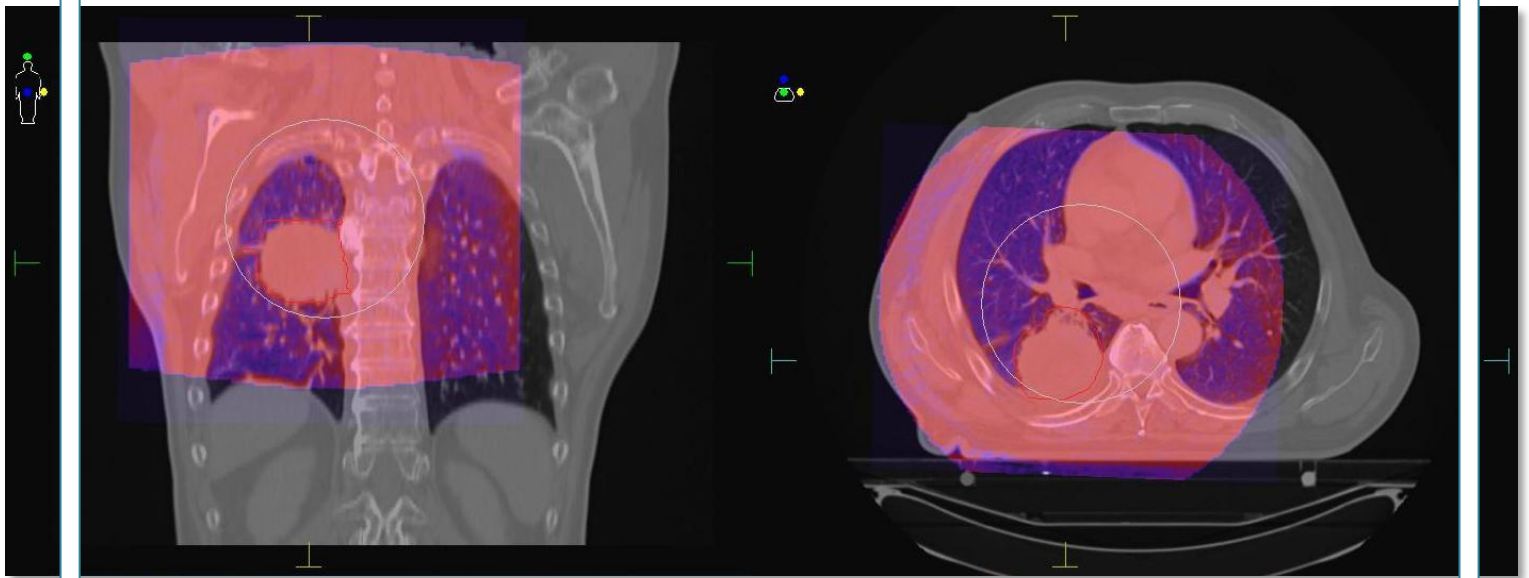


Toetsing van tumormatch als positieverificatie bij tumorveranderingen van Niet-kleincellige longcarcinomen, gedurende de gehele radiotherapiebehandeling.

Patricia Bronius



Studentnummer: 2126933
Individueel projectverslag
Maastric University | 2012

INHOUDSOPGAVE

1. Voorwoord	2
2. Samenvatting	3
3. Summary	4
4. Inleiding	5
5. Methode	7
6. Resultaten	10
7. Discussie	12
8. Conclusie	13
9. Literatuurlijst	15

VOORWOORD

Dit individuele projectverslag is geschreven in het kader van het afstudeerproject van de opleiding Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische technieken aan Fontys Paramedische Hogeschool, te Eindhoven.

Het onderzoek maakt deel uit van het onderzoek ‘Toetsings van bot-, tumor- en carinamatch als positieverificatie bij volumeveranderingen van Non-Small-Cell-Lung-Carcinoma, gedurende de gehele radiotherapiebehandeling’, uitgevoerd door Patricia Bronius, Nick van Rijn en Lieke Schreurs.

Opdrachtgever voor dit onderzoek was Maastricht Clinic, te Maastricht, met als doel meer informatie te krijgen over tumorveranderingen gedurende de gehele behandelingen en het effect hiervan op de interobservervariatie en de target coverage, bij longtumoren.

Mijn dank gaat uit naar iedereen die dit project ondersteund en begeleidt heeft, zowel binnen Maastricht Clinic als Fontys Paramedische Hogeschool. Met name wil noemen Mart Huvenaars, Colette Dijcks, Wouter van Elmpt, Judith van der Stoep en Dr. De Ruyscher.

Patricia Bronius

Mei 2012

SAMENVATTING

Doelstelling:

Het bepalen van de reproduceerbaarheid en de accuraatheid van positieverificatie bij patiënten met longtumoren, bij gebruikmaking van de primaire tumor als matchstructuur.

Vraagstelling:

Hoe groot is de target-coverage en de reproduceerbaarheid bij het matchen op de tumor, gedurende de gehele behandeling, bij longtumoren?

Setting en deelnemers:

Deze studie vond plaatst binnen Maastrro Clinic in Maastricht. Patiëntdata uit zowel Maastrro als het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI/AVL) zijn gebruikt. Een totaal van 14 (mannelijke) patiënten kwamen voor deze studie in aanmerking.

