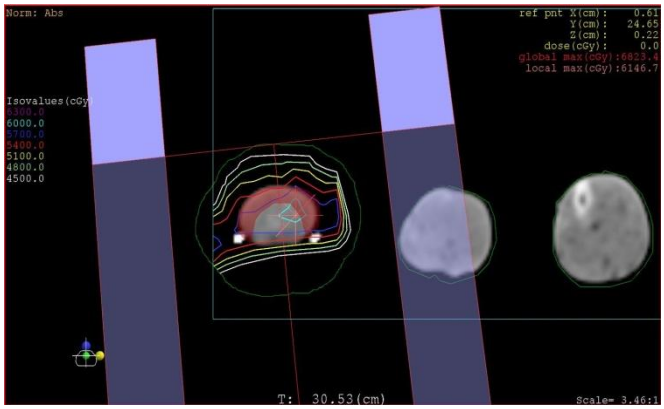
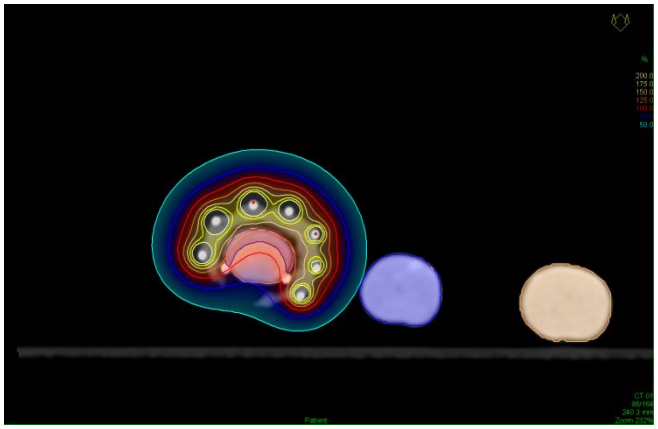
Uitwendige elektronen bestraling + HDR brachytherapie *vs.* de gouden standaard bij huidtumoren op de handen.

Individuele deelvraag:

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





Yvonne Liebregts.
PCN: 202236
Studentnummer: 2122997

Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT)
Fontys Paramedische Hogescholen, Eindhoven.

Juni, 2012

Voorwoord

Dit onderzoek is uitgevoerd in het kader van het afstuderen van de opleiding Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken aan de Fontys Hogeschool in Eindhoven.
Deze scriptie is geschreven door Yvonne Liebregts en het onderzoek is uitgevoerd in samenwerking met Brenda van Stijn, Parmeet Gulati en Michael Aanraad.

Instituut Verbeeten, gevestigd in Tilburg, heeft de projectgroep benaderd met het betreffende onderwerp. De projectgroep heeft dit onderzoek enthousiast aangenomen omdat het ons alle vier een zeer interessant onderwerp leek.
De aanleiding voor het onderzoek is om duidelijkheid te krijgen binnen Instituut Verbeeten welke bestralingstechniek het meest optimaal is bij non-melanoma huidtumoren (NMSC) op de handen. De projectgroep heeft hiervoor in overleg met de begeleidende arts en laborant een onderzoek opgezet. Binnen dit onderzoek zijn vijf bestralingstechnieken, toegepast in Instituut Verbeeten, met elkaar vergeleken. De vijf betreffende bestralingstechnieken zijn: uitwendige bestraling door middel van elektronen (gouden standaard), uitwendige bestraling door middel van fotonen, HDR brachytherapie en de uitwendige bestralingtechnieken gecombineerd met HDR brachytherapie.

In verband met het vervaardigen van een individueel verslag, zijn de technieken (met daarbij behorende deelvragen) opgesplitst. Hierdoor heb ikzelf de combinatietechniek uitwendige elektronen bestraling + HDR brachytherapie onderzocht; Brenda van Stijn heeft de combinatietechniek uitwendige fotonen bestraling + HDR brachytherapie onderzocht; Parmeet Gulati heeft de HDR brachytherapie onderzocht en Michael Aanraad heeft zich verdiept in de uitwendige fotonen bestralingen.
De gouden standaard (uitwendige elektronen bestraling) is uitgewerkt door mijzelf en Brenda.

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

- Drs. P. de Brouwer (algemeen arts radiotherapie) voor de begeleiding en ondersteuning gedurende het onderzoek.
- BHS. Joost Bensing (specialist brachytherapie) voor de begeleiding en ondersteuning gedurende het onderzoek.
- BHS. Chris Jansen (specialist brachytherapie) en BHS. Richard Hamelink (specialist brachytherapie) voor de ondersteuning gedurende het onderzoek, vooral met betrekking tot het vervaardigen van de HDR brachytherapie plannen.
- BHS Willian Smits (specialist opleiding) voor de begeleiding tijdens het onderzoek.
- G.M. D'olieslager (klinisch fysicus) voor ondersteuning tijdens het onderzoek.
- De laboranten van de mouldroom voor de hulp tijdens het vervaardigen van de gipsen dummy's. In het bijzonder wil ik Ron bedanken, omdat hij zijn hand beschikbaar heeft gesteld voor een gipsen dummy.
- De laboranten van de Treatment Planning voor de uitleg en hulp tijdens het vervaardigen van de uitwendige elektronen en uitwendige fotonen bestralingsplannen.
- De CT-laboranten voor uitleg en hulp tijdens het vervaardigen van de CT scans.

Eindhoven, juni 2012.

Yvonne Liebregts.

Samenvatting

Achtergrond en doel: Wereldwijd neemt het aantal mensen met non-melanoma huidtumoren (NMSC) toe. Ook in Nederland is een stijging waarneembaar, volgens cijfers van de KWF kanker bestrijding is de afgelopen 10 jaar het aantal nieuwe patiënten per jaar gestegen van 15.000 tot 40.000.
Radiotherapie is één van de methode om NMSC te behandelen. Het doel van dit afstudeeronderzoek is om aantonen welke bestralingstechniek, binnen Instituut Verbeeten, het meest optimaal is voor de behandeling van NMSC op de handen. Hierbij wordt gekeken naar de dosisvariatie binnen het doelgebied, de conformiteitsindex (CI) en de dosis in de organs at risk (OAR's).
Er zijn vijf bestralingstechnieken: uitwendige bestraling door middel van elektronen (gouden standaard), uitwendige bestraling door middel van fotonen, HDR brachytherapie en de uitwendige technieken gecombineerd met HDR brachytherapie.
Binnen dit verslag wordt uitwendige elektronen bestraling + HDR brachytherapie vergeleken met de gouden standaard.

Onderzoeksmethode: Er zijn vijf gipsen dummy's vervaardigd van vijf in grootte variërende handen. Per hand zijn vijf doelgebieden gemarkeerd die overeenkomen met T1 en T2 NMSC's. Vervolgens zijn 25 individuele brachytherapie moulds gemaakt. Van de dummy's zijn CT scans vervaardigd.
Hierna zijn 25 bestralingsplannen van de gouden standaard gemaakt. De richtlijn hierbij is dat de 85% isodose lijn om het doelgebied (CTV-PTV) is gepland. Voor de combinatietechniek zijn 25 elektronen en 25 HDR brachytherapie plannen vervaardigd. De richtlijn voor elektronen is hetzelfde als die van de gouden standaard, bij de brachytherapie plannen is de richtlijn dat de 100% isodose lijn om het doelgebied (CTV) wordt gepland.

Resultaten: Uit de verkregen resultaten blijkt dat de combinatietechniek een betere conformiteitsindex heeft dan de gouden standaard. Procentueel gezien krijgen het doelgebied en de OAR's bij de brachytherapie plannen meer dosis, in absolute getallen is deze voor beide technieken nagenoeg gelijk.

Conclusie: uitwendige elektronen bestraling + HDR brachytherapie geeft het meest optimale bestralingsplan.

Summary

Background and aim: Globally the number of people with non-melanoma skin cancer (NMSC) is increasing. This trend is also seen in the Netherlands, according to statistics of the 'KWF kanker bestrijding'. The number of new patients per year, over the last ten years, increased from 15.000 to 40.000.
One of the methods to treat NMSC is radiotherapy. The aim of this study is to demonstrate which radiotherapy technique, within Instituut Verbeeten, is the most optimal for the treatment of NMSC on the hands. It is judged on dose variation within the target area, the conformity index (CI) and the dose in organs at risk (OAR's).
There are five treatment techniques: External electron beam therapy (the gold standard), external photon beam therapy, HDR brachytherapy and the external beam techniques combined with HDR brachytherapie.
Within this report external electron beam therapy + HDR brachytherapie shall be compared with the gold standard.

Methods: Five gypsum dummies have been made of five different hands. Per hand five target areas have been marked that correspond to T1 and T2 NMSC's. Subsequently 25 individual brachytherapy moulds have been manufactured. CT scans have been made of the gypsum dummies. Next, 25 radiotherapy plans are made of the gold standard. The guideline is that the 85% isodose line is planned around the target volume (CTV-PTV). The combination technique contains 25 electron and 25 HDR brachytherapy plans. The guideline for the HDR brachytherapy plans is that the 100% isodose line is planned around the target volume (CTV).

Results: The obtained results show that the combination technique has a better conformity index than the gold standard. Percentage wise, the target areas and OAR's receive more doses for brachytherapy. In absolute numbers it's almost equal for both techniques.

