

Fontys Paramedische Hogeschool, Eindhoven

Opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Focal therapy bij patiënten met een prostaatcarcinoom

Loes Spee

Studentnummer: 2161244

Afstudeerbegeleider: Maggie Klessens

Mei 2014

Voorwoord

Dit onderzoeksverslag is geschreven in het kader van de afstudeerfase van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) aan de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven. Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van de afdeling radiotherapie van Instituut Verbeeten te Tilburg.

In dit onderzoek is High Dose Rate (HDR) brachytherapie vergeleken met Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) bij patiënten met een prostaatcarcinoom. Hierbij is onderzocht welke bestralingstechniek de beste coverage (dekking) geeft van het Planning Target Volume (PTV) en de laagste dosis geeft in de Organs At Risk (OAR's), bij een variatie in het prostaatvolume en een variatie in de locatie van de focal boost. Dit onderzoek is uitgevoerd door middel van een retrospectieve, kwantitatieve planningsstudie.

Ondanks de omstandigheden en af en toe een tegenslag binnen het afstudeertraject, verliep het onderzoek in een stijgende lijn. Het is een leerzaam half jaar geweest en ik ben zeer tevreden met het onderzoek dat ik heb afgeleverd. Hopelijk draagt dit onderzoek bij aan de ontwikkelingen rondom de behandeling van patiënten met een prostaatcarcinoom binnen Instituut Verbeeten.

Gedurende dit afstudeerproject hebben verschillende mensen mij begeleid en geholpen met het uitvoeren van dit onderzoek. Graag wil ik hen bedanken voor hun bijdrage aan dit afstudeeronderzoek.

- dr. ir. J. Venselaar, klinisch fysicus
- dr. S. Franken, radiotherapeut-oncoloog
- dr. ir. L. van Zijp, projectmedewerker afdeling klinische fysica
- Dhr. C. Jansen, MBB'er, specialist brachytherapie
- Mevr. H. van Herwijnen, MBB'er, specialist treatment planning
- Mevr. F. Neeskens, MBB'er, specialist treatment planning
- Mevr. W. Smits, MBB'er, praktijkbegeleider
- Mevr. L. van den Heuvel, MBB'er, praktijkbegeleider

Tot slot wil ik Maggie Klessens, docente radiotherapie aan de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven, bedanken voor de begeleiding tijdens dit afstudeertraject.

Tilburg, mei 2014

Loes Spee

Samenvatting

Doel

Welke behandelingsmethode de voorkeur heeft bij focal therapy van patiënten met een prostaatcarcinoom is moeilijk vast te stellen. Er zijn diverse bestralingstechnieken mogelijk. Enerzijds is er de High Dose Rate (HDR) monotherapie met een geïntegreerde focal boost en anderzijds de Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) met een geïntegreerde focal boost. Binnen deze studie is onderzocht welke bestralingstechniek het beste resultaat geeft bij een variatie in het prostaatvolume en een variatie in de locatie van de focal boost, in termen van coverage (dekking) van het Planning Target Volume (PTV) en dosis in de Organs At Risk (OAR's) (urethra, rectum en blaas) bij patiënten met een prostaatcarcinoom.

Methode

Dit onderzoek betrof een retrospectieve, kwantitatieve planningsstudie. In dit onderzoek zijn twee patiënten met een prostaatcarcinoom geselecteerd waarvan één patiënt met een prostaatvolume kleiner of gelijk aan 50 cc en één patiënt met een prostaatvolume groter dan 50 cc. Hierbij zijn de twee bestralingstechnieken, HDR monotherapie (15 gray (Gy)) met een geïntegreerde focal boost (21 Gy) en IMRT (77 Gy) in combinatie met een geïntegreerde focal boost (90 Gy), met elkaar vergeleken. Bij de twee patiënten zijn bij ieder zes individueel geoptimaliseerde planningen gegenereerd, waarbij de focal boost locatie is gevarieerd. Om de twee bestralingstechnieken te vergelijken zijn de fysieke dosisverdelingen van de OAR's omgerekend naar een equivalente dosis in fracties van 2 Gy (EQD₂). Aan de hand van onder andere deze dosisverdelingen zijn verschillende dosis- en volumeparameters geëvalueerd.

Resultaten

Bij IMRT was, bij beide prostaatvolumes en alle Gross Tumor Volume (GTV) locaties, de $V_{95\%}$ van het PTV hoger in vergelijking met HDR brachytherapie. Voor beide prostaatvolumes waren de D_{2cc} , $V_{30-GyEQD2}$, $V_{50-GyEQD2}$ en $V_{70-GyEQD2}$ van het rectum en de blaas lager bij HDR brachytherapie dan bij IMRT, net als de $D_{0.1cc}$ van de blaas. De verschillen in resultaten tussen de GTV locaties waren gering.

Conclusie

Naar aanleiding van het onderzoek kan worden geconcludeerd dat het gebruik van IMRT voor het bestralen van de prostaat met een geïntegreerde focal boost resulteerde in een betere coverage van het PTV, terwijl de urethra, het rectum en de blaas beter zijn gespaard door gebruik te maken van HDR brachytherapie.

Summary

Purpose

It is difficult to determine which focal therapy treatment is preferred for patients with prostate cancer. Various irradiation techniques are possible, such as the High Dose Rate (HDR) monotherapy with an integrated focal boost or the Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) with an integrated focal boost. This study has investigated which one of these two irradiation techniques gives the best result with various prostate volumes and various locations of the focal boost, in terms of coverage of the Planning Target Volume (PTV) and dose in the Organs At Risk (OARs) (urethra, rectum and bladder) in patients with prostate cancer.

Method

This research was a retrospective, quantitative planning study. Two patients with prostate cancer have been selected, one with a prostate volume smaller than or equal to 50 cc and one with a prostate volume larger than 50 cc. The two irradiation techniques have been compared with each other; HDR monotherapy (15 gray (Gy)) with an integrated focal boost (21 Gy) and an IMRT planning (77 Gy) with an integrated focal boost (90 Gy). Six treatment plans have been generated for the two patients, wherein the focal boost location has been varied. To compare the two irradiation techniques, the physical dose distributions of the OARs have been converted to an equivalent dose in fractions of 2 Gy (EQD₂). Different dose and volume parameters have been evaluated using, among others, these dose distributions.

Results

The $V_{95\%}$ of the PTV was higher when IMRT was used, in both prostate volumes and all Gross Tumor Volume (GTV) locations, compared with HDR brachytherapy. For both prostate volumes, the D_{2cc} , $V_{30-GyEQD2}$, $V_{50-GyEQD2}$ and $V_{70-GyEQD2}$ of the rectum and the bladder were lower with HDR brachytherapy than with IMRT, just as the $D_{0.1cc}$ of the bladder. The differences in results between the GTV locations were small.

Conclusion

According to the research it can be concluded that the use of IMRT for irradiation of the prostate with an integrated focal boost resulted in a better coverage of the PTV, while the urethra, rectum and bladder were less affected when using HDR brachytherapy.

Inhoudsopgave

Inleiding	6
Methode	9
Participanten	9
Dataverzameling	9
Planningstechnieken	10
Dosimetrische vergelijking en planevaluatie	13
Data analyse	13
Ethische paragraaf	14
Resultaten	15
Discussie	21
Conclusie	24
Literatuurlijst	25
Bijlagen	28
Bijlage I Tumor-Nodus-Metastase classificatie	29
Bijlage II Locaties Gross Tumor Volumes	30
Bijlage III Structuren	31
Bijlage IV Resultaten inventarisatie bij vijf verschillende nationale en internationale instituten	33
Bijlage V Aantal naalden gebruikt bij High Dose Rate brachytherapie	34
Bijlage VI Planningscriteria High Dose Rate brachytherapie en Intensity Modulated Radiotherapy met bijbehorende resultaten, per Gross Tumor Volume en per patiënt .	35
Bijlage VII Coverage van het Gross Tumor Volume	37
Bijlage VIII Dosis Volume Histogrammen van het rectum en de blaas, per patiënt voor zowel High Dose Rate brachytherapie als Intensity Modulated Radiotherapy	38

Inleiding

Het prostaatcarcinoom is de meest voorkomende tumor bij mannen in Nederland met 11.500 nieuwe patiënten in 2011.¹ In hetzelfde jaar zijn 2.500 mannen overleden aan prostaatkanker.¹ De incidentie neemt sterk toe met de leeftijd.² Ruim 48% van de mannen is 70 jaar of ouder.¹ Prostaatkanker komt vooral voor bij oudere mannen, hoewel het steeds vaker op jongere leeftijd (vanaf ongeveer 40 tot 45 jaar) wordt vastgesteld.³ Dit kan verklaard worden door de mogelijkheid van vroege diagnostiek met behulp van de Prostaat Specifiek Antigeen (PSA)-bepaling.⁴

Doorgaans wordt de diagnose prostaatcarcinoom gesteld via een transrectale biopsie.⁴ Het primaire tumorstadium kan bepaald worden door middel van rectaal toucher en door transrectale echografie.⁴ Het prostaatcarcinoom wordt ingedeeld op basis van de Tumor-Nodus-Metastase (TNM)-classificatie, beschreven in bijlage I.² Aan de hand van onder andere de TNM-classificatie wordt de patiënt ingedeeld in een risicogroep. De risicogroepen worden gerangschikt in een laag, matig en hoog risico op terugkeer van de ziekte.⁵ Deze verdeling vindt plaats volgens het Amerikaanse National Comprehensive Cancer Network (NCCN).⁵

Een curatieve behandeling van een vroeg stadium van het prostaatcarcinoom (T1 en T2) kan bestaan uit chirurgie of radiotherapie.⁴ Bij de keuze tussen deze twee behandelingsmethoden speelt, behalve het tumorstadium en de algemene conditie van de patiënt, de persoonlijke voorkeur van zowel de arts als de patiënt een rol.⁴ Radiotherapie kan zowel uitwendig als inwendig gegeven worden.⁴ Een vorm van uitwendige radiotherapie is Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT). Hierbij wordt per bestralingsbundel gebruik gemaakt van een variërende intensiteit van de straling, waardoor de tumor optimaal wordt bestraald, maar het omliggende gezonde weefsel zo min mogelijk wordt belast.⁴ Inwendige radiotherapie wordt ook wel brachytherapie genoemd en wordt voornamelijk gebruikt bij de vroege stadia van het prostaatcarcinoom.^{4,6,7} Met behulp van brachytherapie is het mogelijk om een hoge dosis af te geven aan de prostaat, terwijl de omliggende gezonde organen eveneens beter gespaard worden.^{4,8}

Brachytherapie van de prostaat wordt meestal uitgevoerd met permanente zaadjes, geladen met het radionuclide jodium-125 (I-125).⁴ I-125 zendt bij radioactief verval fotonen uit die een lage energie hebben (ongeveer 30 keV). De totale dosis wordt met een laag en steeds afnemend dosistempo afgegeven op het doelgebied. Deze techniek wordt daarom ook wel Low Dose Rate (LDR) brachytherapie genoemd.

Momenteel wordt onderzoek gedaan naar een andere vorm van brachytherapie, namelijk High Dose Rate (HDR) brachytherapie.^{7,9-14} Bij HDR brachytherapie wordt gebruik gemaakt van standaard afterloaders waarin een hoogactieve bron, meestal iridium-192 (Ir-192), stapsgewijs door een katheter of naald kan worden gestuurd.¹⁵ Ir-192 zendt bij radioactief verval fotonen uit die een veel hogere energie hebben dan I-125, waardoor Ir-192 een hogere dosisafgifte heeft op grotere afstand van de

bron. Daarom zijn in vergelijking met LDR brachytherapie, bij HDR brachytherapie doorgaans minder naalden nodig. Bij deze techniek is sprake van een 'tijdelijk implantaat'.^{6,7} De bronnen worden namelijk verwijderd nadat de laatste fractie gegeven is.^{6,7}

Onderzoekers verspreid over de wereld hebben in de afgelopen jaren onderzoek gedaan naar het toepassen van HDR brachytherapie.^{10,11,13,15-21} Zo is er onderzoek gedaan naar een bestraling met alleen HDR brachytherapie, de zogeheten HDR monotherapie.¹⁵⁻²⁰ Verder is onderzoek gedaan naar HDR brachytherapie als boost op het gehele prostaatvolume in combinatie met uitwendige radiotherapie.^{10,11,13,16,21} Naast een boost op het gehele prostaatvolume kan ook een boost gegeven worden op alleen het actieve macroscopische tumorweefsel (Gross Tumor Volume (GTV)), ook wel focal boost, ofwel focal therapy genoemd. Er komt steeds meer klinisch bewijs dat HDR brachytherapie op bovenstaande manieren uitvoerbaar is.^{12,16} Zo heeft het gebruik van een hoge dosis per fractie een radiobiologisch voordeel voor tumoren met een lage alfa bèta ratio, zoals het prostaatcarcinoom.¹² Een lage alfa bèta ratio geeft aan dat het om weefsels met late stralingsreacties gaat, die zeer gevoelig zijn voor de hoge dosis per fractie.^{12,22} Focal therapy heeft in de afgelopen 5 jaar meer belangstelling gekregen²³, zowel in de vorm van HDR brachytherapie als in de vorm van uitwendige radiotherapie. Momenteel worden in een Nederlandse studie de effecten onderzocht van het geven van een focal boost op de prostaat met behulp van IMRT.²⁴

Op dit moment is het moeilijk om eenduidig vast te stellen welke behandelingsmethode de voorkeur heeft bij focal therapy van patiënten met een prostaatcarcinoom. Bij de keuze voor een bepaalde behandelingsmethode spelen afwegingen een rol die betrekking hebben op de coverage (dekking) van het Planning Target Volume (PTV) en de dosisafgifte in de Organs At Risk (OAR's). In geval van prostaatbestralingen worden de urethra, het rectum en de blaas als voornaamste OAR's beschouwd.^{11,15}

Of het prostaatvolume invloed heeft op de keuze voor een bepaalde behandeling is onduidelijk. In de literatuur wordt aangegeven dat bij patiënten met een prostaatvolume groter dan 50 cc, behandeld met HDR brachytherapie, geen sprake is van een stijging van de toxiciteit.¹¹ Er is echter weinig bekend over het behalen van de planningscriteria bij een prostaatvolume groter dan 50 cc. Daarnaast is nog onvoldoende onderzoek gedaan naar de invloed van de locatie van het focal boost gebied. Dit focal boost gebied kan op iedere locatie in de prostaat liggen. Deze variatie biedt de gelegenheid om de invloed van de locatie van het focal boost gebied op de dosimetrische parameters te bepalen. Dit zal mogelijk kunnen leiden tot een hogere of lagere belasting van de omliggende OAR's.