Materiaal en methode:

Bij veertien Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC)-patiënten werd door drie onafhankelijke laboranten een handmatige match uitgevoerd op Cone Beam computed tomography (CBCT) scans, genomen in de eerste, derde en vijfde week van de radiotherapiebehandeling. Hierbij werd de primaire tumor gebruikt als matchstructuur. Twee laboranten voerden daarnaast een automatische tumormatch uit. De taferverschuivingen van beide registratiemethoden werden genoteerd. De interobservervariatie werd berekend met behulp van de Intraclass Correlatie Coëfficiënt (ICC) Om de accuraatheid van iedere matchmethode te bepalen werd de target coverage berekend, door de tumor op iedere CBCT in te tekenen en te bepalen in hoeverre deze zich binnen het geplande Gross Tumor Volume GTV en Planning Target Volume (PTV) bevond. Daarnaast werden volumeveranderingen van de tumor op iedere CBCT gevolgd.

Resultaten:

Automatisch matchen op de primaire tumor leverde zoals verwacht bij iedere CBCT-fractie een hogere reproduceerbaarheid dan bij een handmatige match op de tumor.

De gemiddelde ICC's bij de automatische tumormatch voor CBCT1, CBCT3 en CBCT5 zijn respectievelijk 0.960, 0.975 en 0.860. Bij de handmatige tumormatch zijn deze waarden 0.611, 0.879 en 0.694. Met uitzondering van de handmatige tumormatch in de x-richting bij CBCT1 vallen alle waarden binnen de 'gemiddeld'- of 'sterk'-classificatie.

De handmatige tumormatch leverde echter wel een grotere target coverage bij de meting van de tumor binnen het GTV. Over het verloop gedurende de bestralingsperiode is geen specifieke toename of afname in de target coverage of de interobservervariatie.

In de primaire tumor werd in de vijfde week van de behandeling een gemiddelde volume-afname van 39 procent (SD 18) gemeten.

Conclusie:

Handmatig matchen op de primaire tumor geeft met ICC's van 0.960, 0.975 en 0.860 een relatief grote interobservervariatie in vergelijking met automatisch matchen, met ICC's 0.960, 0.975 en 0.860. Wat target coverage betreft scoort handmatig matchen echter wel hoger.

Gezien het feit dat naast de primaire tumor regelmatig klieren mee worden bestraald en deze op de huidige kwaliteit CBCT-beelden niet te onderscheiden zijn van andere soft tissues, is het van belang te realiseren dat een match op de primaire tumor alleen vaak niet adequaat is.

Meer en uitgebreider onderzoek (met name op het gebied van CTV-coverage) is nodig om te kunnen bepalen of een tumormatch een geschikte methode voor positieverificatie is bij NSCL-patiënten.

SUMMARY

Purpose:

To assess the reproducibility and the accuracy of volumetric image guidance in lung cancer patients, using the primary tumor as an image matching structure.

Question Phrase:

How big is the target coverage and reproducibility when matching on the tumor throughout the treatment, in lung tumors?

Setting and Participants:

This study took place within Maastricht Clinic in Maastricht. Patient data both Maastricht as the Dutch Cancer Institute / Antoni van Leeuwenhoek Hospital (NKI / AVL) are used. A total of 14 (male), patients were eligible for this study.

Methods and materials:

In fourteen Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) patients, three independent observers conducted manual image registrations on Cone Beam computed tomography (CBCT) scans, taken in the first, third and fifth week of radiation therapy, using the primary tumor as image matching structure. Two observers conducted automated image registrations. The couch displacements of both registration methods were recorded and the inter-observer variability was calculated using the Intraclass Correlation Coefficients (ICC). To assess the accuracy of each matching method, the target coverage was determined by outlining the tumor position for each registration method and grading them against the planned Gross Tumor Volume (GTV) and Planning Target Volume (PTV). Tumor volume changes were recorded on all three CBCT data sets.

Results:

The automated match on the primary tumor showed a higher reproducibility than

the manual match, on every single CBCT, as expected.

The average ICC's for the automated tumor matching on CBCT1, CBCT3 and CBCT5 are respectively 0.960, 0.975 and 0.860. The average values for the manual tumor matching are 0.611, 0.879 and 0.694. With the exception of the manual tumor matching in the x-direction on CBCT, all the values are within the 'average' or 'strong' classification.

However, the manual tumor matching did score a higher target coverage on the analysis of the tumor coverage within the GTV.

On the course during the radiation therapy no specific increase or decrease was found in the target coverage or interobserver variation.

An average decline on the primary tumor volume of 39 percent (SD 18) was measured in the fifth week of radiation therapy.

Conclusion:

The manual image registrations on the primary tumor showed a greater inter-observer variation, ICC 0.611, 0.879 and 0.694 in comparison with the automatic tumor matching, ICC 0.960, 0.975 and 0.860. When looking at target coverage though, the manual registration has a higher score than the automatic registration.

Given the fact that apart from the primary tumor, lymph nodes are regularly part of the radiation plan, an image registration on the primary tumor alone can be inadequate at times.

On current CBCT-scans, the image quality is not high enough to distinguish these lymph nodes from other soft tissue.

Additional analysis (in particular concerning CTV coverage) is required to confirm primary tumor matching as a suitable method of position verification for NSCLC patients.

