ligt aan dit praktijkgericht onderzoek (PGO) luidt: In hoeverre verbetert non-coplanaire VMAT SRS als aanvulling op coplanaire VMAT SRS de treatment planning kwaliteit in de behandeling van enkelvoudige hersenmetastasen en weegt deze verbetering op tegen een door rotaties van de bestralingstafel veroorzaakte isocentrische onnauwkeurigheid?

Methode

Populatie

Uit de medische database van de Afdeling Radiotherapie van het Academisch Medisch Centrum (AMC) Amsterdam werden voor deze retrospectieve kwantitatieve meetstudie tien meerderjarige patiënten geselecteerd die in 2014 of 2015 linac-based SRS hadden ondergaan. Als inclusiecriteria werd gekozen voor het aanwezig zijn bij deze patiënten van enkelvoudige hersenmetastasen met een diameter van 0 tot 3 cm gelokaliseerd in het craniaal ten opzichte van de oogkassen gelegen gedeelte van de grote hersenen. Op basis van de grootte en de locatie van de hersenmetastasen kwamen deze patiënten in aanmerking voor uitwendige radiotherapie waarbij de tumoren een dosis van 21 Gy krijgen toegediend door middel van 10 MV FFF non-coplanaire VMAT SRS.⁵

Meetinstrumenten en dataverzameling

Treatment planning

De oorspronkelijke computed tomography (CT) scan van de geselecteerde patiënten in radiotherapeutische houding werd ingeladen in Oncentra Treatment Planning Software (OTPS), versie 4.3, ontwikkeld door Nucletron Electra. Het op de CT-scan ingetekende GTV werd rondom met 1 mm uitgebreid voor de vorming van het PTV. Vervolgens werden er twee aanvullende volumestructuren aangemaakt: body en brein. De body omlijnde de volledige anatomie en bevatte zodoende de volledige inhoud van de patiënt. De hersenen werden als volumestructuur ingetekend waaruit het GTV werd verwijderd waarna alleen het gezonde hersenweefsel als brein overbleef. De hersenen werden ingetekend door één en dezelfde onderzoeker en gecontroleerd door een radiotherapeutisch laborant. Om tot uniforme intekeningen te komen werd er bij elke intekening gebruik gemaakt van de soft tissue setting van OTPS. Het window level en het window width van de CT-scan werd hiermee vastgesteld op Hounsfield's units van respectievelijk 40 en 350. Door gebruik te maken van deze specifieke window level en window width was het mogelijk om het hersenweefsel goed te onderscheiden van enerzijds de hersenvliezen en het hersenvocht en anderzijds de hersenschedel.

Per patiënt werden in OTPS twee treatment planningen uitgewerkt:

1. een coplanaire 10 MV FFF VMAT treatment planning: de gantry legde met de klok mee een volledige rotatie om de patiënt af, van 182 naar 178°, met een bestralingstafelrotatie van 0°;
2. een non-coplanaire 10 MV FFF VMAT treatment planning: de gantry legde met de klok mee een volledige rotatie om de patiënt af, van 182 naar 178°, met een bestralingstafelrotatie van 0°; de gantry legde een halve rotatie om de patiënt af, van 0 naar 180°, met een bestralingstafelrotatie van 90°.

De treatment planningen werden in OTPS geoptimaliseerd en berekend waarbij een dose grid spacing van 1 mm werd gehanteerd. De treatment planningen moesten, om klinisch acceptabel te zijn, voldoen aan vier evaluatiecriteria: 1. $V_{GTV,21Gy} = 100\%$; 2. $V_{PTV,21Gy} \geq 99\%$; 3. $V_{PTV,18,9Gy} = 100\%$; 4. $D_{Body,0,01cm^3} \leq 27,93$ Gy. De dosisparameter $D_{Body,0,01cm^3}$ beschrijft de hoogste dosis die 0,01 cm³ van de body krijgt toegediend en is een benadering van de maximale dosis (D_{max}) in het lichaam.

De isocentrische onnauwkeurigheid veroorzaakt door rotaties van de bestralingstafel werd gesimuleerd door in OTPS het isocentrum van de non-coplanaire gantryrotatie van de tweede treatment planning te verschuiven in het vlak van de bestralingstafel. De grootte van deze isoc shift bedroeg 1 mm: de voor SRS internationaal geaccepteerde maximale grootte van de isocentrische onnauwkeurigheid.^{4,6,7,22-23} De isoc shift werd uitgevoerd door middel van een vectortranslatie in het coronale vlak.²³ De richting van deze vectortranslatie werd bepaald door middel van twee goniometrische formules: 1. isoc shift in de X-richting: $r \cdot \cos(\alpha \cdot 2\pi)$; 2. isoc shift in de Y-richting: $r \cdot \sin(\alpha \cdot 2\pi)$. Voor beide formules gold dat de straal $r = 1$ mm en $0 < \alpha < 1$. Met behulp van Microsoft Excel 2016 werd per patiënt een willekeurige α -waarde gegenereerd waarmee voor iedere patiënt een willekeurige isoc shift werd berekend. Deze willekeurige verschuiving in het X-Y-vlak met een afstand van 1 mm tot het oorspronkelijke isocentrum werd ingevoerd in OTPS gevolgd door een herberekening van de non-coplanaire treatment planning.

De drie treatment planningen werden per patiënt vastgelegd in een dosis-volumehistogram waarin werd weergegeven welk volumepercentage van de volumestructuren body, brein, GTV en PTV welke dosis kreeg. Per patiënt werden negen dosisparameters vastgesteld die inzicht gaven in de treatment planning kwaliteit: 1. $D_{\text{Body},0,01\text{cm}^3}$; 2. $V_{\text{Body},21\text{Gy}}$; 3. $V_{\text{Body},10,5\text{Gy}}$; 4. $V_{\text{Body},5\text{Gy}}$; 5. $V_{\text{Brein},10,5\text{Gy}}$; 6. $V_{\text{Brein},5\text{Gy}}$; 7. $V_{\text{GTV},21\text{Gy}}$; 8. $V_{\text{PTV},21\text{Gy}}$; 9. $V_{\text{PTV},18,9\text{Gy}}$. Aanvullend werden twee treatment planning kwaliteitsindices berekend: de conformiteitsindex (CI) en de gradiëntindex (GI). De CI is een maat voor de dosisconformatie aan het doelgebied. Voor dit PGO werd de $CI_{21\text{Gy}}$ berekend. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de formule: $CI_{21\text{Gy}} = V_{\text{Body},21\text{Gy}} / V_{\text{PTV},21\text{Gy}}$. De waarde van de $CI_{21\text{Gy}}$ is groter dan 1. Hoe dichter de $CI_{21\text{Gy}}$ bij de waarde 1 ligt, hoe beter de voorgeschreven dosis van 21 Gy zich conformeert aan het doelgebied. De GI is een maat voor de dosisafval buiten het doelgebied. Voor dit PGO werd de $GI_{10,5\text{Gy}}$ berekend. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de formule: $GI_{10,5\text{Gy}} = V_{\text{Body},21\text{Gy}} / V_{\text{Body},10,5\text{Gy}}$. De waarde van de $GI_{10,5\text{Gy}}$ is kleiner dan 1. Hoe dichter de $GI_{10,5\text{Gy}}$ bij de waarde 1 ligt, hoe sneller de voorgeschreven dosis van 21 Gy buiten het doelgebied afvalt naar 10,5 Gy.

Fantoommetingen

De voor SRS internationaal geaccepteerde maximale grootte van de isocentrisch onnauwkeurigheid bedraagt 1 mm.^{4,6,7,22-23} Om vast te stellen of de isocentrische onnauwkeurigheid veroorzaakt door rotaties van de bestralingstafel op de Afdeling Radiotherapie van het AMC kleiner dan of gelijk aan 1 mm is, werd deze onnauwkeurigheid gemeten op een Elekta Infinity lineaire versneller voorzien van een Elekta Agility multileaf collimator en een 3D Elekta Precise Treatment Table. De meting werd uitgevoerd conform het isocentrum Quality Assurance protocol van de Afdeling Radiotherapie van het AMC dat voortbouwt op de internationaal toegepaste Winston Lutz test.^{6,22,24}

Gafchromic EBT3 zelfontwikkende film sheets met een afmeting van 8 x 10 inch² werden gepositioneerd in het midden van een waterequivalent fantoom, opgebouwd uit 25 lagen polystyreen, met een totale afmeting van 24 x 28 x 24 cm³. Het fantoom werd isocentrisch uitgelijnd door gebruik te maken van de in de bestralingsruimte aanwezige LAP lasers. De focus-filmstand was 100 cm. Er werden twee metingen uitgevoerd. Bij de eerste meting bevond de gantry zich op 0°; bij de tweede meting bevond de gantry zich eerst op 90° en vervolgens op 270°. Door twee metingen uit te voeren

bij deze drie gantryposities werd de invloed van het doorhangen van de gantry ten gevolge van de zwaartekracht op de isocentrische nauwkeurigheid in de metingen meegenomen.

Smalle langwerpige velden of spaken werden gestraald bij een reeks van bestralingstafelhoeken. Op de film sheets ontstonden zodoende stervormige dosisverdelingen of spakenfilms waarvan de verschillende bestralingsvelden overlaptten in het isocentrum. De mate van overlap van deze velden in het isocentrum is een maat voor de isocentrische onnauwkeurigheid veroorzaakt door rotaties van de bestralingstafel. Tabellen 1 en 2 beschrijven de parameters van beide isocentrum QA metingen.

Tabel 1. Isocentrum QA meting 1 bij gantryhoek 0°.

Bestralingstafelhoeken	90°, 75°, 60°, 45°, 30°, 15°, 0°, 345°, 330°, 315°, 300°, 285°
Veldgrootte spaak	1 x 20 cm ² (X1 = X2 = 0,5 cm, Y1 = Y2 = 10 cm)
ME per spaak	600 ME
Gantryhoek, collimatorhoek	0°, 90°
Positie film sheet	film sheet in coronaal vlak door isocentrum
Energie fotonenbundel	10 MV

QA = Quality Assurance; ME = moniteereenheden.

Tabel 2. Isocentrum QA meting 2 bij gantryhoeken 90° en 270°.

Bestralingstafelhoeken bij gantryhoek 90°	90°, 75°, 60°, 45°, 30°, 15°, 0°
Bestralingstafelhoeken bij gantryhoek 270°	345°, 330°, 315°, 300°, 285°
Veldgrootte spaak	1 x 20 cm ² (X1 = X2 = 0,5 cm, Y1 = Y2 = 10 cm)
ME per spaak	600 ME
Collimatorhoek	0°
Positie film sheet	film sheet in coronaal vlak door isocentrum
Energie fotonenbundel	10 MV

QA = Quality Assurance; ME = moniteereenheden.

De verkregen spakenfilms werden gedigitaliseerd met behulp van een Epson Perfection V700 Photo scanner op een optische resolutie van 72 dots per inch. Met behulp van het computerprogramma jVolumetool, versie 1.3.1, werd een profiel gemaakt van de intensiteit van de gedigitaliseerde spakenfilms op een cirkel met een straal van ongeveer 7,5 cm rondom het centrum van de spakenfilms. Dit profiel, een sinusoidale waarvan het aantal maxima overkwam met tweemaal het aantal spaken, werd ingeladen in Microsoft Excel 2016 waarna de positie van elk maximum werd gefit en twee maxima samen de middellijn van één enkele spaak vormden. Vervolgens werd de kleinst mogelijke cirkel bepaald die al deze middellijnen omvatte. Het uiteindelijke resultaat waren twee

spakenplots waarin de straal in mm van de vastgestelde cirkel overeenkwam met de isocentrische onnauwkeurigheid veroorzaakt door rotaties van de bestralingstafel.

Data-analyse

De verzamelde data werd geanalyseerd in Microsoft Excel 2016 met behulp van beschrijvende statistiek. Per dosisparameter en per kwaliteitsindex werd per patiënt het verschil berekend tussen:

1. de non-coplanaire treatment planning en de coplanaire treatment planning;
2. de non-coplanaire treatment planning en de non-coplanaire treatment planning met een geïntroduceerde isoc shift van 1 mm.

Vanwege de geringe omvang van de steekproef ($n = 10$) kon niet met voldoende zekerheid worden vastgesteld, door middel van normaliteitsplots of door middel van formele statistische toetsing, of de gevonden verschillen normaal verdeeld waren.²⁵ Aangenomen werd daarom dat de verschillen niet normaal verdeeld waren waarna per dosisparameter en per kwaliteitsindex het mediane verschil en de interkwartielafstand over de totale steekproef werd berekend. De mediane verschillen werden vervolgens geanalyseerd in IBM SPSS Statistics 21 met behulp van toetsende statistiek. Gekozen werd voor de Wilcoxon Signed-Rank Test: een non-parametrische statistische toets geschikt voor niet normaal verdeelde gepaarde continue data en kleine steekproeven ($n \geq 6$).²⁵ De mediane verschillen werden statistisch significant bevonden bij een p-waarde kleiner dan 0,05.

Ethische aspecten

Dit PGO werd retrospectief uitgevoerd en viel daarom niet onder de in Nederland van kracht zijnde Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en is niet getoetst door de medisch ethische toetsingscommissie van het AMC. De patiëntgegevens waren volledig geanonimiseerd en niet herleidbaar tot individuele personen. Er werd zorgvuldig omgegaan met de patiëntgegevens die alleen toegankelijk waren voor de onderzoeker van dit PGO.

Resultaten

Treatment planning

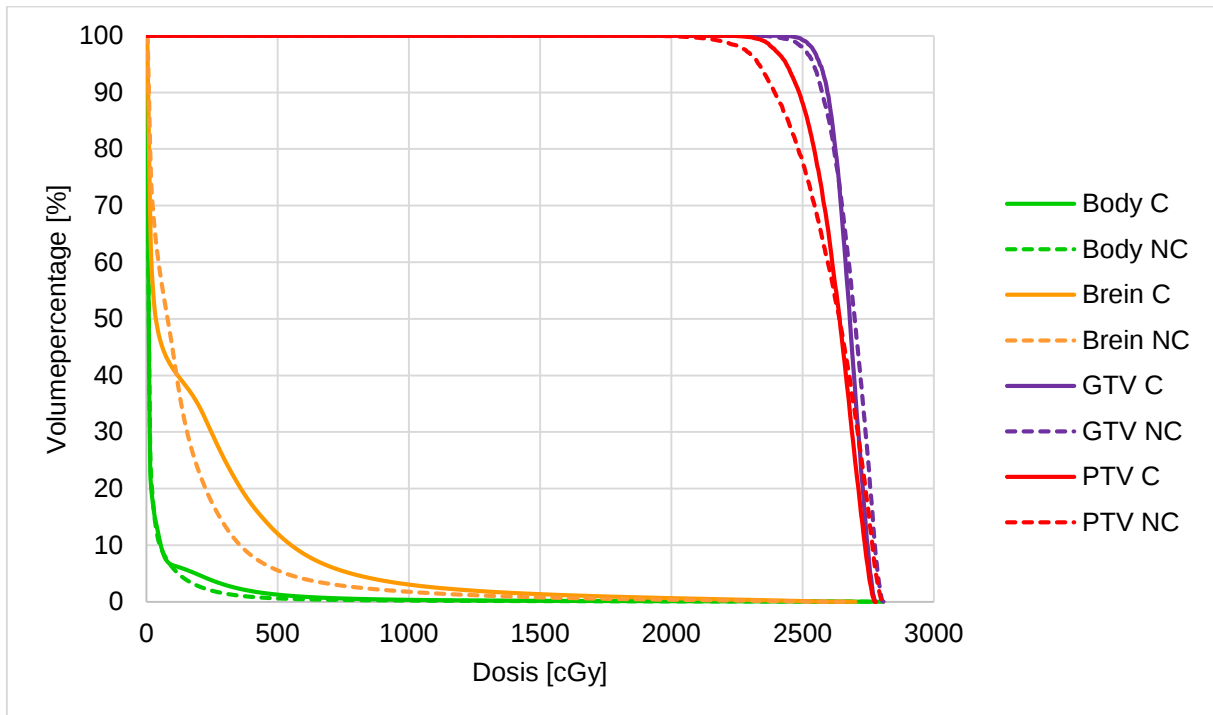
Per dosisparameter en per kwaliteitsindex is per patiënt het verschil berekend tussen de non-coplanaire treatment planningen en de coplanaire treatment planningen. De medianen van deze verschillen berekend over de totale steekproef zijn weergegeven in tabel 3. De non-coplanaire treatment planningen verkleinden ten opzichte van de coplanaire treatment planningen de dosisparameters $V_{\text{Body},10,5\text{Gy}}$, $V_{\text{Body},5\text{Gy}}$, $V_{\text{Brein},10,5\text{Gy}}$ en $V_{\text{Body},5\text{Gy}}$ met respectievelijk $4,96 \text{ cm}^3$, $33,49 \text{ cm}^3$, $3,96 \text{ cm}^3$ en $24,04 \text{ cm}^3$ en vergrootten de kwaliteitsindex $GI_{10,5\text{Gy}}$ met 0,04. De mediane verschillen van de dosisparameters $V_{\text{Body},10,5\text{Gy}}$, $V_{\text{Body},5\text{Gy}}$, $V_{\text{Brein},10,5\text{Gy}}$ en $V_{\text{Body},5\text{Gy}}$ en van de kwaliteitsindex $GI_{10,5\text{Gy}}$ waren statistisch significant ($p \leq 0,04$). Voor alle overige dosisparameters en de kwaliteitsindex $CI_{21\text{Gy}}$ gold dat de mediane verschillen rond de waarde 0 lagen ($\leq 0,05$) en niet statistisch significant waren ($p \geq 0,44$). Van de tien patiënten uit de steekproef voldeden alle coplanaire en non-coplanaire treatment planningen aan de evaluatiecriteria. De verschillen tussen de coplanaire en de non-coplanaire treatment planningen waren het grootst bij patiënt 3 (zie tabel 1 in bijlage 3). In figuren 4 en 5 zijn ter illustratie van de verschillen op patiëntniveau het dosis-volumehistogram en de coronale doorsneden ter hoogte van het isocentrum van de coplanaire en de non-coplanaire treatment planningen van patiënt 3 weergegeven. Zie voor alle overige resultaten op patiëntniveau tabel 1 en figuren 1 tot en met 3 in bijlage 1 tot en met 10.

Per dosisparameter en per kwaliteitsindex is per patiënt het verschil berekend tussen de non-coplanaire treatment planningen en de non-coplanaire treatment planningen met 1 mm isoc shift. De medianen van deze verschillen berekend over de totale steekproef zijn weergegeven in tabel 4. Voor alle dosisparameters en kwaliteitsindices gold dat de mediane verschillen tussen de non-coplanaire treatment planningen en de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift rond de waarde 0 lagen ($\leq 0,02$) en niet statistisch significant waren ($p \geq 0,16$). Van de tien patiënten uit de steekproef overschreed na de introductie van een 1 mm isoc shift de non-coplanaire treatment planning van patiënt 5 het maximum van de dosisparameter $D_{\text{Body},0,01\text{cm}^3}$ met 0,03 Gy. Aan de overige evaluatiecriteria werd ook na de 1 mm verplaatsing van het isocentrum voldaan. In figuren 6 en 7 zijn ter illustratie van de verschillen op patiëntniveau het dosis-volumehistogram en de coronale doorsneden ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning en de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift van patiënt 3 weergegeven. Zie voor alle overige resultaten op patiëntniveau tabel 1 en figuren 2 tot en met 4 in bijlage 1 tot en met 10.

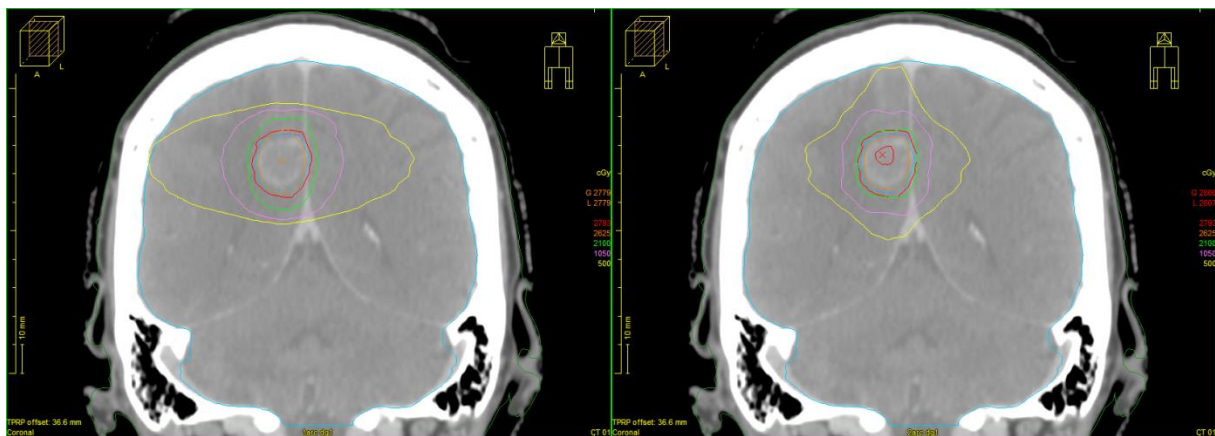
Tabel 3. Mediane verschillen tussen de non-coplanaire treatment en de coplanaire treatment planningen en de interkwartielafstand berekend over de totale steekproef.