Binnen Instituut Verbeeten wordt bij patiënten met een vroeg stadium van het prostaatcarcinoom momenteel gebruik gemaakt van uitwendige radiotherapie en van LDR brachytherapie. HDR brachytherapie boost, HDR focal boost en HDR monotherapie worden nog niet toegepast bij patiënten met een prostaatcarcinoom. Veel patiënten met een prostaatcarcinoom worden binnen Instituut Verbeeten bestraald met behulp van IMRT. Dit gebeurt in 35 fracties verspreid over zeven weken tot

een dosis van 77 gray (Gy). De totale behandelingstijd kan sterk worden verminderd door HDR monotherapie toe te passen in plaats van uitwendige radiotherapie.²⁰ Door patiënten tweemaal per dag met een tijdsinterval van meer dan 6 uur te bestralen met HDR monotherapie, is de totale behandelingsduur relatief korter dan bij uitwendige radiotherapie.²⁰ Zeker als bij HDR monotherapie bijvoorbeeld een dosis van 48 Gy gegeven wordt in acht fracties, verdeeld over 5 dagen.²⁰

Gezien de beschikbaarheid van HDR brachytherapie binnen Instituut Verbeeten is een vergelijking van de HDR behandelingsmogelijkheid met de uitwendige mogelijkheden, zoals IMRT, van belang bij de toekomstige keuzevormen van behandeling bij patiënten met een prostaatcarcinoom. Door onderzoek te doen naar de behandeling met HDR brachytherapie en de behandeling met IMRT door middel van planningsstudies, kunnen de coverage van het PTV en de dosis in de OAR's in kaart worden gebracht.

Naar aanleiding van bovenstaande informatie is de volgende onderzoeksvraag opgesteld:

"Welke bestralingstechniek, HDR monotherapie met een geïntegreerde focal boost of IMRT met een geïntegreerde focal boost, geeft het beste resultaat bij een variatie in het prostaatvolume en een variatie in de locatie van de focal boost, in termen van coverage van het PTV en dosis in de OAR's (urethra, rectum en blaas) bij patiënten met een prostaatcarcinoom?"

Methode

Dit onderzoek betrof een retrospectieve, kwantitatieve planningsstudie.

Participanten

De planningsstudie is uitgevoerd op basis van gegevens van patiënten met een prostaatcarcinoom. In deze planningsstudie zijn twee patiënten met een prostaatcarcinoom geselecteerd, waarvan één patiënt met een prostaatvolume kleiner of gelijk aan 50 cc (patiënt 1) en één patiënt met een prostaatvolume groter dan 50 cc (patiënt 2). Deze patiënten zijn geselecteerd uit een lijst patiënten die in het verleden (tussen mei 2013 en september 2013) binnen Instituut Verbeeten zijn bestraald door middel van IMRT. De twee patiënten zijn gediagnosticeerd met een prostaatcarcinoom stadium T1 tot en met T3a.²⁴ Binnen deze stadia is geen sprake van tumorinvasie in één of beide vesiculae seminales (zaadblaasjes). De vesiculae seminales zijn bij HDR brachytherapie namelijk niet in de planning opgenomen. Beide patiënten hadden geen andere tumoren buiten het bekende prostaatcarcinoom, waardoor de behandeling van het prostaatcarcinoom niet is beïnvloed door een eerdere behandeling van een andere tumor. Daarnaast heeft bij beide patiënten drie maanden voor de bestraling geen Transurethrale Resectie van de prostaat (TURP) plaatsgevonden.²⁴ Een recente TURP voor de bestraling wordt geassocieerd met meer late urogenitale toxiciteit.²⁴ De toegenomen late toxiciteit is gerelateerd aan de relatieve devascularisatie van de urethra na de TURP.²⁴

Dataverzameling

Van de twee voor dit onderzoek geselecteerde patiënten waren Computed Tomography (CT) datasets beschikbaar. De CT-scans zijn vervaardigd op een General Electric (GE) Healthcare Optima 580 16-slice CT-scanner. De CT-scans zijn in dit onderzoek gebruikt voor het maken van de planningen en het intekenen van de structuren. Om de vergelijking op een correcte manier te laten plaatsvinden was het nodig zorgvuldig overeenkomstige doelvolumina te definiëren. De structuren die op de CT beelden zijn ingetekend zijn de blaas, het rectum en de urethra. Daarnaast zijn drie virtuele focal boost gebieden (GTV's) ingetekend op de locaties: links lateraal (GTV1), rechts lateraal dorsaal (in de apex) (GTV2) en rechts lateraal ventraal (GTV3). De locaties van de GTV's zijn weergegeven in bijlage II. Deze GTV's zijn ingetekend om de invloed van de locatie van het focal boost gebied te kunnen onderzoeken. De ingetekende GTV's zijn goedgekeurd door de radiotherapeut-oncoloog. Voor de intekening van het Clinical Target Volume (CTV) is, naast de CT datasets, gebruik gemaakt van de Magnetic Resonance Imaging (MRI) datasets, omdat de structuren op de MRI-beelden duidelijker zijn weergegeven. De MRI-scans zijn vervaardigd op een 3 Tesla Siemens Achieva MRI-scanner. Deze MRI-beelden zijn gefuseerd met de CT-beelden op basis van de goudmarkers die aanwezig zijn in de prostaat. Op deze gefuseerde beelden is het CTV ingetekend. Voor het maken van de IMRT planningen zijn extra structuren aangemaakt, genaamd: PTV, Extended Boost Volume (EBV), PTV-EBV en PTV boost. Deze structuren zijn ingetekend en aangemaakt met behulp van de module

“Contouring” van het Eclipse planningssysteem (Versie 10.0; Varian Medical Systems, Palo Alto, Californië, Verenigde Staten). In bijlage III zijn bovenstaande structuren verder toegelicht.

Planningstechnieken

In dit onderzoek zijn twee bestralingstechnieken met elkaar vergeleken. Enerzijds HDR brachytherapie, die bestond uit HDR monotherapie in combinatie met een geïntegreerde focal boost en anderzijds IMRT in combinatie met een geïntegreerde focal boost. Bij de twee patiënten zijn bij ieder zes individueel geoptimaliseerde planningen gegenereerd, waarbij de focal boost locatie is gevarieerd.

Binnen Instituut Verbeeten wordt HDR brachytherapie nog niet toegepast voor de behandeling van patiënten met een prostaatacarcinoom. Het dosisvoorschrift, de fractionering en de dosiscriteria voor HDR monotherapie met een geïntegreerde focal boost waren daardoor nog niet bekend. Aan de hand van een inventarisatie bij 12 verschillende nationale en internationale instituten die routinematig gebruik maken van HDR brachytherapie en de literatuur zijn het dosisvoorschrift, de fractionering en de dosiscriteria bepaald.^{9,11,12,24,25} In bijlage IV zijn de resultaten van deze inventarisatie weergegeven. Door middel van de inventarisatie is een dosisvoorschrift opgesteld voor HDR brachytherapie van 19 Gy op de gehele prostaat en 21 Gy op het GTV. Tijdens het onderzoek is gebleken dat het met dit dosisvoorschrift niet haalbaar was om tegelijkertijd een homogene coverage van het GTV en het PTV te behalen. Aan de hand van de mening van experts en een recente studie van Dankulchai et al.²⁶ is bepaald om een dosisvoorschrift te gebruiken van 15 Gy op de gehele prostaat en 21 Gy op het GTV, gegeven in één fractie.

Bij HDR brachytherapie is gebruik gemaakt van een Ir-192 afterloading techniek. De planningen met betrekking tot HDR brachytherapie zijn gecreëerd met behulp van het Oncentra Brachy planningssysteem (Versie 4.0; Nucletron, Veenendaal, Nederland). Bij de HDR brachytherapie planningen is gepland op het CTV, dat bij HDR brachytherapie gelijk was aan het PTV. Er is geen marge gebruikt van het CTV naar het PTV en van het GTV naar het PTV boost, omdat de naalden in de prostaat zijn geplaatst en deze daardoor meebewegen met de orgaan- en patiëntbewegingen. De HDR brachytherapie planningen zijn virtueel uitgevoerd, hierbij heeft de onderzoeker de te gebruiken naalden handmatig in de imaging datasets geplaatst. In het GTV zijn extra naalden geplaatst om op deze manier een homogene coverage te verkrijgen. Alle naalden zijn transperineaal geplaatst en doorgeprikt tot aan de blaaswand, waardoor de blaaswand niet beschadigd werd.

De planningen zijn geoptimaliseerd aan de hand van het Inverse Planning Simulated Annealing (IPSA) dosis optimalisatie algoritme. IPSA is de enige Inverse Planning methode voor HDR brachytherapie binnen Instituut Verbeeten. Met behulp van IPSA was het makkelijker om de planningscriteria te monitoren dan wanneer er handmatig geoptimaliseerd werd. Wanneer handmatig werd geoptimaliseerd zouden de dwell tijden (dit is de tijd dat de bron op één positie blijft (= dwell

positie)) van naast elkaar gelegen dwell posities mogelijk te veel in tijd van elkaar afwijken, waardoor de planning al snel niet meer aan de criteria zou voldoen.

Tabel 1 Planningscriteria HDR brachytherapie

Doelvolumen	Criterium
PTV = CTV (15 Gy)	V100% ≥ 95%
PTV = CTV	D90% ≥ 100%
GTV (21 Gy)	V100% ≥ 95%
GTV	D90% ≥ 100%
Urethra	D10% < 22 Gy
Urethra	D30% < 20,8 Gy
Urethra	V150% = 0 cc
Rectum	V100% = 0 cc
Rectum	D2cc < 15 Gy
Blaas	D10% < 75%
Blaas	D2cc < 80%

HDR = High Dose Rate; PTV = Planning Target Volume; CTV = Clinical Target Volume; Gy = gray; V(x%) = het volume dat x% van de dosis ontvangt; D(x%) = de dosis dat x% van het volume ontvangt; GTV = Gross Tumor Volume; D(xcc) = de dosis dat xcc van het volume ontvangt.

De planningscriteria waaraan de HDR brachytherapie planningen dienden te voldoen zijn bepaald aan de hand van de inventarisatie en gebaseerd op de criteria van prof. P. Hoskin (Londen). Deze criteria zijn weergegeven in tabel 1. Door het ontbreken van planningscriteria van de blaas zijn aan de hand van literatuur de volgende criteria voor de blaas overgenomen: de dosis die 10% van het volume ontvangt ($D_{10\%}$) < 75% en de dosis die 2 cc van het volume ontvangt (D_{2cc}) < 80%.²⁷ De criteria die zijn opgenomen voor het GTV zijn gelijk gehouden aan de criteria voor het PTV. Echter is het volume dat 100% van de dosis ontvangt ($V_{100\%}$) van het PTV afgelezen bij 100% van 15 Gy en de $V_{100\%}$ van het GTV is afgelezen bij 100% van 21 Gy. Alle planningen zijn goedgekeurd door de radiotherapeut-oncoloog.

De IMRT planningen zijn gepland tot een geabsorbeerde dosis van 77 Gy op de gehele prostaat gegeven in 35 fracties, volgens het protocol van Instituut Verbeeten. Daarnaast heeft het PTV boost (GTV met een marge van 4 mm in alle richtingen) een geïntegreerde focal boost dosis van 90 Gy ontvangen. Aangezien binnen Instituut Verbeeten geen focal therapy wordt toegepast bij patiënten met een prostaatacarcinoom is de focal boost dosis voor IMRT bepaald aan de hand van het dosisvoorschrift voor HDR brachytherapie. De focal boost dosis van 21 Gy voor HDR brachytherapie is omgerekend naar een equivalente dosis in fracties van 2 Gy (EQD_2), door middel van onderstaande formule.²⁷ De EQD_2 voor HDR brachytherapie was 100,80 Gy. Een focal boost dosis van 90 Gy voor IMRT gaf een EQD_2 van 100,29 Gy, dat nagenoeg overeen kwam met de EQD_2 voor HDR brachytherapie, zichtbaar in tabel 2.

$$EQD_2 = D \cdot \left(\frac{\frac{\alpha}{\beta} + \frac{D}{n}}{\frac{\alpha}{\beta} + 2} \right)$$

Hierbij was D de totale fysieke dosis in Gy, α/β de alfa bèta ratio in Gy en n het aantal fracties. Voor de omrekening naar de EQD₂ is voor de prostaat een alfa bèta ratio van 3 Gy gebruikt. Deze alfa bèta ratio is gebaseerd op de studie van Wang et al.²⁸ Met deze alfa bèta ratio waren de EQD₂ voor HDR brachytherapie en IMRT vergelijkbaar. Voor het rectum, de urethra en de blaas is eveneens een alfa bèta ratio van 3 Gy gebruikt.^{18,29}

Tabel 2 Dosis in Gy_{EQD2} voor de verschillende planningstechnieken

Planningstechniek	Dosisvoorschrift	Dosis in Gy _{EQD2}
HDR brachytherapie	15 Gy (1 fractie)	54 Gy
HDR brachytherapie focal boost	21 Gy (1 fractie)	100,80 Gy
IMRT	77 Gy (35 fracties/5 per week)	80,08 Gy
IMRT focal boost	90 Gy (35 fracties/5 per week)	100,29 Gy

EQD₂ = equivalente dosis in fracties van 2 gray; Gy = gray; HDR = High Dose Rate; IMRT = Intensity Modulated Radiotherapy.