INLEIDING

De afgelopen twee decennia is een significante stijging gezien in zowel de incidentie als in de sterftecijfers van longkanker.¹

In 2007 werden in Nederland meer dan 10.500 nieuwe patiënten met een vorm van longkanker gediagnosticeerd. Datzelfde jaar zijn bijna 10.000 mensen aan longkanker overleden. In vergelijking met de cijfers van 1990 is dit een stijging van ongeveer 22 procent in incidentie en 19 procent stijging in het aantal sterfgevallen.¹ Naar verwachting zal het incidentiecijfer in de toekomst alleen nog maar verder stijgen. De komende vergrijzing speelt hierin een grote rol. Het aantal ouderen in Nederland neemt niet alleen toe, deze ouderen worden zelf ook steeds ouder. Dit wordt ook wel *dubbele vergrijzing* genoemd.¹

Tegenover de verwachte stijging in de incidentie staat echter wel een toenemende kans op overleving. Dankzij grote vooruitgang in de diagnostiek van (long-) kanker kan steeds eerder een diagnose worden gesteld, wat de kans op overleving uiteindelijk vergroot. Dat het sterftecijfer desondanks nog steeds toe blijft nemen komt doordat de verwachte stijging van het aantal nieuwe gevallen van kanker zo groot is dat deze de toenemende kans op overleving niet kan overtreffen.^{1,2}

De behandeling van longtumoren, en met name de niet-kleincellige longcarcinomen (NSCLC) is een multidisciplinaire zaak. Meestal betreft het combinaties van chirurgie, chemotherapie en/of radiotherapie. De keuze voor een specifieke behandeling en combinatie is afhankelijk van stadiëring, (locoregionale) uitbreiding en de aanwezigheid van metastasen. Resectie is bij stadium I en II en beperkte uitbreiding meestal de eerste keus. Echter kan maar ongeveer 20 procent van de patiënten met NSCLC worden geopereerd, door-dat deze vaak al gemetastaseerd als de diagnose wordt gesteld. Patiënten met NSCLC stadium I of II, die om medische

redenen niet operabel zijn kunnen in aanmerkingen komen voor curatieve radiotherapie. Het totale vijf-jaars overlevingspercentage van deze primaire radiotherapie varieert tussen 6 en 32 procent.²

Post-operatieve radiotherapie wordt alleen geïndiceerd bij NSCLC stadium IIIa en bij patiënten bij wie een niet-radicaal resectie is uitgevoerd. Pre-operatieve chirurgie speelt bij tumoren in de sulcus superior een grote rol. Deze tumoren zijn vaak niet primair resectabel. Deze pre-operatieve chirurgie wordt vaak gecombineerd met chemotherapie. Twee tot drie weken na de radiotherapie kan chirurgie plaatsvinden. Radiotherapie speelt ook een belangrijke rol in de palliatieve behandeling, met name bij botmetastasen en metastasen in het zenuwstelsel.²

Steeds meer wordt gebruik gemaakt van chemotherapie tijdens de behandeling. Deze vorm van therapie heeft vaak een gunstige invloed op de symptomen en kwaliteit van leven. Toch is de keuze voor chemotherapie erg persoonsafhankelijk. Voor patiënten met een slechte conditie wegen de voordelen niet in alle gevallen tegen de nadelen op.²

De huidige standaard combinatietherapie is die van radiotherapie en chemotherapie, eventueel post- of pre-operatief. De prognose bij veel tumoren is dankzij deze multidisciplinaire aanpak al verbeterd ten opzichte van enkele decennia geleden. Desalniettemin is deze voor longtumoren ten opzichte van andere tumoren nog steeds erg slecht.²

Het is dus van belang om de behandeling van NSCLC continue te optimaliseren, om de prognose bij deze patiënten te kunnen verbeteren. Maastricht Clinic en het Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI/AVL) zijn in 2010 gezamenlijk een studie gestart. Het doel van deze PET-boost-studie is het verhogen van de 2-jaarsoverleving bij NSCLC-patiënten. De 2-jaarsoverleving van deze patiënten is op dit moment 40 procent.¹

De patiënten binnen de PET-boost-studie waren allen gediagnosticeerd met NSCLC. Voor aanvang van de radiotherapiebehandeling kregen zij een 4D-PET-CT-scan. Op deze PET-CT-scan werd het gehele bestralingsplan opgesteld. Naast het inteken van de gehele tumor (GTV) werden de delen van de tumor met de meeste uptake afzonderlijk ingetekend. Op dit meest actieve gebied werd een extra boost gepland. Met het verhogen van de dosis in één specifiek actief gedeelte van de tumor, in plaats van de gehele tumor, kan niet alleen de tumorcontrole beter worden beheerst, ook kunnen de Organs at Risk (OAR) meer worden gespaard. Hierdoor wordt in deze studie geprobeerd de 2-jaarsoverleving bij patiënten met NSCLC te verhogen.^{3,4}

Wanneer zoals in bovenstaande studie op de tumor, en specifiek het meest actieve gedeelte van de tumor een hoge dosis wordt gegeven, is het van belang dat de patiënt (en dus de tumor) bij iedere fractie in dezelfde positie ligt als tijdens de plannings-CT. Om dit te verifiëren kunnen verschillende matchmethoden worden gebruikt. *Image Guided Radiotherapy* (IGRT) is niet meer weg te denken uit de hedendaagse Radiotherapie. Tegenwoordig wordt voor de positieverificatie en het matchen van de patiënt steeds meer gebruik gemaakt van de Cone Beam CT (CBCT) in plaats van het conventionele EPID. CBCT heeft het voordeel dat naast de botten ook andere structuren en weefsels op de beelden te onderscheiden zijn. Hierdoor kan dus ook op *soft tissue* gematcht worden, zoals de carina of de tumor zelf.^{5,6,7,8}

In eerdere studies is aangetoond dat tijdens de gehele bestralingsperiode volume- en positieveranderingen van de tumor plaats kunnen vinden.^{9,10} Deze veranderingen kunnen van bepaalde invloed zijn op de matchmethode die gebruikt wordt voor positieverificatie.