Conclusion: External electron beam therapy + HDR brachytherapie provides the most optimal treatment plan.

Inhoudsopgave

Pagina.

Inleiding 5

Onderzoeksmethode 8
1.1 Patiëntenpopulatie 8
1.2 Brachytherapie surface moulds 9
1.3 Computer tomografie 9
1.4 Gouden standaard 10
1.5 Uitwendige elektronen bestraling gevolgd door HDR brachytherapie 10
1.6 Meetinstrumenten 11

Resultaten 12

Discussie 15
3.1 Algemeen 15
3.2 Per doelgebied 16

Conclusie 18

Aanbevelingen 20

Literatuurlijst 21

Inleiding

Uit verschillende rapporten en onderzoeken binnen de Verenigde Staten en Europa blijkt dat het aantal non-melanoma huidtumoren toeneemt.[1] Dit is ook in Nederland het geval, blijkt uit een onderzoek van de KWF kanker bestrijding. Op 12 april 2012 maakte zij bekend dat de afgelopen 10 jaar het aantal nieuwe patiënten gediagnosticeerd met huidkanker is gestegen van 15.000 naar 40.000 nieuwe patiënten per jaar. Naar verwachting zullen in 2020 ongeveer 70.000 nieuwe huidkanker patiënten per jaar bijkomen.[2]

Huidtumoren zijn op te splitsen in verschillende typen: melanomen, non-melanomen en zeldzame soorten.[3] Binnen dit onderzoek zijn alleen de non-melanomen geïncludeerd. Onder de non-melanoma huidtumoren worden voornamelijk de basaalcelcarcinomen en de plaveiselcelcarcinomen verstaan.[4,5]
Binnen deze scriptie zullen deze tumoren worden benoemd als non-melanoma skin cancers (NMSC's).
Huidtumoren zijn via het TNM-classificatie model in te delen, opgenomen in bijlage 1. Dit onderzoek richt zich alleen op de T1-en T2 tumoren.

De voornaamste oorzaak voor het ontstaan van NMSC is blootstelling aan ultraviolette straling (UV-straling) afkomstig van de zon.[5] Hoe dunner de ozonlaag en hoe dichterbij men bij de zon is, des te kwetsbaarder is men voor de effecten van UV-straling.[4]
UV-straling dringt door de epidermis (opperhuid) van de huid. Hier bevinden zich de voorloper cellen van NMSC. Het DNA absorbeert de UV-straling en hierdoor vinden veranderingen plaats in de genen van deze cellen. Risicofactoren voor het ontstaan van NMSC door UV-straling zijn: een lichte huid, rood of blond haar, sproeten en een gebrek om te kunnen bruinen.[5]
Ondanks dat UV-straling een belangrijke factor is voor het ontstaan van NMSC, zullen meer plaveiselcelcarcinomen ontstaan door blootstelling aan UV-straling.[4]
Overige factoren waardoor NMSC kan ontstaan zijn: besmetting door HIV, het eten van veel vlees, vet, ongemodificeerde zuivel zoals volle melk en kaas en wanneer iemand een transplantatie heeft ondergaan.[5]

Het basaalcelcarcinoom is goed te behandelen en metastaseert vrijwel nooit. Echter kan het basaalcelcarcinoom wel schade aan de huid veroorzaken waardoor cosmetische problemen kunnen ontstaan.[6]
De prognose van het plaveiselcelcarcinoom kan slechter zijn omdat deze sneller metastaseert, dit zal overigens niet vaak voorkomen.[7] De 3-jaarsoverleving voor patiënten zonder risicofactoren met een plaveiselcelcarcinoom is 100%. Bij patiënten met minimaal één risicofactor is de 3-jaarsoverleving 70%.[8]
Voorbeelden van risicofactoren zijn de tumorgrootte en locatie, slechte tumormarges en het gebruik van immunosuppressivum.[8]

Het feit dat NMSC wereldwijd de meest voorkomende huidkanker is bij blanken mensen en behandeling effectief is, is het van belang dat deze tumoren adequaat behandeld worden.[9] Voor welke behandelmethode gekozen wordt is afhankelijk van het type tumor, de locatie van de tumor, leeftijd en gezondheid van de patiënt, mogelijke behandelmethode en de ervaring van de behandeld arts en de keuze van de patiënt.[9]
Chirurgie is de meest belangrijke en altijd uitvoerbare behandeltechniek.[4,5] Het nadeel van deze techniek is dat functiebeperkingen of misvormingen/verminkingen kunnen ontstaan.[9] Aangezien NMSC voornamelijk ontstaat op plaatsen die worden blootgesteld aan het zonlicht, zoals het hoofd/hals gebied en de handen, biedt chirurgie wegens bovengenoemde redenen niet altijd een uitkomst. Alternatieve behandelmethode zijn: ioniserende straling, cryotherapie, fotodynamische therapie, lokale immuuntherapie of door het injecteren van interferonen (eiwitten) of cytostatica in de tumor. Wanneer de tumor gemetastaseerd is, kan chemotherapie noodzakelijk zijn.[5]

Onder de behandelmethode met behulp van ioniserende straling wordt radiotherapie verstaan. Deze behandeltechniek zal binnen deze scriptie onderzocht worden.
Er zijn verschillende behandeltechnieken binnen de radiotherapie; behandeling door middel van uitwendige elektronen bestraling, behandeling door middel van uitwendige fotonen bestraling en behandeling door middel van brachytherapie.[8] Brachytherapie is op te splitsen in oppervlakkige brachytherapie en inwendige brachytherapie. Daarnaast kan gekozen worden voor high-dose-rate (HDR) en low-dose-rate (LDR) brachytherapie.[10]

De aanleiding voor dit onderzoek is om binnen Instituut Verbeeten, via eigen resultaten, te bepalen welke radiotherapeutische behandeltechniek het best toegepast kan worden bij NMSC op de handen. De technieken die binnen Instituut Verbeeten worden toegepast, en dus ook vergeleken zullen worden zijn: uitwendige bestraling door middel van elektronen, uitwendige bestraling door middel van fotonen en oppervlakte bestraling door middel van HDR brachytherapie. Daarnaast wordt de HDR brachytherapie gecombineerd met een bestralingsschema uitwendige elektronen óf fotonen, de zogenoemde combinatietechnieken. In totaal worden vijf technieken met elkaar vergeleken.
Binnen Instituut Verbeeten wordt de uitwendige elektronen bestraling, waarbij een bestralingsschema van 30 x 2,0 Gy wordt toegepast, beschouwd als de gouden standaard.[11]

NMSC wordt al voor langere tijd behandeld door middel van uitwendige elektronen bestraling en dit geeft positieve resultaten.[10] Echter de handen en vingers zijn een anatomisch onregelmatige structuur, hierdoor is het lastiger om een optimale en reproduceerbare behandeling te verkrijgen.[8] De anatomisch onregelmatige structuur zorgt voor een inhomogene dosisverdeling.
Bij uitwendige fotonen bestraling speelt de energie van de stralingsbundel een rol. Het nadelige effect hiervan is dat de dosis diep doordringt in het handweefsel, waardoor meer weefsels en structuren worden bestraald.[8] Brachytherapie kan een uitkomst bieden, aangezien hierbij alleen oppervlakkige bestraling plaats vindt. De bron ligt vrijwel tegen de tumor aan, en geeft hierdoor heel lokaal dosis af. Daarnaast is het mogelijk om de dosis te reguleren.[10,12] Echter, er is nog weinig onderzoek verricht naar de behandeling door middel van HDR brachytherapie bij NMSC op de handen. Hierdoor is weinig informatie beschikbaar en zijn weinig resultaten bekend.

Het probleem dat binnen dit onderzoek centraal staat is:
Het is onduidelijk welke bestralingstechniek (uitwendige elektronen (gouden standaard), uitwendige fotonen, HDR brachytherapie of de combinatie uitwendige bestraling met HDR brachytherapie) het beste toegepast kan worden bij NMSC op de handen.

Om dit probleem op te kunnen lossen is de projectgroep aan de slag gegaan met het formuleren van een centrale vraag:
Welke bestralingstechniek (uitwendig fotonen bestraling, HDR brachytherapie of de combinatie uitwendige bestraling met brachytherapie), vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen bestraling), leidt tot de meest optimale dosisverdeling bij NMSC op de handen? Hierbij wordt gekeken naar dosisvariatie in het Clinical Target Volume (CTV) en Planning Target Volume (PTV); dosisvariatie in de Organs At Risk (OAR's) en de conformiteitsindex (CI).

Om de centrale vraag te kunnen beantwoorden heeft de projectgroep de volgende deelvragen opgesteld:
1: Levert uitwendige elektronenbestraling + HDR brachytherapie een betere (CTV-)PTV-coverage, verlaagde dosis in OAR's en een kleinere CI vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen)?
2: Levert HDR brachytherapie een betere (CTV-)PTV-coverage, verlaagde dosis in OAR's en een kleinere CI vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen)?
3: Levert uitwendige fotonenbestraling + HRD brachytherapie een betere (CTV-)PTV-coverage, verlaagde dosis in OAR's en een kleinere CI vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen)?
4: Levert uitwendige fotonenbestraling een betere (CTV-)PTV-coverage, verlaagde dosis in OAR's en een kleinere CI vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen)?