De planningen met betrekking tot IMRT zijn gecreëerd met behulp van de module "External Beam Planning" van het Eclipse planningssysteem. Bij de IMRT planningen is gepland op het PTV. Door de marge van 8 mm, van het CTV naar het PTV, was een overlap ontstaan tussen het PTV en het rectum en tussen het PTV en de blaas. Daarom zijn twee extra structuren aangemaakt, namelijk het EBV (PTV exclusief de overlap met het rectum en de overlap met de blaas) en het PTV-EBV. In bijlage III zijn deze structuren toegelicht. Op het EBV is een dosis gegeven van 77 Gy en op het PTV-EBV een dosis van 70 Gy. Op deze manier was het mogelijk om complicaties in het rectum te minimaliseren.³⁰

Tabel 3 Planningscriteria IMRT

Doelvolumen	Criterium
PTV (70 Gy)	V95% ≥ 99%
PTV (90 Gy)	V110% ≤ 1%
EBV (77 Gy)	V95% ≥ 99%
EBV (90 Gy)	V110% ≤ 1%
CTV (77 Gy)	V95% = 100%
CTV (90 Gy)	V110% ≤ 1%
GTV (90 Gy)	V95% ≥ 99%
GTV (90 Gy)	V110% ≤ 1%
Rectum	V60Gy < 50%
Rectum	V72Gy < 5%
Rectum	V77Gy < 1cc
Blaas	V65Gy < 50%
Blaas	V80Gy < 1cc

IMRT = Intensity Modulated Radiotherapy; PTV = Planning Target Volume; Gy = gray; V(x%) = het volume dat x% van de dosis ontvangt; EBV = Extended Boost Volume; CTV = Clinical Target Volume; GTV = Gross Tumor Volume; V(xGy) = het volume dat xGy ontvangt.

Aan de hand van een aantal planningscriteria zijn de planningen verder geoptimaliseerd. Deze zijn weergegeven in tabel 3. Hiervoor zijn de planningscriteria aangehouden welke binnen Instituut Verbeeten zijn opgenomen in het protocol voor IMRT van het prostaatcarcinoom. Het volume van het PTV dat 95% van de dosis ontvangt (V_{95%}) is afgelezen bij 95% van 70 Gy. Dit is gedaan omdat het PTV een overlap had met het rectum en een overlap had met de blaas waarop een dosis van 70 Gy gegeven is. Omdat een boost van 90 Gy gegeven is op het PTV boost dat binnen het PTV ligt, is het

volume van het PTV dat 110% van de dosis ontvangt ($V_{110\%}$) afgelezen bij 110% van 90 Gy. Ditzelfde is toegepast voor het EBV en CTV. Omdat in het protocol van Instituut Verbeeten geen extra criteria zijn opgenomen die betrekking hebben op de focal boost, zijn deze criteria aangevuld met criteria die zijn opgenomen in het artikel van Lips et al.²⁴ Het ging hierbij om de criteria: het volume dat 77 Gy ontvangt ($V_{77\text{Gy}}$) < 1cc van het rectum en het volume dat 80 Gy ontvangt ($V_{80\text{Gy}}$) < 1cc van de blaas. De criteria die zijn opgenomen voor het GTV zijn gelijk gehouden aan de criteria van het PTV en EBV. Alle plannings zijn beoordeeld door een ervaren planningslaborant.

Dosimetrische vergelijking en planevaluatie

Om de HDR brachytherapie plannings te vergelijken met de IMRT plannings was het belangrijk om de grootheden in vergelijkbare eenheden uit te drukken. Er diende rekening te worden gehouden met het radiobiologisch effect, omdat het dosis- en fractioneringschema van IMRT niet één op één te vergelijken was met het dosis- en fractioneringschema van HDR brachytherapie. De dosis per fractie door middel van HDR brachytherapie was namelijk hoger dan bij IMRT. Om de dosis in de OAR's voor de verschillende bestralingstechnieken te beoordelen en te vergelijken zijn de Dosis Volume Histogrammen (DVH's) omgerekend naar de EQD₂. De omrekening naar EQD₂ is uitgevoerd door middel van de eerder vernoemde formule. Echter heeft deze omrekening niet plaatsgevonden voor het PTV, omdat er bij IMRT een marge is gebruikt van het CTV naar het PTV, waardoor zich buiten het prostaatweefsel ook gezond weefsel in het PTV bevond. Hierdoor had het PTV geen alfa bèta ratio en was het omrekenen van de dosis in het PTV naar EQD₂ niet mogelijk.

De evaluatie van HDR brachytherapie en IMRT is gedaan aan de hand van onderstaande dosimetrische parameters. Voor het doelvolumen (PTV) zijn de $V_{95\%}$, de dosis die 98% van het volume ontvangt ($D_{98\%}$), en de hoogste dosis die 2% van het volume ontvangt ($D_{2\%}$) van de twee bestralingstechnieken vergeleken. Verder zijn de $V_{110\%}$ en de volumes die 120% en 150% van de voorgeschreven dosis ontvangen ($V_{120\%}$, $V_{150\%}$) geëvalueerd. Voor het rectum en de blaas is de hoogste dosis die 0,1 cc van het volume ontvangt ($D_{0,1\text{cc}}$) van de twee bestralingstechnieken vergeleken, evenals de $D_{2\text{cc}}$. Daarnaast zijn de volumes, gecoverd door de 30 Gy_{EQD2}, 50 Gy_{EQD2} en 70 Gy_{EQD2} ($V_{30\text{-GyEQD2}}$, $V_{50\text{-GyEQD2}}$ en $V_{70\text{-GyEQD2}}$), beoordeeld. Voor de urethra is de $D_{2\%}$ geëvalueerd.

Data analyse

De onafhankelijke variabelen waren de bestralingstechniek, het prostaatvolume en de locatie van het focal boost gebied. Er is onderzocht wat de invloed van deze variabelen was op de coverage van het PTV en de dosis in de OAR's (de afhankelijke variabelen). Vanwege de beperkte patiëntenpopulatie zijn deze resultaten aan de hand van beschrijvende statistiek geanalyseerd. De coverage van het PTV en de dosis in de OAR's zijn aan de hand van bovenstaande dosimetrische parameters weergegeven in een tabel. Aan de hand van deze tabellen zijn de plannings met elkaar vergeleken. Enkele trends

zijn zichtbaar gemaakt in lijngrafieken. De tabellen en grafieken zijn gemaakt in Excel (2007; Microsoft, Redmond, Verenigde Staten).

Ethische paragraaf

Bij dit niet-medisch wetenschappelijk (niet WMO-plichtig) onderzoek is gebruik gemaakt van een bestaande database. De patiënten zijn in het verleden binnen Instituut Verbeeten bestraald. Deze patiënten zijn niet aan handelingen onderworpen en er is geen bepaalde gedragswijze opgelegd voor dit onderzoek. Hierdoor was voor dit onderzoek geen toestemmingsverklaring nodig van de patiënten. De patiëntengegevens zijn te allen tijde vertrouwelijk behandeld en voor dit onderzoek geanonimiseerd. In het onderzoeksverslag zijn geen privacygevoelige gegevens terug te vinden. De onderzoeker heeft de geheimhoudingsplicht in acht genomen.

Resultaten

Voor deze planningsstudie zijn twee patiënten met een prostaatcarcinoom geselecteerd. Patiënt 1 had een prostaatcarcinoom stadium cT1NxMx en een prostaatvolume van 44 cc. Patiënt 2 had een prostaatcarcinoom stadium cT2aNxMx en een prostaatvolume van 76 cc. Tijdens het maken van de HDR brachytherapie planningen is, afhankelijk van de vorm van de prostaat, bepaald hoeveel naalden in de prostaat dienden te worden geplaatst om een homogene coverage te creëren. De mediaan van dit aantal naalden was 21,5 (18-25). Het exacte aantal naalden dat gebruikt is per patiënt en per GTV is weergegeven in bijlage V.

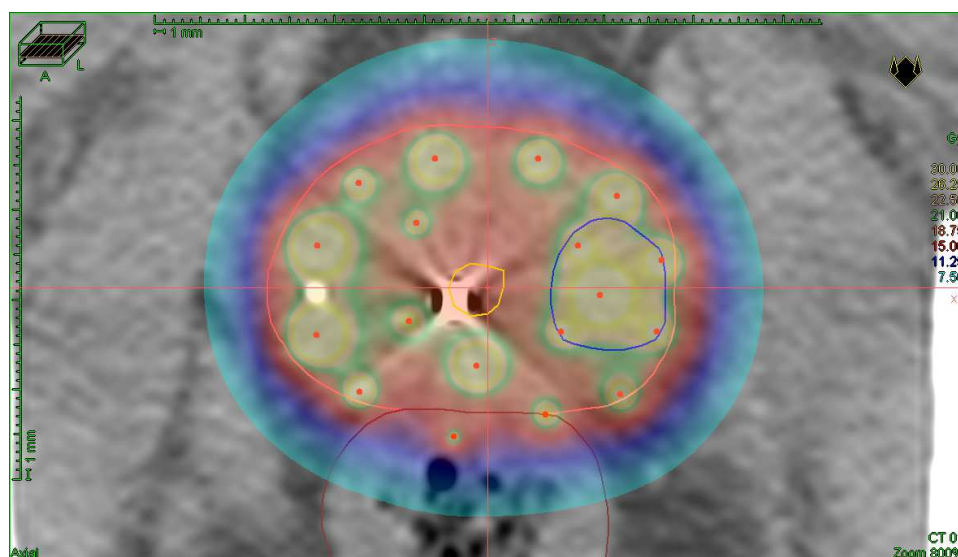
De planningen dienden te voldoen aan een aantal criteria. In bijlage VI is weergegeven of alle planningen hieraan voldeden. Hieruit was af te leiden dat de $V_{100\%}$ van het rectum bij HDR brachytherapie hoger was dan 0 cc, waarmee niet aan het criterium werd voldaan. De overige planningen voldeden wel aan de criteria.

In tabel 4 zijn de meetresultaten van het PTV voor HDR brachytherapie en IMRT weergegeven voor patiënt 1. In deze tabel is bij IMRT de $V_{95\%}$ weergegeven als 95% van 77 Gy. De $V_{110\%}$, $V_{120\%}$ en $V_{150\%}$ zijn respectievelijk weergegeven als 110%, 120% en 150% van 90 Gy. Met behulp van deze tabel zijn de bestralingstechnieken met elkaar te vergelijken. Eveneens is een vergelijking te maken in de meetresultaten van de verschillende locaties van het focal boost gebied. GTV1, GTV2 en GTV3 verschilden onderling nauwelijks in resultaat, geldend voor beide technieken. Wel was af te leiden dat de $V_{95\%}$, voor zowel GTV1, GTV2 als GTV3, bij IMRT hoger was in vergelijking met HDR brachytherapie. Deze waren respectievelijk 99,99%, 99,94% en 99,95% bij IMRT en 98,47%, 99,14% en 97,77% bij HDR brachytherapie. De $D_{98\%}$ van GTV1, GTV2 en GTV3 waren respectievelijk 14,40 Gy, 15,00 Gy en 14,10 Gy bij HDR brachytherapie. Bij IMRT waren deze respectievelijk 76,22 Gy, 75,52 Gy en 75,25 Gy. Hieruit bleek dat de $D_{98\%}$ bij HDR brachytherapie lager was in vergelijking met IMRT. In de figuren 1 en 2 zijn de coverage van het PTV en het GTV weergegeven voor patiënt 1, GTV1, voor respectievelijk HDR brachytherapie en IMRT. In bijlage VII is de exacte coverage van het GTV weergegeven. Dit is eveneens gedaan voor beide bestralingstechnieken, beide patiënten en alle GTV locaties.

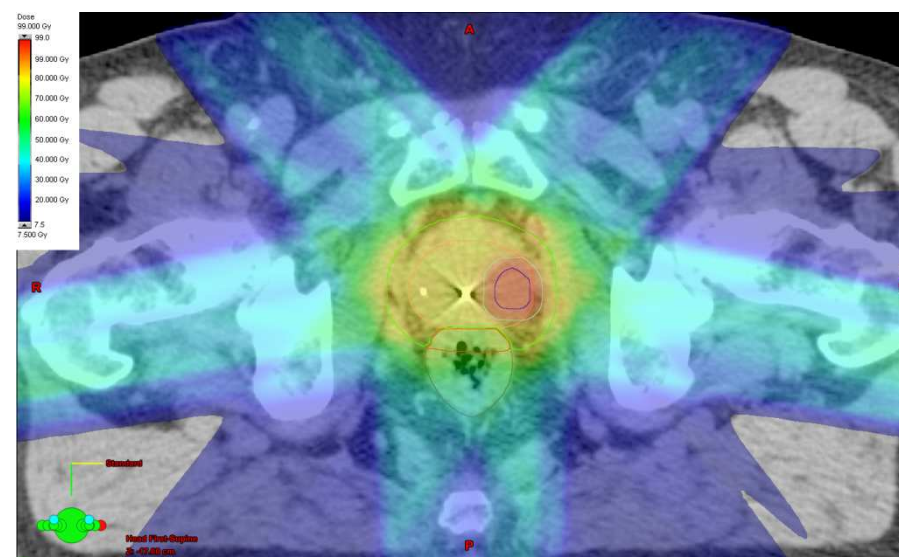
Tabel 4 Samenvatting PTV parameters voor de verschillende bestralingstechnieken voor patiënt 1 (kleine prostaatvolume (44 cc))

Volume ranges	PTV = 44 cc			PTV = 125 cc		
	HDR brachytherapie			IMRT		
	GTV1	GTV2	GTV3	GTV1	GTV2	GTV3
V _{95%} (%)	98,47	99,14	97,77	99,99	99,94	99,95
V _{110%} (%)	90,10	92,50	89,84	0,00	0,00	0,00
V _{120%} (%)	71,65	75,45	73,34	0,00	0,00	0,00
V _{150%} (%)	25,84	24,61	26,71	0,00	0,00	0,00
D _{2%} (Gy)	58,20	57,90	57,90	91,69	89,96	90,15
D _{98%} (Gy)	14,40	15,00	14,10	76,22	75,52	75,25

PTV = Planning Target Volume; HDR = High Dose Rate; IMRT = Intensity Modulated Radiotherapy; GTV = Gross Tumor Volume; V(x%) = het volume dat x% van de dosis ontvangt; D(x%) = de dosis dat x% van het volume ontvangt; Gy = gray. Voorgeschreven dosis als fysieke dosis in Gy.