In een voorgaande studie is bij drie verschillen structuren onderzocht wat de

haalbaarheid en nauwkeurigheid is van het matchen met Cone Beam CT-beelden. De nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid van elke matchmethode werd bepaald aan de hand van target coverage, in combinatie met de interobservervariatie.¹¹

Uit deze studie bleek dat zowel de het matchen op de botstructuren als de carina een relatief hoge target coverage gaf. De reproduceerbaarheid van de carinamatch was hierbij groter dan bij de botmatch. De tumormatch gaf een grote interobservervariatie, wat deze methode een slechte reproduceerbaarheid gaf¹¹

Hoewel de uitkomsten van deze studie toepasbaar zijn, is echter alleen gekeken naar de eerste ConeBeamCT, tijdens de eerste bestralingsfractie. Onderzoek naar volume- en positieveranderingen van longtumoren en de invloed hiervan op verschillende matchmethoden gedurende de gehele bestralingsperiode van 5 weken is in deze vorm nog niet eerder uitgevoerd. Om te kunnen onderzoeken in hoeverre tumorveranderingen invloed hebben op het matchen, en welke matchmethode bij deze tumorveranderingen het meest nauwkeurig en reproduceerbaar is, moeten de CBCT-beelden die gedurende de gehele bestralingsperiode zijn verkregen, worden geanalyseerd. Na resultaatvergelijking met de planning-CT en berekening van de interobservervariatie kan worden bepaald welke van de drie verschillende matchmethodes het meest accuraat en reproduceerbaar is. Daarnaast kan bekeken worden of volume- en positieveranderingen van de tumor plaatsvinden. De centrale vraagstelling van het onderzoek is: 'Welke matchmethode geeft bij volumeveranderingen van longtumoren gedurende de gehele bestralingsperiode de meest accurate positieverificatie?'

De deelvraag in dit artikel is toegespits op één specifieke matchmethode en is als volgt: Hoe groot is de target-coverage en de reproduceerbaarheid bij het matchen op de tumor, gedurende de gehele behandeling, bij longtumoren?

METHODE

Patiëntenpopulatie

Het retrospectieve onderzoek vond plaats binnen de patiëntengroep van de PET-boost-studie. Zie tabel 1 voor de in- en exclusiecriteria van deze studie. Alle NSCLC-patiënten waarvan CBCT's van de eerste, derde en vijfde (laatste) week

beschikbaar waren werden geselecteerd. Een totaal van 14 mannelijke patiënten kwamen hiervoor in aanmerking, waarvan 6 patiënten binnen Maastric Clinic behandeld werden en 8 patiënten binnen het NKI/AVL. Zie tabel 2 voor specifieke patiëntinformatie.

Tabel 1. In- en exclusiecriteria.

Inclusiecriteria:

1. Patiënten ouder dan 18 jaar met een van de subtypen van pathologisch bewezen (biopsie of cytologie), Non-Small-Cell-Long-Carcinoma. De diagnose kan worden vastgesteld op basis van biopsie of cytologie verkregen uit de primaire tumor en/of metastatische lymfeklieren.
2. Een minimale diameter van de primaire tumor van 4 cm om een boost mogelijk te maken voor subvolumes.
3. UICC stage T2-4, N0-3, M0.
4. Alleen stage IB-II patiënten die niet in aanmerking komen voor een operatie komen in aanmerking voor de PET-boost-studie.
5. Meetbare ziekte bij registratie.
6. ECOG- performance status ≤ 2 .
7. Longfunctie: FEV1 en DLCO ten minste 40 % van de leeftijdgecorrigeerde normale waarde.
8. Bereid en in staat zijn om schriftelijke toestemming te verschaffen.
9. Patiënten met locoregionaal longtumor-recidief na chirurgie of een secundaire primaire tumor (minstens 3 jaar na behandeling) kunnen geïnccludeerd worden, behalve als een pneumonectomie heeft plaatsgevonden.
10. SUVmax bij de pre-treatment FDG-PET scan ≥ 5 voor de primaire tumor.
11. Adequate orgaanfunctie, inclusief de volgende:
 - a. Adequate beenmergreserve: het aantal absolute neutrofielen (ANC) (gesegmenteerd en gegroepeerd) $\geq 1.5 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$ en hemoglobine van ≥ 9 g/dL.
 - b. Hepatisch: bilirubine ≤ 1.5 keer de maximale limiet van normaal ($\times$ ULN); alkaline fosfatase (AP), aspartaat aminotransferase (ASAT), en alanine aminotransferase (ALAT) $\leq 3.0 \times$ ULN.
 - c. Renaal: berekende kreatinineklaring (CrCl) ≥ 45 ml/min gebaseerd op het originele gewicht gebaseerd op Cockcroft en Gault formule.
12. Voor vrouwen: moeten gesteriliseerd zijn, postmenopausaal, of een hoog betrouwbaar anticonceptiemiddel gebruiken (faalpercentage van $<1\%$) gedurende en tot 6 maanden na de behandelingsperiode, of een negatieve serum- of urinezwangerschapstest binnen 7 dagen voor de aanvang van de studie, en mogen geen borstvoeding geven.
13. Voor mannen: moeten gedurende de chemotherapie adequate anticonceptiemaatregelen nemen.