Binnen dit individuele verslag zal de eerste deelvraag worden beantwoord:
Levert uitwendige elektronenbestraling + HDR brachytherapie een betere (CTV-)PTV-coverage, verlaagde dosis in OAR's en een kleinere CI vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen)?

De deelvragen zullen worden beantwoord door middel van een praktijkonderzoek. De klinische setting van dit onderzoek is bepaald door overleg tussen de projectgroep, de begeleidende arts en de begeleidende laborant.

Voordat begonnen is met het praktijkonderzoek is een hypothese opgesteld. Hierin staat beschreven wat de projectgroep als uitkomst van het onderzoek verwacht.
Gebaseerd op de huidige literatuur is HDR brachytherapie bij T1 en T2 NMSC's, bij anatomisch onregelmatige doelgebieden, een optimalere techniek dan de gouden standaard. HDR brachytherapie biedt voordelen ten opzichte van de gouden standaard, door zowel diepe als oppervlakkige dosiswerking. [8,13] *Daarnaast heeft HDR brachytherapie als meerwaarde dat bronnen gericht zijn in plaats en tijd. Bij de uitwendige bestralingstechnieken, elektronen en fotonen, is dit niet mogelijk.* [10,12]

Gekeken naar de deelvraag die binnen dit verslag beantwoord zal worden en de informatie die in bovenstaande hypothese gegeven staat, wordt verwacht dat de combinatie van uitwendige elektronen bestraling met HDR brachytherapie een optimaler resultaat zal gegeven dan de gouden standaard.
Door de HDR brachytherapie zal een oppervlakkige dosisverdeling ontstaan en de uitwendige elektronen bestraling zal dieper doordringen in het weefsel. Hierdoor kan zowel oppervlakkig, als dieper gelegen een optimale dosisverdeling worden verkregen.
Zowel uitwendige elektronen bestraling als HDR brachytherapie dringt niet ver door in weefsel, hierdoor blijft zoveel mogelijk gezond weefsel gespaard.

Deze scriptie bevat de volgende onderdelen: onderzoeksmethode, resultaten, discussie, conclusie en aanbevelingen.
In een apart mapje, dat is bijgevoegd, bevinden zich alle bijlagen waarnaar in dit verslag wordt verwezen.

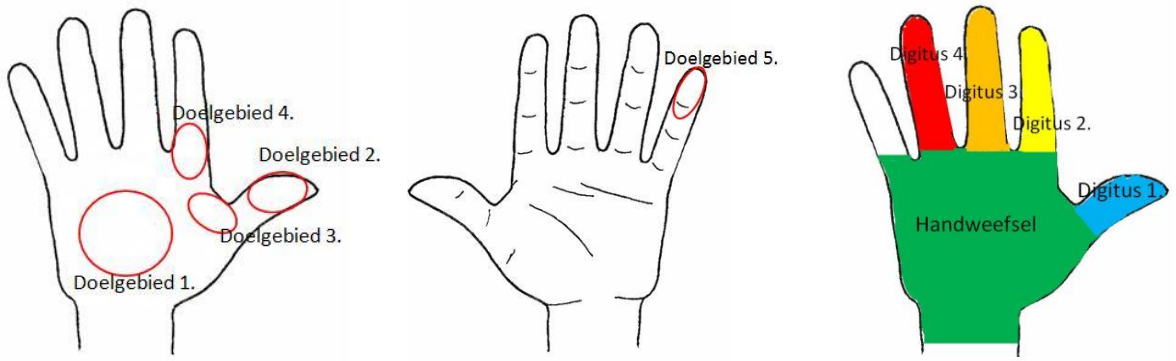
Onderzoeksmethode

Het onderzoek is opgezet als een diagnostische test, hierbij wordt de gouden standaard vergeleken met de indextest.
De gouden standaard past een bestralingsschema van 30 x 2,0 Gy toe. Voor de gecombineerde techniek zal eerst een 20 x 2,0 Gy uitwendige elektronen bestralingsschema worden toegepast, hierna een HDR brachytherapie boost van 4 x 4,0 Gy.[11]
De elektronenenergie die wordt toegepast is 6 mega elektronvolt (MeV). Echter bij doelgebied drie is 9 MeV toegepast, dit heeft te maken met de locatie van dit doelgebied. Gedurende de HDR brachytherapie wordt gebruik gemaakt van een Ir^{192}-bron. Deze bron zendt gamma (y) fotonen uit met een gemiddelde energie van 0,136 MeV.[14] Tijdens de behandeling zal de bron zich dicht bij de huid/het doelgebied bevinden. De Ir^{192}-bron verplaatst zich door katheters die op een zogenaamde brachytherapie surface mould bevestigd zijn.[10]

1.1 Patiëntenpopulatie

Binnen dit onderzoek zijn alleen T1-en T2 geclassificeerde non-melanoma huidtumoren op de handen geïncludeerd. Overige classificaties en locaties zijn geëxcludeerd.
Gedurende dit onderzoek zijn geen echte patiënten behandeld. Er zijn 5 gipsen handen (dummy's) vervaardigt. Deze dummy's zijn verkregen door mallen te maken (materiaal: Cavex, CA37) en deze vol te gieten met gips (Schouten dental, Moldano blauw).
De dummy's zijn variërend in grootte, dit is gedaan om de anatomische variatie na te bootsen. Geprobeerd is om de dummy's allemaal in dezelfde houding te maken, de hand zo plat mogelijk en de vingers gespreid.
In overleg met de opdrachtgevende arts zijn vijf doelgebieden op de hand bepaald, deze zijn opgenomen in figuur 1 en bijlage 2. Voor deze vijf doelgebieden zullen bestralingsplannen worden vervaardigd.

- Doelgebied 1: midden op de handrug.
- Doelgebied 2: vingertop digitus 1 (phalanx distalis), aan handrug zijde.
- Doelgebied 3: op de handrug, ter plaatse van overgang digitus 1 naar digitus 2.
- Doelgebied 4: overgang digitus 2 naar de handrug, t.h.v. articulatio metacarpophalangea (MCP-gewricht)
- Doelgebied 5: vingertop digitus 5 (phalanx distalis), aan handpalm zijde.



Figuur 1. Weergave van de doelgebieden en organs at risk. De linkerhand is een weergave in dorsaal positie, de middelste hand is een weergave in palmaire positie.

Op de dummy's zijn het Gross Tumor Volome (GTV) en Clinical Target Volume (CTV) aangetekend. Het CTV ligt met een marge van 1,0 cm om het GTV. Het CTV is met looddraad gemarkeerd om deze zichtbaar te maken op de computertomografie (CT) scans.
De doelgebieden zijn voor alle dummy's identiek en variëren in grote van 1 tot 3 cm en zijn 3 mm diep.

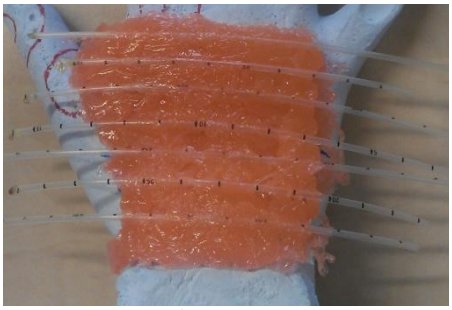
Ieder doelgebied heeft een bijbehorende Organ at Risk (OAR), deze zijn opgenomen in figuur 1. De OAR is een gezonde structuur waarbinnen dosisafgifte zal plaatsvinden gedurende de bestraling van het doelgebied. De volgende OAR's zijn bepaald:

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

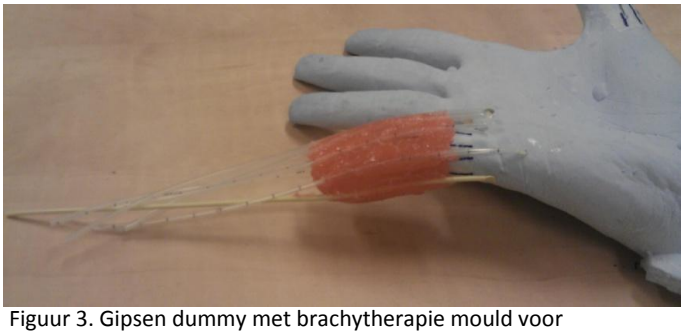
1.2 Brachytherapie surface moulds

Voor de bestraling door middel van brachytherapie dienen moulds vervaardigd te worden. Een mould heeft als taak om de dosis op de huid te reduceren en zorgt voor dieptewerking. De moulds worden vervaardigd van siliconen (Schilling, epiform-flex). De mould beslaat het doelgebied met een marge hieromheen, hierdoor is het reproduceerbaar om de mould gedurende ieder bestraling identiek te positioneren.
Boven op de mould worden katheters (Isodose control, Flexicath Bronchial catheter 5F) bevestigd. Geprobeerd wordt om de katheters zo min mogelijk over de overige digiti en gezond handweefsel te laten verlopen, aangezien deze dan ook meer straling ontvangen wanneer de bron door de katheters schuift. Bij ieder doelgebied zijn de katheters evenwijdig aan elkaar geplaatst. Bij doelgebied 3 zijn één tot vier extra katheters vanuit een andere richting bijgeplaatst in verband met de locatie van het doelgebied. Figuur 2 en 3 en bijlage 3 en 4 geven informatie met betrekking tot de moulds en katheters.
Voor alle 25 doelgebieden is een individuele mould vervaardigd, waarbij volgende richtlijnen zijn aangehouden:

- Doelgebied 1: 7 katheters, afstand tussen de katheters is 0,9 cm.
- Doelgebied 2: 7 katheters, afstand tussen de katheters is 0,5 cm.
- Doelgebied 3: 7 katheters vanaf de handrug zijde, tussen afstand van 0,6 cm. Op het oog zijn 1 tot 4 extra katheters aangebracht vanaf de handpalm zijde, bestraling tussen digitus 1 en 2 is zo beter mogelijk.
- Doelgebied 4: 7 katheters, afstand tussen de katheters is 0,6 cm.
- Doelgebied 5: 7 katheters, afstand tussen de katheters is 0,6 cm.