Figuur 1. Coverage van het PTV en GTV bij HDR brachytherapie
GTV = donker blauwe contour, CTV = roze contour, urethra = gele contour, rectum = bruine contour.



Figuur 2. Coverage van het PTV en GTV bij IMRT
GTV = donker blauwe contour, PTV boost = licht blauwe contour, CTV = roze contour, EBV = groene contour, PTV-EBV = rode contour, PTV = EBV + PTV-EBV, rectum = bruine contour.

In tabel 5 zijn de meetresultaten van het PTV voor IMRT en HDR brachytherapie weergegeven van patiënt 2. Ter vergelijking met tabel 4 zijn de $V_{95\%}$, $V_{110\%}$, $V_{120\%}$ en $V_{150\%}$ hetzelfde weergegeven. Bij patiënt 2 was, net als bij patiënt 1, zichtbaar dat de resultaten voor de verschillende GTV locaties nauwelijks verschilden. Dit gold wederom voor beide technieken. Ook hier bleek dat de $V_{95\%}$, voor zowel GTV1, GTV2 als GTV3, hoger waren bij IMRT in vergelijking met HDR brachytherapie. Deze waren respectievelijk 99,88%, 99,84% en 99,79% bij IMRT en 98,25%, 98,17% en 98,12% bij HDR brachytherapie. Verder bleek dat de $D_{98\%}$ bij HDR brachytherapie lager was in vergelijking met IMRT. De $D_{98\%}$ van GTV1, GTV2 en GTV3 waren bij HDR brachytherapie respectievelijk 14,40 Gy, 14,10 Gy en 14,10 Gy, terwijl deze bij IMRT respectievelijk 75,35 Gy, 75,46 Gy en 74,81 Gy waren. Met behulp van de tabellen 4 en 5 zijn de meetresultaten van patiënt 1 en patiënt 2 te vergelijken. Hieruit is gebleken dat er nauwelijks een verschil gevonden is tussen beide prostaatvolumes.

In de tabellen 6 en 7 zijn de meetresultaten van de urethra, het rectum en de blaas, van patiënt 1 en patiënt 2, voor beide technieken getoond. Bij de urethra van patiënt 1 waren de $D_{2\%}$ van zowel GTV1, GTV2 als GTV3 respectievelijk 77,96 Gy_{EQD2}, 87,75 Gy_{EQD2} en 75,60 Gy_{EQD2} bij HDR brachytherapie, terwijl deze voor IMRT respectievelijk 87,88 Gy_{EQD2}, 95,44 Gy_{EQD2} en 84,86 Gy_{EQD2} waren. Bij de urethra van patiënt 1 is gebleken dat de $D_{2\%}$ voor alle GTV locaties lager waren bij HDR brachytherapie dan bij IMRT. Dit is in tegenstelling tot patiënt 2 waarbij het omgekeerde het geval was. Bij patiënt 1 gold voor zowel HDR brachytherapie als IMRT dat de $D_{2\%}$ hoger was bij GTV2 dan bij GTV1 en GTV3. Bij patiënt 2 waren de verschillen tussen de $D_{2\%}$ voor de diverse GTV locaties gering.

Bij het rectum van patiënt 1 was de $D_{0.1cc}$ voor zowel GTV1, GTV2 als GTV3 bij IMRT lager dan bij HDR brachytherapie. Deze waren voor IMRT respectievelijk 79,29 Gy_{EQD2}, 89,10 Gy_{EQD2} en 77,13 Gy_{EQD2} en voor HDR brachytherapie respectievelijk 132,68 Gy_{EQD2}, 120,58 Gy_{EQD2} en 175,97 Gy_{EQD2}. Dit was eveneens het geval bij patiënt 2 met uitzondering van de $D_{0.1cc}$ voor GTV2. De $D_{0.1cc}$ voor GTV2 was 70,99 Gy_{EQD2} bij HDR brachytherapie en 83,58 Gy_{EQD2} bij IMRT. De verschillen tussen de resultaten voor de diverse GTV locaties waren voor beide patiënten bij HDR brachytherapie groter dan bij IMRT. De $D_{0.1cc}$ was bij HDR brachytherapie voor GTV2 lager vergeleken met GTV1 en GTV3.

Bij de blaas gold voor zowel patiënt 1 als patiënt 2 dat de $D_{0.1cc}$ lager was bij HDR brachytherapie dan bij IMRT. De onderlinge verschillen tussen de resultaten voor de diverse GTV locaties waren gering bij patiënt 1. Ditzelfde was het geval bij patiënt 2 met uitzondering van de $D_{0.1cc}$ bij GTV3. Deze waarden waren hoger in vergelijking met de waarden bij GTV1 en GTV2. De $D_{0.1cc}$ van GTV1, GTV2 en GTV3 waren voor patiënt 2 respectievelijk 48,22 Gy_{EQD2}, 46,37 Gy_{EQD2} en 56,00 Gy_{EQD2} bij HDR brachytherapie, terwijl deze bij IMRT respectievelijk 79,03 Gy_{EQD2}, 79,38 Gy_{EQD2} en 84,46 Gy_{EQD2} waren.

Tabel 5 Samenvatting PTV parameters voor de verschillende bestralingstechnieken voor patiënt 2 (grote prostaatvolume (76 cc))

Volume ranges	PTV = 76 cc			PTV = 179 cc		
	HDR brachytherapie			IMRT		
	GTV1	GTV2	GTV3	GTV1	GTV2	GTV3
V _{95%} (%)	98,25	98,17	98,12	99,88	99,84	99,79
V _{110%} (%)	92,52	90,72	90,51	0,00	0,00	0,00
V _{120%} (%)	78,38	73,52	75,86	0,00	0,00	0,00
V _{150%} (%)	32,34	30,59	31,24	0,00	0,00	0,00
D _{2%} (Gy)	57,90	57,30	57,00	90,40	88,86	88,87
D _{98%} (Gy)	14,40	14,10	14,10	75,35	75,46	74,81

PTV = Planning Target Volume; HDR = High Dose Rate; IMRT = Intensity Modulated Radiotherapy; GTV = Gross Tumor Volume; V(x%) = het volume dat x% van de dosis ontvangt; D(x%) = de dosis dat x% van het volume ontvangt; Gy = gray. Voorgeschreven dosis als fysieke dosis in Gy.

Tabel 6 Dosis en volume parameters van de OAR's na omrekening naar de EQD₂, weergegeven voor de verschillende bestralingstechnieken voor patiënt 1 (kleine prostaatvolume (44 cc))

OAR	Index	HDR brachytherapie			IMRT		
		GTV1	GTV2	GTV3	GTV1	GTV2	GTV3
Urethra	D _{2%} (Gy _{EQD2})	77,96	87,75	75,60	87,88	95,44	84,86
Rectum	D _{0.1cc} (Gy _{EQD2})	132,68	120,58	175,97	79,29	89,10	77,13
	D _{2cc} (Gy _{EQD2})	39,31	39,31	39,31	74,81	73,90	73,07
	V _{30-GyEQD2} (cc)	3,53	3,85	3,81	41,92	41,96	41,89
	V _{50-GyEQD2} (cc)	0,87	1,00	1,08	21,72	21,51	21,02
	V _{70-GyEQD2} (cc)	0,27	0,27	0,36	7,98	6,98	5,48
Blaas	D _{0.1cc} (Gy _{EQD2})	52,04	48,22	50,11	79,77	80,05	79,25
	D _{2cc} (Gy _{EQD2})	31,30	31,30	31,30	75,62	75,79	75,23
	V _{30-GyEQD2} (cc)	2,26	2,21	2,17	46,22	46,19	46,30
	V _{50-GyEQD2} (cc)	0,14	0,06	0,11	29,06	28,98	29,10
	V _{70-GyEQD2} (cc)	0,00	0,00	0,00	11,54	11,51	10,04

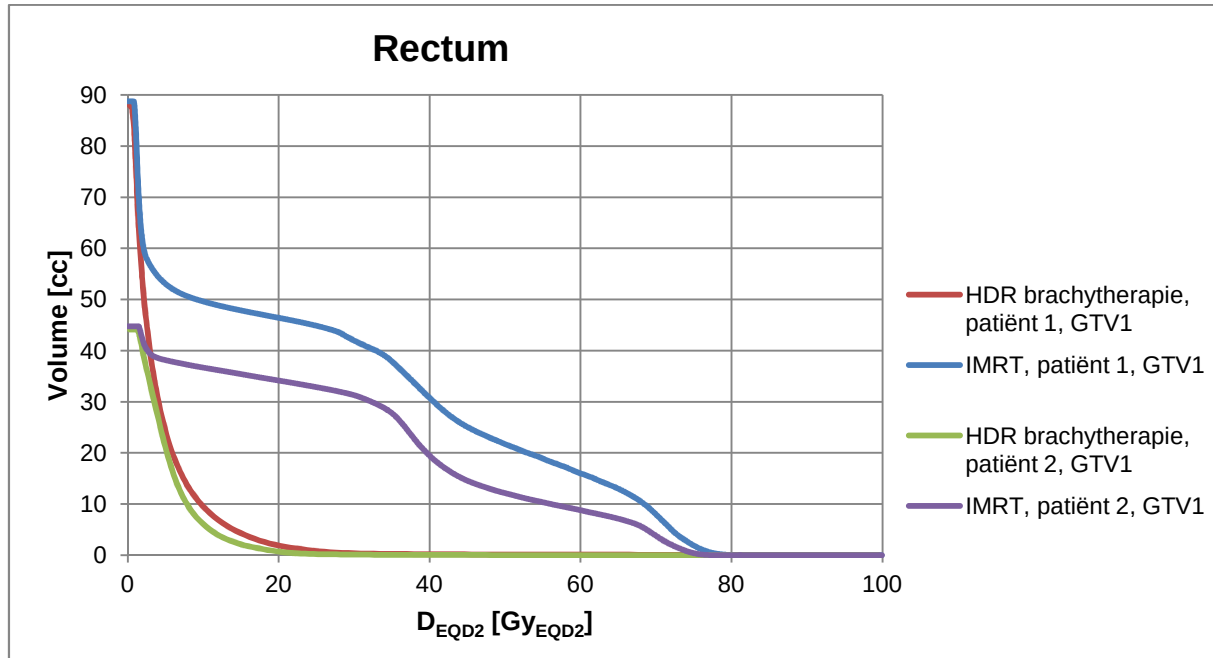
OAR's = Organs At Risk; EQD₂ = equivalente dosis in fracties van 2 gray; HDR = High Dose Rate; IMRT = Intensity Modulated Radiotherapy; GTV = Gross Tumor Volume; D(x%) = de dosis dat x% van het volume ontvangt; Gy_{EQD2} = de equivalente dosis in fracties van 2 gray uitgedrukt in gray; D(xcc) = de dosis dat xcc van het volume ontvangt; V(x-GyEQD2) = het volume dat x-GyEQD2 van de dosis ontvangt. De dosiswaarden zijn uitgedrukt in EQD₂.

Tabel 7 Dosis en volume parameters van de OAR's na omrekening naar de EQD₂, weergegeven voor de verschillende bestralingstechnieken voor patiënt 2 (grote prostaatvolume (76 cc))

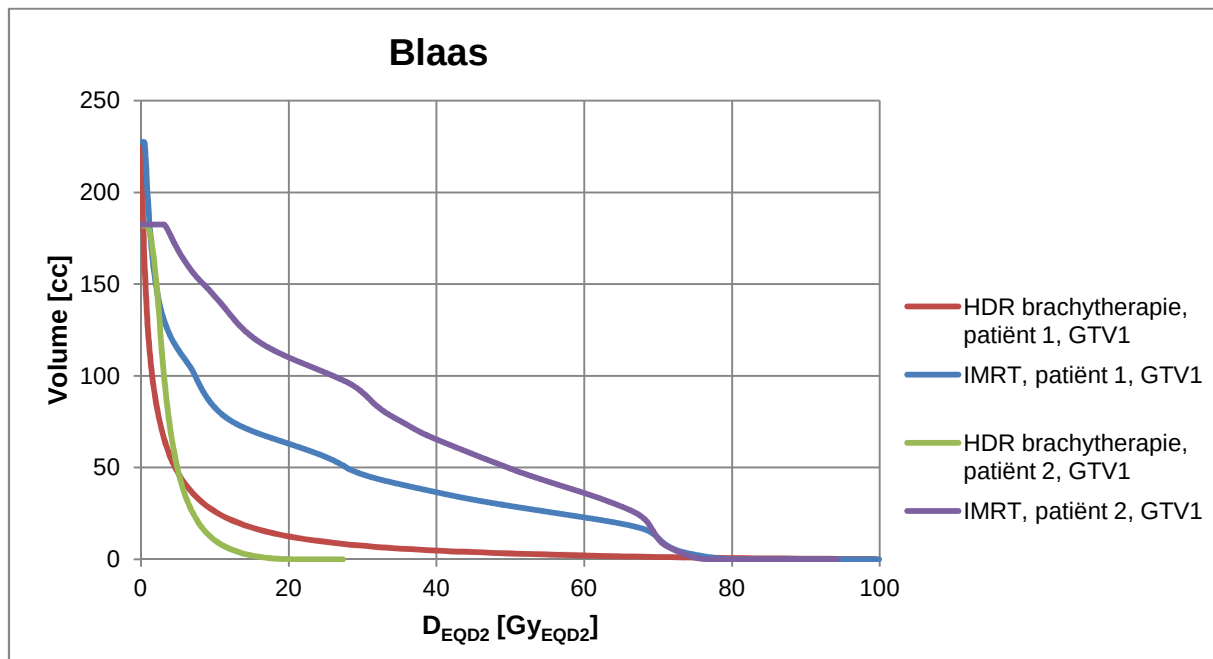
OAR	Index	HDR brachytherapie			IMRT		
		GTV1	GTV2	GTV3	GTV1	GTV2	GTV3
Urethra	D _{2%} (Gy _{EQD2})	92,86	92,86	92,86	85,14	85,57	85,27
Rectum	D _{0.1cc} (Gy _{EQD2})	100,80	70,99	151,90	76,79	83,58	75,54
	D _{2cc} (Gy _{EQD2})	36,00	32,83	39,31	72,29	72,46	70,84
	V _{30-GyEQD2} (cc)	2,84	2,62	3,22	30,18	30,34	30,51
	V _{50-GyEQD2} (cc)	0,80	0,53	1,11	11,62	11,82	11,45
	V _{70-GyEQD2} (cc)	0,23	0,10	0,36	3,82	3,69	2,56
Blaas	D _{0.1cc} (Gy _{EQD2})	48,22	46,37	56,00	79,03	79,38	84,46
	D _{2cc} (Gy _{EQD2})	32,83	31,30	34,40	75,67	75,97	75,40
	V _{30-GyEQD2} (cc)	2,92	2,70	3,42	72,32	72,62	73,86
	V _{50-GyEQD2} (cc)	0,06	0,04	0,21	43,31	43,54	44,62
	V _{70-GyEQD2} (cc)	0,00	0,00	0,02	11,37	12,59	10,71

OAR's = Organs At Risk; EQD₂ = equivalente dosis in fracties van 2 gray; HDR = High Dose Rate; IMRT = Intensity Modulated Radiotherapy; GTV = Gross Tumor Volume; D(x%) = de dosis dat x% van het volume ontvangt; Gy_{EQD2} = de equivalente dosis in fracties van 2 gray uitgedrukt in gray; D(xcc) = de dosis dat xcc van het volume ontvangt; V(x-GyEQD₂) = het volume dat x-GyEQD₂ van de dosis ontvangt. De dosiswaarden zijn uitgedrukt in EQD₂.