Dosisparameter/ kwaliteitsindex	Mediaan C (Q1;Q3)	Mediaan NC (Q1; Q3)	Mediane verschil NC – C (Q1; Q3)	P-waarde
$D_{\text{Body},0,01\text{cm}^3}$ [cGy]	2790 (2780; 2792)	2788 (2762; 2792)	0 (-27; 5)	0,88
$V_{\text{Body},21\text{Gy}}$ [cm ³]	8,98 (3,05; 10,82)	7,94 (3,06; 10,15)	-0,01 (-0,36; 0,07)	0,44
$V_{\text{Body},10,5\text{Gy}}$ [cm ³]	31,27 (11,30; 38,09)	23,35 (11,42; 29,53)	-4,96 (-7,60; 0,13)	0,04*
$V_{\text{Body},5\text{Gy}}$ [cm ³]	110,48 (36,47; 133,27)	67,02 (34,15; 85,21)	-33,49 (-44,03; -3,12)	0,01*
$V_{\text{Brein},10,5\text{Gy}}$ [cm ³]	20,68 (9,04; 28,40)	16,12 (9,46; 20,02)	-3,96 (-5,37; -0,14)	0,04*
$V_{\text{Brein},5\text{Gy}}$ [cm ³]	77,13 (36,28; 105,32)	46,67 (30,06; 67,10)	-24,04 (-31,62; -5,90)	0,01*
$V_{\text{GTV},21\text{Gy}}$ [%]	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00; 0,00)	1,00
$V_{\text{PTV},21\text{Gy}}$ [%]	99,93 (99,84; 100,00)	99,83 (99,63; 99,96)	-0,05 (-0,21; 0,01)	0,44
$V_{\text{PTV},18,9\text{Gy}}$ [%]	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00; 0,00)	1,00
$CI_{21\text{Gy}}$	1,35 (1,25; 1,38)	1,32 (1,24; 1,76)	0,00 (-0,04; 0,02)	0,72
$GI_{10,5\text{Gy}}$	0,28 (0,26; 0,30)	0,32 (0,26; 0,37)	0,04 (0,00; 0,05)	0,04*

Q1 = eerste kwartiel; Q3 = derde kwartiel; C = coplanaire treatment planning; NC = non-coplanaire treatment planning; $D_{\text{Body},0,01\text{cm}^3} = 0,01 \text{ cm}^3$ van de body dat de hoogste dosis ontvangt; $V_{x,y\text{Gy}}$ = volume van structuur X dat Y Gy of meer ontvangt; CI = conformiteitsindex; GI = gradiëntindex; * = mediane verschil is statistisch significant ($p < 0,05$). Nota bene: de in kolom 4 van deze tabel weergegeven mediane verschillen tussen de treatment planningen zijn niet het wiskundige verschil van de in kolommen 2 en 3 weergegeven medianen per treatment planning. De medianen per treatment planning zijn in de bovenstaande tabel opgenomen om de orde van grootte van de mediane verschillen inzichtelijk te maken.



Figuur 4. Dosis-volumehistogram van de coplanaire (C) en de non-coplanaire treatment planning (NC) van patiënt 3. C = coplanaire treatment planning; GTV = gross tumor volume; PTV = planning target volume.

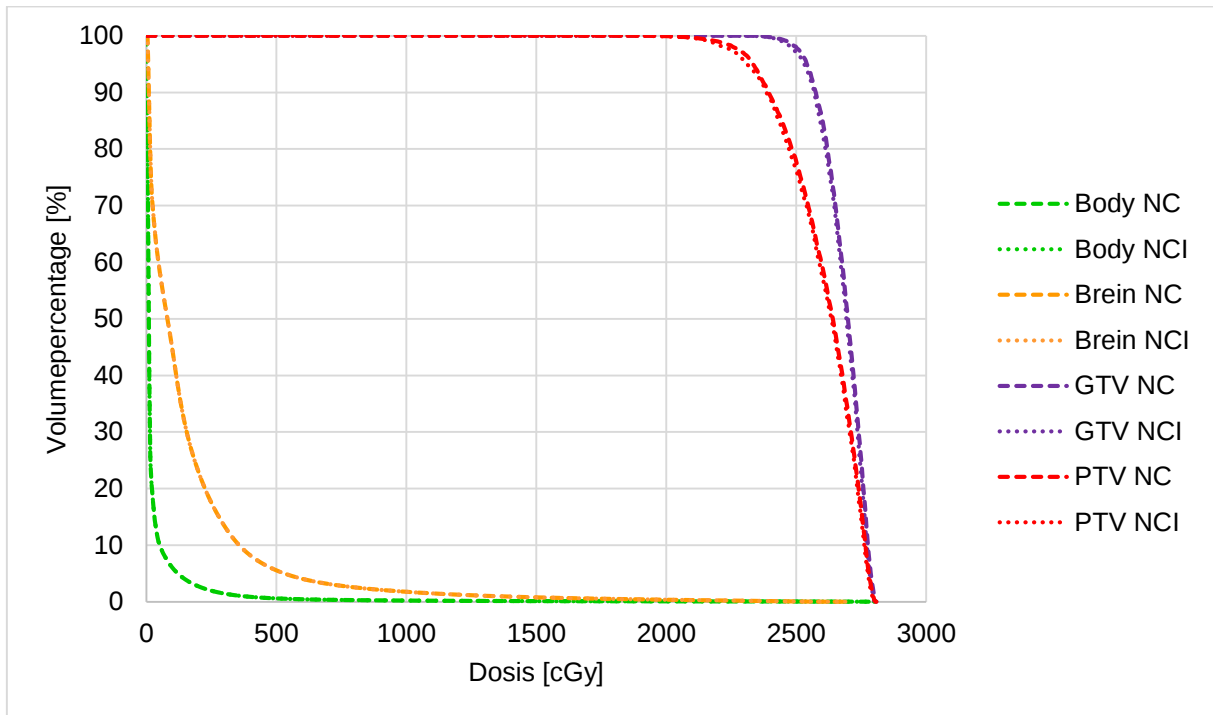


Figuur 5. Coronale doorsneden ter hoogte van het isocentrum van de coplanaire treatment planning (links) en de non-coplanaire treatment planning (rechts) van patiënt 3. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.

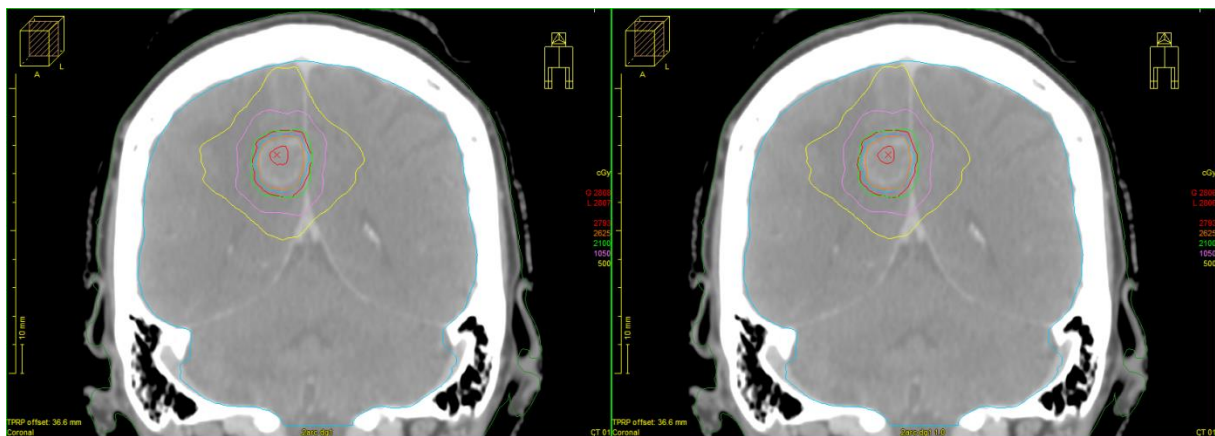
Tabel 4. Mediane verschillen tussen de non-coplanaire treatment planningen en de non-coplanaire treatment planningen met 1 mm isoc shift berekend over de totale steekproef.

Dosisparameter/ kwaliteitsindex	Mediaan NC (Q1; Q3)	Mediaan NCI (Q1; Q3)	Mediane verschil NC – NCI (Q1; Q3)	P-waarde
$D_{Body,0,01cm^3}$ [cGy]	2788 (2762; 2792)	2788 (2758; 2793)	-1 (-2; 2)	0,80
$V_{Body,21Gy}$ [cm ³]	7,94 (3,06; 10,15)	7,92 (3,05; 10,14)	0,01 (0,00; 0,03)	0,26
$V_{Body,10,5Gy}$ [cm ³]	23,35 (11,42; 29,53)	23,36 (11,40; 29,57)	-0,02 (-0,04; 0,01)	0,30
$V_{Body,5Gy}$ [cm ³]	67,02 (34,15; 85,21)	67,19 (34,08; 85,24)	0,02 (-0,11; 0,26)	0,33
$V_{Brein,10,5Gy}$ [cm ³]	16,12 (9,46; 20,02)	15,94 (9,50; 20,00)	-0,01 (-0,03; 0,16)	0,65
$V_{Brein,5Gy}$ [cm ³]	46,67 (30,06; 67,10)	46,38 (30,64; 67,04)	0,00 (-0,06; 0,21)	0,61
$V_{GTV,21Gy}$ [%]	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00; 0,00)	1,00
$V_{PTV,21Gy}$ [%]	99,83 (99,63; 99,96)	99,90 (99,62; 99,95)	0,01 (-0,05; 0,04)	0,78
$V_{PTV,18,9Gy}$ [%]	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,32
CI	1,32 (1,24; 1,76)	1,32 (1,24; 1,75)	0,01 (0,00; 0,01)	0,16
GI	0,32 (0,26; 0,37)	0,32 (0,26; 0,37)	0,00 (0,00; 0,00)	1,00

Q1 = eerste kwartiel; Q3 = derde kwartiel; NC = non-coplanaire treatment planning; NCI = non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift; $D_{Body,0,01cm^3}$ = 0,01 cm³ van de body dat de hoogste dosis ontvangt; $V_{x,yGy}$ = volume van structuur X dat Y Gy of meer ontvangt; CI = conformiteitsindex; GI = gradiëntindex. Nota bene: de in kolom 4 van deze tabel weergegeven mediane verschillen tussen de treatment planningen zijn niet het wiskundige verschil van de in kolommen 2 en 3 weergegeven medianen per treatment planning. De medianen per treatment planning zijn in de bovenstaande tabel opgenomen om de orde van grootte van de mediane verschillen inzichtelijk te maken.



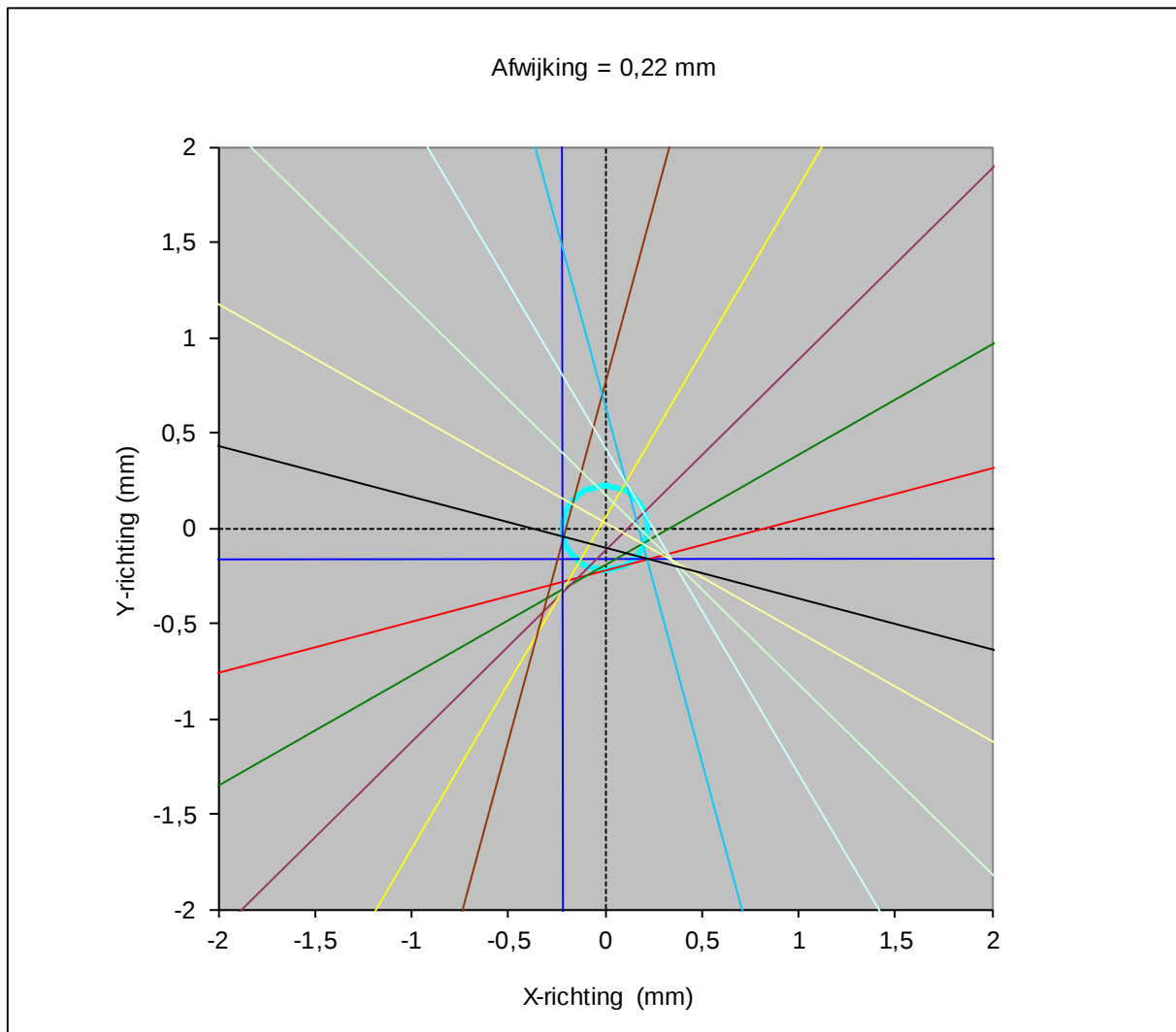
Figuur 6. Dosis-volumehistogram van de non-coplanaire treatment planning (NC) en de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift (NCI) van patiënt 3. GTV = gross tumor volume; PTV = planning target volume.



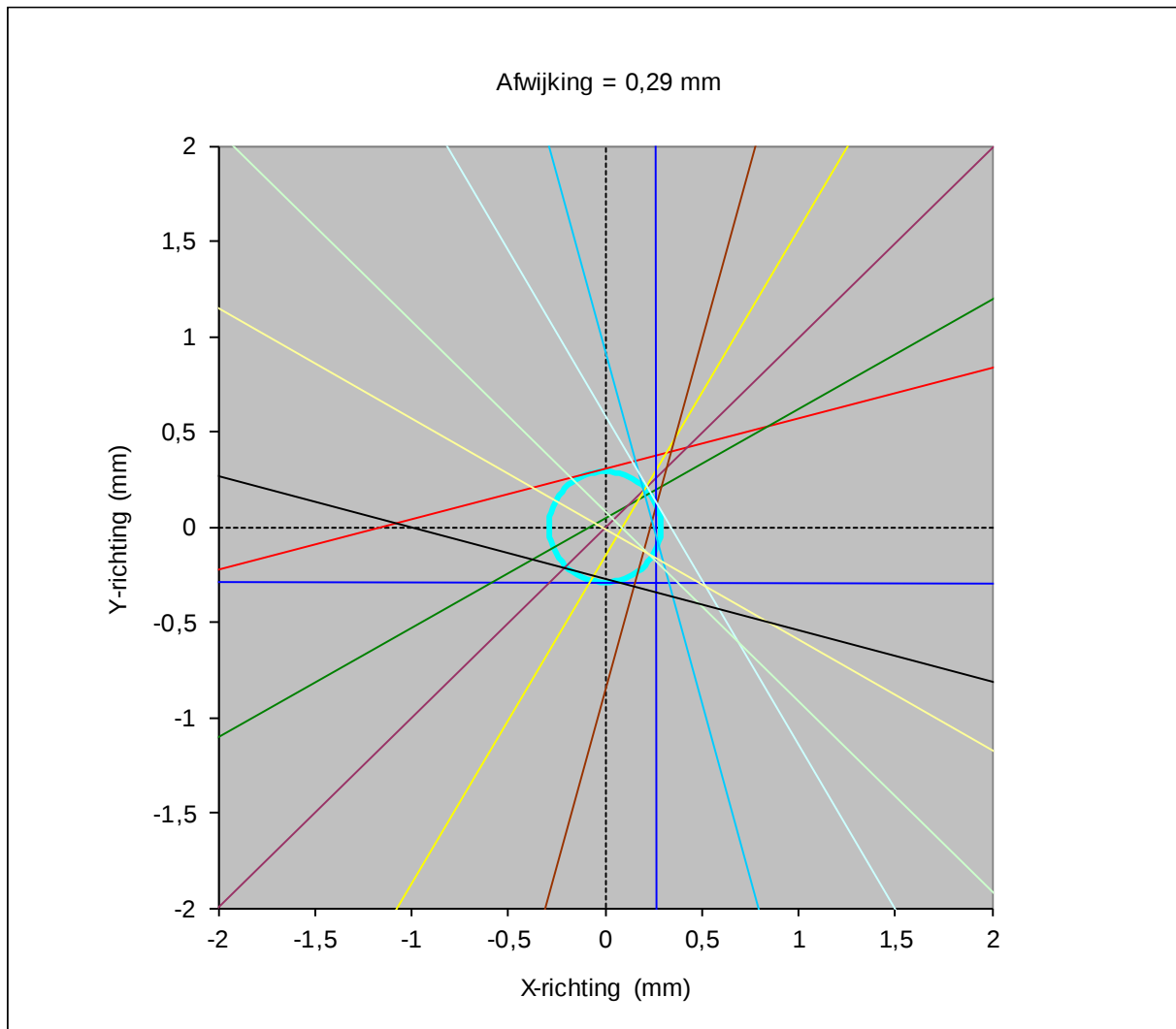
Figuur 7. Coronale doorsneden ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning (links) en de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift (rechts) van patiënt 3. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.

Fantoommetingen

In figuren 8 en 9 zijn de spakenplots weergegeven waarmee de isocentrische onnauwkeurigheid veroorzaakt door rotaties van de bestralingstafel is vastgesteld. Bij een gantryhoek van 0° bedroeg de isocentrische onnauwkeurigheid 0,22 mm; bij gantryhoeken 90° en 270° bedroeg de isocentrische onnauwkeurigheid 0,29 mm. De gemeten isocentrische onnauwkeurigheden zijn kleiner dan het voor SRS internationaal geaccepteerde maximum van 1 mm.^{4,6,7,22-23}



Figuur 8. Spakenplot isocentrum QA meting 1 bij gantryhoek 0° en bestralingstafelhoeken 90° , 75° , 60° , 45° , 30° , 15° , 0° , 345° , 330° , 315° , 300° en 285° . De afwijking (straal van de centraal gelegen lichtblauwe cirkel) komt overeen met de isocentrische onnauwkeurigheid veroorzaakt door rotaties van de bestralingstafel.



Figuur 9. Spakenplot isocentrum QA meting 2 bij gantryhoek 90° en bestralingstafelhoeken 90°, 75°, 60°, 45°, 30°, 15° en 0° en bij gantryhoek 270° en tafelhoeken 345°, 330°, 315°, 300° en 285°. De afwijking (straal van de centraal gelegen lichtblauwe cirkel) komt overeen met de isocentrische onnauwkeurigheid veroorzaakt door rotaties van de bestralingstafel.

Discussie

De resultaten van dit PGO laten zien dat non-coplanaire VMAT SRS als aanvulling op coplanaire VMAT SRS de treatment planning kwaliteit in de behandeling van enkelvoudige hersenmetastasen verbetert. Non-coplanaire VMAT SRS zorgt voor een statistisch significante afname van de dosisparameters $V_{\text{Body},10,5\text{Gy}}$, $V_{\text{Body},5\text{Gy}}$, $V_{\text{Body},10,5\text{Gy}}$ en $V_{\text{Brein},5\text{Gy}}$ en voor een statistisch significante toename van de kwaliteitsindex $GI_{21\text{Gy}}$. Deze resultaten komen grotendeels overeen met de voorlopige resultaten van onderzoek uitgevoerd door Van de Water et al.²³ dat werd gepresenteerd in postervorm tijdens de 3rd ESTRO Forum 2015. In dit onderzoek resulteerde non-coplanaire VMAT SRS ten opzichte van coplanaire VMAT SRS bij patiënten met enkelvoudige hersenmetastasen in een afname van het volume dat 10 Gy kreeg toegediend ($V_{10\text{Gy}}$) en in een duidelijk verbeterde gradiëntindex.²³ De conformiteitsindex bleef ook in dit onderzoek nagenoeg onveranderd.²³

Uit de resultaten van dit PGO kan worden geconcludeerd dat de verbetering van de treatment planning kwaliteit bij toepassing van non-coplanaire VMAT SRS opweegt tegen een door rotaties van de bestralingstafel veroorzaakte isocentrische onnauwkeurigheid. De introductie van een 1 mm isoc shift bracht immers geen significante veranderingen van de treatment planning kwaliteit met zich mee. Van de Water et al.²³ presenteerden overeenkomstige resultaten: ook na de introductie van een isoc shift van 1 mm in het coronale vlak voldeden de non-coplanaire treatment planningen aan de evaluatiecriteria van het PTV en het GTV.²³ Er was geen sprake van onderdosering in het GTV of het PTV.²³ De voor dit PGO uitgevoerde fantoommetingen tonen aan dat de isocentrische onnauwkeurigheid veroorzaakt door rotaties van de bestralingstafel maximaal 0,29 mm bedroeg. Fantoommetingen uitgevoerd in 2014 toonden een isocentrische onnauwkeurigheid van maximaal 0,39 mm aan. Deze op een Elekta Infinity lineaire versneller van de Afdeling Radiotherapie van het AMC gemeten isocentrische onnauwkeurigheden zijn kleiner dan het voor SRS internationaal geaccepteerde maximum van 1 mm.^{4,6,7,22-23} Op de Afdeling Radiotherapie van het AMC kan linac-based SRS met betrekking tot de isocentrische onnauwkeurigheid veroorzaakt door rotaties van de bestralingstafel zodoende veilig worden uitgevoerd.