Figuur 2. Gipsen dummy met brachytherapie mould voor doelgebied 1.



Figuur 3. Gipsen dummy met brachytherapie mould voor doelgebied 5.

1.3 Computertomografie

De CT scans zijn vervaardigd met behulp van een GE Healthcare Optima 580 16-slice CT scanner. Er is gebruik gemaakt van het schedelprotocol (120kV; 98 mA; pitch 0,562; matrix 512 x 512 en plakdikte 2,5 mm). Gedurende de scans dient het CTV gemarkeerd te zijn met looddraad.
Er zijn 25 CT scans vervaardigd, waarbij ieder doelgebied individueel wordt afgebeeld. Voor deze CT-scans is de surface brachytherapie mould op het doelgebied bevestigd. De katheters van de mould zijn hierbij evenwijdig aan de scanrichting. De katheters dienen voor het scannen gevuld te zijn met koperdraad, zodat deze op de CT scan te volgen zijn en de lengte van de katheter bepaald kan worden. Op de CT scan dient de dummy, inclusief alle koperdraden die zich in de katheters bevinden, te worden afgebeeld.
Vervolgens is van iedere dummy een dorsale en palmaire scan vervaardigd. Deze CT scans worden gebruikt om de uitwendige elektronenplannen op te vervaardigen. Van één dummy is een extra dorsale scan vervaardigd, de looddraden van 2 doelgebieden kruisten elkaar. Één scan bevat doelgebied 1, 2, 4 en 5, de extra scan bevat doelgebied 3. In totaal zijn 11 CT scans voor de uitwendige elektronenplannen vervaardigd.

1.4 Gouden standaard

De gouden standaard die binnen dit verslag wordt aangeduid is de gouden standaard binnen Instituut Verbeeten. De richtlijn die wordt aangehouden bij het vervaardigen van deze bestralingsplannen is, dat de 85% isodose lijn in de diepte om de veldgrootte van het CTV moet liggen en in de breedte om de veldgrootte van het PTV. Dit doelgebied wordt in dit verslag aangeduid met de structuur CTV-PTV. Deze richtlijnen zijn conform aan The International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU)-Report 71.[15]

Voordat begonnen kan worden met het plannen op de vervaardigen CT scans, dienen eerst structuren ingetekend te worden. Op de dorsale scans zijn met behulp van Vsim (GE Healthcare, Advantage Workstation 4.3) de structuren aangemaakt: patiënt, CTV 1-4, PTV 1-4, digitus 1-3, hand en een hulp structuur. Om het CTV te kunnen intekenen is de hulpstructuur aangemaakt. Deze structuur volgt de patiëntstructuur, alleen dan 3 mm binnen de patiëntstructuur. Door deze hulstructuur kan de diepte van het CTV nauwkeurig ingetekend worden op 3 mm. Voor de breedte van het CTV wordt de looddraad aangehouden. Het PTV wordt automatisch aangemaakt om het CTV met een marge van 0,5 cm.
Op de palmaire scans zijn volgens bovenstaande wijze de structuren patiënt, CTV 5, PTV, digitus 4 en hulpstructuur aangemaakt.
Gedurende het onderzoek is de projectgroep tot de conclusie gekomen dat er nog een aparte structuur ingetekend dient te worden om de CI te kunnen bepalen, het CTV-PTV. Mede hiervoor is digitus 5 ingetekend. Deze zijn vervaardigd met behulp van het XiO planningssysteem (CMS, XiO versie 4.40.00).

Eerst dient met behulp van Vsim een fotonen bundel te worden aangemaakt. De bundel wordt loodrecht op het doelgebied geplaatst, hiervoor dient gedraaid te worden met de gantry en eventueel de collimator en couch. De bundel wordt gericht op het isocentrum, dit is het midden van het PTV. De Source Skin Distance (SSD) moet 100 cm zijn. De veldgrootte wordt bepaald door het PTV met een marge van 0,7 cm (opgenomen in bijlage 9). Vervolgens worden de gegevens doorgestuurd naar XiO, hier kan de elektronen bundel worden aangemaakt.

Met behulp van de handleiding die Instituut Verbeeten toepast (opgenomen in bijlage 9), is de elektronenbundel aangemaakt. Wanneer dit voltooid is kan het plan worden geoptimaliseerd. Vanwege de toegepaste elektronenenergie dient minimaal een bolus van 0,7 cm op het doelgebied te worden geplaatst. Per doelgebied kan de bolus verdikt worden, hierdoor neemt de maximale dosis in het plan af en zal de 85% isodose lijn in de diepte strakker om het CTV-PTV berekend worden. Wanneer de hoek van de gantry, collimator of couch wordt aangepast, of wanneer de veldgrootte veranderd , zal de 85% isodose lijn in de breedte wijder of losser om het CTV-PTV berekend worden. De plannen zijn zo geoptimaliseerd dat de coverage van het doelgebied, de 85% isodose lijn om het CTV-PTV, waar mogelijk 100% is. Daarnaast dient de dosis in de OAR's zo laag als mogelijk te worden gehouden.
In bijlage 5 zijn een aantal gouden standaard bestralingsplannen opgenomen.

1.5 Uitwendige elektronen bestraling gevolgd door HDR brachytherapie

Binnen dit bestralingsschema wordt begonnen met 20 fracties uitwendige elektronen bestraling, gevolgd door een boost van vier fracties HDR brachytherapie.[11]
Voor de elektronen bestralingsplannen kunnen de bestralingsplannen van de gouden standaard worden gebruikt. Binnen deze plannen dient alleen de totaal dosis en fractionering te worden aangepast van 30 x 2,0 Gy naar 20 x 2,0 Gy.

De HDR brachytherapie plannen dienen vervaardigd te worden, waarbij de richtlijn wordt aangehouden dat de 100% isodose lijn om het CTV wordt berekend, dit is conform ICRU-Report 58.[16]
Voordat gestart kan worden met het vervaardigen van de bestralingsplannen, dienen de structuren worden ingetekend op de CT scans. Dit wordt verricht met behulp van het brachytherapie planningssysteem (Nucletron, Oncentra Brachy versie 4.1). Op alle 25 CT scans is een patiënt structuur en CTV aangemaakt. Voor de grootte van het CTV zijn dezelfde richtlijnen als bij de vervaardiging van de uitwendige elektronenplannen aangehouden. Per doelgebied wordt de bijbehorende OAR, digitus 1-4 en hand, ingetekend. Structuren zijn aangemaakt met behulp van 'automatic contouring' en waar nodig handmatig aangepast.
Alle katheters die op de brachytherapie mould bevestigd zijn, worden genummerd en gereconstrueerd. Hierbij wordt een katheter gevolgd vanaf het einde van de katheter (tip end) tot het begin dat zich in de mould bevindt. Voor iedere dummy, per doelgebied is de nummering en reconstructie identiek.

Wanneer bovenstaande stappen voltooid zijn, wordt er begonnen met het vervaardigen van het HDR brachytherapie plan. Er wordt gebruik gemaakt van een inverse planningsmodule (IPSA). Het CTV wordt geselecteerd als referentie target volume, om dit volume dient gepland te worden. De volgende informatie dient in het systeem te worden aangegeven: de afstand tussen huid en katheters (15 tot 20 mm), de minimale dosis dat het doelgebied aan de oppervlakte dient te krijgen (4,0 Gy), de maximale dosis die het doelgebied dient te bereiken (5,5 Gy), de minimale en maximale dosis (4,0 Gy en 5,5 Gy) dat het volume dient te bereiken. Aan de minimale en maximale waardes wordt een weging toegekend, om aan te geven hoe belangrijk een waarde is. Opeenvolgend is de weging 100, 40, 100 en 20. Het plan wordt nu automatisch door IPSA aangemaakt en kan geoptimaliseerd worden. Hierbij dient de coverage, van de 100% isodose lijn om het CTV, waar mogelijk 100% te zijn.
De Ir^{192}-bron wordt door IPSA niet evenredig over de katheters verdeeld, dit dient handmatig te worden aangepast. De bron wordt om de 3 mm gepositioneerd.
Vervolgens dient de 'dwelltime' geoptimaliseerd te worden, dit wordt per CT coupe gedaan. Allereerst zal optimalisatie plaats vinden door met de cursor de isodose lijnen uit te trekken of te verkleinen. Hierna vind optimalisatie plaats door de 'dwelltimes' met behulp van een grafiek overal ongeveer gelijk te zetten. De 'dwelltime' dient over het gehele bestralingsplan gezien ongeveer overal gelijk te zijn, is dit niet het geval dan neemt de homogeniteit binnen het bestralingsplan af.
In bijlage 6 zijn een aantal aangepaste uitwendige elektronen bestralingsplannen en HDR brachytherapie bestralingsplannen opgenomen.