In de figuren 3 en 4 is van GTV1, van het rectum en de blaas, het volume [cc] uitgezet tegen de dosis in EQD₂ (D_{EQD2}) [Gy_{EQD2}]. De hieronder weergegeven DVH's zijn representatief voor de DVH's van GTV2 en GTV3, die zijn weergegeven in bijlage VIII. In deze DVH's zijn de verschillen zichtbaar tussen patiënt 1 en patiënt 2 en tussen de technieken HDR brachytherapie en IMRT.



Figuur 3. Het volume [cc] uitgezet tegen de D_{EQD2} [Gy_{EQD2}] van het rectum (voor zowel HDR brachytherapie en IMRT als patiënt 1 (kleine prostaatvolume (44 cc)) en patiënt 2 (grote prostaatvolume (76 cc)) voor GTV1)



Figuur 4. Het volume [cc] uitgezet tegen de D_{EQD2} [Gy_{EQD2}] van de blaas (voor zowel HDR brachytherapie en IMRT als patiënt 1 (kleine prostaatvolume (44 cc)) en patiënt 2 (grote prostaatvolume (76 cc)) voor GTV1)

Discussie

Het doel van deze studie was om te onderzoeken welke bestralingstechniek, HDR monotherapie met een geïntegreerde focal boost of IMRT met een geïntegreerde focal boost, het beste resultaat geeft bij een variatie in het prostaatvolume en een variatie in de locatie van de focal boost, uitgedrukt in termen van coverage van het PTV en dosis in de OAR's bij patiënten met een prostaatcarcinoom.

Uit dit onderzoek is gebleken dat de $V_{95\%}$ van het PTV het hoogst is bij patiënt 1 en GTV1 (links lateraal), gebruik makend van de techniek IMRT. In de studie van Georg et al.²⁷, de enige vergelijkbare studie, is een soortgelijke vergelijking gemaakt tussen uitwendige radiotherapie en inwendige radiotherapie. Echter, er is hier geen gebruik gemaakt van IMRT, maar van vergelijkbare uitwendige radiotherapeutische technieken. Hieruit bleek eveneens dat de coverage van het PTV hoger was voor uitwendige radiotherapie in vergelijking met HDR brachytherapie.²⁷ De urethra is in dit huidige onderzoek bij patiënt 1 het beste gespaard door gebruik te maken van HDR brachytherapie, waarbij het actieve tumorweefsel op de locatie GTV3 (rechts lateraal ventraal) lag. Bij patiënt 2 kon daarentegen beter gebruik gemaakt worden van IMRT. De beste sparing van het rectum vond plaats bij patiënt 2, gebruik makend van HDR brachytherapie, bij GTV2 (rechts lateraal dorsaal (in de apex)). De blaas is het beste gespaard bij patiënt 2 en GTV2, door eveneens gebruik te maken van HDR brachytherapie. De verschillen tussen de resultaten voor de diverse GTV locaties waren over het algemeen gering. Uit de studie van Georg et al.²⁷ is eveneens gebleken dat zowel de urethra, het rectum als de blaas minder dosis ontvingen bij HDR brachytherapie. Hierin is echter de dosis in de rectumwand en de blaaswand beoordeeld ter vergelijking in plaats van de dosis in het rectum en de blaas.²⁷

De $D_{0.1cc}$ van het rectum bij HDR brachytherapie was in de studie van Georg et al.²⁷ beduidend lager dan in dit huidige onderzoek. Dit is mogelijk te verklaren door de houding van de patiënt. De HDR brachytherapie planningen zijn namelijk gemaakt op de bestaande CT-scans, waarop eveneens de IMRT planningen zijn gemaakt. Bij deze CT-scans lag de patiënt head-first supine, met de benen gestrekt. De patiënt ligt bij brachytherapie met de benen omhoog, in de beensteunen. Dit zorgt voor een andere anatomische situatie. Daarnaast zijn de CT-scans gemaakt zonder de geplaatste naalden, waardoor het rectum niet de meest gunstige positie innam ten opzichte van het PTV. Hierdoor is de ligging van het rectum ten opzichte van de prostaat in werkelijkheid anders dan op de CT-scans die in dit onderzoek zijn gebruikt. De dosis in het rectum zal hierdoor in werkelijkheid waarschijnlijk lager zijn. Uit de studie van Georg et al.²⁷ is gebleken dat als de afstand tussen het rectum en de prostaat met 5 mm wordt vergroot, de $D_{0.1cc}$ en D_{2cc} evenals de D_{30} en D_{50} afnemen met 50%. Daarnaast is de hoge $D_{0.1cc}$ van het rectum mogelijk te verklaren doordat de planningen in dit huidige onderzoek, naast het optimaliseren met het dosis optimalisatie algoritme IPSA, niet handmatig zijn geoptimaliseerd, waardoor zich een actieve dwell positie in het rectum bevond. De dwell tijden van naast elkaar gelegen posities zouden mogelijk te veel in tijd van elkaar afwijken wanneer handmatig werd geoptimaliseerd. Hierdoor zouden de planningen al snel niet meer aan de criteria voldoen.

Uit dit huidige onderzoek is gebleken dat het, wat betreft het creëren van de bestralingsplannen, mogelijk is om HDR brachytherapie toe te passen bij zowel een patiënt met een klein prostaatvolume als een patiënt met een groot prostaatvolume. Het is echter onbekend of HDR brachytherapie ook in de praktijk toepasbaar is. Een groot prostaatvolume (> 50-60 cc), maar ook een nauwe bekkeningang kan het namelijk technisch onmogelijk maken om alle naalden transperineaal te plaatsen.⁴ In beide gevallen zou het voor kunnen komen dat in een deel van de prostaat geen naalden kunnen worden geplaatst, waardoor HDR brachytherapie bij die betreffende patiënten onmogelijk is.

Er wordt daarnaast veel gediscussieerd over de alfa bèta ratio van de prostaat.^{28,31,32} Uit de review van Daşu³¹ is gebleken dat er geen eenduidige alfa bèta ratio is voor de prostaat. Uit deze review is gebleken dat de alfa bèta ratio varieerde van 0,89 Gy tot 27 Gy.³¹ Geconcludeerd is dat de alfa bèta ratio voor de prostaat laag was.³¹ De studie van Wang et al.²⁸ leverde eveneens bewijs om te ondersteunen dat de prostaat een lage alfa bèta ratio heeft, namelijk 3,1 Gy. Daarnaast bleek uit de studie van Williams et al.³² dat de alfa bèta ratio tussen de 2 Gy en 5 Gy ligt. In dit huidige onderzoek is gebruik gemaakt van een alfa bèta ratio van 3 Gy voor zowel de prostaat als de urethra, het rectum en de blaas. Daarentegen is in de studie van Georg et al.²⁷ voor de prostaat een alfa bèta ratio van 1,93 Gy gebruikt, voor het rectum een alfa bèta ratio van 3 Gy en voor de blaas en de urethra een alfa bèta ratio van 5 Gy. De alfa bèta ratio heeft invloed op de EQD₂ en dus ook op de dosis in de OAR's in dit onderzoek. De dosis in zowel de prostaat als de OAR's zal voor IMRT en HDR brachytherapie lager zijn indien de alfa bèta ratio hoger is.

In dit onderzoek is gebruik gemaakt van een alfa bèta ratio van 3 Gy voor de prostaat. Een alfa bèta ratio van 3 Gy gaf voor IMRT een EQD₂ van 100,29 Gy, wat neer komt op een dosis- en fractioneringsschema van 50,15 x 2 Gy. Dit kwam nagenoeg overeen met de EQD₂ voor HDR brachytherapie van 100,80 Gy, wat een dosis- en fractioneringsschema geeft van 50,40 x 2 Gy. Hierdoor waren IMRT en HDR brachytherapie goed met elkaar te vergelijken. Hoewel bij IMRT en HDR brachytherapie verschillende dosiscriteria zijn gebruikt, zijn voor de vergelijking een aantal criteria opgesteld die voor beide technieken zijn geëvalueerd. Hierdoor zijn IMRT en HDR brachytherapie op een juiste manier met elkaar vergeleken, wat een sterk aspect is van dit onderzoek. Daarnaast is in de literatuur weinig bekend over het verschil in coverage van het PTV en dosis in de OAR's bij focal therapy met behulp van IMRT en HDR brachytherapie. Hierdoor is dit onderzoek een toevoeging op de bestaande literatuur.

Naast deze punten kent dit onderzoek ook enkele beperkingen. Het onderzoek is bij slechts twee patiënten uitgevoerd. Wanneer de patiëntenpopulatie groter zou zijn, zouden de resultaten representatiever zijn. Een ander nadeel van dit onderzoek is de kennis van planning van HDR brachytherapie. Deze kennis was voorafgaand aan dit onderzoek niet aanwezig bij de onderzoeker. Aangezien HDR brachytherapie binnen Instituut Verbeeten nog niet wordt toegepast bij patiënten met een prostaatcarcinoom, echter wel bij andere tumoren, was ook de kennis bij de brachylaboranten op het gebied van HDR brachytherapie bij prostaatcarcinomen slechts beperkt aanwezig. Voor het maken

van de focale HDR brachytherapie en de focale IMRT planningen heeft wel een zekere scholing plaatsgevonden. Alle planningen zijn goedgekeurd door de radiotherapeut-oncoloog of een ervaren planningslaborant.

Wanneer focal therapy via HDR brachytherapie zal worden toegepast heeft dit enkele gevolgen voor de praktijk. Zo zullen de totale behandelingsduur en de positieon nauwkeurigheid (in verband met intrafractionele bewegingen) sterk worden verminderd door HDR brachytherapie, in de vorm van HDR monotherapie met een geïntegreerde focal boost, toe te passen in plaats van IMRT.²⁰ Een verkorting van de behandelingsduur zou minder belastend kunnen zijn voor de patiënt. Dit voordeel kan zwaar meewegen bij een beslissing tot het invoeren van een HDR brachytherapie techniek. Een dergelijke verkorting kan voor vele patiënten opwegen tegen de nadelen van HDR brachytherapie, zoals het invasieve karakter ervan en de noodzaak om anesthesie toe te passen voor de ingreep. Tevens kan HDR brachytherapie bij het prostaatcarcinoom kostentechnisch een voordeel zijn, omdat deze techniek met reeds bestaande middelen kan worden toegepast. Dit komt doordat HDR brachytherapie op dit moment binnen Instituut Verbeeten al gebruikt wordt voor onder andere gynaecologische carcinomen, mammacarcinomen, huidcarcinomen en oesofaguscarcinomen.

Naar aanleiding van dit onderzoek worden enkele aanbevelingen gedaan. Zo is het voor de validiteit van de resultaten van dit onderzoek belangrijk om in een vervolgstudie ditzelfde onderzoek uit te voeren met een grotere patiëntenpopulatie. Tevens is tijdens het uitvoeren van dit onderzoek gebleken dat het voor HDR brachytherapie niet haalbaar was om een homogene coverage van het GTV te verkrijgen met een dosis van 21 Gy en tegelijkertijd een homogene coverage van het PTV te behalen met een dosis van 19 Gy. Aan de hand van de mening van experts en een recente studie van Dankulchai et al.²⁶, waarbij dit probleem zich eveneens heeft voorgedaan, is bepaald om een dosisvoorschrift te gebruiken van 15 Gy op het PTV en 21 Gy op het GTV. Echter is onbekend of 15 Gy voldoende is voor de gehele prostaat. Hiervoor is nader onderzoek nodig, waarbij gevarieerd kan worden met het aantal Gy voor de gehele prostaat. Verder is het onbekend of het voldoende is om alleen focal therapy toe te passen zonder de gehele prostaat te bestralen. De vraag hierbij is of dit een vermindering van de complicaties oplevert. Risico's voor het optreden van complicaties zouden wellicht in kaart kunnen worden gebracht met behulp van radiobiologische rekenmodellen (normal tissue complications probabilities (NTCP)) in relatie tot dosimetrische gegevens. Interessant zijn dan de verschillen tussen IMRT, Rapid Arc en HDR brachytherapie planningen.