Vanwege de beperkte omvang van de totale steekproef van dit PGO ($n = 10$) kon niet met zekerheid worden vastgesteld of de berekende verschillen tussen de treatment planningen normaal verdeeld waren. Aangenomen werd daarom dat de verschillen niet normaal verdeeld waren waarna de mediane verschillen statistisch getoetst konden worden met behulp van de Wilcoxon Signed-Rank Test. De betrouwbaarheid van de met deze toets vastgestelde statistiek is vanwege de geringe omvang van de totale steekproef echter beperkt. Hierdoor zijn de resultaten van dit PGO niet zonder meer geldig voor de volledige patiëntpopulatie. De in dit PGO vastgestelde statistische significantie blijft desalniettemin fier overeind: het is opmerkelijk dat bij een totale steekproef van slechts tien patiënten non-coplanaire VMAT SRS de treatment planning kwaliteit significant verbeterd.

De totale steekproef van dit PGO was klein maar homogeen: de toegepaste bestralingstechnieken, de toegediende dosis en de locatie en de grootte van de hersenmetastasen waren voor alle tien patiënten uniform. De homogeniteit van de totale steekproef maakt de resultaten van dit PGO

eenduidig en verschilt wezenlijk van de inhomogene steekproeven die ten grondslag liggen aan recente studies naar non-coplanaire VMAT SRS bij patiënten gediagnosticeerd met enkelvoudige hersenmetastasen.^{17-18,21} In deze studies is sprake van een grote variëteit aan tumorgroottes en tumorlocaties resulterend in grote verschillen in dosering (15-27 Gy) en een veelvoud aan toegepaste gantryrotaties (1 tot 6) en bestralingstafelhoeken (1 tot 6).^{17-18,21} OTPS biedt geen ondersteuning voor het automatiseren van de treatment planning door middel van scripting. Het was niet mogelijk om zonder scripting binnen het tijdsbestek van dit PGO per patiënt 1 mm isoc shifts in meer dan één willekeurige richting te simuleren. Voor hersenmetastasen die dicht in de buurt van de hersenschedel liggen zou een isoc shift in laterale richting (in de richting van de hersenschedel) mogelijk andere dosiseffecten kunnen hebben dan een isoc shift in mediale richting (in de richting van de hersenen).

Om de representativiteit van de in dit PGO vastgestelde resultaten te vergroten, zou in toekomstig onderzoek de totale steekproef kunnen worden uitgebreid ($n > 20$). De tien geïncludeerde patiënten waren gediagnosticeerd met enkelvoudige hersenmetastasen gelokaliseerd in het craniaal ten opzichte van de oogkassen gelegen gedeelte van de grote hersenen. In toekomstig onderzoek zou kunnen worden onderzocht of non-coplanaire VMAT SRS ook voor verbetering van de treatment planning kwaliteit zorgt bij meer caudaal gelegen enkelvoudige hersenmetastasen. Van de Water et al.²³ concluderen dat de door hun vastgestelde verbetering van de treatment planning kwaliteit bij toepassing van non-coplanaire VMAT SRS vooral geldt voor relatief grote doelvolumes ($> 3,60 \text{ cm}^3$). Het zou interessant zijn om in toekomstig onderzoek na te gaan in hoeverre de grootte van hersenmetastasen van invloed is op verbetering van de VMAT SRS treatment planning kwaliteit.

Uitgaande van de resultaten van dit PGO resulteert non-coplanaire VMAT SRS als aanvulling op coplanaire VMAT SRS bij patiënten met enkelvoudige hersenmetastasen in een afname van de volumes van het brein die 10,5 Gy en 5 Gy krijgen toegediend. Conform het medisch-beeldvormende ALARA-principe (As Low As Reasonably Achievable) zou er in de klinische praktijk voor deze specifieke patiëntengroep gekozen dienen te worden voor non-coplanaire VMAT SRS. Te meer daar deze bestralingstechniek de radiotherapeutische behandeltijd niet wezenlijk doet toenemen. Blonigen et al.²⁶ deden onderzoek naar het ontstaan van radionecrose na bestraling van hersenmetastasen door middel van linac-based SRS. Patiënten waarbij het volume van het brein dat 10 Gy krijgt toegediend groter is dan $10,45 \text{ cm}^3$ hebben volgens Blonigen et al.²³ een significant hogere kans op het ontwikkelen van radionecrose. Met name voor patiënten met een langere levensverwachting zou non-coplanaire VMAT SRS als eerste radiotherapeutische behandeloptie voor enkelvoudige hersenmetastasen moeten worden overwogen.

Conclusie

De resultaten van dit PGO lieten zien dat non-coplanaire VMAT SRS als aanvulling op coplanaire VMAT SRS de treatment planning kwaliteit bij patiënten met enkelvoudige hersenmetastasen verbetert. Non-coplanaire VMAT SRS resulteert in een statistisch significante afname van de dosisparameters $V_{\text{Body},10,5\text{Gy}}$, $V_{\text{Body},5\text{Gy}}$, $V_{\text{Body},10,5\text{Gy}}$ en $V_{\text{Brein},5\text{Gy}}$ en in een statistische significante toename van de kwaliteitsindex $GI_{21\text{Gy}}$. De resultaten van dit PGO lieten verder zien dat de verbetering van de treatment planning kwaliteit bij toepassing van non-coplanaire VMAT SRS opweegt tegen een door rotaties van de bestralingstafel veroorzaakte isocentrische onnauwkeurigheid. De introductie van een 1 mm isoc shift veroorzaakt namelijk geen significante veranderingen van de treatment planning kwaliteit. De uitgevoerde fantoommetingen toonden aan dat de isocentrische onnauwkeurigheid veroorzaakt door rotaties van de bestralingstafel kleiner zijn dan het voor SRS internationaal geaccepteerde maximum van 1 mm. Op de Afdeling Radiotherapie van het AMC kan linac-based SRS met betrekking tot de isocentrische onnauwkeurigheid veroorzaakt door rotaties van de bestralingstafel zodoende veilig worden uitgevoerd. Bij patiënten met enkelvoudige hersenmetastasen reduceert non-coplanaire VMAT SRS de volumes van het brein die 10,5 Gy en 5 Gy krijgen toegediend significant. Conform het ALARA-principe en ter voorkoming van radionecrose dient daarom voor patiënten met een langere levensverwachting non-coplanaire VMAT SRS als eerste radiotherapeutische behandeloptie voor enkelvoudige hersenmetastasen te worden overwogen.

Literatuur

1. Oncoline: Richtlijnen oncologische zorg. Hersenmetastasen: Landelijke richtlijn, Versie 3.0 [Internet]. Amsterdam: Vereniging Integrale Kankercentra; 2011 [geüpdatet 1 juli 2011; geciteerd 11 juli 2016]. Beschikbaar via: <http://www.oncoline.nl/hersenmetastasen>.
2. Oncoline: Richtlijnen oncologische zorg. Hersenmetastasen: Landelijke richtlijn, Versie 2.0 [Internet]. Amsterdam: Integraal Kankercentrum Nederland; 2010 [geüpdatet 29 juli 2010; geciteerd 11 juli 2016.] Beschikbaar via: <http://www.oncoline.nl/hersenmetastasen-pz>.
3. Soliman H, Das S, Larson DA, Sahgal A. Stereotactic radiosurgery (SRS) in the modern management of patients with brain metastases. *Oncotarget*. 2016; 7 (11): 12318-12330.
4. Chin LS, Regine WF, redacteurs. Tweede druk. Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery. New York: Springer; 2015.
5. Kamphuis M, Van Wieringen N, Gangel PJC. AMC protocol stereotactische radiotherapie hersenmetastasen [Internet]. Amsterdam: Academisch Medisch Centrum; 2011 [geüpdatet 23 juni 2015; geciteerd 11 juli 2016]. Beschikbaar via: <http://www.kwadraet.nl>.
6. Rowshanfarzad P, Sabet M, O'Connor DJ, Greer PB. Isocenter verification for linac-based stereotactic radiation therapy: review of principles and technique. *Journal of applied clinical medical physics*. 2011; 12 (4): 185-195.
7. Froma A, Mast M, Welleweerd H, redacteurs. Tweede druk. Techniek in de radiotherapie. Amsterdam: Elsevier gezondheidszorg; 2010.
8. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nibet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *The British Journal of Radiology*. 2011; 84: 967-966.
9. Andrevska A, Knight KA, Sale CA. The feasibility and benefits of using volumetric arc therapy in patients with brain metastases: a systematic review. *Journal of Medical Radiation Sciences*. 2014; 61: 267-276.
10. Deodato F, Cilla S, Macchia G, Torre G, Caravatta L, Mariano G, Mignogna S, Ferro M, Mattiucci GC, Balducci M, Frascino V, Piermattei A, Ferrandina G, Valentini V, Morganti AG. Stereotactic Radiosurgery (SRS) with Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT): Interim Results of a Multi-arm Phase I Trial (DESTROY-2). *Clinical Oncology*. 2014; 26: 748-756.
11. Prendergast BM, Popple RA, Clark GM, Spencer SA, Guthrie B, Markert J, Fiveash JB. Improved clinical efficiency in CNS stereotactic radiosurgery using a flattening filter free linear accelerator. *Journal of Radiosurgery and SBRT*. 2011; 1 (2): 117-122.
12. Thomas ME, Popple RA, Prendergast BM, Clark GM, Dobelbower MC, Fiveash JB. Effects of flattening filter-free and volumetric-modulated arc therapy delivery on treatment efficiency. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2013; 14 (6): 155-166.

13. Serna A, Escolar PP, Puchades V, Mata F, Ramos D, Gómez MA, Iglesias A, Salinas J, Alcaraz M. Single fraction volumetric modulated arc radiosurgery of brain metastases. *Clinical and Translation Oncology*. 2015; 17: 596-603.
14. Clark GM, Popple RA, Prendergast BM, Spencer SA, Thomas EM, Stewart JG, Guthrie BL, Markert JM, Fiveash JB. Plan quality and treatment planning technique for single isocenter cranial radiosurgery with volumetric modulated arc therapy. *Practical Radiation Oncology*. 2012; 2: 306-313.
15. Clark GM, Popple RA, Young PE, Fiveash JB. Feasibility of single-isocenter volumetric modulated arc radiosurgery for treatment of multiple brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2010; 76 (1): 296-302.
16. Audet C, Poffenbarger BA, Chang P, Jackson PS, Lundahl RE, Ryu SI, Ray GR. Evaluation of volumetric modulated arc therapy for cranial radiosurgery using multiple noncoplanar arc. *The International Journal of Medical Physics Research and Practice*. 2011; 38 (11): 5863-5872.
17. Mayo CS, Ding L, Addesa A, Kadish S, Fitzgerald TJ, Moser R. Initial experience with volumetric IMRT (RapidArc) for intracranial stereotactic radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2010; 78 (5): 1457-1466.
18. Molinier J, Kerr C, Simeon S, Ailleres N, Charissoux M, Azria D, Fenoglietto P. Comparison of volumetric-modulated arc therapy and dynamic conformal arc treatment planning for cranial stereotactic radiosurgery. *Journal of applied clinical medical physics*. 2016; 17 (1): 92-101.
19. Wang JZ, Pawlicki T, Rice R, Mundt AJ, Sandhu A, Lawson J, Murphy KT. Intensity-modulated radiosurgery with rapidarc for multiple brain metastases and comparison with static approach. *Medical Dosimetry*. 2012; 37: 31-36.
20. Liu H, Andrews DW, Evans JJ, Werner-Wasik M, Yu Y, Dicker AP, Shi W. Plan Quality and Treatment Efficiency for Radiosurgery to Multiple Brain Metastases: Non-Coplanar RapidArc vs. Gamma Knife. *Frontiers in Oncology*. 2016; 6: 1-8.
21. Zhao B, Yang Y, Li X, Li T, Heron DE, Huq MS. Is high-dose rate RapidArc-based radiosurgery dosimetrically advantageous for the treatment of intracranial tumors? *Medical Dosimetry*; 2015 (40): 3-8.
22. Grimm J, Grimm SYL, Das IJ, Zhu Yunping, Yeo Inhwan, Xue J, Simpson L, Jacob D, Sarkar A. A quality assurance method with submillimeter accuracy for stereotactic linear accelerators. *Journal of applied clinical medical physics*. 2011; 12 (1): 182-198.
23. Van de Water TA, Lamers-Kuijper E, Van Mourik A, Van der Bijl E, Dewit L, Damen E. EP-1463: VMAT for intracranial SRS: coplanar or non-coplanar and high dose conformity versus accurate delivery. *Radiotherapy and Oncology*. 2015; 115: S792-793.

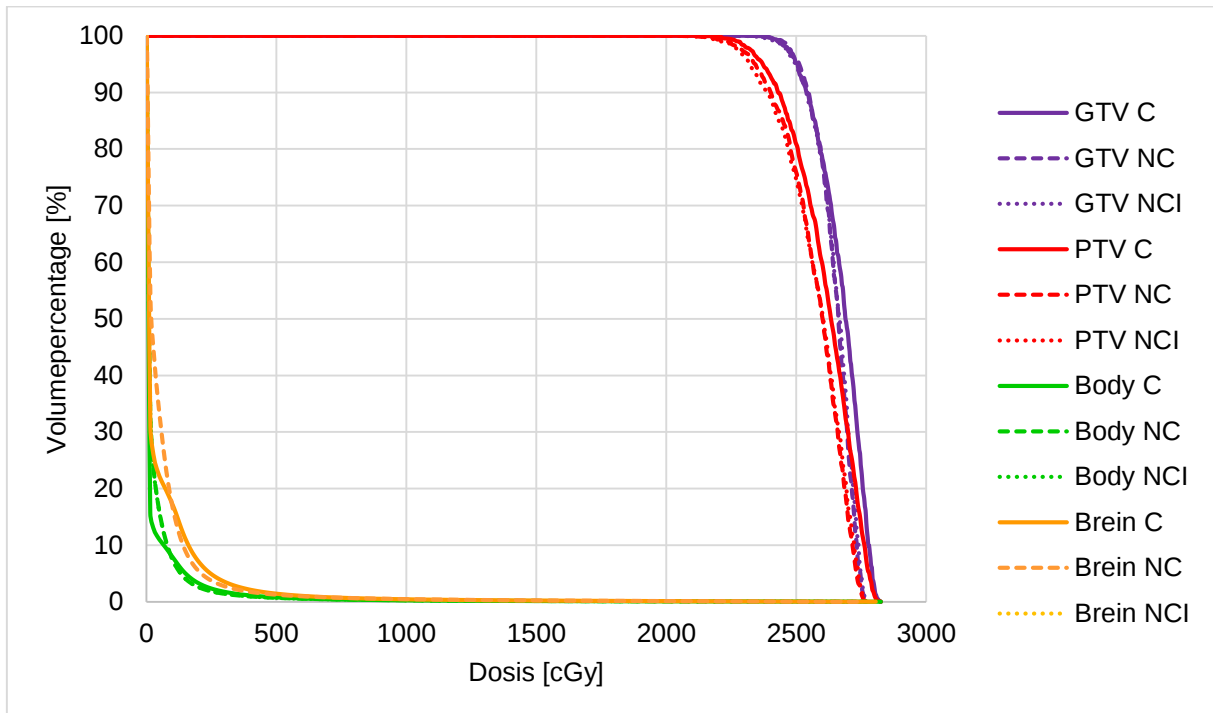
24. Du W, Johnson JL, Jiang W, Kudchadker RJ. On the selection of gantry and collimator angles for isocenter localization using Winston-Lutz tests. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2016; 17 (1): 167-178.
25. AMC Clinical Research Unit. Wiki Statistiek. Amsterdam: Academisch Medisch Centrum; 2010 [geüpdatet 25 mei 2016; geciteerd 11 juli 2016]. Beschikbaar via: <http://wikistatistiek.amc.nl>.
26. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated Volume As A Predictor Of Brain Radionecrosis After Linear Accelerator Stereotactic Radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2010; 77 (4): 996-1001.

Bijlage 1

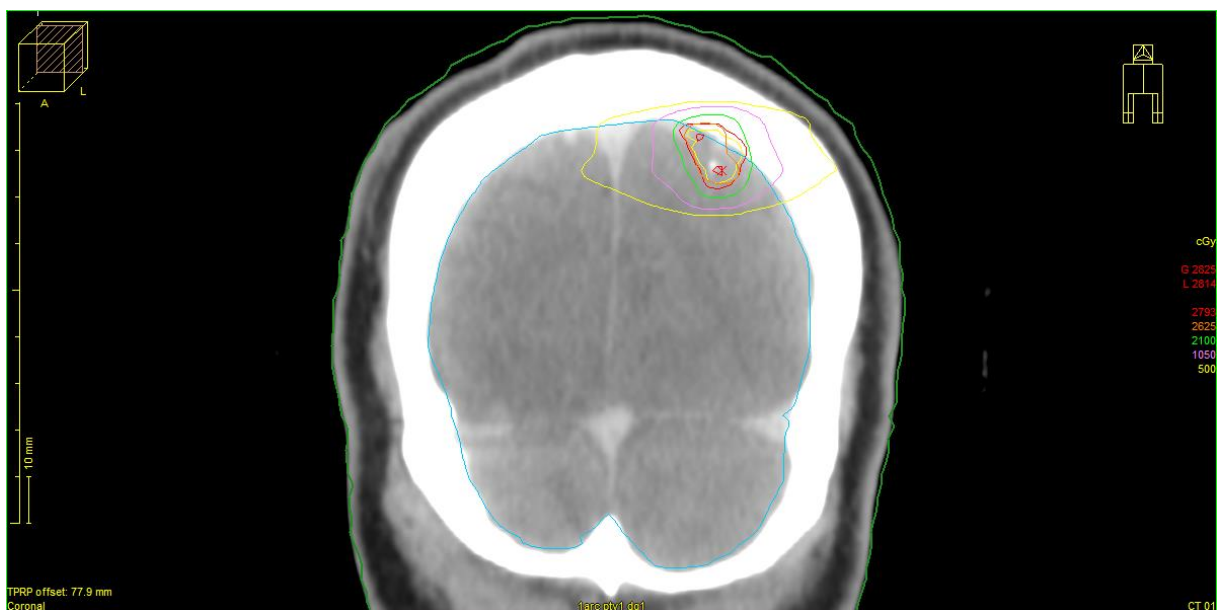
Tabel 1. Dosisparameters en kwaliteitsindices van de treatment planningen van patiënt 1 en de verschillen tussen de treatment planningen per dosisparameter en per kwaliteitsindex van patiënt 1.

Dosisparameter/ kwaliteitsindex	C	NC	NCI	Verschil NC – C	Verschil NC – NCI
$D_{Body,0,01cm^3}$ [cGy]	2793	2746	2749	-47	-3
$V_{Body,21Gy}$ [cm ³]	2,34	2,36	2,34	0,02	0,02
$V_{Body,10,5Gy}$ [cm ³]	8,87	9,67	9,63	0,80	0,04
$V_{Body,5Gy}$ [cm ³]	30,37	27,20	27,14	-3,17	0,06
$V_{Brein,10,5Gy}$ [cm ³]	4,96	5,36	5,16	0,40	0,20
$V_{Brein,5Gy}$ [cm ³]	18,05	15,83	15,57	-2,22	0,26
$V_{GTV,21Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
$V_{PTV,21Gy}$ [%]	100,00	99,94	99,90	-0,06	0,04
$V_{PTV,18,9Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
CI_{21Gy}	2,07	2,09	2,07	0,02	0,02
$GI_{10,5Gy}$	0,26	0,24	0,24	-0,02	0,00

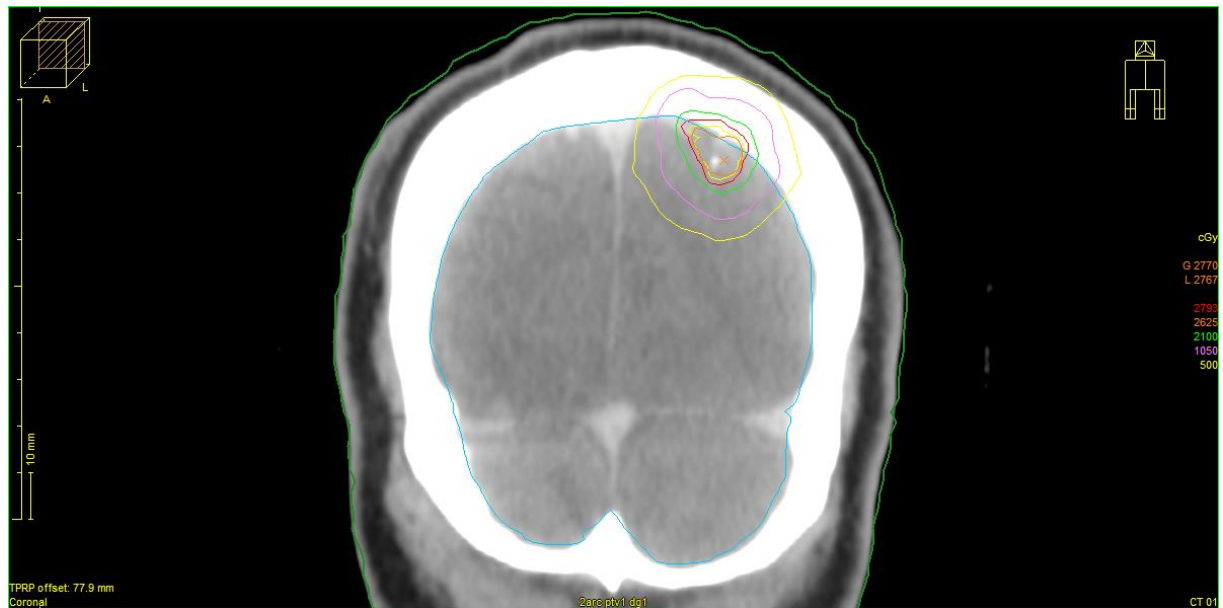
Q1 = eerste kwartiel; Q3 = derde kwartiel; C = coplanaire treatment planning; NC = non-coplanaire treatment planning; $D_{Body,0,01cm^3} = 0,01 \text{ cm}^3$ van de body dat de hoogste dosis ontvangt; $V_{x,yGy}$ = volume van structuur X dat Y Gy of meer ontvangt; CI = conformiteitsindex; GI = gradiëntindex.