1.6 Meetinstrumenten

Iedere techniek heeft eigen richtlijnen waar aan moet worden voldaan. Daarnaast vindt variatie plaats in de grootte van het doelgebied (CTV en CTV-PTV) en wordt per techniek gewerkt met een verschillend fractioneringsschema. Om het mogelijk te maken de twee technieken met elkaar te vergelijken is een beoordelingsformulier opgesteld waarin deze verschillen zijn verwerkt. Het beoordelingsformulier bevat de volgende aspecten: volume van het doelgebied, coverage van het doelgebied, dosis binnen het doelgebied, de conformiteitsindex (CI), de homogeniteitsindex (HI) en de dosis binnen de OAR's.
Zowel door het brachytherapie planningssysteem (Oncentra) als het elektronen planningssysteem (XiO) kan een dosis volume histogram (DVH) worden berekend. Aan de hand van deze DVH's (bijlage 5 en 6) zijn de beoordelingsformulieren ingevuld. Alle beoordelingsformulieren zijn opgenomen in bijlage 10, 11 en 12.

Voor het bepalen van de minimale en maximale dosis binnen een plan zijn, zoals eerder benoemd, de gegevens overgenomen uit het DVH. Echter, de laagste en hoogste dosis binnen een plan zijn vaak puntdosissen en beslaan maar een minuscuul deel binnen het bestralingsplan. Om een reële weergave te geven van de minimale dosis, is gekeken wat minimaal 2% van het volume aan dosis krijgt. Voor de maximale dosis is gekeken hoeveel maximaal 98% van het volume aan dosis krijgt.[17]

De CI en HI kunnen niet worden overgenomen uit het DVH maar dienen berekend te worden.
De CI is een weergave van hoe strak de 85% isodose lijn bij de uitwendige elektronenplannen, en de 100% isodose lijn bij de HDR brachytherapie plannen, om het CTV-PTV of CTV ligt. Wanneer de betreffende isodose lijn strak om het betreffende doelgebied ligt is de CI 1. Hoe hoger de CI wordt des te wijder loopt de betreffende isodose lijn om het doelgebied. De CI wordt berekend via de volgende formule:

$$CI = \frac{Volume\ (cc)\ dat\ betreffende\ isodose\ lijn\ beslaat}{Volume\ (cc)\ van\ betreffende\ doelgebied}$$

De HI is een weergave van de verhouding tussen de laagste en hoogste dosis binnen het doelgebied. Hoe hoger dit percentage des te meer verschil is er tussen de hoge en lage dosis binnen het doelgebied. Een laag percentage geeft weer dat het doelgebied homogener wordt bestraald. De HI wordt berekend via de volgende formule[17]:

$$HI = \frac{Dmax. - Dmin.}{Voorgeschreven\ dosis}\ x\ 100\%$$

Resultaten

Per techniek zijn 25 bestralingsplannen vervaardigd, voor de combinatietechniek houdt dit in dat 25 elektronenplannen zijn gecombineerd met 25 brachytherapie plannen. In totaal worden 75 bestralingsplannen met elkaar vergeleken.
Aan de hand van de gegevens die zijn genoteerd in de beoordelingsformulieren, zijn de resultaten weergegeven in tabellen. Dit hoofdstuk betreft een samenvatting van de twee technieken voor twee doelgebieden. Doelgebied 1 is weergegeven, de resultaten van doelgebieden 2, 4 en 5 komen hier redelijk mee overeen. Doelgebied 3 vertoont afwijkende resultaten en is om die reden ook weergegeven.
In bijlage 7 en 8 zijn uitgebreide tabellen weergegeven voor alle vijf de doelgebieden.

De bestralingsplannen voor de combinatietechniek konden niet gefuseerd worden en zijn daarom individueel van elkaar beoordeeld. De plannen van de combinatietechniek worden in de tabellen aangeduid als 'elektronen' en 'brachytherapie'.

Wat opvalt, is dat de gouden standaard en de elektronenplannen, gebruikt voor de combinatietechniek veel overeenkomsten vertonen. Dit is vanzelfsprekend omdat voor beide technieken dezelfde bestralingsplannen zijn gebruikt, alleen de fractionering is aangepast.

De percentages die worden weergegeven in de tabellen zijn een weergave van de verhouding van bovenstaande dosis ten opzichten van de voorgeschreven dosis.
De standaarddeviatie (SD) geeft weer wat de spreiding tussen de getallen is. Bijvoorbeeld de SD van de CI geeft weer wat de spreiding tussen de vijf CI waardes, waarvan het gemiddelde is berekend, is voor een doelgebied. Hoe kleiner de SD, des te minder spreiding bestaat er tussen de waardes.

Tabel 1. Weergave van het gemiddelde volume; de minimale, gemiddelde en maximale coverage en de gemiddelde CI en HI met bijbehorende SD.

CTV-PTV / CTV		Gem. volume	Min. coverage	Gem. coverage	Max. coverage	Gem. CI	SD CI	Gem. HI	SD HI
Doel-gebied 1.	Gouden standaard	6,85 cc	97,23 %	99,12 %	100,00 %	3,04	0,64	11,88 %	1,66
	Elektronen	6,85 cc	97,23 %	99,12 %	100,00 %	3,04	0,64	11,88 %	1,68
	Brachy-therapie	4,00 cc	100,00 %	100,00 %	100,00 %	1,99	0,30	47,04 %	3,71
Doel-gebied 3.	Gouden standaard	3,12 cc	91,78 %	95,09 %	99,60 %	6,04	2,54	38,63 %	8,29
	Elektronen	3,12 cc	91,78 %	95,09 %	99,60 %	6,04	2,54	38,63 %	8,31
	Brachy-therapie	0,67 cc	100,00 %	100,00 %	100,00 %	11,49	11,85	47,44 %	7,88

Tabel 1 is een weergave van de grootte van het doelgebied, de coverage van het doelgebied, de CI en de HI. Wat opvalt, is dat bijna alle waardes binnen deze tabel voor de gouden standaard en uitwendige elektronen, voor de combinatietechniek, gelijk zijn. Bovenstaande aspecten (volume, coverage, CI) veranderen niet wanneer een andere dosis, fractionering wordt toegepast.
Wat ook opvalt, is dat de coverage voor de HDR brachytherapie plannen beter is (overal 100%) dan die van de gouden standaard, elektronenplannen (variërend tussen 97,23% en 100%).
Per doelgebied is het verschillend welke techniek een optimalere CI en HI vertoont. Onder een optimalere CI / HI wordt een lagere CI / HI verstaan.

Tabel 2. Weergave van de gemiddelde minimale, gemiddelde en maximale dosis binnen het doelgebied met de daarbij behorende SD.

CTV-PTV / CTV		Gemiddelde Dmin.	SD gemiddelde Dmin.	Gemiddelde Dgem.	SD gemiddelde Dgem.	Gemiddelde Dmax.	SD gemiddelde Dmax.
Doel-gebied 1.	Gouden standaard	52,59 Gy (87,65%)	1,64	56,50 Gy (94,17%)	1,22	59,72 Gy (99,53%)	1,23
	Elektronen	35,07 Gy (87,67%)	1,10	37,67 Gy (94,18%)	0,81	39,81 Gy (99,54%)	0,82
	Brachy-therapie	17,20 Gy (107,53%)	0,15	20,39 Gy (127,44%)	0,22	24,73 Gy (154,56%)	0,51
Doel-gebied 3.	Gouden standaard	49,28 Gy (82,13%)	3,09	58,91 Gy (98,18%)	2,29	72,45 Gy (120,75%)	2,80
	Elektronen	32,85 Gy (82,13%)	2,05	39,27 Gy (98,18%)	1,53	48,28 Gy (120,71%)	1,88
	Brachy-therapie	17,10 Gy (106,85%)	0,28	20,47 Gy (127,94%)	0,77	24,69 Gy (154,29%)	1,40

Tabel 2 is een weergave van de dosisverdeling binnen het doelgebied. Wat opvalt is, dat de relatieve getallen voor de brachytherapie altijd hoger zijn dan die van de elektronenplannen. Wanneer deze waardes worden omgezet in absolute getallen, is de dosis van de elektronenplannen altijd hoger. Voor de absolute totaaldosis van de combinatietechniek dienen de dosissen van de elektronen bestralingsplannen en van de brachytherapie bestralingsplannen bij elkaar opgeteld te worden. Wanneer dit gedaan wordt, is zichtbaar dat er weinig verschil zit tussen de dosis van de twee bestralingstechnieken.
Daarnaast kan uit de tabel geconcludeerd worden dat de SD voor de gouden standaard altijd hoger is, dan die voor de combinatietechniek. Er zit meer spreiding tussen de getallen bij de gouden standaard.