Exclusiecriteria:

1. Eerdere radiotherapie in het thoraxgebied.
2. Klinisch Superior Vena Cava Syndroom, maligne pleura-effusie of maligne pericardale effusie.
3. Tumorgroei in grote bloedvaten, zichtbaar op CT-scan. (omhulling van de bloedvaten is toelaatbaar)
4. T4, door meerdere klieren in de zelfde of de ipsilaterale kwab(-ben)
5. Postobstructieve atelectase/infiltratie die niet op een CT-PET scan te onderscheiden is van de tumor.
6. Patiënten met een diagnose van andere vormen van kanker in de laatste 3 jaar (met uitzondering van in-situ carcinomen en/of non-melanomische huidkanker)
7. Zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven.
8. Voor patiënten die Pemetrexed chemotherapie krijgen:
 - a. Niet bereid zijn/niet in staat zijn om foliumzuur, Vitamine B12, en dexamethason te slikken.
 - b. Niet in staat zijn om de NSAIDS te onderbreken.
 - c. Gele koortsvaccinatie binnen 30 dagen voor aanvang van de studie.

Tabel 2. Patiëntinformatie.

Patiëntnr.	Geslacht	Leeftijd	Locatie	TMN	Chemotherapie	Behandelcentrum
01	M	63	RBK	T ₄ N ₂ M ₀	Concurrent	Maastric Clinic
02	M	53	LBK	T ₄ N ₁ M ₀	Concurrent	Maastric Clinic
03	M	63	RBK	T ₄ N ₂ M ₀	Concurrent	Maastric Clinic
04	M	70	LBK	T ₄ N ₀ M ₀	Concurrent	Maastric Clinic
05	M	72	RBK	T ₂ N ₃ M ₀	Concurrent	Maastric Clinic
06	M	60	LBK	T ₄ N ₁ M ₀	Concurrent	Maastric Clinic
07	M	61	RBK	T ₃ N ₂ M ₀	Concurrent	NKI-AVL
08	M	75	LBK	T ₂ N ₀ M ₀	Geen	NKI-AVL
09	M	79	LOK	T ₄ N ₃ M ₀	Concurrent	NKI-AVL
10	M	83	LBK	T ₂ N ₂ M ₀	Geen	NKI-AVL
11	M	70	LBK	T ₃ N ₁ M ₀	Concurrent	NKI-AVL
12	M	82	RBK	T ₃ N ₁ M ₀	Geen	NKI-AVL
13	M	73	ROK	T _{2B} N ₂₋₃ M ₀	Geen	NKI-AVL
14	M	71	LOK	T ₄ N ₀ M ₀	Concurrent	NKI-AVL

Planning

Alle patiënten kregen voorafgaand aan de radiotherapiebehandeling een 4D FDG-PET-CT-scan. Aan de hand van deze scan werd een individueel behandelplan gemaakt. De intekening van het GTV en de expansie naar CTV en PTV werd verricht door een radiotherapeut. Met behulp van de FDG-PET-scan konden de meest actieve delen van de tumor apart worden ingetekend. Deze actieve gedeelten werden bepaald door middel van de Standardized Uptake Value (SUV). Het gedeelte van de primaire tumor met een SUV van 50% of meer van de SUV_{max} werd hierbij het GTV-high genoemd. Deze GTV-high-structuur was het boostgebied waar naast de primaire dosis op het PTV een extra dosis op gegeven werd.

Standaard werd totaal 66 Gy op het PTV gepland. Dit werd in 24 fracties van 2,75 Gy gegeven, met de geïntegreerde boostdosis, afhankelijk van de 50%SUV-max van de primaire tumor. De planning werd met een IMRT-bestralingstechniek uitgevoerd. De eisen waar deze planningen aan moeten voldoen zijn gebaseerd op richtlijnen van de International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU); zowel Maastric Clinic en het NKI conformeren zich aan deze richtlijnen. Zie hiervoor tabel 3.

De radiotherapiebehandeling werd binnen 2 weken na de PET-CT-scan gestart. Deze behandeling werd in een offline of online correctieprotocol voor positieverificatie gebruikt.

Dataverzameling

In MaastricClinic werd eenmaal per week voorafgaand aan de bestraling een CBCT-scan gemaakt. In NKI-AVL gebeurde dit dagelijks. Voor deze studie zijn CBCT-beelden van de eerste, derde en de laatste week gebruikt om te matchen. De CBCT-beelden zijn door drie laboranten onafhankelijk van elkaar op de Focal-system in MaastricClinic handmatig gematcht op de primaire tumor, en door 2 laboranten automatisch.

De CBCT en de plannings-CT werden met elkaar gefuseerd en handmatig over elkaar gelegd tot een succesvolle match was bereikt (zie fig 1). De voorwaarde voor een succesvolle match was een zo nauwkeurig mogelijke overlapping van de primaire tumor. Voor de automatische match werd een Volume Of Interest (VOI) om de tumor gelegd, waarna het computersysteem via algoritmes zelf een match uitvoerde. De translatiewaarden die uit deze matches gekomen zijn werden genoteerd. Deze translatiewaarden zijn de x-, y- en z-verschuivingen in mm. (x voor rechts-/

Tabel 3. Richtlijnen ICRU IMRT-longplanning

- 99% van het gehele PTV moest minstens 90% van de voorgeschreven dosis (66Gy) krijgen.
- In het gehele PTV moest een homogeniteit bereikt worden van minimaal 90% en maximaal 115%
- Bij overlap tussen PTV OAR's, handmatig aanpassen, tot maximale onderdosering in PTV van 15%.
- Er moest voldaan zijn aan de Constraints on Organs At Risk (OAR), zie onderstaande tabel:

Structure of interest	Physical dose in 24 fractions	EQD2 [Alpha/Beta]
Lungs-GTV's:	Depends on distribution	
Mean lung dose		<20Gy [alpha/beta = 3 Gy]
Brachial plexus:		
Max. dose (D0.1)	66 Gy	79 Gy [alpha/beta = 2 Gy]
Whole heart:		
Max. Dose	76 Gy	94 Gy [alpha/beta = 3 Gy]
Mediastinal structures PRV:		
Max. dose(D0.1)	76 Gy	94 Gy [alpha/beta = 3 Gy]
Esophagus+ Spinal cord	V36<80%	V35<80% [alpha/beta = 10 Gy]
Max. dose (D0.1)	51 Gy	53 Gy [alpha/beta = 2 Gy]

links, y voor craniaal/caudaal en z voor ventraal/dorsaal) Vervolgens werd op iedere CBCT de primaire tumor (GTV) ingetekend en gecontroleerd door een radiotherapeut. Het volume van deze structuren werd genoteerd om de volumeveranderingen van de tumor gedurende de gehele behandeling te kunnen bepalen. De gemiddelde verschuiving in de x-, y- en z-richting van ieder van de drie laboranten werd per patiënt, per CBCT berekend. De ingetekende tumor op de CBCT werd met deze verschuiving teruggekoppeld op de plannings-CT.

Target coverage

Per ingetekende structuur werd bekeken of deze zich, na het uitvoeren van de de gemiddelde match, nog binnen het geplande GTV en PTV in de plannings-CT bevond. Met behulp van het Dose Volume Histogram (DVH) kon exact worden bepaald hoeveel kubieke centimeter van het ingetekende GTV binnen of buiten de structuren van het geplande GTV en PTV lag. Het verloop van de target coverage gedurende de 5 weken radiotherapie kon zo worden uitgezet voor de gemiddelde automatische en handmatige tumormatch.

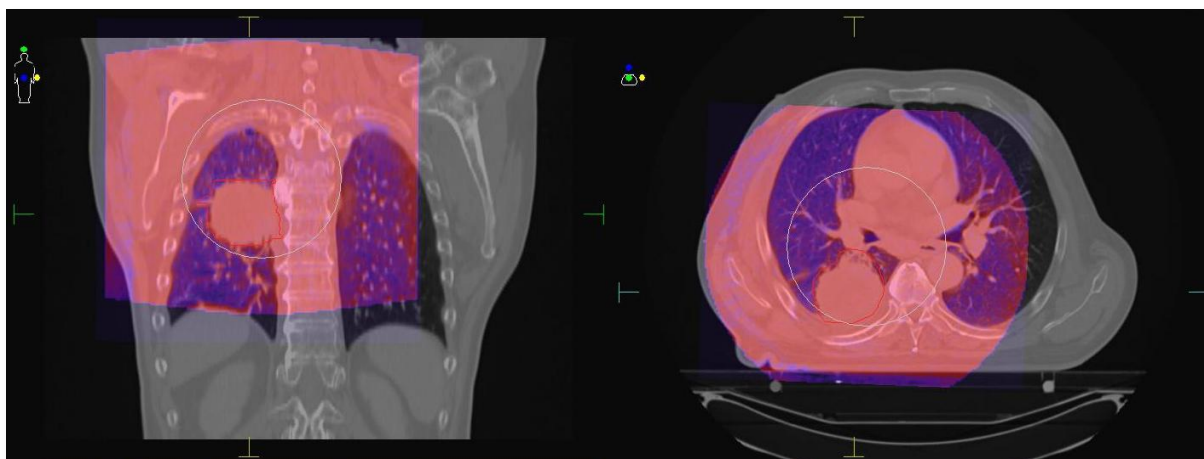
Interobservervariatie

De reproduceerbaarheid van de handmatige en de automatische tumormatch werd bepaald door de interobservervariatie. Hiervoor werden alle translatiewaarden per match gebruikt. Met behulp van de ICC¹² kon worden bepaald hoe sterk de overeenkomst tussen de laboranten was. De variabelen in deze berekening waren waarden in x-, y- en z-richting, en de rotatie/waarden van de automatische match. Deze waarden werden met een betrouwbaarheidsanalyse in SPSS 17.0 berekend en in Excel 2007 verzameld.

De primaire uitkomstmaten van dit onderzoek waren de ICC en de target coverage, per CBCT-fractie. De secundaire uitkomstmaat was de volumeverandering van de primaire tumor, in het verloop van de bestralingsperiode, in percentage van het startvolume op de plannings-CT.

Etische paragraaf

Het PET-boostprotocol is uitgevoerd volgens de *Good Clinical Practice*-richtlijnen. Alle patiënten waren op de hoogte van het feit dat hun medische gegevens voor deze en andere studies kunnen worden gebruikt. Deelname was vrijwillig en de patiënten waren vrij om op ieder tijdstip af te zien van deelname.



Figuur 1. Voorbeeld van een handmatige tumormatch in coronale en transversale richting

RESULTATEN

Met een totaal van 14 patiënten, met ieder 3 CBCT's, door 3 laboranten handmatig gematcht en door 2 laboranten automatisch gematcht leverde samengevoegd 210 verschillende observaties.

Interobservervariatie

De interobservervariatie werd berekend met behulp van de ICC en is per CBCT te vinden in tabel 4. Deze ICC is berekend volgens een 'two way mixed'-model. De sterkte van overeenkomst tussen de laboranten werd beoordeeld als zwak met een ICC van <0.5 , gemiddeld met een ICC tussen $0.5-0.75$ en sterk bij een ICC van >0.75 .¹¹

Automatisch matchen op de tumor leverde bij iedere CBCT-fractie zonder uitzondering een grotere reproduceerbaarheid dan bij een handmatige match op de tumor. Omdat bij een automatische match alleen het VOI door de laborant wordt bepaald en de match zelf via een algoritme wordt verricht, is de hoge ICC bij deze variabele te verwachten.