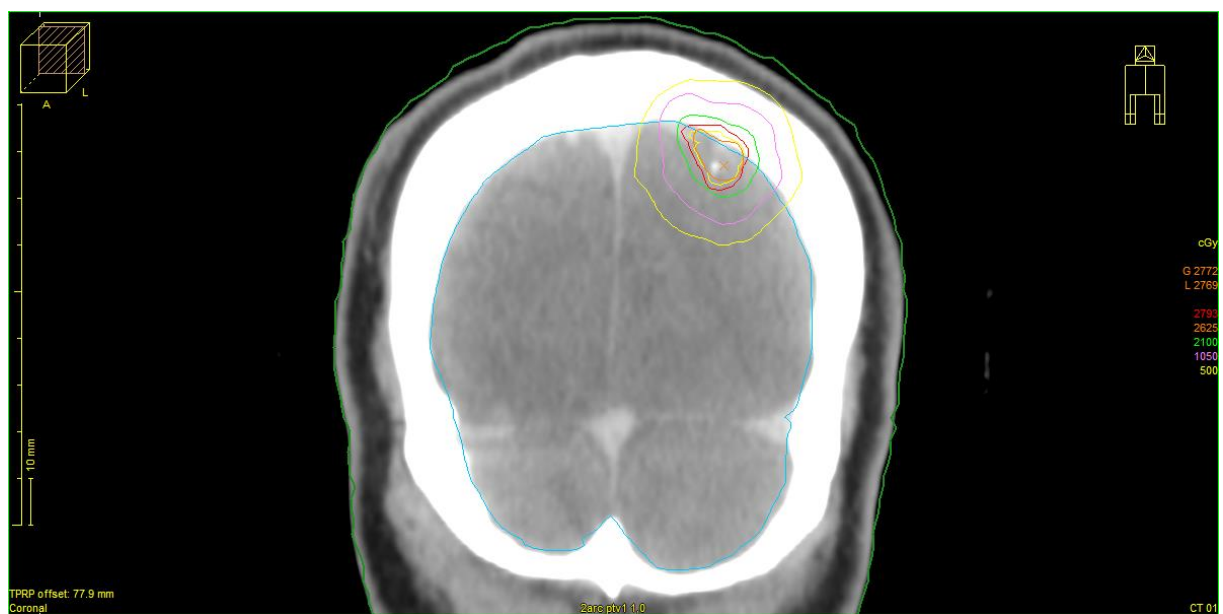
Figuur 1. Dosis-volumehistogram van de coplanaire treatment planning (C), de non-coplanaire treatment planning (NC) en de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift (NCI) van patiënt 1. GTV = gross tumor volume; PTV = planning target volume.



Figuur 2. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de coplanaire treatment planning van patiënt 1. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



Figuur 3. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning van patiënt 1. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



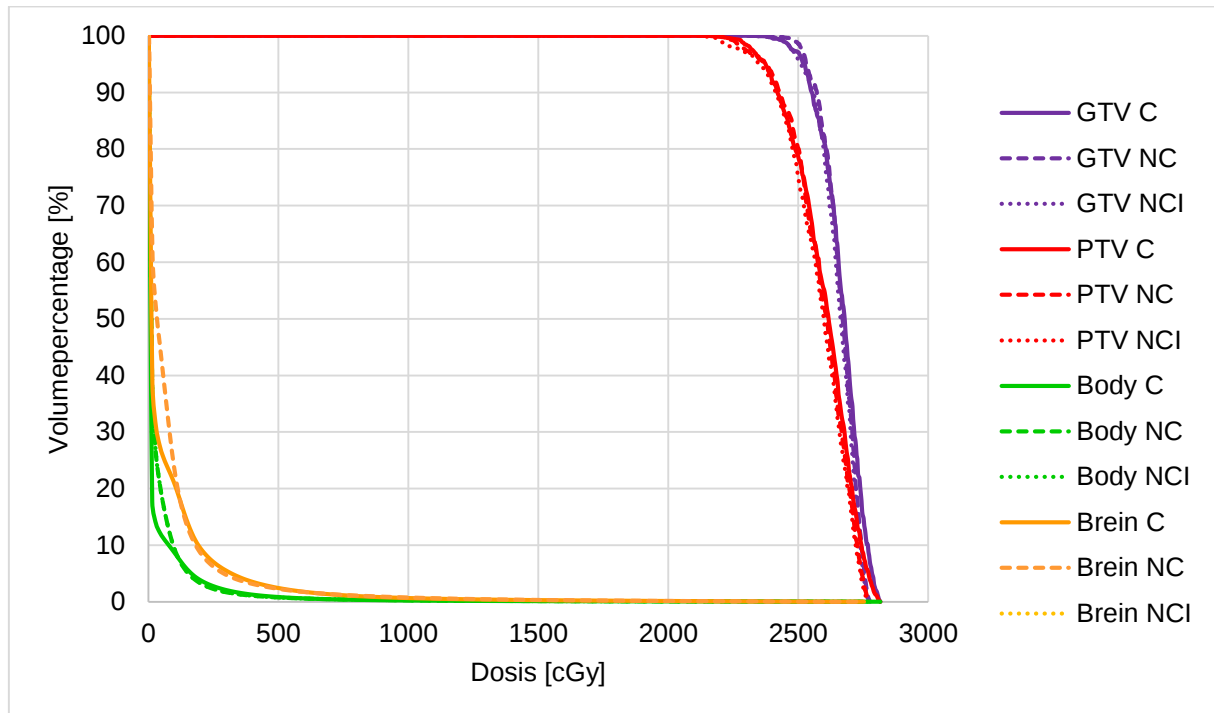
Figuur 4. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift van patiënt 1. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.

Bijlage 2

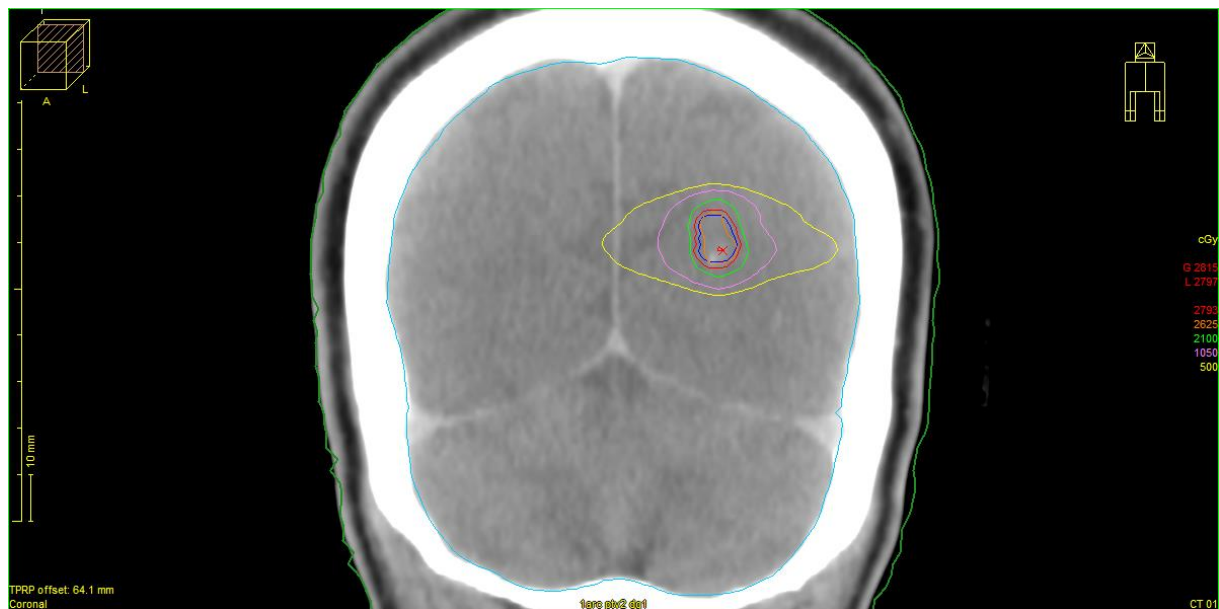
Tabel 1. Dosisparameters en kwaliteitsindices van de treatment planningen van patiënt 2 en de verschillen tussen de treatment planningen per dosisparameter en per kwaliteitsindex van patiënt 2.

Dosisparameter/ kwaliteitsindex	C	NC	NCI	Verschil NC – C	Verschil NC – NCI
$D_{Body,0,01cm^3}$ [cGy]	2790	2755	2750	-35	5
$V_{Body,21Gy}$ [cm ³]	1,88	1,90	1,89	0,02	0,01
$V_{Body,10,5Gy}$ [cm ³]	8,04	9,20	9,21	1,16	-0,01
$V_{Body,5Gy}$ [cm ³]	32,57	29,47	29,50	-3,10	-0,03
$V_{Brein,10,5Gy}$ [cm ³]	7,49	8,64	8,65	1,15	-0,01
$V_{Brein,5Gy}$ [cm ³]	30,84	28,91	28,90	-1,93	0,01
$V_{GTV,21Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
$V_{PTV,21Gy}$ [%]	100,00	100,00	99,98	0,00	0,02
$V_{PTV,18,9Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
CI_{21Gy}	1,88	1,90	1,89	0,02	0,01
$GI_{10,5Gy}$	0,23	0,21	0,21	-0,02	0,00

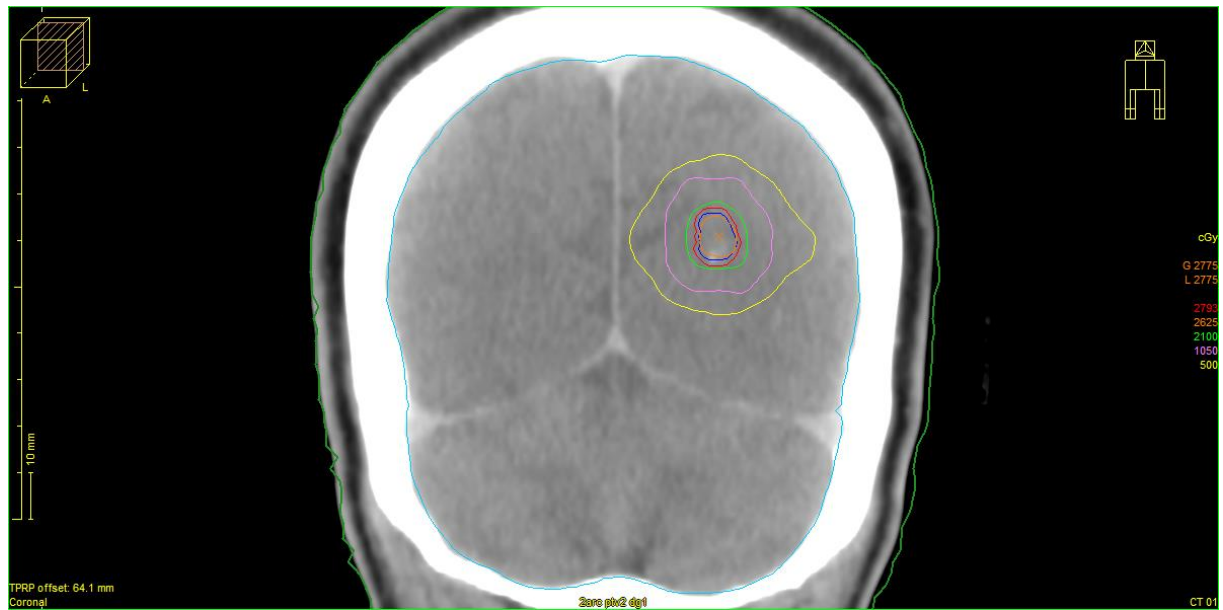
Q1 = eerste kwartiel; Q3 = derde kwartiel; C = coplanaire treatment planning; NC = non-coplanaire treatment planning; $D_{Body,0,01cm^3} = 0,01 \text{ cm}^3$ van de body dat de hoogste dosis ontvangt; $V_{x,yGy}$ = volume van structuur X dat Y Gy of meer ontvangt; CI = conformiteitsindex; GI = gradiëntindex.



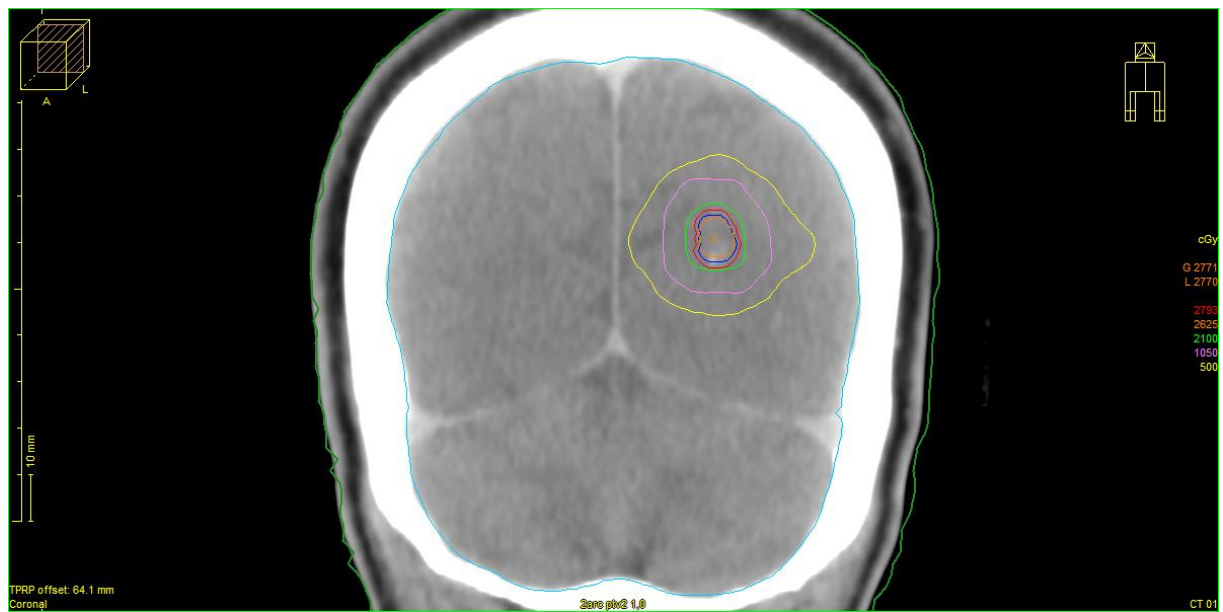
Figuur 1. Dosis-volumehistogram van de coplanaire treatment planning (C), de non-coplanaire treatment planning (NC) en de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift (NCI) van patiënt 2. GTV = gross tumor volume; PTV = planning target volume.



Figuur 2. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de coplanaire treatment planning van patiënt 2. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



Figuur 3. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning van patiënt 2. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



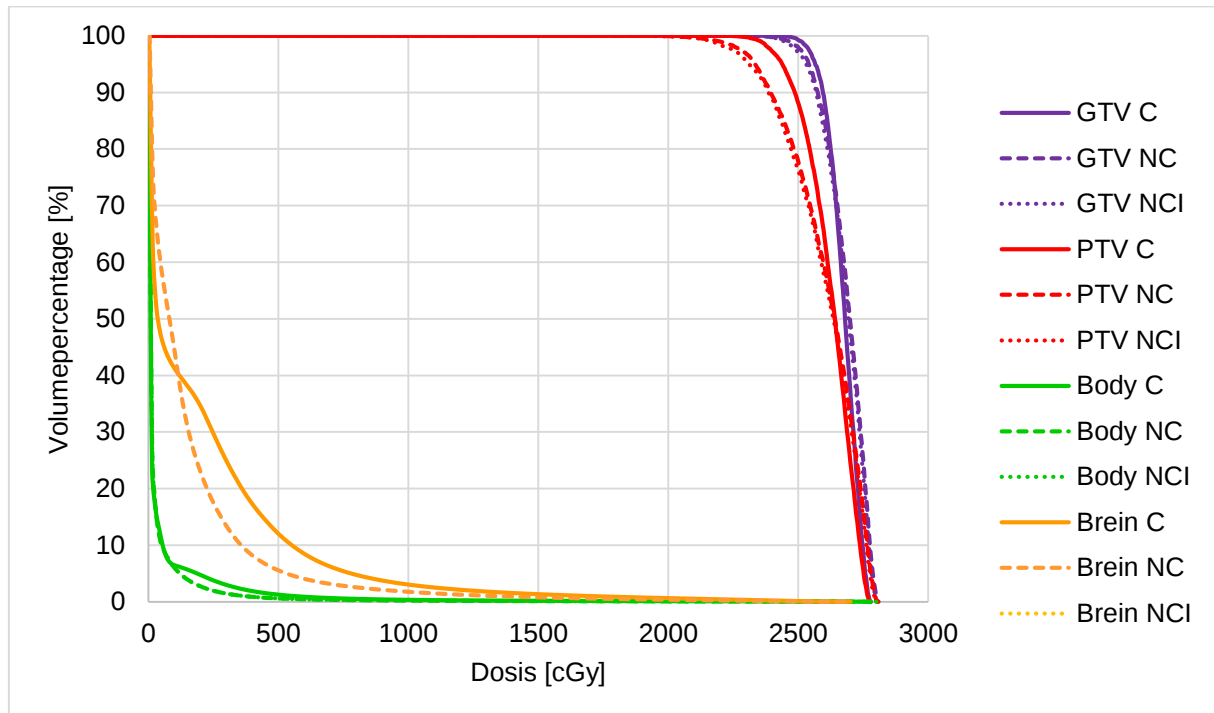
Figuur 4. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift van patiënt 2. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.

Bijlage 3

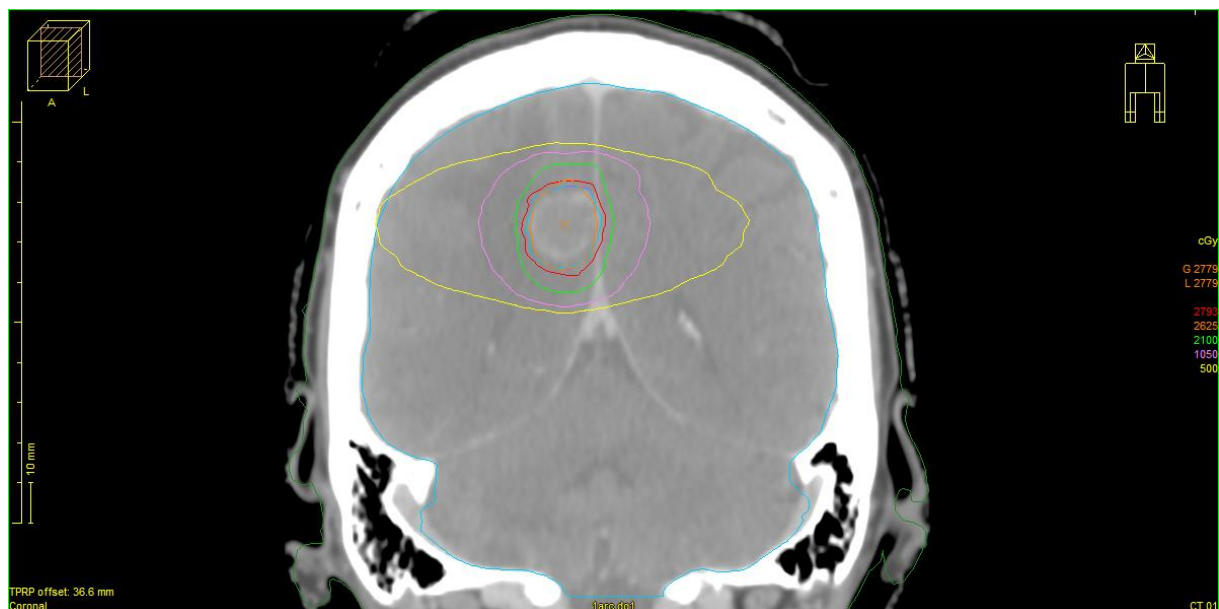
Tabel 1. Dosisparameters en kwaliteitsindices van de treatment planningen van patiënt 3 en de verschillen tussen de treatment planningen per dosisparameter en per kwaliteitsindex van patiënt 3.