Tabel 3, afgebeeld op de volgende pagina, is een weergave van de dosisverdeling binnen de OAR's. Wanneer de absolute dosis van de twee plannen voor de combinatietechniek bij elkaar op worden geteld, blijkt weer dat de dosis in de OAR's voor beide technieken ongeveer gelijk is. Echter de relatieve getallen zijn nu niet altijd hoger bij de brachytherapie, maar varieert per doelgebied en of gekeken wordt naar de minimale, gemiddelde of maximale dosis. Ditzelfde geldt ook voor de SD, deze is niet altijd hoger bij de gouden standaard.

Tabel 3. Weergave van de gemiddelde minimale, gemiddelde en maximale dosis binnen de OAR's met de daarbij behorende SD.

CTV-PTV / CTV		Doelgebied 1			Doelgebied 3		
		Gouden Standaard	Elektronen	Brachy-therapie	Gouden Standaard	Elektronen	Brachy therapie
Hand	Gemiddelde Dmin.	0,21 Gy (0,35%)	0,14 Gy (0,34%)	1,61 Gy (10,04%)	0,00 Gy (0,00%)	0,00 Gy (0,00%)	0,40 Gy (2,48%)
	SD gemiddelde Dmin.	0,18	0,12	0,63	0,00	0,00	0,04
	Gemiddelde Dgem.	13,58 Gy (22.64%)	9,06 Gy (22.64%)	4,74 Gy (29,63%)	10,83 Gy (18,06%)	7,23 Gy (18,06%)	2,59 Gy (16,20%)
	SD gemiddelde Dgem.	3,93	2,62	0,99	2,02	1,35	0,34
	Gemiddelde Dmax.	55,78 Gy (92,97%)	37,19 Gy (92,97%)	14,70 Gy (91,86%)	56,26 Gy (93,76%)	37,51 Gy (93,77%)	12,25 Gy (76,58%)
	SD gemiddelde Dmax	2,28	1,52	1,19	1,98	1,32	0,84
Digitus 1	Gemiddelde Dmin.	-	-	-	3,37 Gy (5,61%)	2,25 Gy (5,62%)	1,67 Gy (10,46%)
	SD gemiddelde Dmin.	-	-	-	5,42	3,61	0,36
	Gemiddelde Dgem.	-	-	-	28,73 Gy (47,89%)	19,16 Gy (47,89%)	7,15 Gy (44,71%)
	SD gemiddelde Dgem.	-	-	-	10,55	7,04	1,32
	Gemiddelde Dmax.	-	-	-	60,95 Gy (101,58%)	40,63 Gy (101,59%)	18,12 Gy (113,26%)
	SD gemiddelde Dmax.	-	-	-	5,83	3,89	1,16
Digitus 2	Gemiddelde Dmin.	-	-	-	0,00 Gy (0,00%)	0,00 Gy (0,00%)	0,35 Gy (2,18%)
	SD gemiddelde Dmin.	-	-	-	0,00	0,00	0,02
	Gemiddelde Dgem.	-	-	-	3,31 Gy (5,51%)	2,20 Gy (5,51%)	1,35 Gy (8,43%)
	SD gemiddelde Dgem.	-	-	-	4,30	2,87	0,37
	Gemiddelde Dmax.	-	-	-	18,93 Gy (31,55%)	12,62 Gy (31,55%)	3,45 Gy (21,58%)
	SD gemiddelde Dmax.	-	-	-	20,64	13,76	1,07

Discussie

3.1 Algemeen

Er zijn een aantal punten die in het algemeen er voor zorgen dat verschillen kunnen ontstaan tussen de resultaten per techniek evenals tussen de resultaten van beide technieken.

Fusering
De brachytherapie plannen en de elektronenplannen kunnen niet gefuseerd worden. De combinatietechniek is beoordeeld aan de hand van de individuele plannen (beoordelingsformulieren).
Doordat de technieken op verschillende planningsystemen zijn vervaardigd, is het mogelijk dat waardes niet op dezelfde manier berekend zijn.

CT scans
De brachytherapie plannen en elektronenplannen zijn vervaardigd op verschillende CT scans. Hierdoor is de positionering van de hand anders. Bij het vergelijken van de twee bestralingsplannen voor de combinatie bestraling geeft dit problemen.
Voor de elektronen bestralingsplannen is per hand één dorsale en één palmaire CT scan vervaardigd om alle 5 doelgebieden op te plannen. De houding van de hand is niet voor ieder doelgebieden even optimaal en in werkelijkheid zal het doelgebied zich precies in de scanrichting van de CT scan bevinden.

Gebrek aan expertise
De projectgroep heeft beperkte expertise met het vervaardigen van bestralingsplannen waardoor optimalisering niet altijd volledig is.
Binnen Instituut Verbeeten wordt de richtlijnen aangehouden dat brachytherapie moulds minimaal 3 mm dik zijn. Echter, de projectgroep heeft beperkte expertise met het vervaardigen van brachytherapie moulds waardoor variatie plaats vindt tussen de grootte en dikte van de vervaardigde moulds. Uit de resultaten van de HDR brachytherapie plannen blijkt dat de dikte van de moulds van invloed is op het dosis verloop.

Interobserver variatie
De CTV's en CTV-PTV's zijn ingetekend door verschillende leden van de projectgroep. Daarnaast zijn de gouden standaard bestralingsplannen vervaardigd door twee leden van de projectgroep. Beide punten kunnen variatie binnen de plannen veroorzaken. De leden van de project groep hebben voor beide punten regels opgesteld over hoe dit punt uitgevoerd diende te worden. De interobserver variatie is niet nader onderzocht.

Met betrekking tot het plannen van de elektronenplannen
Wanneer bij dezelfde velgrootte verschillende cone groottes worden toegepast is dit van invloed op de dosisverdeling. Gezien het feit dat de gouden standaard bestralingsplannen zijn vervaardigd door verschillende leden, kan variatie tussen de plannen ontstaan.
Wanneer het elektronenveld wordt aangemaakt, dienen de twee x-assen aan elkaar gelijk te blijven en de twee y-assen dienen te gelijk te blijven. Het plan kan anders binnen Instituut Verbeeten niet worden uitgevoerd. Echter wanneer de assen asymmetrisch van elkaar gepland kunnen worden scheelt dit dosis in de OAR's.
Tijdens het plannen van doelgebied 3 is de SSD veranderd van 100 cm naar 105 cm. Het doelgebied is anders te dicht bij de elektronen cone gepositioneerd en het bestralingsplan kan dan niet worden vervaardigd.
Bij doelgebieden 2 en 5 is de patiëntcontour vergroot. Doordat deze doelgebieden smal zijn kan geen 'weight point' binnen het doelgebied worden geplaatst, waardoor de planning niet voltooid kan worden. Binnen deze plannen werd de aangemaakte elektronische bolus niet meegerekend in de grootte van het doelgebied. Daarom is de grootte van digitus 1 en 5 vergroot met 0,7 cm, dit correspondeert met een bolus van 0,7 cm. De planning kan op deze manier wel voltooid worden.

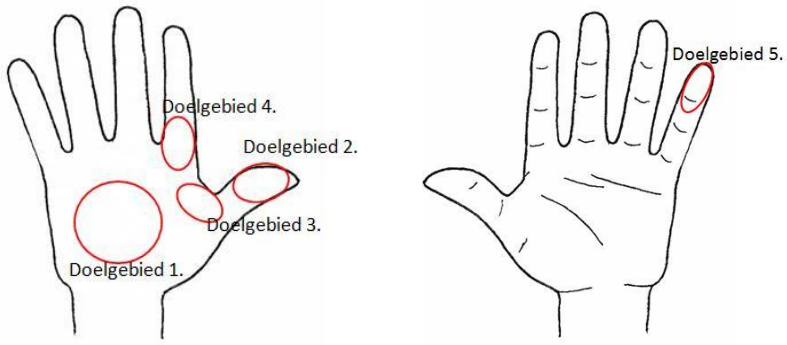
Afwijkend van de praktijk situatie
Hoge dosis in de OAR's (digiti) kan in praktijk voorkomen worden door deze meer opzij te positioneren.
Voor de uitwendige elektronenplannen is digitaal een bolus aangemaakt. In praktijk zal een bolus onnauwkeuriger kunnen worden aangebracht waardoor lucht tussen bolus en huid zit. Echter wordt dit nu niet berekend in XiO.
Daarnaast wordt voor de uitwendige elektronen bestraling een individuele afblokking gemaakt, hierdoor zullen de gezonde weefsels (OAR's) een lagere dosis ontvangen.

Doordat gepland wordt op een onregelmatig doelgebied waardoor de uitwendige elektronen bundel mogelijk niet overal loodrecht op het doelgebied staat, is het mogelijk dat de berekende isodose lijnen afwijken van de werkelijkheid.[15]
De projectgroep heeft als uitgangspunt voor de HDR brachytherapie plannen een coverage van 100% voor de 100% isodose lijn aangehouden. In praktijk zal de coverage niet altijd 100% zijn.