De gemiddelde ICC's bij de automatische tumormatch voor CBCT1, CBCT3 en CBCT5 zijn respectievelijk 0.960, 0.975 en 0.860. Bij de handmatige tumormatch zijn deze waarden 0.611, 0.879 en 0.694. Met uitzondering van de handmatige tumormatch in de x-richting bij CBCT1 vallen alle waarden binnen de 'gemiddeld'- of 'sterk'-classificatie. (figuur 2)

Hoewel de waarden voor de automatische tumormatch hoog zijn, geeft de rotatie bij deze matchmethode wél een relatief lage ICC. Deze rotatie kan de couch niet uitvoeren en hier zal in de klinische situaties voor moeten worden gecorrigeerd.

Tabel 4. ICC-waarden per CBCT.

CBCT1

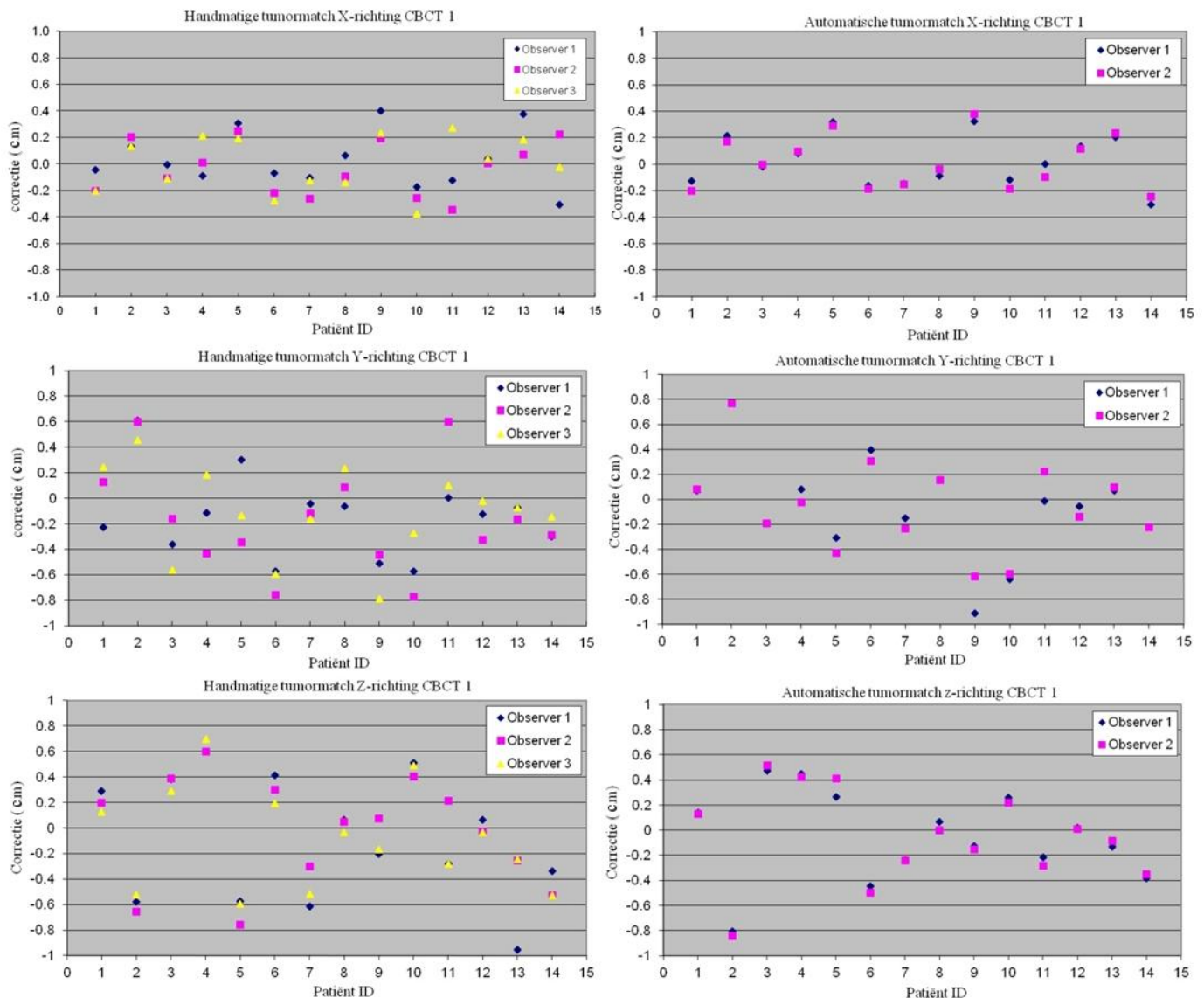
Translatie	Automatisch	Handmatig
x	0.964	0.340
y	0.943	0.670
z	0.994	0.824
Rotatie		
x	0.871	
y	0.622	
z	0.544	

CBCT3

Translatie	Automatisch	Handmatig
x	0.939	0.819
y	0.999	0.942
z	0.989	0.878
Rotatie		
x	0.740	
y	0.513	
z	0.648	

CBCT5

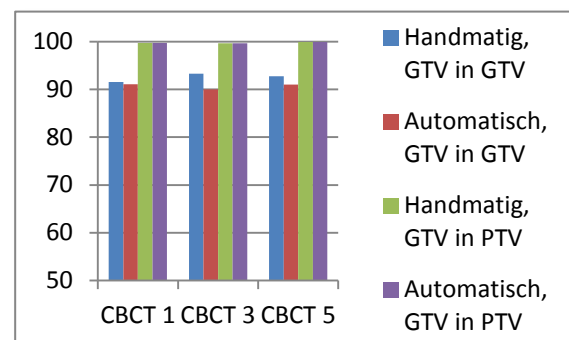
Translatie	Automatisch	Handmatig
x	0.850	0.518
y	0.867	0.737
z	0.863	0.827
Rotatie		
x	0.895	
y	0.463	
z	0.698	



Figuur 2. Scatter plots van de interobservervariatie bij van zowel de automatische als de handmatige tumormatch bij CBCT 1.