Dosisparameter/ kwaliteitsindex	C	NC	NCI	Vershil NC – C	Vershil NC – NCI
$D_{Body,0,01cm^3}$ [cGy]	2764	2793	2791	29	2
$V_{Body,21Gy}$ [cm ³]	10,34	7,39	7,37	-2,95	0,02
$V_{Body,10,5Gy}$ [cm ³]	38,20	23,84	23,89	-14,36	-0,05
$V_{Body,5Gy}$ [cm ³]	156,13	73,16	73,32	-82,97	-0,16
$V_{Brein,10,5Gy}$ [cm ³]	34,43	20,07	20,11	-14,36	-0,04
$V_{Brein,5Gy}$ [cm ³]	150,53	69,40	69,44	-81,13	-0,04
$V_{GTV,21Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
$V_{PTV,21Gy}$ [%]	100,00	99,65	99,62	-0,35	0,03
$V_{PTV,18,9Gy}$ [%]	100,00	100,00	99,98	0,00	0,02
CI_{21Gy}	1,85	1,33	1,32	-0,52	0,01
$GI_{10,5Gy}$	0,27	0,31	0,31	0,04	0,00

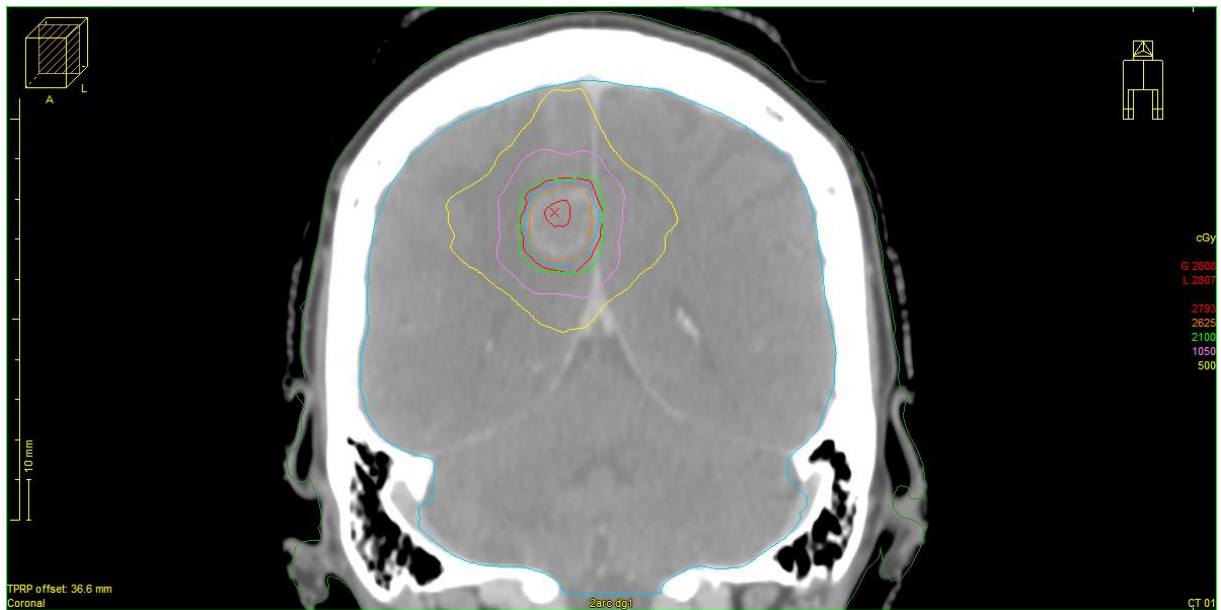
Q1 = eerste kwartiel; Q3 = derde kwartiel; C = coplanaire treatment planning; NC = non-coplanaire treatment planning; $D_{Body,0,01cm^3} = 0,01 \text{ cm}^3$ van de body dat de hoogste dosis ontvangt; $V_{x,yGy}$ = volume van structuur X dat Y Gy of meer ontvangt; CI = conformiteitsindex; GI = gradiëntindex.



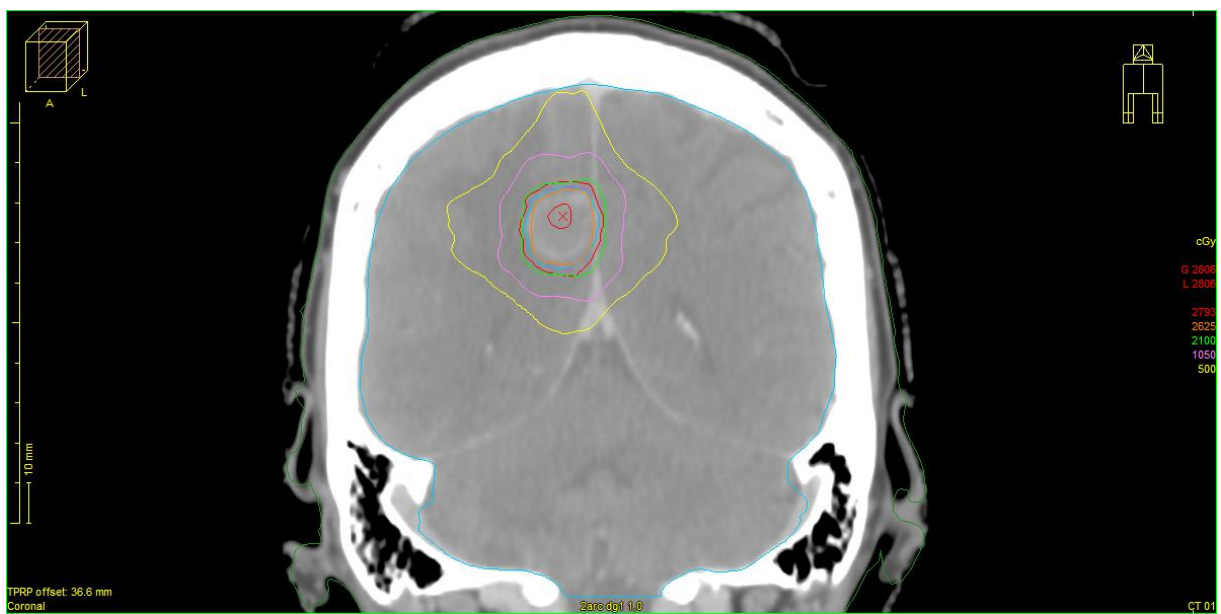
Figuur 1. Dosis-volumehistogram van de coplanaire treatment planning (C), de non-coplanaire treatment planning (NC) en de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift (NCI) van patiënt 3. GTV = gross tumor volume; PTV = planning target volume.



Figuur 2. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de coplanaire treatment planning van patiënt 3. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



Figuur 3. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning van patiënt 3. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



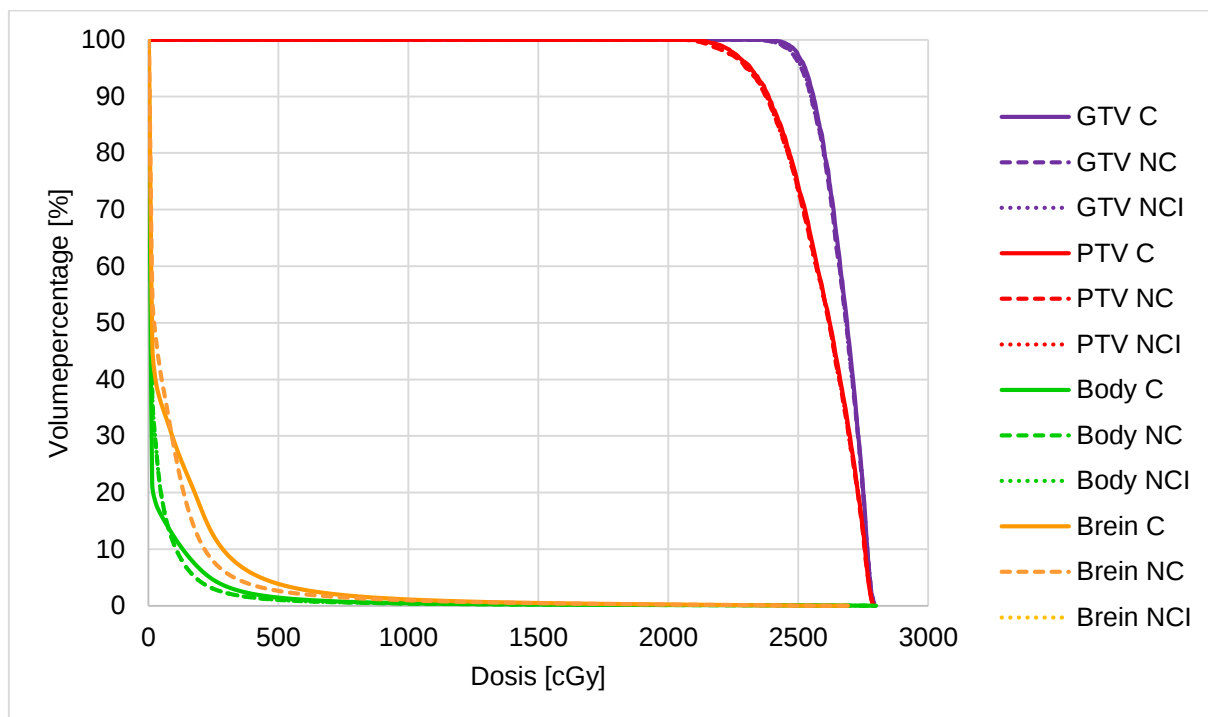
Figuur 4. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift van patiënt 3. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.

Bijlage 4

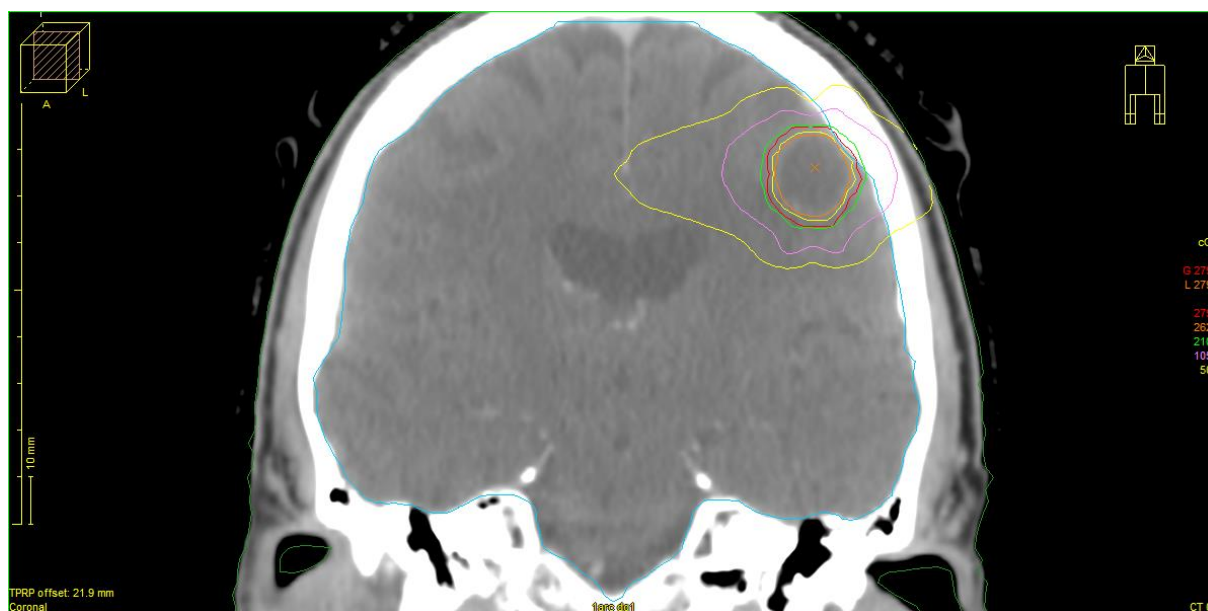
Tabel 1. Dosisparameters en kwaliteitsindices van de treatment planningen van patiënt 4 en de verschillen tussen de treatment planningen per dosisparameter en per kwaliteitsindex van patiënt 4.

Dosisparameter/ kwaliteitsindex	C	NC	NCI	Vershil NC – C	Vershil NC – NCI
$D_{Body,0,01cm^3}$ [cGy]	2779	2783	2783	4	0
$V_{Body,21Gy}$ [cm ³]	5,19	5,16	5,17	-0,03	-0,01
$V_{Body,10,5Gy}$ [cm ³]	18,57	16,67	16,71	-1,90	-0,04
$V_{Body,5Gy}$ [cm ³]	48,17	48,19	47,82	0,02	0,37
$V_{Brein,10,5Gy}$ [cm ³]	13,69	11,93	12,04	-1,76	-0,11
$V_{Brein,5Gy}$ [cm ³]	52,59	35,65	35,86	-16,94	-0,21
$V_{GTV,21Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
$V_{PTV,21Gy}$ [%]	99,94	99,81	99,89	-0,13	-0,08
$V_{PTV,18,9Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
CI_{21Gy}	1,32	1,32	1,32	0,00	0,00
$GI_{10,5Gy}$	0,28	0,31	0,31	0,03	0,00

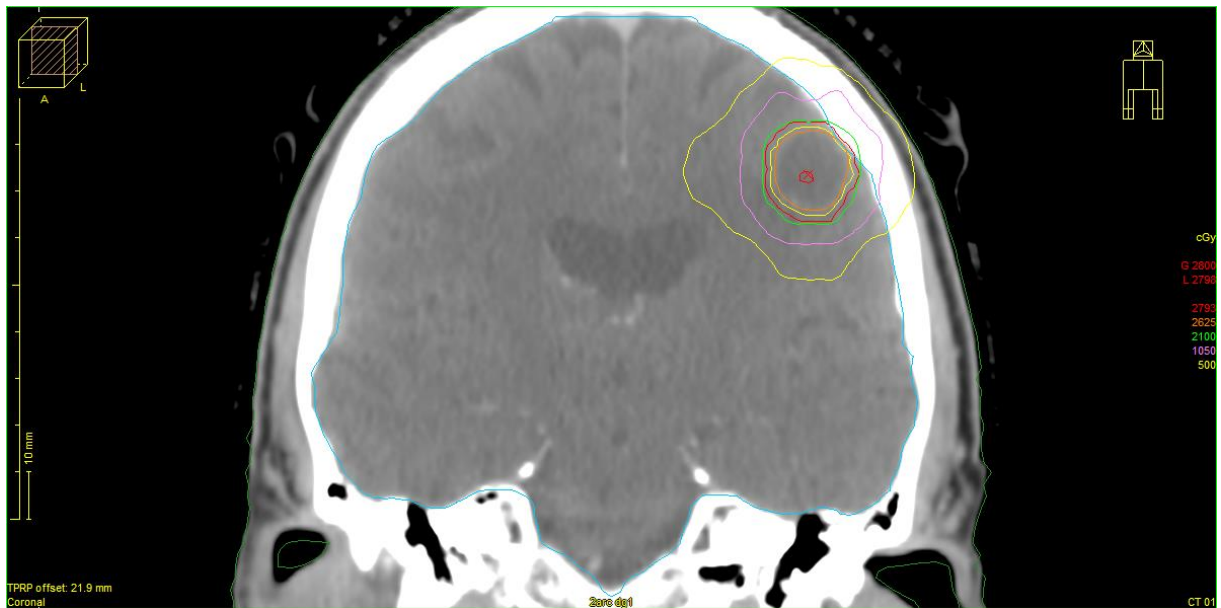
Q1 = eerste kwartiel; Q3 = derde kwartiel; C = coplanaire treatment planning; NC = non-coplanaire treatment planning; $D_{Body,0,01cm^3} = 0,01 \text{ cm}^3$ van de body dat de hoogste dosis ontvangt; $V_{x,yGy}$ = volume van structuur X dat Y Gy of meer ontvangt; CI = conformiteitsindex; GI = gradiëntindex.



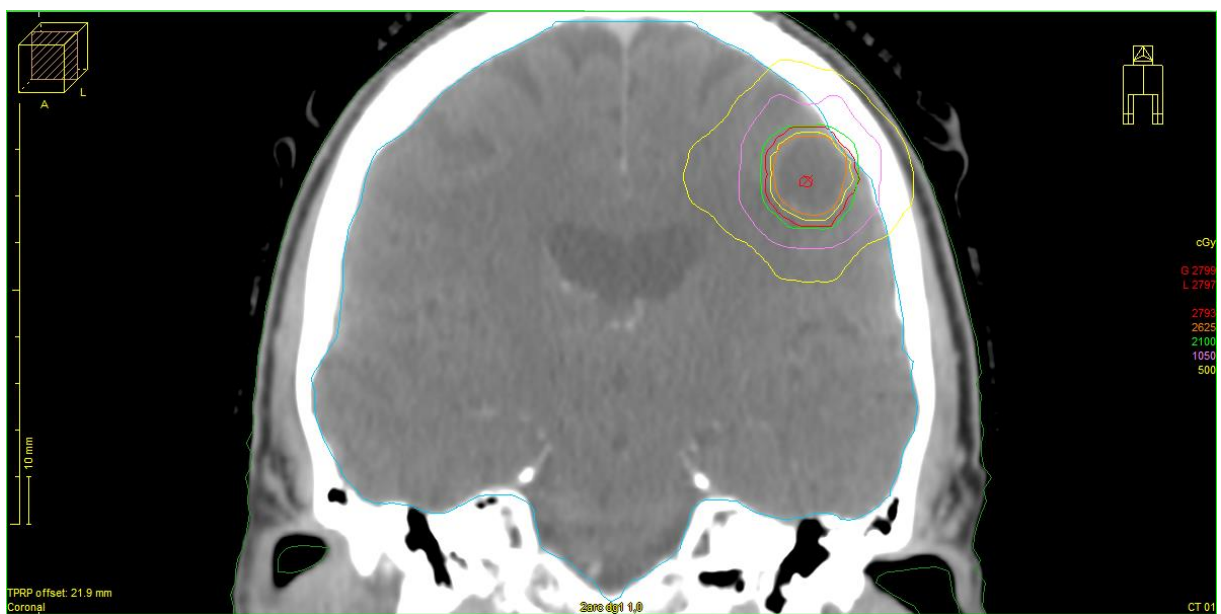
Figuur 1. Dosis-volumehistogram van de coplanaire treatment planning (C), de non-coplanaire treatment planning (NC) en de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift (NCI) van patiënt 4. GTV = gross tumor volume; PTV = planning target volume.



Figuur 2. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de coplanaire treatment planning van patiënt 4. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



Figuur 3. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning van patiënt 4. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



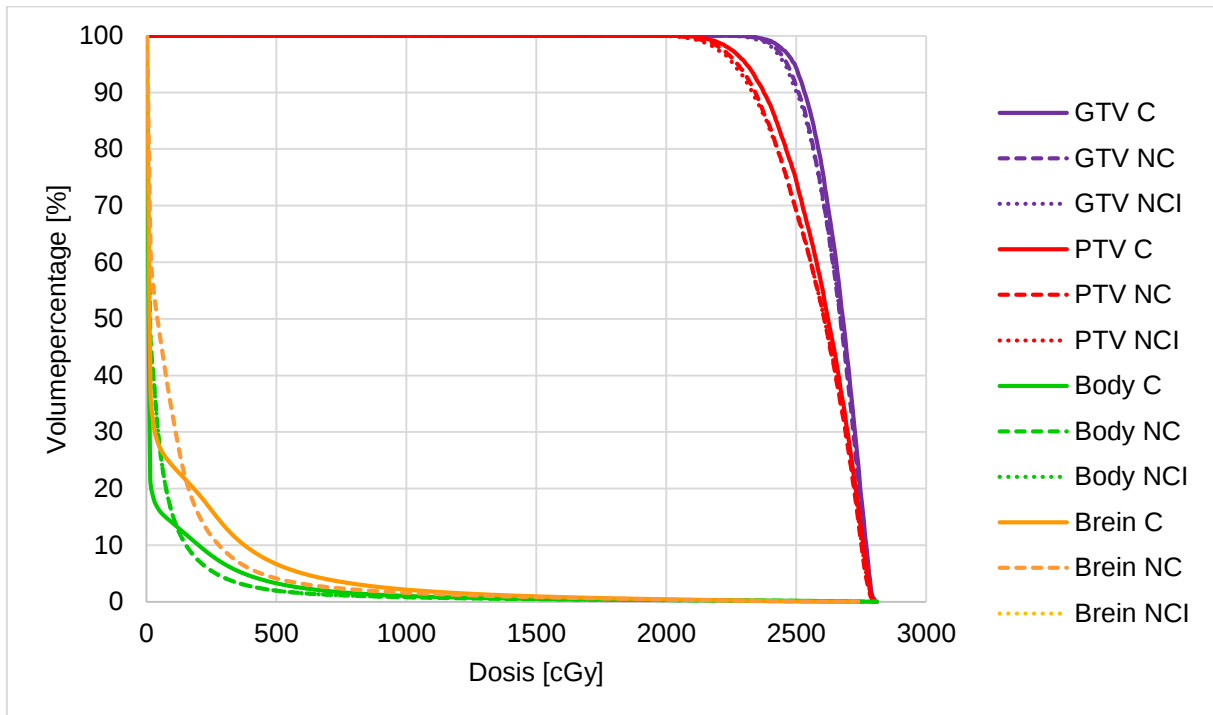
Figuur 4. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift van patiënt 4. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.