Aangezien er nog onzekerheden zijn in de uitkomsten en nog nauwelijks klinische gegevens van de korte en lange termijn bekend zijn, wordt aanbevolen voorzichtig te zijn met het opstarten van focal therapy met behulp van HDR brachytherapie. Het wordt sterk aangeraden eerst nader onderzoek te doen, en daarbij aan te sluiten bij eventuele multi institutionele trails.

Conclusie

Uit dit onderzoek is gebleken dat, bij zowel de patiënt met het kleine prostaatvolume als de patiënt met het grote prostaatvolume, het gebruik van IMRT voor het bestralen van de prostaat met een geïntegreerde focal boost heeft geresulteerd in een betere coverage van het PTV in vergelijking met HDR brachytherapie. HDR brachytherapie daarentegen gaf over het algemeen een betere sparing van de urethra, het rectum en de blaas. Uitzondering hierop was de urethra bij de patiënt met het grote prostaatvolume. Daarnaast is voor de patiënt met het kleine prostaatvolume en de patiënt met het grote prostaatvolume gebleken dat IMRT bij zowel GTV1, GTV2 als GTV3 een betere coverage gaf van het PTV in vergelijking met HDR brachytherapie. Wederom is gebleken, met uitzondering van de urethra bij de patiënt met het grote prostaatvolume, dat de OAR's voor alle GTV locaties over het algemeen beter gespaard zijn door gebruik te maken van HDR brachytherapie in vergelijking met IMRT.

Literatuurlijst

1. Kloosterboer FM, Siesling S. Kwaliteit van kankerzorg in Nederland: voortgang en blik op de toekomst. Oisterwijk: VDB almedeon; 2014.
2. Velde CJH van de, Krieken JHJM van, Mulder PHM de, Vermorken JB. Oncologie. 7th ed. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2005.
3. Prostaatkanker, hoe vaak komt het voor [Internet]. 2013. Available from: <http://www.allesoverprostaatkanker.nl/prostaatkanker-hoe-vaak-komt-het-voor/>
Geraadpleegd 7 februari 2014
4. Hegeman JAM, Froma AA, Ru VJ de, Keus RB, Dolsma WV. Radiotherapie bij de oncologische patiënt. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2007.
5. Mohler JL, Armstrong AJ, Higano CS, Kantoff PW, MacVicar GR, Plimack ER, et al. Prostate Cancer. Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2012.
6. Skowronek J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer - between options. J Contemp Brachytherapy. 2013 Mar;5(1):33–41.
7. Morton GC, Hoskin PJ. Brachytherapy: Current Status and Future Strategies -- Can High Dose Rate Replace Low Dose Rate and External Beam Radiotherapy? Clin Oncol (R Coll Radiol). Elsevier; 2013 Aug;25(8):474–82.
8. Aluwini S, Rooij P van, Hoogeman M, Kirkels W, Kolkman-Deurloo I-K, Bangma C. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results. Radiat Oncol. 2013 Jan;8:84.
9. Hoskin P. High dose rate brachytherapy for prostate cancer. Cancer Radiother. 2008 Nov;12(6-7):512–4.
10. Galalae RM, Zakikhany NH, Geiger F, Siebert F-A, Bockelmann G, Schultze J, et al. The 15-year outcomes of high-dose-rate brachytherapy for radical dose escalation in patients with prostate cancer - A benchmark for high-tech external beam radiotherapy alone? Brachytherapy. 2013 Dec 19.
11. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. Brachytherapy. Elsevier Inc; 2012;11(1):20–32.

12. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert F-A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update. *Radiother Oncol*. Elsevier Ireland Ltd; 2013 Jun;107(3):325–32.
13. Kaprealian T, Weinberg V, Speight JL, Gottschalk AR, Roach M, Shinohara K, et al. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: comparison of two different fractionation schemes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1;82(1):222–7.
14. Noda Y, Sato M, Shirai S, Kishi K, Inagaki T, Mori T, et al. Efficacy and Safety of High-Dose-Rate Brachytherapy of Single Implant with Two Fractions Combined with External Beam Radiotherapy for Hormone-Naïve Localized Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2011 Jan;3(3):3585–600.
15. Kovács G, Pötter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo I-K, de la Rosette JJMCH, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2005 Feb;74(2):137–48.
16. Venselaar JLM, Balstas D, Meigooni AS, Hoskin PJ. *Comprehensive Brachytherapy Physical and Clinical Aspects*. New York: Taylor & Francis Group; 2012.
17. Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I, Takahashi Y, Isohashi F, Ogata T, et al. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jun 1;80(2):469–75.
18. Mavroidis P, Milickovic N, Cruz WF, Tselis N, Karabis A, Stathakis S, et al. Comparison of different fractionation schedules toward a single fraction in high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low-risk prostate cancer using 3-dimensional radiobiological models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier Inc.; 2014 Jan 1;88(1):216–23.
19. Yoshioka Y, Yoshida K, Yamazaki H, Nonomura N, Ogawa K. The emerging role of high-dose-rate (HDR) brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *J Radiat Res*. 2013 Sep;54(5):781–8.
20. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue T, Yamazaki H, Tanaka E, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Oct 1;48(3):675–81.
21. Morton G, Loblaw A, Cheung P, Szumacher E, Chahal M, Danjoux C, et al. Is single fraction 15 Gy the preferred high dose-rate brachytherapy boost dose for prostate cancer? *Radiother Oncol*. Elsevier Ireland Ltd; 2011 Sep;100(3):463–7.

22. Ru VJ de, Scheurleer JS, Welleweerd J. Radiobiologie en stralingsbescherming. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2006.
23. Bossi A. Which modality for prostate brachytherapy? *Cancer Radiother.* 2010 Oct;14(6-7):488–92.
24. Lips IM, Heide UA van der, Haustermans K, Lin ENJT van, Pos F, Franken SPG, et al. Single blind randomized phase III trial to investigate the benefit of a focal lesion ablative microboost in prostate cancer (FLAME-trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials. BioMed Central Ltd*; 2011 Jan;12(1):255.
25. Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, Lowe G, et al. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: Acute toxicity. *Radiother Oncol. Elsevier Ireland Ltd*; 2013 Feb;110(2):268–71.
26. Dankulchai P, Alonzi R, Lowe G, Burnley J, Padhani A, Hoskin P. Optimal source distribution for focal boosts using high dose rate (HDR) brachytherapy alone in prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2014.
27. Georg D, Hopfgartner J, Gøra J, Kuess P, Kragl G, Berger D, et al. Dosimetric considerations to determine the optimal technique for localized prostate cancer among external photon, proton, or carbon-ion therapy and high-dose-rate or low-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Mar 1;88(3):715–22.
28. Wang JZ, Li XA, Yu CX, DiBiase SJ. The low α/β ratio for prostate cancer: What does the clinical outcome of HDR brachytherapy tell us? *Int J Radiat Oncol.* 2003 Nov;57(4):1101–8.
29. Alumwini S, Pieters B. Randomized phase 3 study on the assessment of late toxicity by comparing IMRT High Dose External Beam Radiotherapy only with External Beam Radiotherapy combined with HDR or PDR brachytherapy in patients with intermediate/high risk prostate cancer. 2012.
30. Peeters STH, Heemsbergen WD, van Putten WLJ, Slot A, Tabak H, Mens JW, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Mar 15;61(4):1019–34.
31. Daşu a. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007 Jun;19(5):289–301.
32. Williams SG, Taylor JMG, Liu N, Tra Y, Duchesne GM, Kestin LL, et al. Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 May 1;68(1):24–33.

Bijlagen

Bijlage I	Tumor-Nodus-Metastase classificatie
Bijlage II	Locaties Gross Tumor Volumes
Bijlage III	Structuren
Bijlage IV	Resultaten inventarisatie bij vijf verschillende nationale en internationale instituten
Bijlage V	Aantal naalden gebruikt bij High Dose Rate brachytherapie
Bijlage VI	Planningscriteria High Dose Rate brachytherapie en Intensity Modulated Radiotherapy met bijbehorende resultaten, per Gross Tumor Volume en per patiënt
Bijlage VII	Coverage van het Gross Tumor Volume
Bijlage VIII	Dosis Volume Histogrammen van het rectum en de blaas, per patiënt voor zowel High Dose Rate brachytherapie als Intensity Modulated Radiotherapy

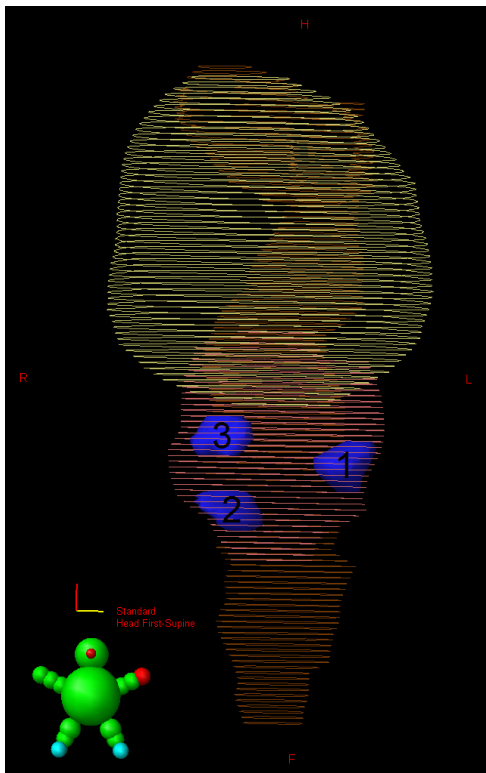
Bijlage I Tumor-Nodus-Metastase classificatie

Tabel I TNM-classificatie prostaatcarcinoom ²

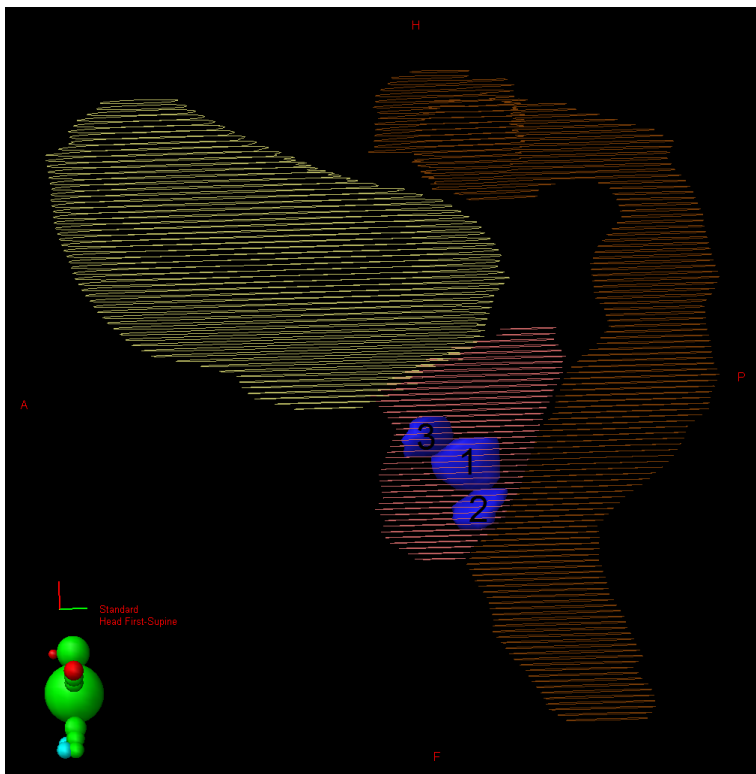
Stadium	Uitleg
T1	Incidenteel gevonden carcinoom (dus klinisch niet waarneembaar/palpabel).
T1a	Incidenteel, laaggradig carcinoom in < 5% van het geresceerde weefsel.
T1b	Incidenteel carcinoom in > 5% van het geresceerde weefsel.
T1c	Tumor ontdekt door biopsie, bijvoorbeeld wegens verhoogd PSA-gehalte.
T2	Palpabel carcinoom, beperkt tot de prostaat.
T2a	Tumor beperkt tot de helft van één prostaatkwab.
T2b	Tumor in meer dan de helft van een prostaatkwab.
T2c	Tumor in beide prostaatkwabben.
T3	Tumordoorgroei in het prostaatkapsel.
T3a	Kapseldoorgroei (uni- of bilateraal).
T3b	Tumorinvasie in één of beide vesiculae seminales.
T4	Tumordoorgroei naar en fixatie aan omgevende weefsels, behalve vesicula seminalis.
N1	Regionale kliermetastase.
M0	Geen metastasen op afstand.
M1	Extraregionale lymfekliermetastasen.
M1b	Botmetastasen.
M1c	Metastasen in andere gebieden (bijv. lever, long).

TNM: Tumor-Nodus-Metastase; T = Tumor; N = Nodus; M = Metastase.

Bijlage II Locaties Gross Tumor Volumes



Figuur II.1 Anterior-Posterior aanzicht van de prostaat met de GTV locaties



Figuur II.2 Lateraal aanzicht van de prostaat met de GTV locaties

Bijlage III Structuren

Tabel III.1 Structuren OAR's

Structuur	Intekening	Ingetekend door
Rectum	Vanaf de anus tot aan het sigmoïd, dat overeen komt met de onderzijde van de sacro-iliacale gewrichten	Planningslaborant
Urethra	Vanaf één tot twee coupes boven de prostaat tot één tot twee coupes onder de prostaat	Onderzoeker*
Blaas	Gehele blaasvolume	Planningslaborant

OAR's = Organs At Risk.

* Deze intekeningen zijn gecontroleerd door de radiotherapeut-oncoloog (> 6 jaar werkervaring).

Tabel III.2 Structuren doelvolumes

Structuur	Bestaat uit	Ingetekend door
CTV	Prostaat	Radiotherapeut-oncoloog
GTV	Focal boost gebied (actief tumorweefsel)	Onderzoeker*

CTV = Clinical Target Volume; GTV = Gross Tumor Volume.

* Deze intekeningen zijn gecontroleerd door de radiotherapeut-oncoloog (> 6 jaar werkervaring).