Met betrekking tot de CI
Om een betrouwbare CI te kunnen berekenen moet de coverage van het doelgebied met de betreffende isodose lijn 100% zijn. Dit is niet bij alle bestralingsplannen het geval.
Het volume dat de 85% isodose lijn, of de 100% isodose lijn, beslaat is binnen de verschillende planningssystemen (Oncentra en XiO) niet op dezelfde manier te berekenen.
Het CTV en CTV-PTV zijn verschillend in grootte en vorm. De coverage is om die reden voor bepaalde doelgebieden sneller te bereiken. Wanneer de CI groter is van een bepaald doelgebied, wil dit niet altijd zeggen dat de betreffende isodose lijn minder strak om het doelgebied loopt maar speelt de vorm van het doelgebied een grotere rol.

3.2 Per doelgebied

HDR brachytherapie heeft relatief gezien bij alle doelgebieden een hogere bijdrage. Echter door de fractioneringsschema's die de twee technieken toepassen, is de absolute dosis zowel binnen het doelgebied als de OAR's vrijwel gelijk.
Voor ieder doelgebied geldt dat de coverage van de HDR brachytherapie plannen hoger is (altijd 100%) dan die van de elektronenplannen (variëert tussen 91,78% en 100%). Dit wordt verklaard doordat bij HDR brachytherapie per CT coupe en per katheter bepaald kan worden hoelang de bron straalt en hoever deze dan in de diepte reikt. Bij de elektronenplannen 'klapt' de 85% isodose lijn vaak op de eerste en laatste CT coupes van het doelgebied in, waardoor de coverage lager wordt. Daarnaast is het doelgebied voor de HDR brachytherapie plannen, CTV, overal kleiner (gemiddeld 0,67 cc tot 4,00 cc) dan het doelgebied van de uitwendige elektronenplannen, CTV-PTV (gemiddeld 1,91 cc tot 6,85 cc).
In de hieronder afgebeelde figuur 4, zijn de vijf doelgebieden nogmaals weergegeven.



Figuur 4. Weergave van doelgebieden 1 t/m 5.

Doelgebied 1
Wat opvalt, is dat de HI voor de HDR brachytherapie plannen hoger is dan die voor de elektronenplannen. Dit kan verklaard worden door de hoge oppervlakkige dosis die bij HDR brachytherapie optreedt. Een deel van deze dosis komt in de surface brachytherapie mould, maar bij dit doelgebied zal een groot deel ook binnen het CTV komen. De oorzaak hiervan kan de dikte van de mould zijn. Doelgebied 1 is het eerste doelgebied waarvoor moulds vervaardigd zijn, de projectgroep had toen nog weinig ervaring. Door de hoge HI voor de HDR brachytherapie plannen, zal de HI voor de combinatietechniek ook hoger zijn.
De SD voor de HDR brachytherapie plannen, gekeken naar het dosisverloop binnen het CTV, is een stuk lager dan die van de elektronenplannen. Dit geeft weer dat de HDR brachytherapie plannen nauwkeuriger te plannen zijn voor dit doelgebied, waardoor de resultaten weinig van elkaar verschillen. De combinatietechniek biedt hier een voordeel ten opzichte van de gouden standaard.
Gekeken naar de OAR ontvangt het gezonde handweefsel meer dosis bij de combinatietechniek dan bij de gouden standaard. De oorzaak hiervan is de hoge oppervlakkige dosis van de HDR brachytherapie.

Doelgebied 2

De lagere CI voor de HDR brachytherapie plannen (gemiddelde CI 2,00) is te verklaren doordat het verloop van de isodose lijnen bij de brachytherapie plannen meer de vorm van het doelgebied volgen, dan bij de uitwendige elektronenplannen (gemiddelde CI 3,21). Dit is een voordeel voor de combinatietechniek.
Het isodose lijnen verloop is afgebeeld in figuur 5

Figuur 5. Weergave van hoe de isodose lijnen verlopen bij doelgebied 2. Linker plaatje: HDR brachytherapie plan. Rechter plaatje: uitwendige elektronen plan.

Gekeken naar de dosisverdeling binnen digitus 1, blijkt dat gezond weefsel veel dosis ontvangt. Gedurende de HDR brachytherapie ontvangt de gehele digitus 1, 50% van de voorgeschreven dosis (8 Gy). Gedurende de uitwendige elektronen bestraling ontvangt 80% tot 90% van digitus 1, 50% van de voorgeschreven dosis (gouden standaard: 30 Gy, combinatie elektronen: 20 Gy).
Gekeken naar de OAR's, ontvangt het gezonde handweefsel van de HDR brachytherapie meer dosis. Digitus 2 ontvangt meer dosis van de uitwendige elektronen bestraling. Dit kan verklaard worden door de bundeleigenschappen van uitwendige elektronen straling, deze zal verder reiken dan de ^{192}-Ir bron.
Binnen dit doelgebied vindt veel variatie plaats tussen de voor- en nadelen van welke techniek het meest optimaal is.

Doelgebied 3

Doelgebied 3 is een complexe locatie om te plannen. Beide technieken hebben aanpassingen ondergaan om optimale bestralingsplannen te verkrijgen. Bij HDR brachytherapie zijn in de mould 1 tot 4 extra katheters, aan de andere zijde van het doelgebied, geplaatst om voldoende coverage te bereiken. Ditzelfde is bij de uitwendige elektronenplannen bereikt met een hogere elektronenenergie.
Vanwege het complexe doelgebied vertonen beide technieken een hoge CI en HI.
De OAR's ontvangen, vergeleken met de andere doelgebieden, gedurende de bestraling van doelgebied 3 meer dosis. Dit geldt voor beide technieken. Dit kan verklaard worden doordat vanwege de complexiteit het doelgebied zelf een hogere dosis ontvangt, hierdoor zal de dosis in de OAR's automatisch ook hoger zijn.
Uit de hoge SD waardes die waarneembaar zijn wanneer wordt gekeken naar het dosisverloop binnen het doelgebied en de OAR's kan ook geconcludeerd worden dat het plannen van dit doelgebied lastig te reproduceren is. Hierdoor vindt veel variatie tussen de resultaten plaats.

Doelgebied 4

Dit doelgebied bevat geen opvallende waarden. Het enige dat opgemerkt kan is dat wanneer gekeken wordt naar de dosisverdeling binnen het (CTV-)PTV en de OAR's de SD voor de HDR brachytherapie plannen altijd lager is. Er vindt minder variatie plaats tussen de gevonden resultaten. Dit kan verklaard worden doordat de HDR brachytherapie plannen specifieker te plannen zijn.

Doelgebied 5

Doelgebied 5 is vergelijkbaar met doelgebied 2. Echter is hier de CI van de HDR brachytherapie plannen slechter dan die van de elektronenplannen. Dit kan verklaard worden door de kleine diameters van digitus 5. Het doelgebied beslaat hier geheel digitus 5, dus de isodose lijnen kunnen niet de vorm van het doelgebied aannemen. De variatie tussen de CI van beide technieken is slechts beperkt.
Gekeken naar de OAR, krijgt deze relatief gezien een hogere dosis bij de brachytherapie plannen. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat de mould rondom digitus 5 loopt. De bron straalt aan alle kanten fotonen straling uit, dus ook richting digitus 4 (de OAR) waardoor hier een hogere dosis komt.

Conclusie

De centrale onderzoeksvraag die is gesteld binnen dit afstudeeronderzoek is:
Welke bestralingstechniek (uitwendig fotonen bestraling, HDR brachytherapie of de combinatie uitwendige bestraling met brachytherapie), vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen bestraling), leidt tot de meest optimale dosisverdeling bij NMSC op de handen? Hierbij wordt gekeken naar dosisvariatie in het Clinical Target Volume (CTV) en Planning Target Volume (PTV); dosisvariatie in de Organs At Risk (OAR's) en de conformiteitsindex (CI).

Binnen dit individuele verslag is de volgende deelvraag onderzocht:
Levert uitwendige elektronenbestraling + brachytherapie (HDR) een betere (CTV-)PTV-coverage, verlaagde dosis in OAR's en een kleinere CI vergeleken met de gouden standaard (uitwendige elektronen)?

Om antwoord te kunnen geven op deze vraag is per doelgebied de vergelijking gemaakt tussen de twee technieken, gekeken naar de bovengenoemde punten.

<u>Doelgebied 1</u>
Uit de resultaten, tabellen 1,2 en 3, blijkt dat de HDR brachytherapie plannen een betere coverage hebben dan de elektronenplannen. Hierdoor is de coverage van de combinatietechniek dan ook beter dan die van de gouden standaard. Daarnaast vertoont de combinatietechniek een lagere CI dan de gouden standaard.
Gekeken naar de absolute dosis binnen het (CTV-)PTV en de OAR's is deze voor beide technieken nagenoeg gelijk. De SD van de combinatietechniek is lager dan de SD van de gouden standaard, dat betekend dat de combinatietechniek specifieker te vervaardigen is waardoor minder variatie tussen de resultaten ontstaat.
Voor doelgebied 1 kan geconcludeerd worden dat de combinatie van uitwendige elektronen bestraling + HDR brachytherapie optimaler is.