Bijlage 5

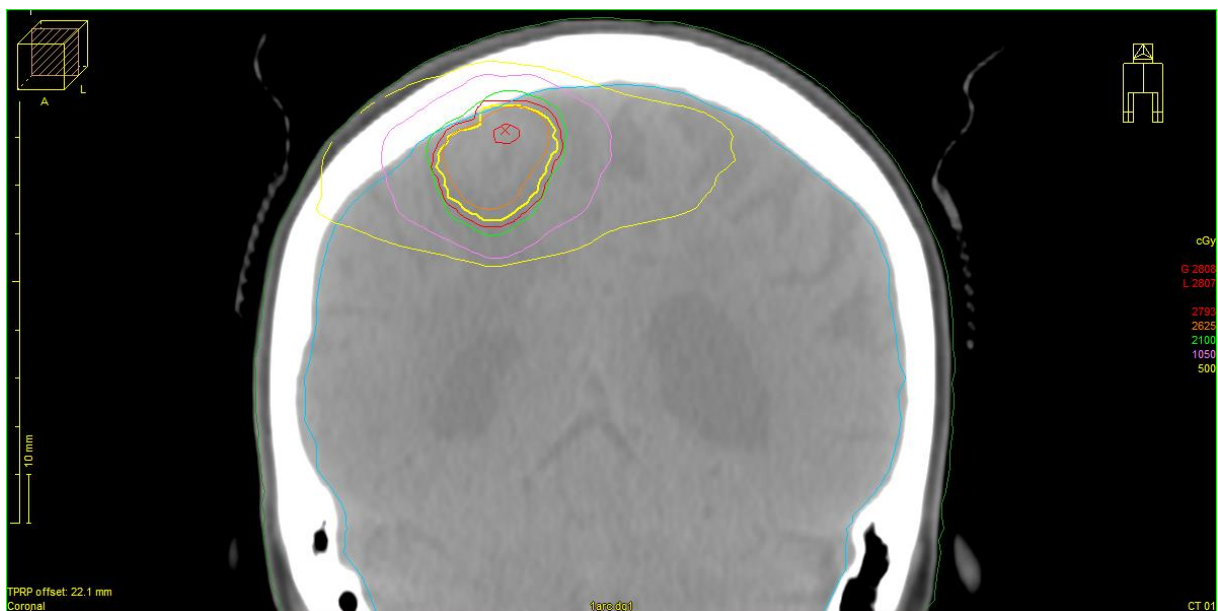
Tabel 1. Dosisparameters en kwaliteitsindices van de treatment planningen van patiënt 5 en de verschillen tussen de treatment planningen per dosisparameter en per kwaliteitsindex van patiënt 5.

Dosisparameter/ kwaliteitsindex	C	NC	NCI	Vershil NC – C	Vershil NC – NCI
$D_{Body,0,01cm^3}$ [cGy]	2792	2792	2796	0	-4
$V_{Body,21Gy}$ [cm ³]	10,98	10,47	10,43	-0,51	0,04
$V_{Body,10,5Gy}$ [cm ³]	37,74	30,00	30,04	-7,74	-0,04
$V_{Body,5Gy}$ [cm ³]	131,58	79,12	78,83	-52,46	0,29
$V_{Brein,10,5Gy}$ [cm ³]	25,02	18,91	18,62	-6,11	0,29
$V_{Brein,5Gy}$ [cm ³]	85,26	52,47	52,21	-32,52	0,53
$V_{GTV,21Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
$V_{PTV,21Gy}$ [%]	99,86	99,62	99,48	-0,24	0,14
$V_{PTV,18,9Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
CI_{21Gy}	1,29	1,24	1,23	-0,05	0,01
$GI_{10,5Gy}$	0,29	0,35	0,35	0,06	0,00

$Q1$ = eerste kwartiel; $Q3$ = derde kwartiel; C = coplanaire treatment planning; NC = non-coplanaire treatment planning; $D_{Body,0,01cm^3} = 0,01 \text{ cm}^3$ van de body dat de hoogste dosis ontvangt; $V_{x,yGy}$ = volume van structuur X dat Y Gy of meer ontvangt; CI = conformiteitsindex; GI = gradiëntindex.



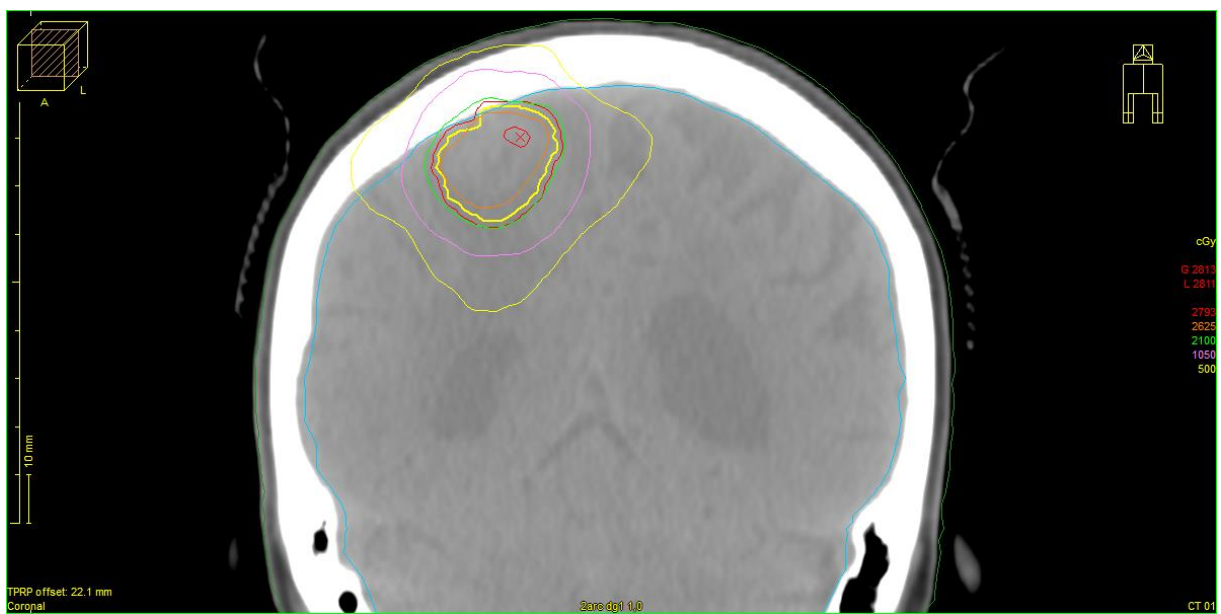
Figuur 1. Dosis-volumehistogram van de coplanaire treatment planning (C), de non-coplanaire treatment planning (NC) en de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift (NCI) van patiënt 5. GTV = gross tumor volume; PTV = planning target volume.



Figuur 2. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de coplanaire treatment planning van patiënt 5. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



Figuur 3. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning van patiënt 5. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



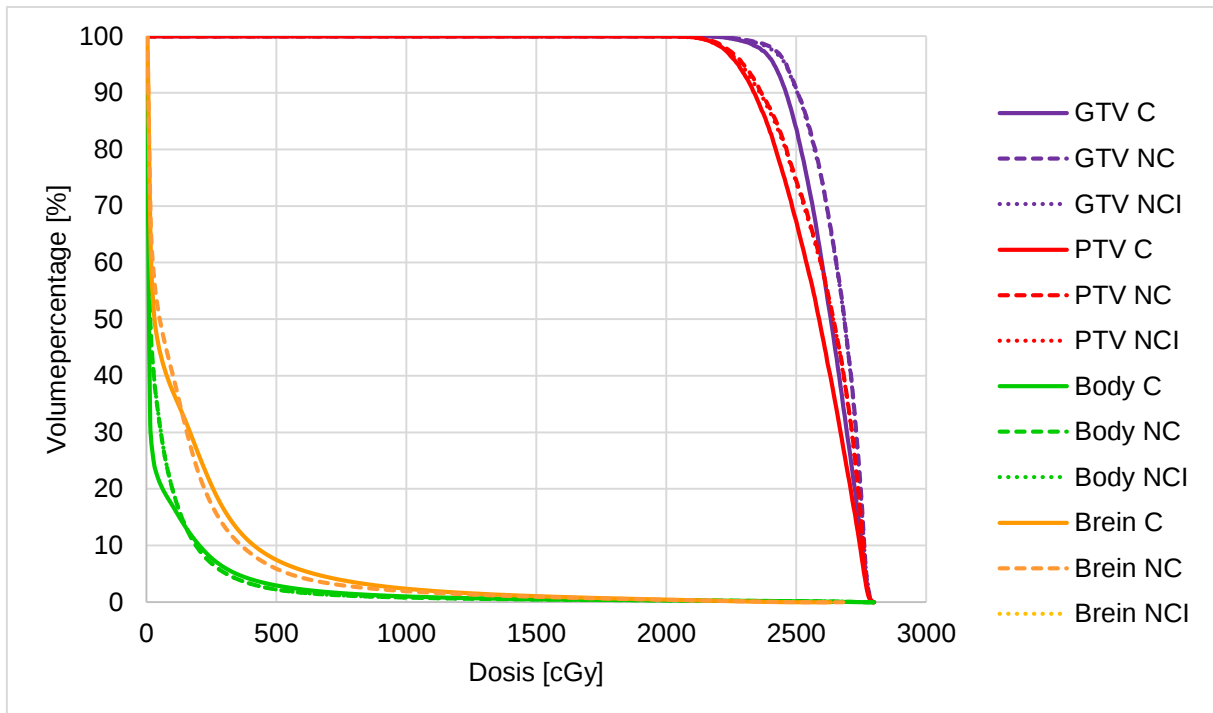
Figuur 4. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift van patiënt 5. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.

Bijlage 6

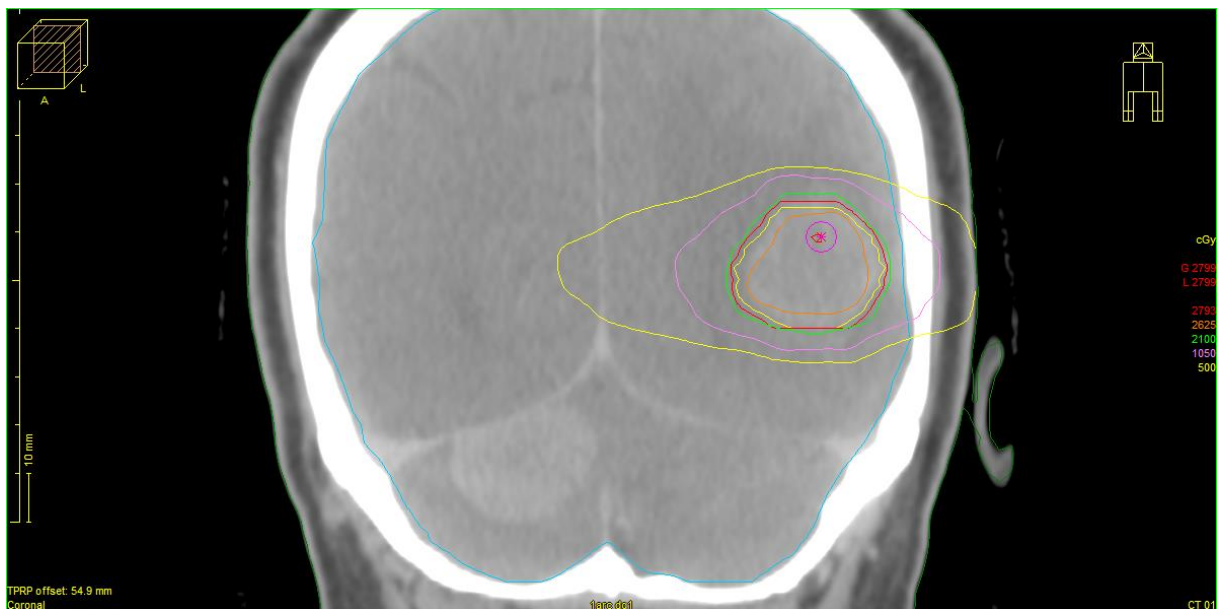
Tabel 1. Dosisparameters en kwaliteitsindices van de treatment planningen van patiënt 6 en de verschillen tussen de treatment planningen per dosisparameter en per kwaliteitsindex van patiënt 6.

Dosisparameter/ kwaliteitsindex	C	NC	NCI	Verschil NC – C	Verschil NC – NCI
$D_{Body,0,01cm^3}$ [cGy]	2784	2783	2785	-1	-2
$V_{Body,21Gy}$ [cm ³]	15,81	15,56	15,50	-0,25	0,06
$V_{Body,10,5Gy}$ [cm ³]	48,33	39,75	39,77	-8,58	-0,02
$V_{Body,5Gy}$ [cm ³]	150,69	114,35	114,17	-36,34	0,18
$V_{Brein,10,5Gy}$ [cm ³]	32,73	27,13	27,27	-5,60	-0,14
$V_{Brein,5Gy}$ [cm ³]	112,00	88,47	88,58	-23,53	-0,11
$V_{GTV,21Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
$V_{PTV,21Gy}$ [%]	99,83	99,84	99,90	0,01	-0,06
$V_{PTV,18,9Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
CI_{21Gy}	1,20	1,18	1,18	-0,02	0,00
$GI_{10,5Gy}$	0,39	0,39	0,39	0,00	0,00

Q1 = eerste kwartiel; Q3 = derde kwartiel; C = coplanaire treatment planning; NC = non-coplanaire treatment planning; $D_{Body,0,01cm^3} = 0,01 \text{ cm}^3$ van de body dat de hoogste dosis ontvangt; $V_{x,yGy}$ = volume van structuur X dat Y Gy of meer ontvangt; CI = conformiteitsindex; GI = gradiëntindex.



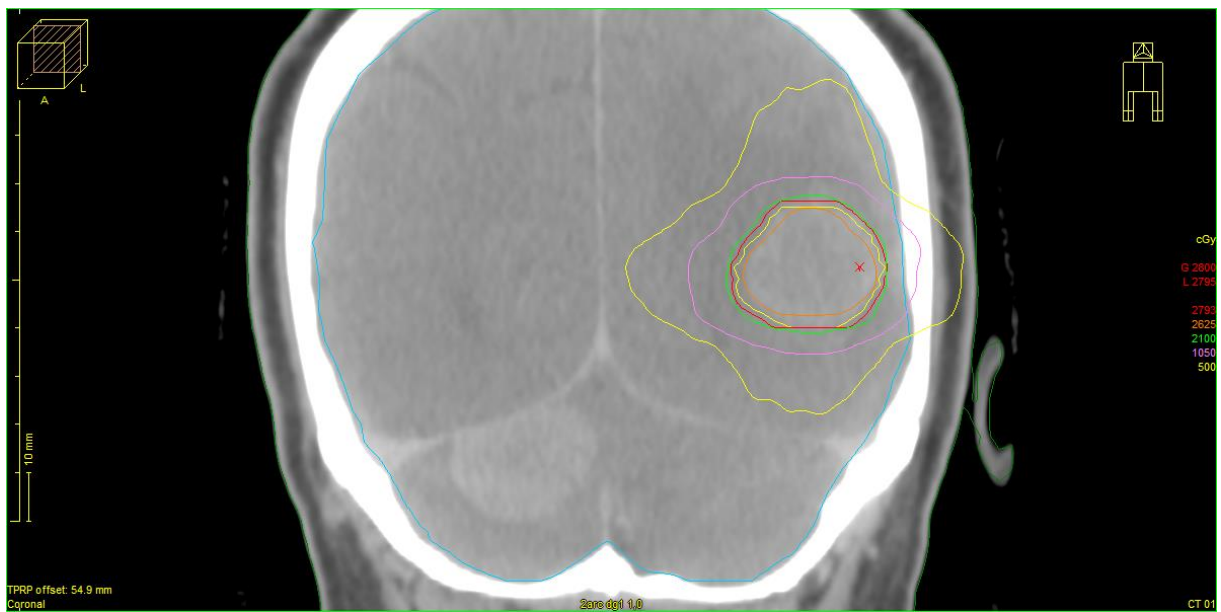
Figuur 1. Dosis-volumehistogram van de coplanaire treatment planning (C), de non-coplanaire treatment planning (NC) en de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift (NCI) van patiënt 6. GTV = gross tumor volume; PTV = planning target volume.



Figuur 2. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de coplanaire treatment planning van patiënt 6. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



Figuur 3. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning van patiënt 6. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



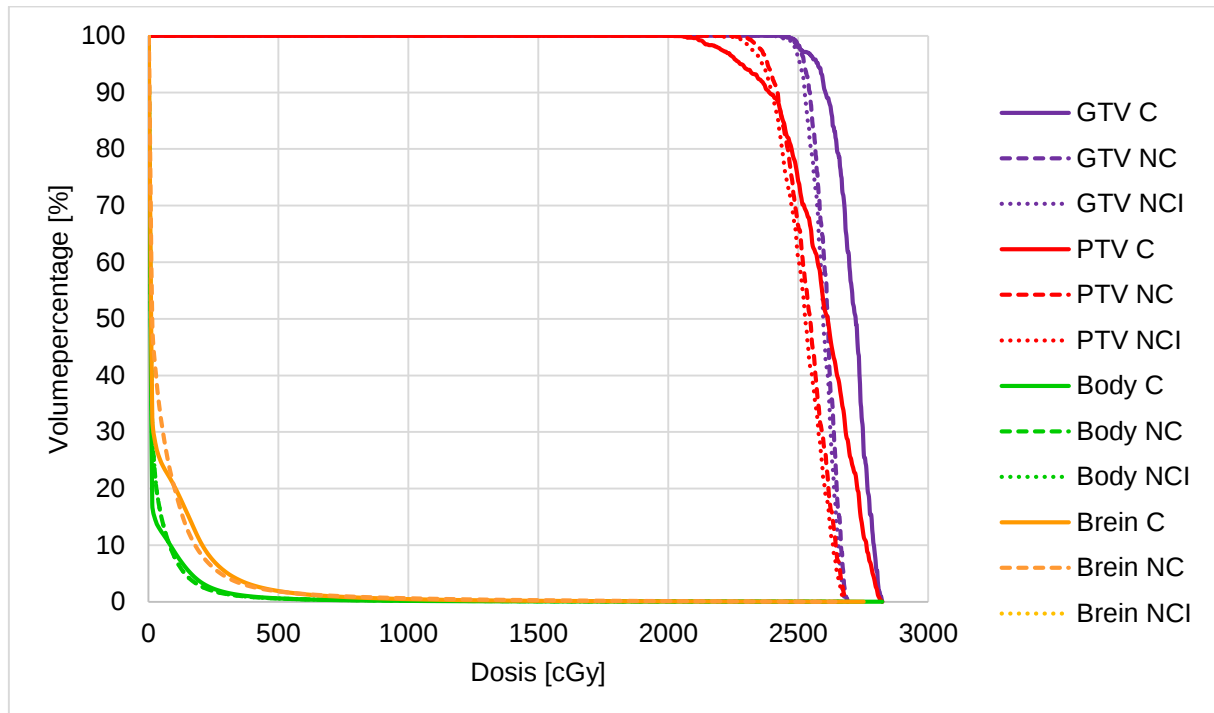
Figuur 4. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift van patiënt 6. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.

Bijlage 7

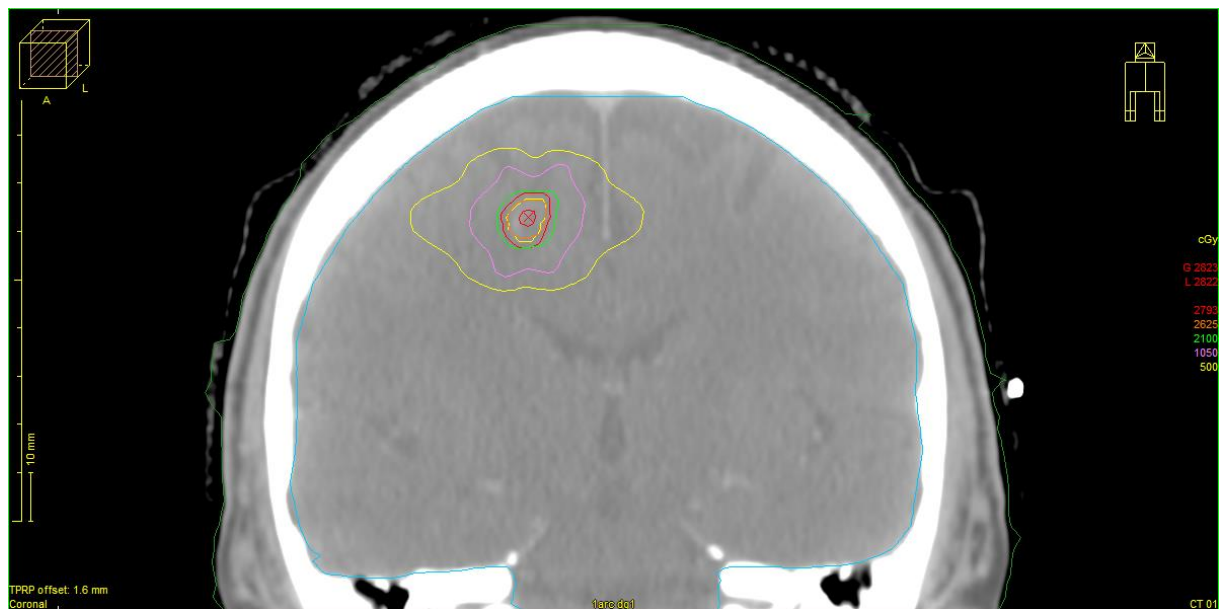
Tabel 1. Dosisparameters en kwaliteitsindices van de treatment planningen van patiënt 7 en de verschillen tussen de treatment planningen per dosisparameter en per kwaliteitsindex van patiënt 7.