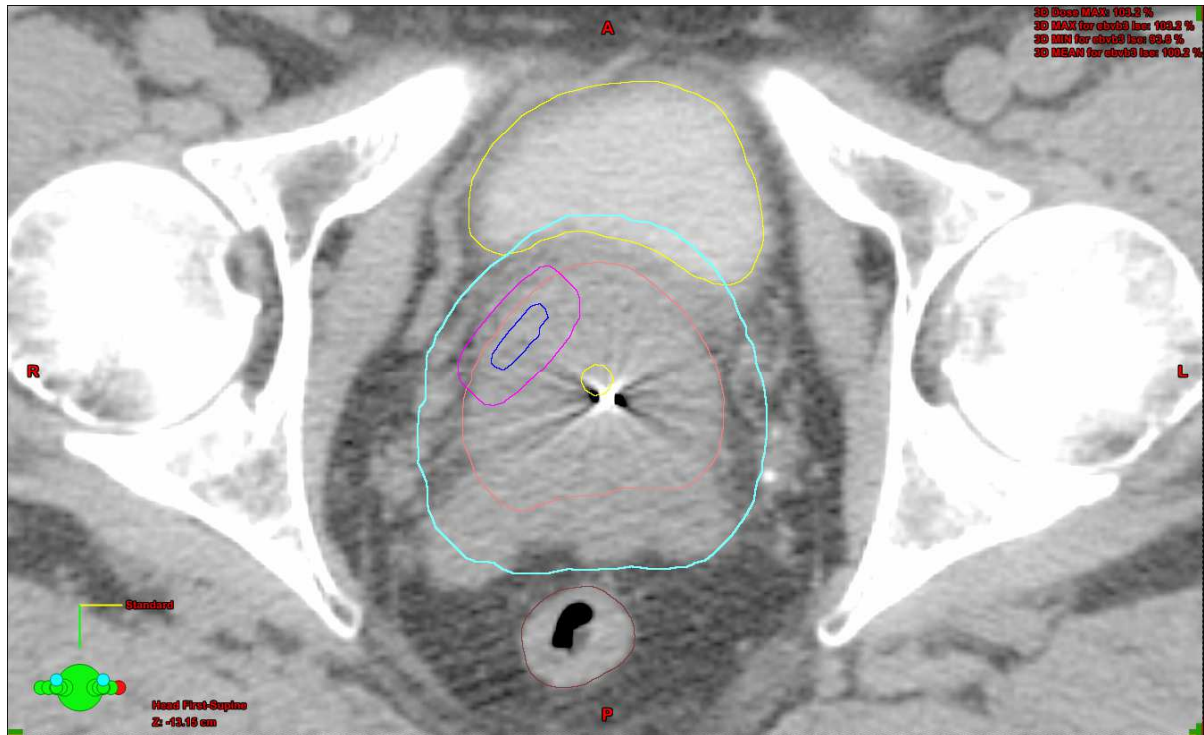
Tabel III.3 Extra structuren, aangemaakt voor de IMRT planningen

Structuur	Bestaat uit	Aangemaakt door
PTV	CTV met een marge van 8 mm in alle richtingen**	Onderzoeker*
EBV	PTV exclusief de overlap met het rectum en de overlap met de blaas	Onderzoeker*
PTV-EBV	PTV exclusief EBV (dus de overlap van het PTV met het rectum en het PTV met de blaas)	Onderzoeker*
PTV boost	GTV met een marge van 4 mm in alle richtingen**	Onderzoeker*

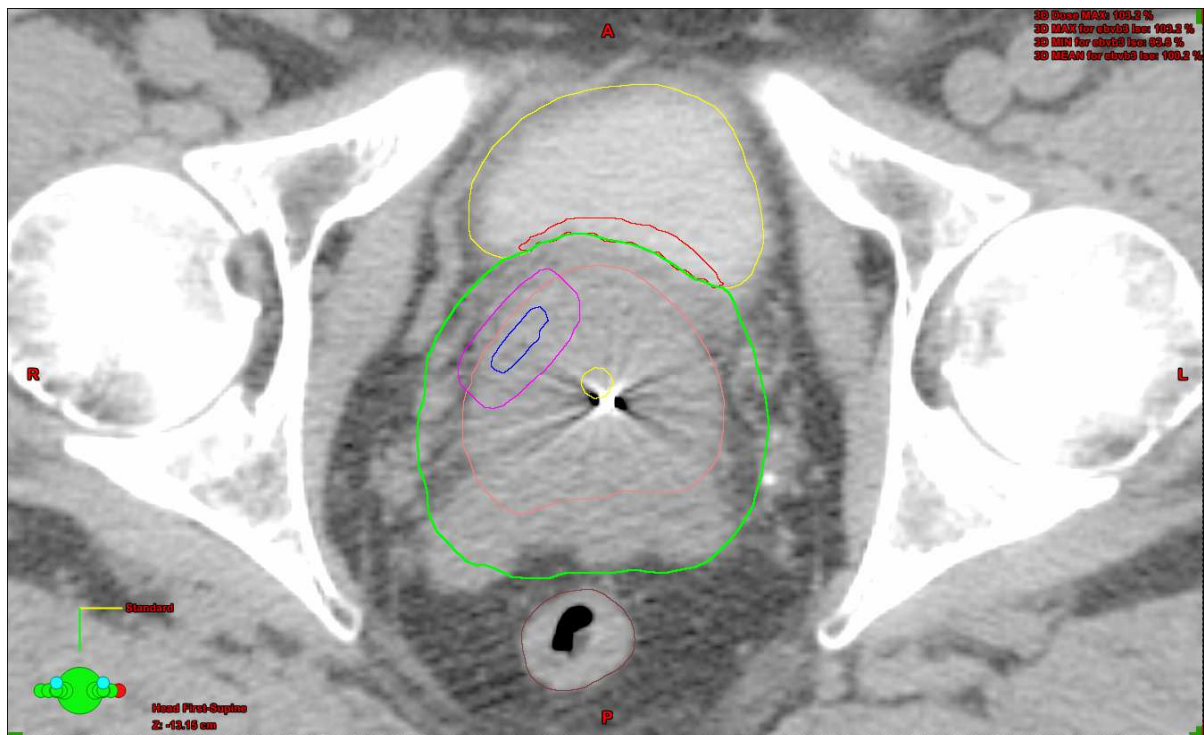
IMRT = Intensity Modulated Radiotherapy; PTV = Planning Target Volume; CTV = Clinical Target Volume; EBV = Extended Boost Volume; GTV = Gross Tumor Volume.

* Deze aangemaakte structuren zijn gecontroleerd door de radiotherapeut-oncoloog (> 6 jaar werkervaring).

** Deze marge wordt gebruikt om te compenseren voor orgaanbewegingen, patiëntbewegingen en instelonnauwkeurigheden.



Figuur III.1 Structuren inclusief PTV
CTV (roze), PTV (licht blauw), GTV (donker blauw), PTV boost (paars), rectum (bruin), urethra (geel in midden van CTV), blaas (geel)



Figuur III.2 Structuren inclusief EBV en PTV-EBV
CTV (roze), EBV (groen), PTV-EBV (rood), GTV (donker blauw), PTV boost (paars), rectum (bruin), urethra (geel in midden van CTV), blaas (geel)

Bijlage IV Resultaten inventarisatie bij vijf verschillende nationale en internationale instituten

Van de 12 verschillende nationale en internationale instituten konden slechts 5 instituten informatie geven over focal therapy door middel van HDR brachytherapie.

Tabel IV Resultaten Inventarisatie van 5 internationale instituten

Institute	Study/Trial	Average needles	Prescription	Constraints
London, Hoskin	Single Institution HDR focal multi institution in HDR boost and monotherapy	20	21 Gy to the PTV-focal en 19 Gy to remaining gland	Rectum D2cc < 15Gy Rectum V100% = 0cc Urethra D10% < 22Gy Urethra D30% < 20.8Gy Urethra V150% = 0cc
Madrid, Polo	Routine	14 (12-16)	-	-
Kiel, Siebert	Routine	12 (11-13)	No details elaborated for focal therapy	-
Lubeck, Kovacs	Routine	12-14	An MD student started few weeks ago to analyse our focal boost results. So we do not have the results (constraints) yet	-
Offenbach, Baltas	Routine	17-19	-	-

D(xcc) = de dosis dat xcc van het volume ontvangt; Gy = gray; V(x%) = het volume dat x% van de dosis ontvangt; D(x%) = de dosis dat x% van het volume ontvangt.

Bijlage V Aantal naalden gebruikt bij High Dose Rate brachytherapie

Tabel V Aantal naalden gebruikt voor HDR brachytherapie per GTV, voor patiënt 1 (kleine prostaatvolume (44 cc)) en patiënt 2 (grote prostaatvolume (76 cc))

	GTV1	GTV2	GTV3
Aantal naalden voor patiënt 1	18 naalden	19 naalden	18 naalden
Toelichting	17 naalden voor HDR monotherapie 1 extra naald in het GTV	17 naalden voor HDR monotherapie 2 extra naalden in het GTV	17 naalden voor HDR monotherapie 1 extra naald in het GTV
Aantal naalden voor patiënt 2	24 naalden	25 naalden	24 naalden
Toelichting	23 naalden voor HDR monotherapie 1 extra naald in het GTV	23 naalden voor HDR monotherapie 2 extra naalden in het GTV	23 naalden voor HDR monotherapie 1 extra naald in het GTV

HDR = High Dose Rate; GTV = Gross Tumor Volume.

Bijlage VI Planningscriteria High Dose Rate brachytherapie en Intensity Modulated Radiotherapy met bijbehorende resultaten, per Gross Tumor Volume en per patiënt

Tabel VI.1 Planningscriteria HDR brachytherapie met bijbehorende resultaten per GTV, voor patiënt 1 (kleine prostaatvolume (44 cc)) en patiënt 2 (grote prostaatvolume (76 cc))

		HDR brachytherapie					
		Patiënt 1	Patiënt 2	Patiënt 1	Patiënt 2	Patiënt 1	Patiënt 2
Structuur	Criteria	GTV 1	GTV 1	GTV 2	GTV 2	GTV 3	GTV 3
PTV = CTV (15 Gy)	V100% ≥ 95%	96,73%	96,84%	97,81%	96,57%	95,92%	96,68%
PTV = CTV (15 Gy)	D90% ≥ 100%	110,08%	113,09%	112,02%	110,53%	109,80%	110,40%
GTV (21 Gy)	V100% ≥ 95%	99,17%	95,11%	99,67%	99,34%	99,77%	98,44%
GTV (21 Gy)	D90% ≥ 100%	105,92%	104,63%	104,40%	104,88%	110,18%	112,50%
Rectum	V100% = 0 cc	0,65 cc	0,58 cc	0,76 cc	0,35 cc	0,85 cc	0,89 cc
Rectum	D2cc < 15 Gy	12,35 Gy	11,89 Gy	12,65 Gy	11,53 Gy	12,69 Gy	12,45 Gy
Blaas	D10% < 75%	32,05%	46,02%	32,29%	45,46%	32,26%	46,83%
Blaas	D2cc < 80%	73,65%	76,10%	73,27%	74,97%	73,02%	78,06%
Urethra	D10% < 22 Gy	17,51 Gy	19,39 Gy	18,53 Gy	19,30 Gy	17,39 Gy	19,33 Gy
Urethra	D30% < 20.8 Gy	16,99 Gy	17,88 Gy	17,67 Gy	17,36 Gy	16,94 Gy	17,57 Gy
Urethra	V150% = 0 cc	0,00 cc	0,00 cc	0,00 cc	0,00 cc	0,00 cc	0,00 cc

HDR = High Dose Rate; GTV = Gross Tumor Volume; PTV = Planning Target Volume; CTV = Clinical Target Volume; Gy = gray; V(x%) = het volume dat x% van de dosis ontvangt; D(x%) = de dosis dat x% van het volume ontvangt; D(xcc) = de dosis dat xcc van het volume ontvangt.

Tabel VI.2 Planningscriteria IMRT met bijbehorende resultaten per GTV, voor patiënt 1 (kleine prostaatvolume (44 cc)) en patiënt 2 (grote prostaatvolume (76 cc))

		IMRT					
Structuur	Criteria	Patiënt 1	Patiënt 2	Patiënt 1	Patiënt 2	Patiënt 1	Patiënt 2
		GTV 1	GTV 1	GTV 2	GTV 2	GTV 3	GTV 3
PTV (70 Gy)	V95% $\geq$ 99%	99,97%	99,94%	99,99%	99,93%	99,90%	99,88%
PTV (90 Gy)	V110% $\leq$ 1%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
EBV (77 Gy)	V95% $\geq$ 99%	99,99%	99,88%	99,93%	99,84%	99,96%	99,78%
EBV (90 Gy)	V110% $\leq$ 1%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
CTV (77 Gy)	V95% = 100%	100,00%	100,00%	100%	100,00%	100,00%	100,00%
CTV (90 Gy)	V110% $\leq$ 1%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
GTV (90 Gy)	V95% $\geq$ 99%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
GTV (90 Gy)	V110% $\leq$ 1%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Rectum	V60Gy < 50%	20,26%	21,32%	20,01%	21,68%	19,23%	20,84%
Rectum	V72Gy < 5%	4,48%	3,70%	3,23%	4,02%	2,51%	1,91%
Rectum	V77Gy < 1 cc	0,03 cc	0,00 cc	0,48 cc	0,19 cc	0,00 cc	0,00 cc
Blaas	V65Gy < 50%	9,14%	15,93%	9,08%	16,21%	9,16%	16,90%
Blaas	V80Gy < 1 cc	0,0 cc	0,00 cc	0,00 cc	0,00 cc	0,00 cc	0,10 cc

IMRT = Intensity Modulated Radiotherapy; GTV = Gross Tumor Volume; PTV = Planning Target Volume; Gy = gray; V(x%) = het volume dat x% van de dosis ontvangt; EBV = Extended Boost Volume; CTV = Clinical Target Volume; V(xGy) = het volume dat xGy ontvangt.