<u>Doelgebied 2</u>
Binnen doelgebied 2 worden dezelfde resultaten gevonden als bij doelgebied 1. De coverage en CI van de combinatietechniek is beter dan die van de gouden standaard.
Gekeken naar de OAR's krijgt absoluut gezien het gezonde handweefsel een iets hogere dosis van de combinatietechniek. Digitus 2 krijgt absoluut gezien, twee keer zoveel dosis door de gouden standaard dan door de combinatietechniek. Dit is ook zichtbaar aan de SD waardes voor de dosisverdeling binnen de OAR's.
De SD waardes die horen bij de dosisverdeling binnen het (CTV-)PTV vertonen beperkte variatie.
Voor doelgebied 2 kan geconcludeerd worden dat de combinatie van uitwendige elektronen bestraling + HDR brachytherapie optimaler is.

<u>Doelgebied 3</u>
De coverage van het doelgebied is voor de combinatietechniek optimaler dan voor de gouden standaard, echter is er meer variatie zichtbaar tussen beide t.o.v. de andere doelgebieden.
De CI voor de brachytherapie plannen is hoger dan voor de gouden standaard, hierdoor wordt de combinatietechniek benadeeld. Wel geldt dat de CI voor beide technieken hoog / slecht is.
Gekeken naar de dosisverdeling binnen het (CTV-)PTV en de OAR's vindt beperkte variatie plaats tussen de absolute dosis en de bijbehorende SD waardes hiervan.
Voor doelgebied 3 kan geconcludeerd worden dat beide technieken niet optimaal zijn, die wordt veroorzaakt door de complexiteit van het doelgebied. Wanneer gekozen dient te worden dan is de gouden standaard meer optimaal voor dit doelgebied, door de lagere CI waarde.

<u>Doelgebied 4</u>
Voor doelgebied 4 kunnen dezelfde conclusies worden getrokken als voor doelgebied 1. Er zijn geen opvallende resultaten.
Voor doelgebied 4 kan geconcludeerd worden dat de combinatie van uitwendige elektronen bestraling + HDR brachytherapie optimaler is.

Doelgebied 5

Bij doelgebied 5 vindt beperkte variatie plaats tussen de coverage en CI. Deze is voor beide technieken nagenoeg gelijk. Ditzelfde geldt voor de dosisverdeling binnen het (CTV-)PTV.
Digitus 4, de OAR, krijgt absoluut gezien een hogere dosis door de combinatietechniek dan door de gouden standaard. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door de hogere dosis in digitus 4 die veroorzaakt wordt door de HDR brachytherapie.
Voor doelgebied 5 kan geconcludeerd worden dat de gouden standaard optimaler is.

Conclusie

Gekeken naar de bovenstaande resultaten is er beperkte variatie zichtbaar tussen de absolute dosis, gegeven door de gouden standaard of de combinatietechniek, die het (CTV-)PTV en de OAR's ontvangen.
Echter de combinatietechniek vertoont vaker een hogere coverage en een lagere CI, wat deze bestralings-techniek meer optimaal maakt. Dit wordt veroorzaakt door de resultaten van de HDR brachytherapie.
Gekeken naar de relatieve getallen ontvangen het (CTV-)PTV en de OAR's door de HDR brachytherapie vaak een hogere dosis, maar gezien het feit dat HDR brachytherapie als boost wordt gegeven, 4 x 4,0 Gy, is de dosis in absolute getallen voor de combinatietechniek niet hoger dan bij de gouden standaard.
Daarnaast is het een groot voordeel dat bij de brachytherapie plannen de dosis gereguleerd kan worden. Er kan bepaald worden hoelang een bron op een bepaalde plaats dosis afgeeft. Dit is waarschijnlijk een gunstige eigenschap van een boost techniek. Nadat het reguliere bestralingsschema (uitwendige elektronen bestraling) is voltooid, kan nauwkeurig met een hoge dosis het doelgebied nogmaals worden 'nabestraald'.
Per doelgebied is omschreven welke techniek het meest optimaal is. Hieruit kan geconcludeerd worden dat voor drie van de vijf doelgebieden de combinatietechniek optimaler is.
De eindconclusie van dit onderzoek luidt: uitwendige elektronen bestraling gecombineerd met HDR brachytherapie geeft mogelijk een gunstigere dosisverdeling dan de gouden standaard, voor de bestraling van NMSC op de handen.

De hypothese die voor de individuele deelvraag is opgesteld is door middel van bovengenoemde redenen bevestigd.

Aanbevelingen

Gedurende het afstudeerproject zijn een aantal punten opgemerkt die eventueel verbeterd kunnen worden. Om die reden zijn een aantal aanbevelingen opgesteld die de behandeling van NMSC's op de handen kunnen verbeteren.

- Binnen Instituut Verbeeten zijn geen richtlijnen bekend met betrekking tot de brachytherapie moulds. Gedurende het onderzoek is gebleken dat de dikte van de mould een groot effect heeft op de dosisverdeling. Er kan nader onderzoek verricht worden om de ideale dikte van brachytherapie moulds te bepalen.

- Wanneer de uitwendige elektronen bestraling in een vervolg onderzoek wordt toegepast, dient een individuele afblokking te worden gebruikt. De individuele afblokking dient gevormd te worden naar het betreffende doelgebied.

- Voor een vervolg onderzoek dient de hand meer optimaal gepositioneerd te worden. Dit dient van te voren worden te bepaald en aan de hand van deze ideale positionering dienen de bestralingsplannen vervaardigd te worden.

- Bij doelgebieden 2 en 5, digitus 1 en 5, moet de overweging worden gemaakt of radiotherapie daadwerkelijk de juiste behandelmethode is. Beide digiti krijgen een extreem hoge dosis waardoor necrose van de digitus kan ontstaan. Daarnaast zijn deze doelgebieden in werkelijkheid niet te plannen met behulp van het XiO planningssysteem, waardoor de gevonden resultaten kunnen afwijken van de werkelijkheid.

Gezien de resultaten en de discussiepunten die zijn aangekaart binnen dit onderzoek, is het eventueel te overwegen om NMSC's op de handen te behandelen door middel van een elektronen bestralingsschema gevolgd door een boost van HDR brachytherapie.
Gekeken naar de absolute dosis is er weinig verschil tussen de twee bestralingstechnieken, echter biedt vooral HDR brachytherapie een aantal voordelen ten opzichten van de uitwendige elektronen bestraling. Dit is een voordeel van de combinatietechniek ten opzichten van de gouden standaard.

Wanneer bovenstaande keuze wordt overwogen, wordt aangeraden om eerst een uitgebreid vervolgonderzoek te starten. De projectgroep is gedurende het onderzoek tegen veel discussiepunten aangelopen en daarnaast zijn relatief weinig plannen vervaardigd om te kunnen concluderen of de combinatietechniek daadwerkelijk optimaler is dan de gouden standaard. Daarnaast is niets over de lange termijn effecten bekend.

Literatuurlijst

1. Donaldson MR, Coldiron BM. No end in sight: The skin cancer epidemic continues. Semin Cutan Med Surg. 2011; 30: 3-5.

2. Aantal huidkankerpatiënten gestegen. Geraadpleegd op 8 mei 2012, http://overons.kwfkankerbestrijding.nl/nieuws/Pages/nieuws-pagina.aspx?nieuwsid=489

3. Huidkanker. Geraadpleegd op 8 mei 2012, http://kanker.kwfkankerbestrijding.nl/soorten-kanker/Pages/soorten-kanker-huidkanker.aspx

4.Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. Lancet. 2010; 375: 673–85.

5. Ahmed AH, Soyer HP, Saunders N, Boukamp P, Roberts MS. Non-melanoma skin cancers. Elsevier Ltd. 2008; 5: 1740-6765.

6. Basaalcelcarcinoom. Geraadpleegd op 8 mei 2012, http://basaalcelcarcinoom.huidkanker.nl/

7. Plaveiselcelcarcinoom. Geraadpleegd op 8 mei 2012, http://plaveiselcelcarcinoom.huidkanker.nl/

8. Marin A, Vergas-Diez E, Cerezo L. Radiotherapy in dermatology. Actas Dermosifiliogr. 2009; 100: 166-81.

9. Chummun S, McLean NR. Management of malignant skin cancers. Elsevier Ltd. 2011; 29:10.

10. Alam M, Nanda S, Mittal BB, Kim NA, Yoo S. The use of brachytherapy in the treatment of nonmelanoma skin cancer: A review. J Am Acad Dermatol. 2011; 65: 377-88.

11. Radiotherapie-richtlijn primair huidcarcinoom, Instituut Verbeeten.

12. Chao CKS, Perez CA, Brady LW, redactie. Radiation oncology. Tweede druk. Philadelphia, 2002.

13. Montero A, Hernanz R, Capuz AB, Fernández E, Hervás A, Colmenares R, et al. High-dose-rate (HDR) plesiotherapy with custom-made moulds for the treatment of non-melanoma skin cancer. Clinical Transl. Oncology. 2009; 11: 760-764.

14. Haynes WM, Lide DR. CRC Handbook of Chemistry and Physics. CRC Press. 92nd Edition. Internet Version 2012.

15. Gahbauer R. Prescribing, Recording, and Reporting Electron Beam Therapy. (ICRU report 71) Eerste druk. Oxford; Oxford University Press. 2004.

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

17. Homogeniteitsindex. Geraadpleegd op 10 mei 2012, http://www.jacmp.org/index.php/jacmp/article/view/2390/1254