Dosisparameter/ kwaliteitsindex	C	NC	NCI	Vershil NC – C	Vershil NC – NCI
$D_{Body,0,01cm^3}$ [cGy]	2793	2664	2656	-129	8
$V_{Body,21Gy}$ [cm ³]	1,09	1,50	1,47	0,41	0,03
$V_{Body,10,5Gy}$ [cm ³]	6,38	8,59	8,61	2,21	-0,02
$V_{Body,5Gy}$ [cm ³]	28,48	27,51	27,54	-0,97	-0,03
$V_{Brein,10,5Gy}$ [cm ³]	6,11	8,34	8,35	2,23	-0,01
$V_{Brein,5Gy}$ [cm ³]	28,23	27,25	27,26	-0,98	-0,01
$V_{GTV,21Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
$V_{PTV,21Gy}$ [%]	99,59	100,00	100,00	0,41	0,00
$V_{PTV,18,9Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
CI_{21Gy}	1,76	2,42	2,37	0,66	0,05
$GI_{10,5Gy}$	0,17	0,17	0,17	0,00	0,00

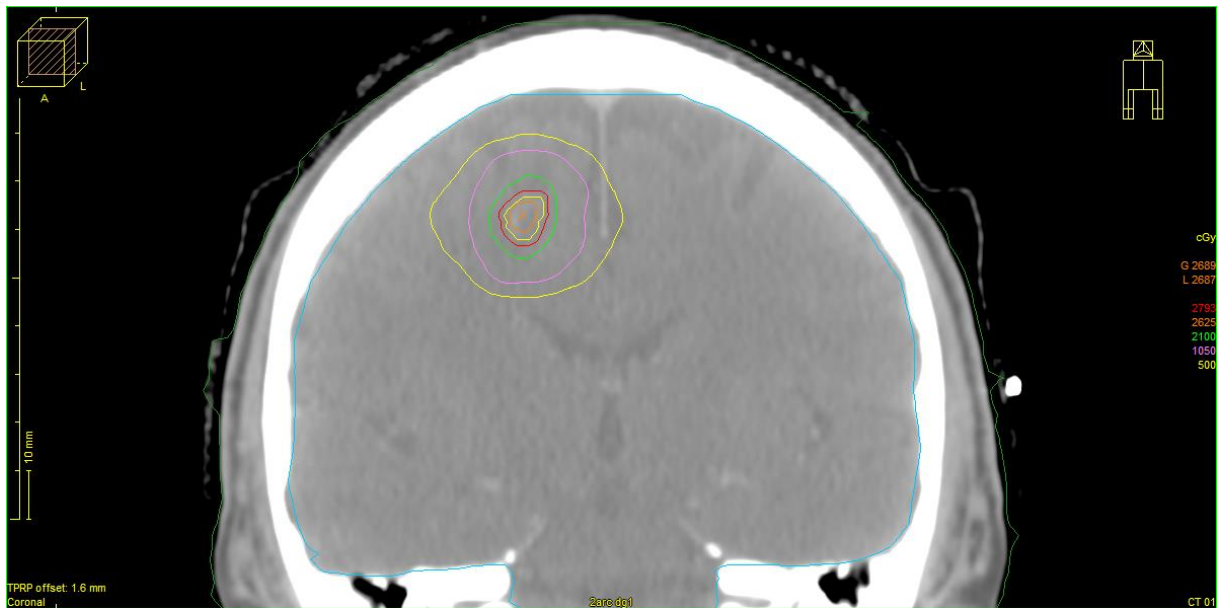
$Q1$ = eerste kwartiel; $Q3$ = derde kwartiel; C = coplanaire treatment planning; NC = non-coplanaire treatment planning; $D_{Body,0,01cm^3} = 0,01 \text{ cm}^3$ van de body dat de hoogste dosis ontvangt; $V_{x,yGy}$ = volume van structuur X dat Y Gy of meer ontvangt; CI = conformiteitsindex; GI = gradiëntindex.



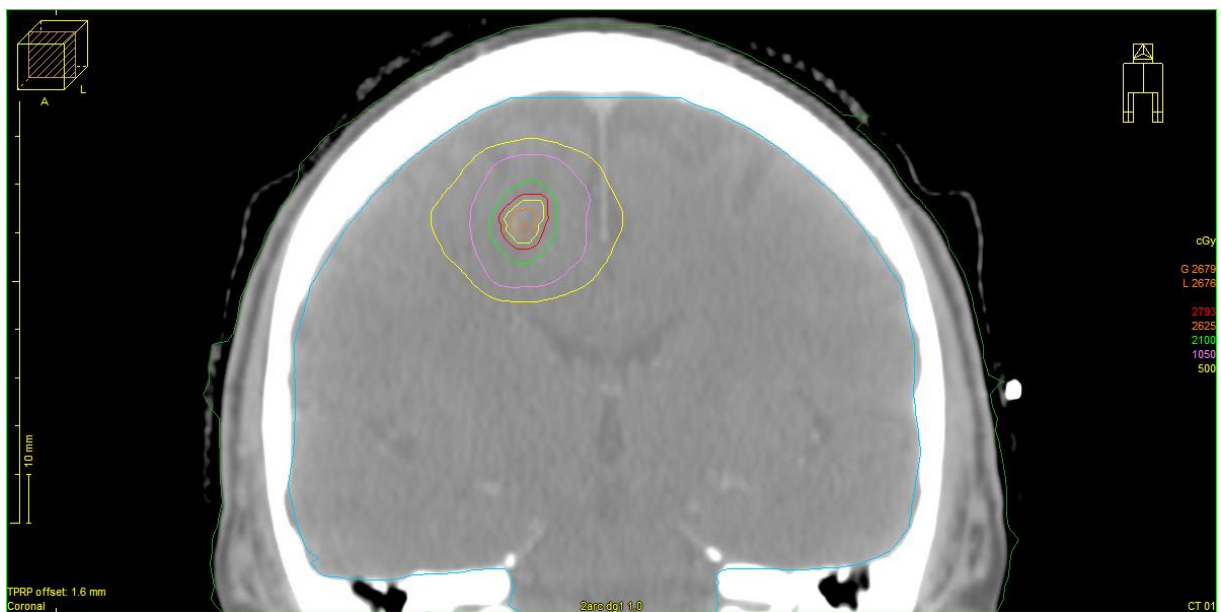
Figuur 1. Dosis-volumehistogram van de coplanaire treatment planning (C), de non-coplanaire treatment planning (NC) en de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift (NCI) van patiënt 7. GTV = gross tumor volume; PTV = planning target volume.



Figuur 2. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de coplanaire treatment planning van patiënt 7. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



Figuur 3. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning van patiënt 7. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



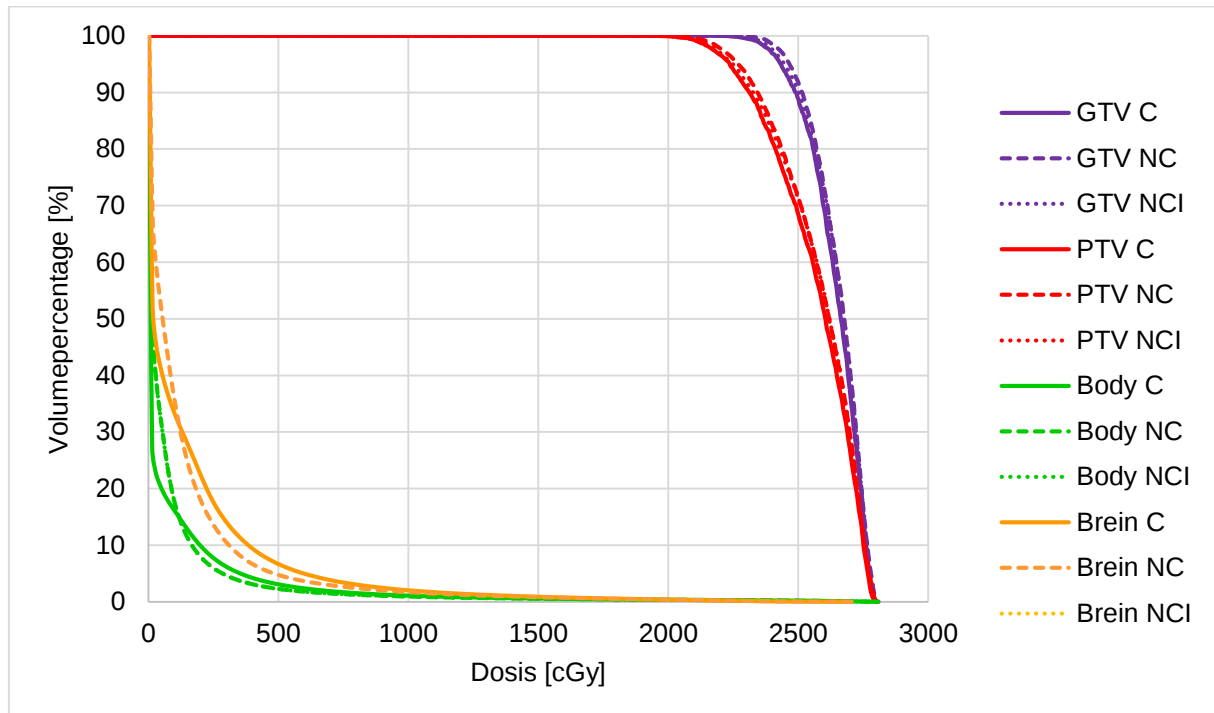
Figuur 4. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift van patiënt 7. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.

Bijlage 8

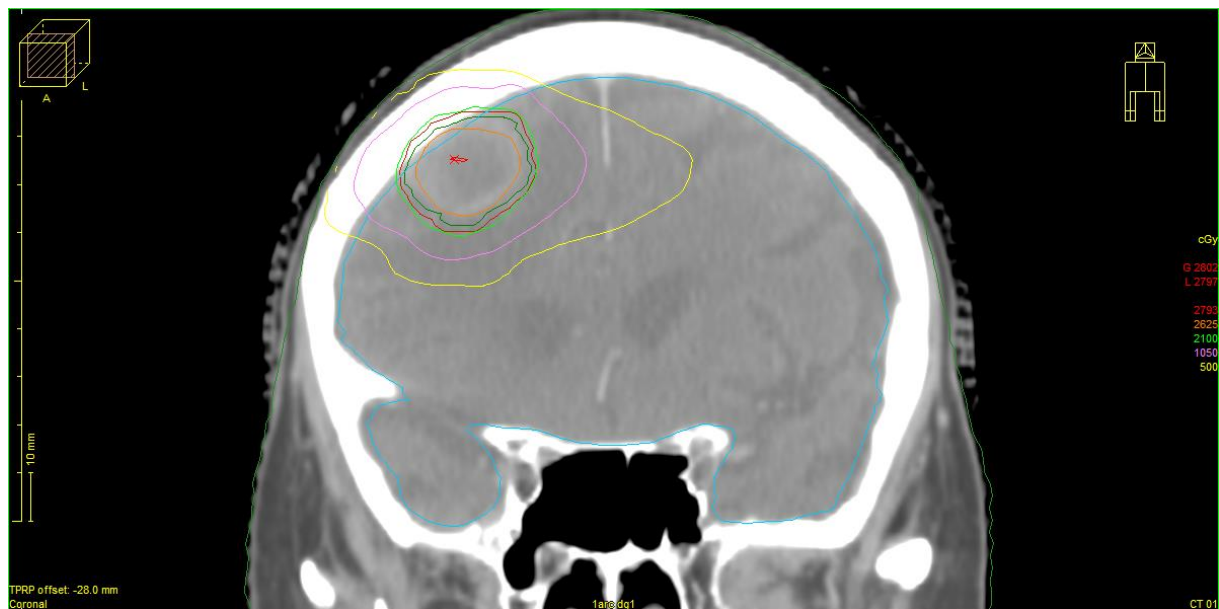
Tabel 1. Dosisparameters en kwaliteitsindices van de treatment planningen van patiënt 8 en de verschillen tussen de treatment planningen per dosisparameter en per kwaliteitsindex van patiënt 8.

Dosisparameter/ kwaliteitsindex	C	NC	NCI	Vershil NC – C	Vershil NC – NCI
$D_{Body,0,01cm^3}$ [cGy]	2787	2793	2793	6	0
$V_{Body,21Gy}$ [cm ³]	12,59	13,03	13,05	0,08	-0,02
$V_{Body,10,5Gy}$ [cm ³]	40,76	35,25	35,23	-5,51	0,02
$V_{Body,5Gy}$ [cm ³]	126,32	93,09	92,73	-33,23	0,36
$V_{Brein,10,5Gy}$ [cm ³]	23,34	19,85	19,66	-3,49	0,19
$V_{Brein,5Gy}$ [cm ³]	84,75	60,21	59,82	-24,54	0,39
$V_{GTV,21Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
$V_{PTV,21Gy}$ [%]	99,23	99,61	99,23	0,38	0,38
$V_{PTV,18,9Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
CI_{21Gy}	1,19	1,19	1,20	0,00	-0,01
$GI_{10,5Gy}$	0,32	0,37	0,37	0,05	0,00

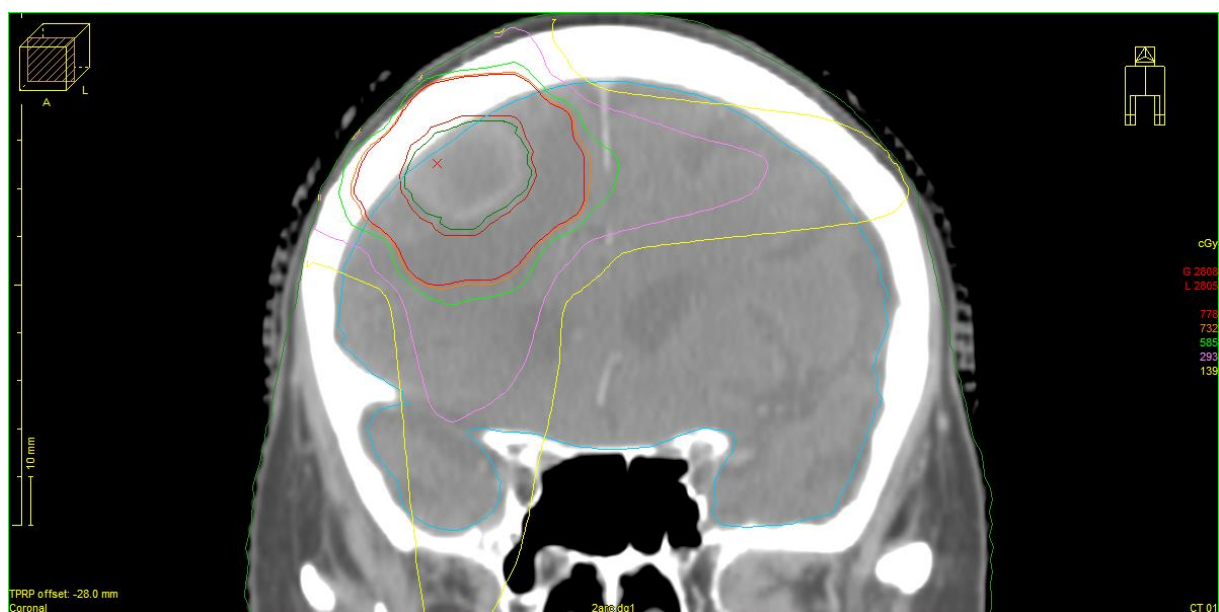
Q1 = eerste kwartiel; Q3 = derde kwartiel; C = coplanaire treatment planning; NC = non-coplanaire treatment planning; $D_{Body,0,01cm^3} = 0,01 \text{ cm}^3$ van de body dat de hoogste dosis ontvangt; $V_{x,yGy}$ = volume van structuur X dat Y Gy of meer ontvangt; CI = conformiteitsindex; GI = gradiëntindex.



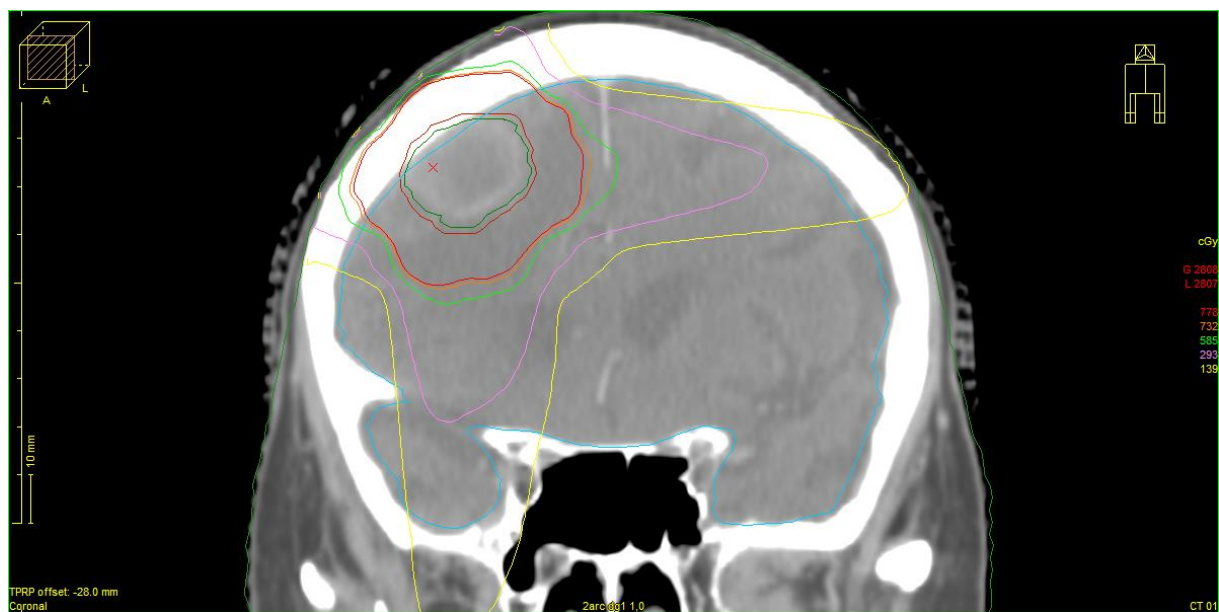
Figuur 1. Dosis-volumehistogram van de coplanaire treatment planning (C), de non-coplanaire treatment planning (NC) en de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift (NCI) van patiënt 8. GTV = gross tumor volume; PTV = planning target volume.



Figuur 2. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de coplanaire treatment planning van patiënt 8. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



Figuur 3. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning van patiënt 8. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



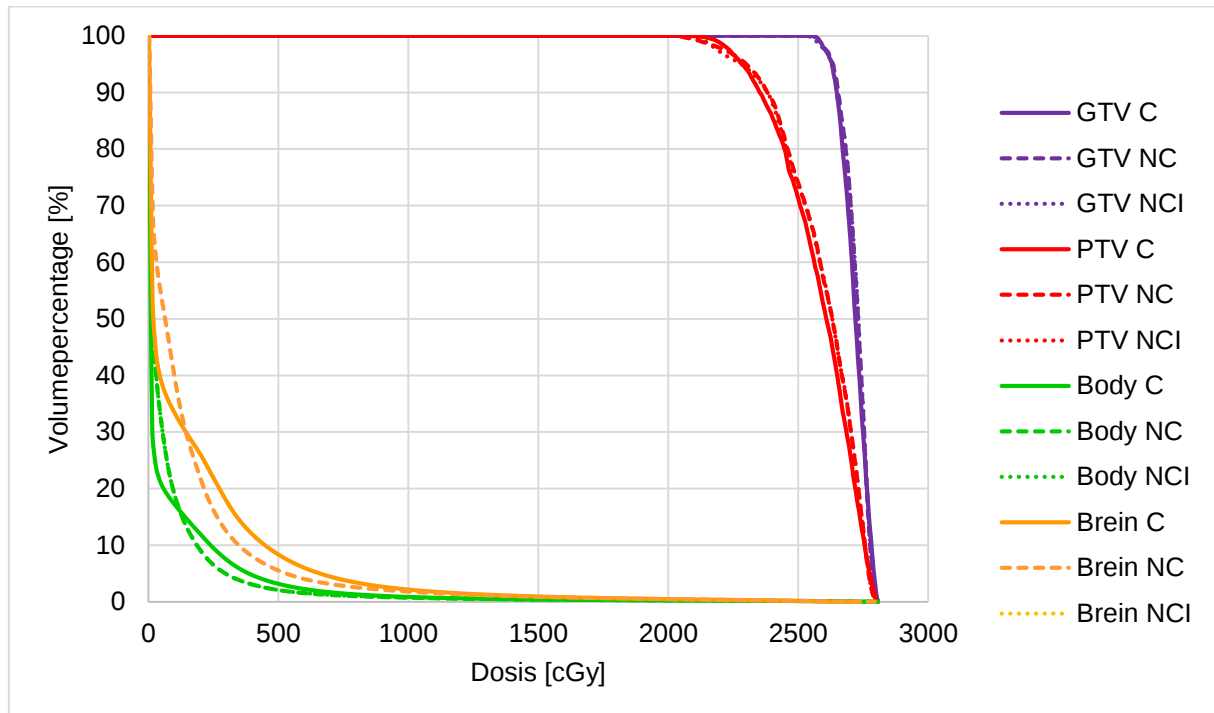
Figuur 4. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift van patiënt 8. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.