Bijlage VII Coverage van het Gross Tumor Volume

Tabel VII.1 Samenvatting GTV parameters voor de verschillende bestralingstechnieken voor patiënt 1 (kleine prostaatvolume (44 cc))

	HDR brachytherapie			IMRT		
	GTV1	GTV2	GTV3	GTV1	GTV2	GTV3
V _{95%} (%)	100,04	100,07	100,04	100,00	100,00	100,00
V _{110%} (%)	78,58	71,99	90,36	0,00	0,00	0,00
V _{120%} (%)	50,79	52,94	59,60	0,00	0,00	0,00
V _{150%} (%)	17,66	22,23	16,30	0,00	0,00	0,00
D _{2%} (Gy)	-	-	-	93,15	92,80	92,77
D _{98%} (Gy)	21,30	21,30	21,90	91,77	91,56	91,72

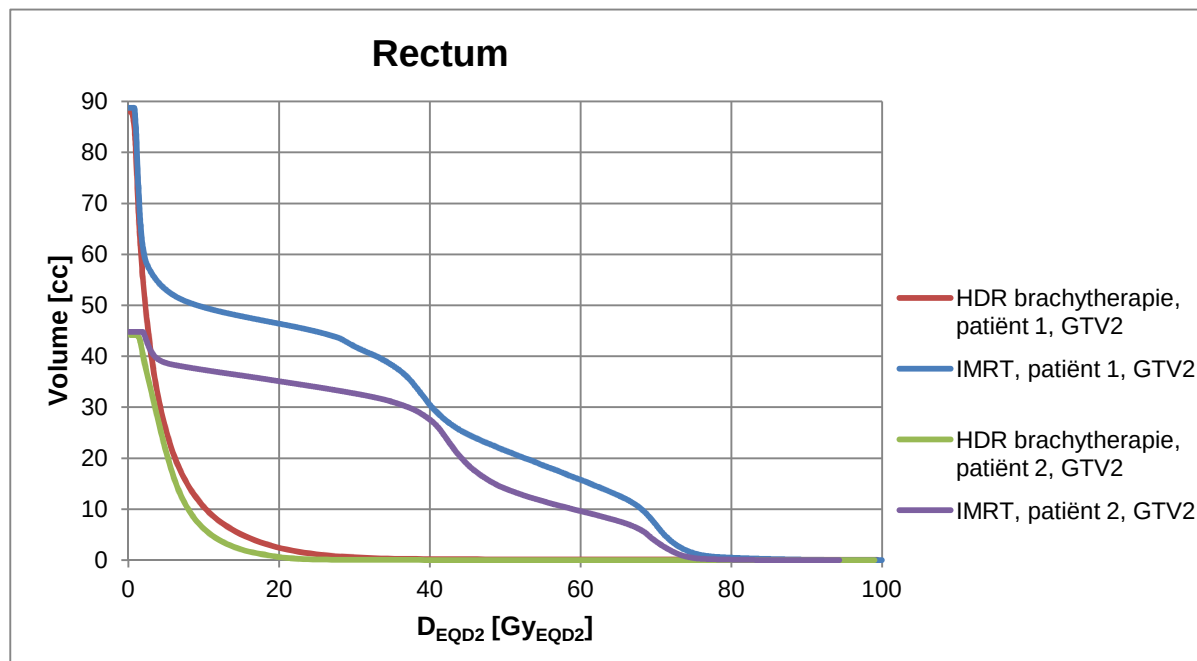
GTV = Gross Tumor Volume; HDR = High Dose Rate; IMRT = Intensity Modulated Radiotherapy; V(x%) = het volume dat x% van de dosis ontvangt; D(x%) = de dosis dat x% van het volume ontvangt; Gy = gray. Voorgeschreven dosis als fysieke dosis in Gy. De D_{2%} is voor HDR brachytherapie niet af te lezen, omdat het GTV volume te klein is waardoor zich te weinig dosispunten in het volume bevinden.

Tabel VII.2 Samenvatting GTV parameters voor de verschillende bestralingstechnieken voor patiënt 2 (grote prostaatvolume (76 cc))

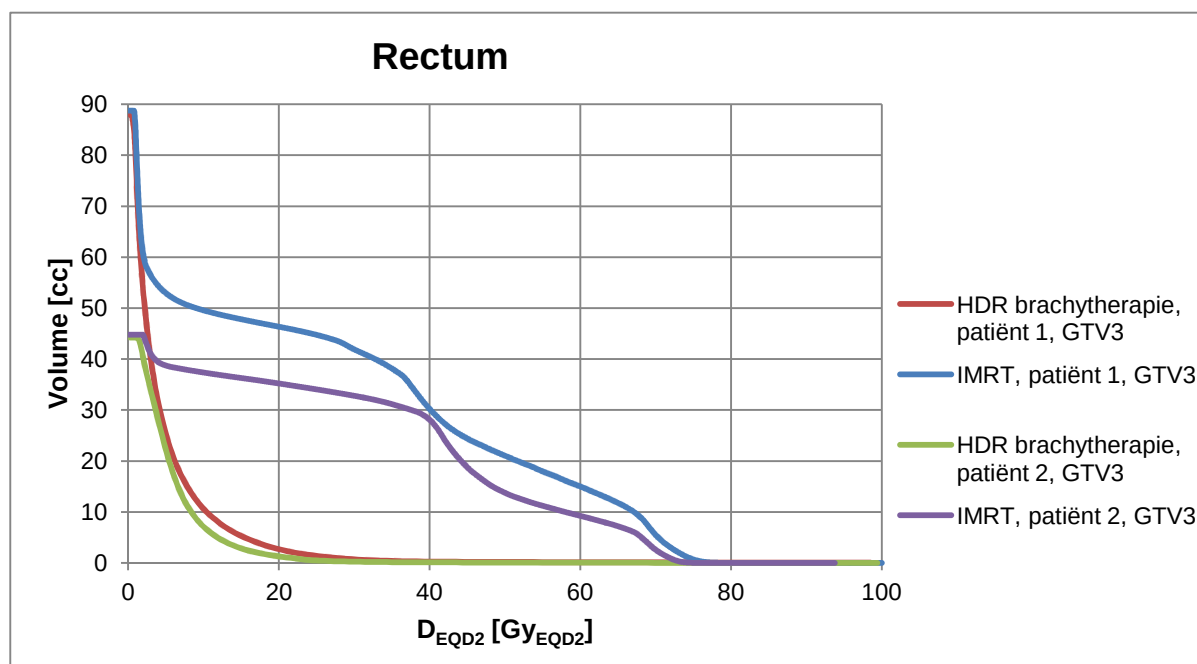
	HDR brachytherapie			IMRT		
	GTV1	GTV2	GTV3	GTV1	GTV2	GTV3
V _{95%} (%)	97,95	100,03	99,78	100,00	100,00	100,00
V _{110%} (%)	81,50	66,27	92,22	0,00	0,00	0,00
V _{120%} (%)	57,63	35,42	81,07	0,00	0,00	0,00
V _{150%} (%)	19,19	12,96	34,69	0,00	0,00	0,00
D _{2%} (Gy)	-	-	-	92,88	93,21	92,69
D _{98%} (Gy)	19,80	21,30	21,30	91,47	91,62	91,69

GTV = Gross Tumor Volume; HDR = High Dose Rate; IMRT = Intensity Modulated Radiotherapy; V(x%) = het volume dat x% van de dosis ontvangt; D(x%) = de dosis dat x% van het volume ontvangt; Gy = gray. Voorgeschreven dosis als fysieke dosis in Gy. De D_{2%} is voor HDR brachytherapie niet af te lezen, omdat het GTV volume te klein is waardoor zich te weinig dosispunten in het volume bevinden.

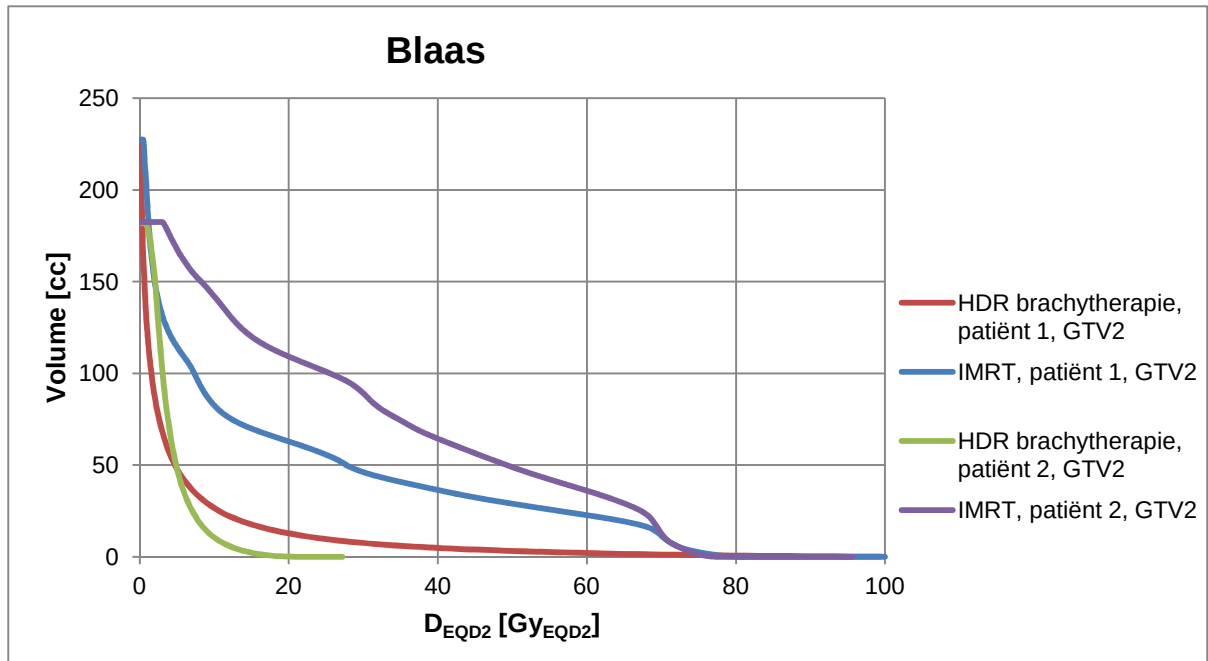
Bijlage VIII Dosis Volume Histogrammen van het rectum en de blaas, per patiënt voor zowel High Dose Rate brachytherapie als Intensity Modulated Radiotherapy



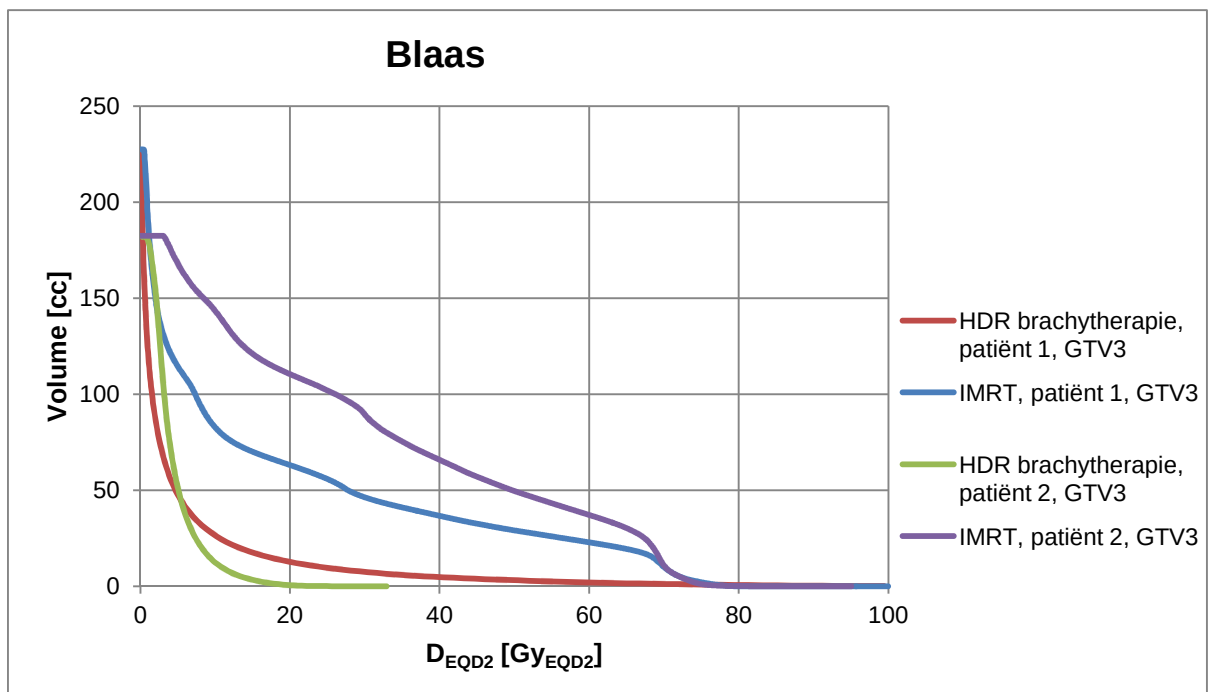
Figuur VIII.1 Het volume [cc] uitgezet tegen de D_{EQD2} [Gy_{EQD2}] van het rectum (voor zowel HDR brachytherapie en IMRT als patiënt 1 (kleine prostaatvolume (44 cc)) en patiënt 2 (grote prostaatvolume (76 cc)) voor GTV2)



Figuur VIII.2 Het volume [cc] uitgezet tegen de D_{EQD2} [Gy_{EQD2}] van het rectum (voor zowel HDR brachytherapie en IMRT als patiënt 1 (kleine prostaatvolume (44 cc)) en patiënt 2 (grote prostaatvolume (76 cc)) voor GTV3)



Figuur VIII.3 Het volume [cc] uitgezet tegen de D_{EQD2} [Gy_{EQD2}] van de blaas (voor zowel HDR brachytherapie en IMRT als patiënt 1 (kleine prostaatvolume (44 cc)) en patiënt 2 (grote prostaatvolume (76 cc)) voor GTV2)



Figuur VIII.4 Het volume [cc] uitgezet tegen de D_{EQD2} [Gy_{EQD2}] van de blaas (voor zowel HDR brachytherapie en IMRT als patiënt 1 (kleine prostaatvolume (44 cc)) en patiënt 2 (grote prostaatvolume (76 cc)) voor GTV3)