Bijlage 9

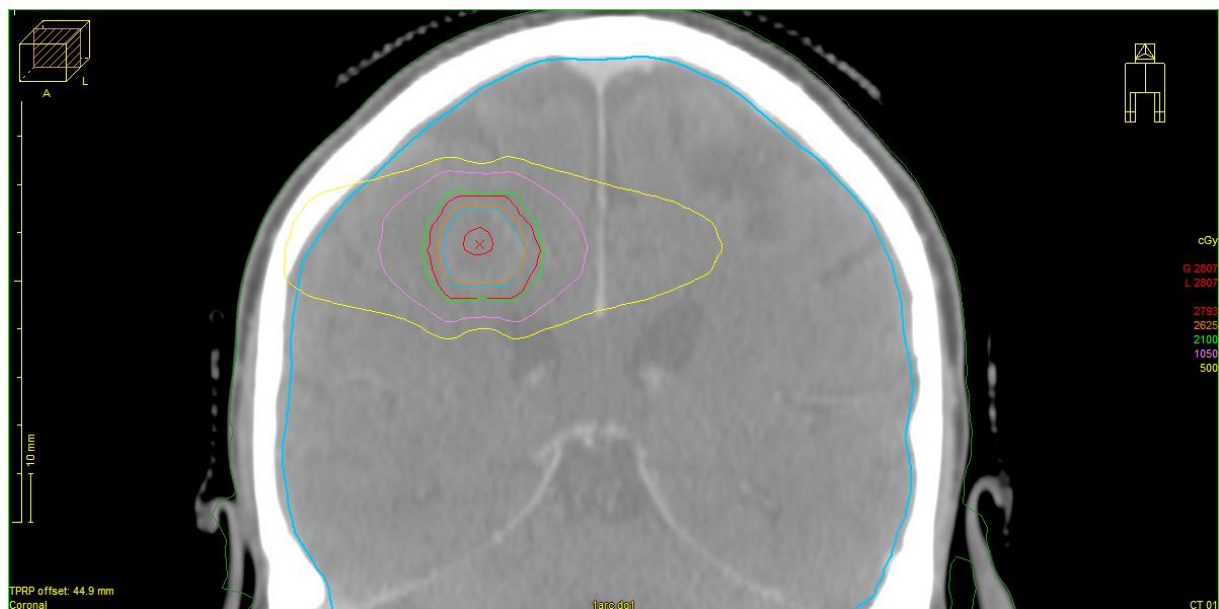
Tabel 1. Dosisparameters en kwaliteitsindices van de treatment planningen van patiënt 9 en de verschillen tussen de treatment planningen per dosisparameter en per kwaliteitsindex van patiënt 9.

Dosisparameter/ kwaliteitsindex	C	NC	NCI	Vershil NC – C	Vershil NC – NCI
$D_{Body,0,01cm^3}$ [cGy]	2792	2792	2793	0	-1
$V_{Body,21Gy}$ [cm ³]	9,07	9,19	9,25	0,12	-0,06
$V_{Body,10,5Gy}$ [cm ³]	32,53	28,13	28,15	-4,40	-0,02
$V_{Body,5Gy}$ [cm ³]	133,83	87,24	87,37	-46,59	-0,13
$V_{Brein,10,5Gy}$ [cm ³]	29,52	25,10	25,12	-4,42	-0,02
$V_{Brein,5Gy}$ [cm ³]	127,16	84,13	84,20	-43,03	-0,07
$V_{GTV,21Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
$V_{PTV,21Gy}$ [%]	99,92	99,30	99,63	-0,62	-0,33
$V_{PTV,18,9Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
CI_{21Gy}	1,23	1,25	1,26	0,02	-0,01
$GI_{10,5Gy}$	0,28	0,33	0,33	0,05	0,00

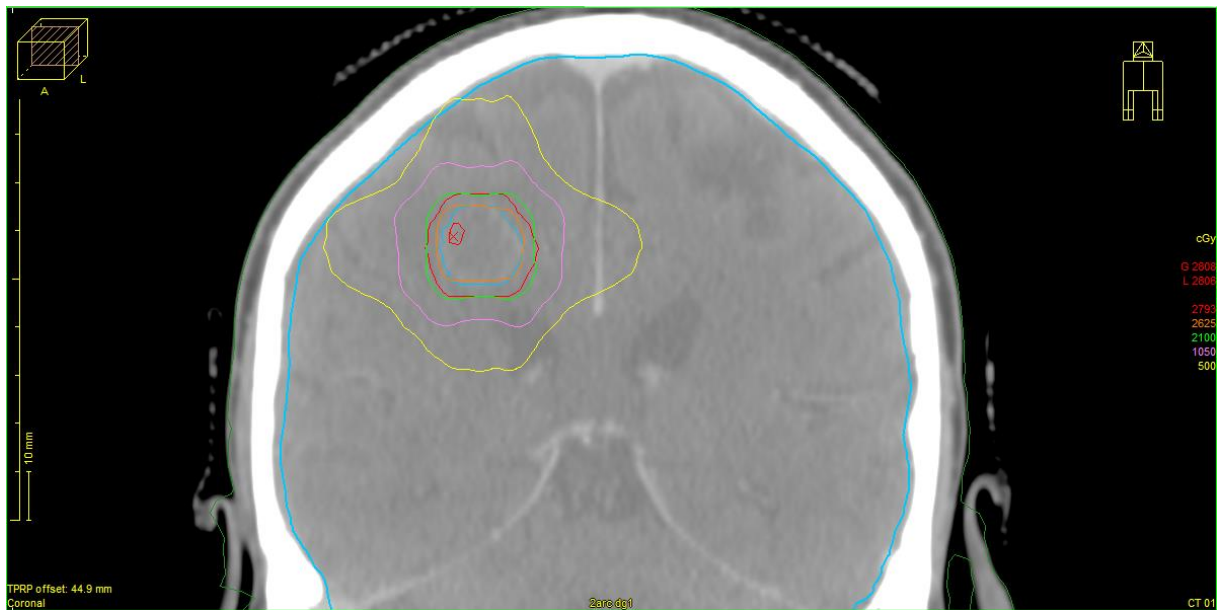
$Q1$ = eerste kwartiel; $Q3$ = derde kwartiel; C = coplanaire treatment planning; NC = non-coplanaire treatment planning; $D_{Body,0,01cm^3} = 0,01 \text{ cm}^3$ van de body dat de hoogste dosis ontvangt; $V_{x,yGy}$ = volume van structuur X dat Y Gy of meer ontvangt; CI = conformiteitsindex; GI = gradiëntindex.



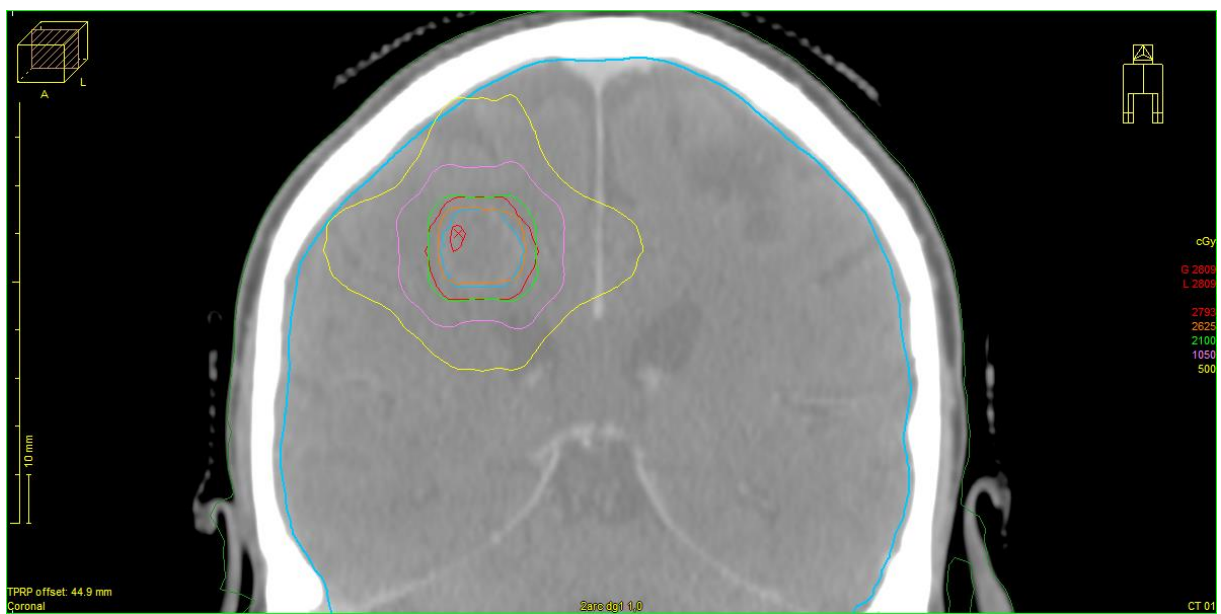
Figuur 1. Dosis-volumehistogram van de coplanaire treatment planning (C), de non-coplanaire treatment planning (NC) en de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift (NCI) van patiënt 9. GTV = gross tumor volume; PTV = planning target volume.



Figuur 2. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de coplanaire treatment planning van patiënt 9. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



Figuur 3. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning van patiënt 9. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



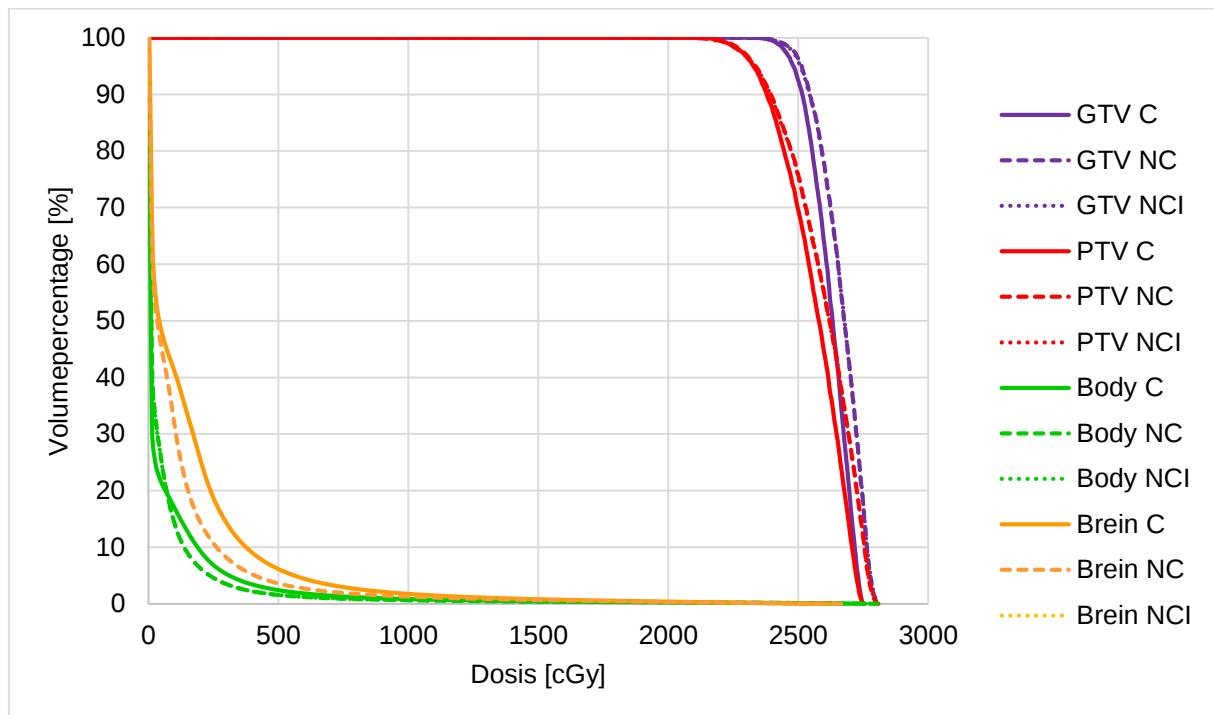
Figuur 4. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift van patiënt 9. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.

Bijlage 10

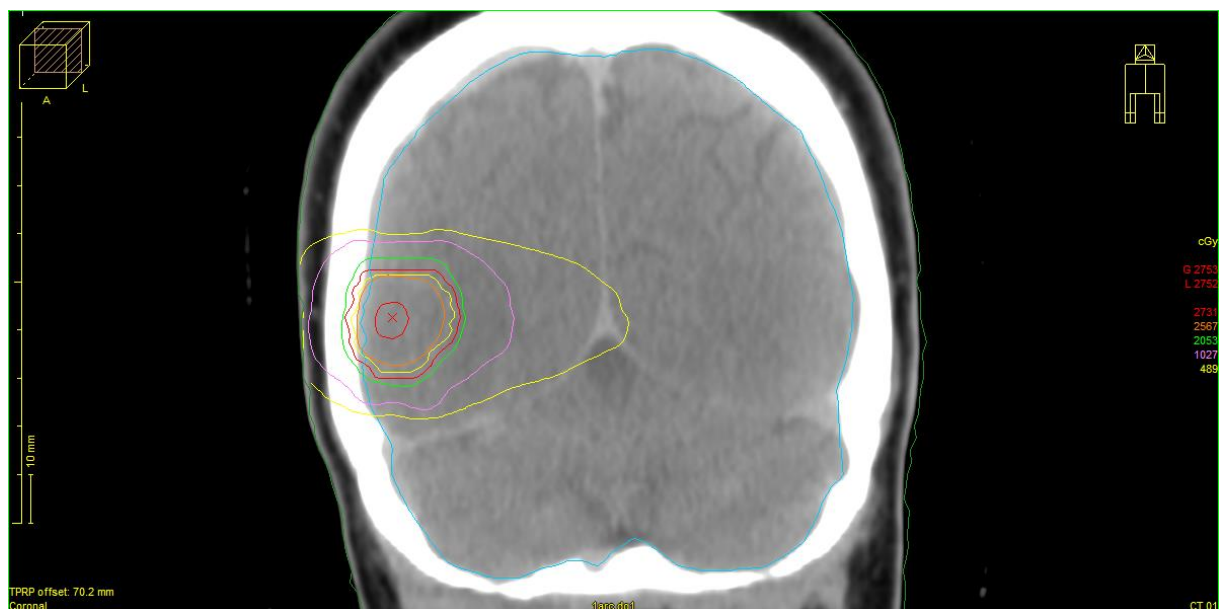
Tabel 1. Dosisparameters en kwaliteitsindices van de treatment planningen van patiënt 10 en de verschillen tussen de treatment planningen per dosisparameter en per kwaliteitsindex van patiënt 10.

Dosisparameter/ kwaliteitsindex	C	NC	NCI	Vershil NC – C	Vershil NC – NCI
$D_{Body,0,01cm^3}$ [cGy]	2738	2792	2793	54	-1
$V_{Body,21Gy}$ [cm ³]	8,88	8,48	8,47	-0,40	0,01
$V_{Body,10,5Gy}$ [cm ³]	30,01	22,85	22,82	-7,16	0,03
$V_{Body,5Gy}$ [cm ³]	94,63	60,88	61,05	-33,75	-0,17
$V_{Brein,10,5Gy}$ [cm ³]	18,02	13,33	13,25	-4,69	0,08
$V_{Brein,5Gy}$ [cm ³]	69,50	40,60	40,55	-28,90	0,05
$V_{GTV,21Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
$V_{PTV,21Gy}$ [%]	99,99	99,96	99,96	-0,03	0,00
$V_{PTV,18,9Gy}$ [%]	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
CI_{21Gy}	1,38	1,31	1,31	-0,07	0,00
$GI_{10,5Gy}$	0,30	0,37	0,37	0,07	0,00

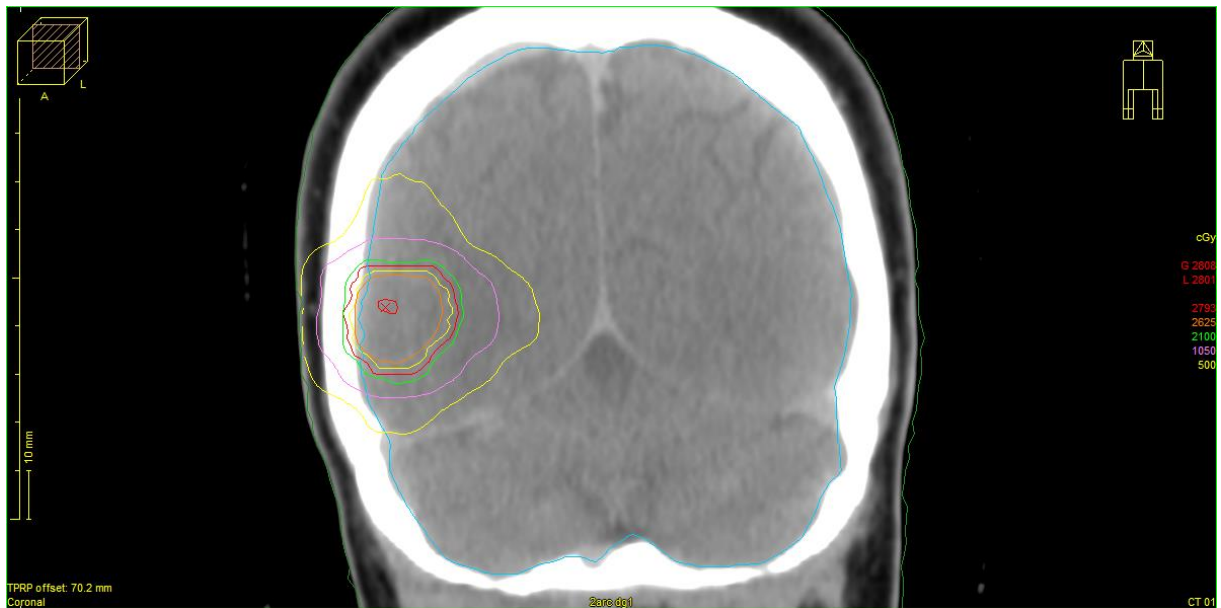
$Q1$ = eerste kwartiel; $Q3$ = derde kwartiel; C = coplanaire treatment planning; NC = non-coplanaire treatment planning; $D_{Body,0,01cm^3} = 0,01 \text{ cm}^3$ van de body dat de hoogste dosis ontvangt; $V_{x,yGy}$ = volume van structuur X dat Y Gy of meer ontvangt; CI = conformiteitsindex; GI = gradiëntindex.



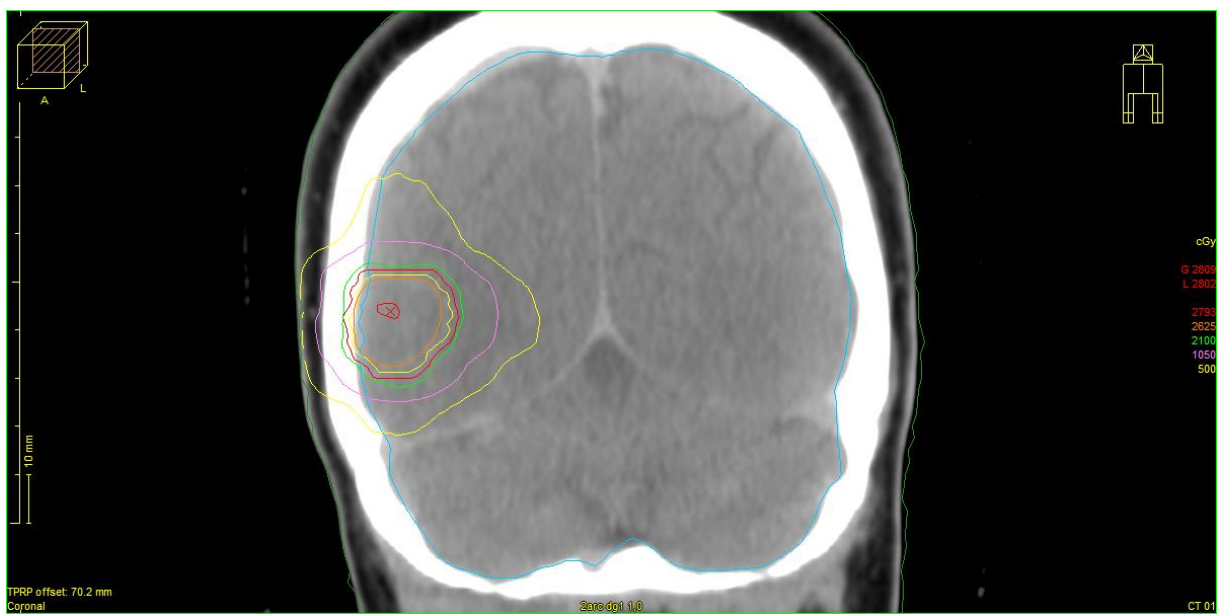
Figuur 1. Dosis-volumehistogram van de coplanaire treatment planning (C), de non-coplanaire treatment planning (NC) en de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift (NCI) van patiënt 10. GTV = gross tumor volume; PTV = planning target volume.



Figuur 2. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de coplanaire treatment planning van patiënt 10. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



Figuur 3. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning van patiënt 10. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.



Figuur 4. Coronale doorsnede ter hoogte van het isocentrum van de non-coplanaire treatment planning met 1 mm isoc shift van patiënt 10. Weergegeven zijn de absolute isodosen in cGy.