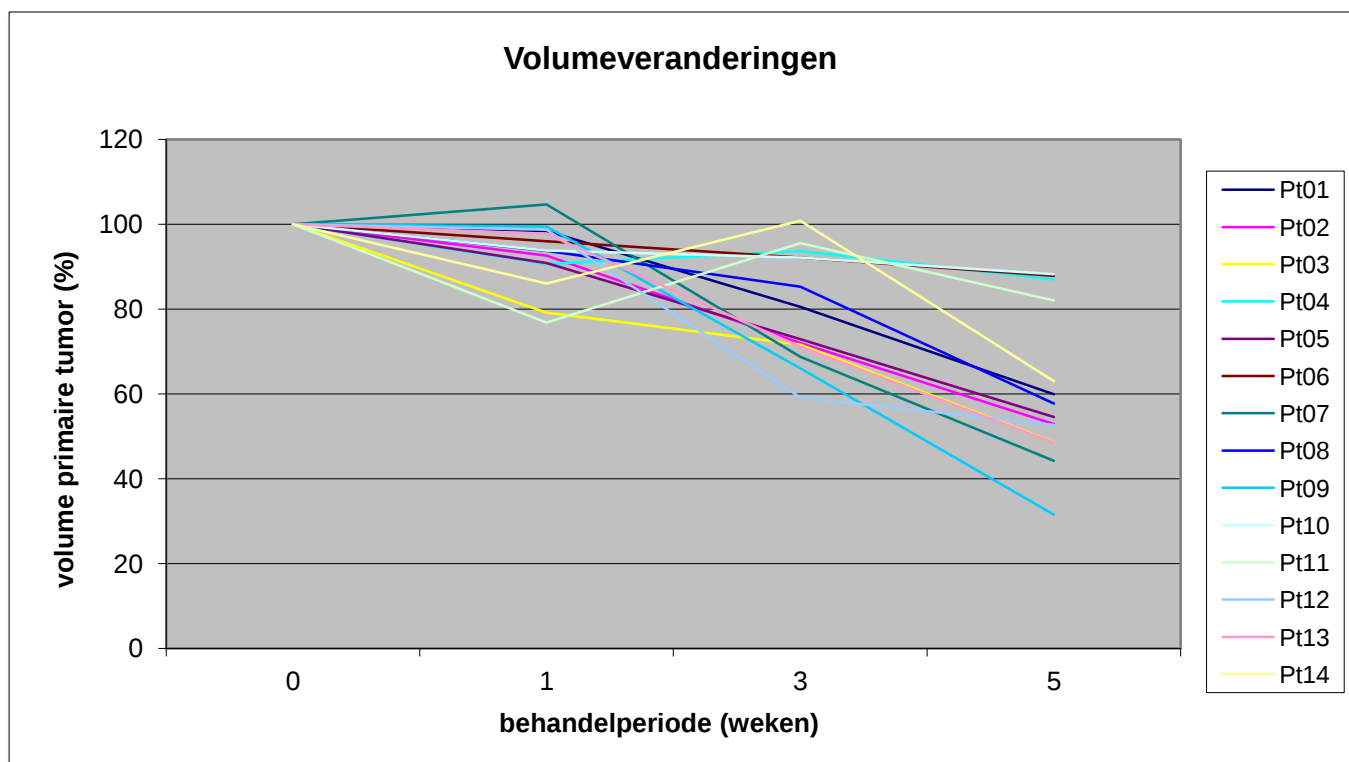
Target coverage

De target coverage is berekend op basis van de ingetekende primaire tumor, binnen het geplande GTV en PTV. Figuur 3 geeft per CBCT weer hoeveel procent van de primaire tumor na de verschuiving binnen het geplande GTV en binnen het geplande PTV bleef, zowel voor de handmatige als de automatische match. Hoewel de tumor bij beide matchmethoden binnen het PTV bleef, gaf de handmatige tumormatch een hogere target coverage dan bij de meting van de tumor binnen het GTV. Deze coverage was gemiddeld 93 procent bij de handmatige match en 91 procent bij de automatische match. Over het verloop



Figuur 3. Target coverage.

gedurende de gehele behandelingsperiode is geen specifieke toename of afname in de target coverage zichtbaar.



Figuur 4. Volume van de primaire tumor gedurende behandelperiode, in percentages van het startvolume op de plannings-CT. Week 0 is het volume op deze plannings-CT.

Volumeveranderingen

Het volume van de primaire tumor werd per patiënt, per CBCT wekelijks ingetekend. (zie figuur 4) In de laatste week van de radiotherapiebehandeling werd in de primaire tumor een gemiddelde afname van 39 (SD 18) procent gemeten. Bij de patiënten die geen aanvullende chemotherapie kregen was het percentage vrijwel gelijk aan de patiënten die wel chemotherapie ontvingen, respectievelijk 38 en 39 procent. De grootste afname van het volume van de primaire tumor was in totaal 68 procent, de kleinste afname in volume was 12 procent.

DISCUSSIE

Het belang van dagelijkse positieverificatie bij longtumoren is erg groot. Wanneer positieveranderingen van patiënten en tumoren kunnen worden ondervangen kan dat leiden tot krappere marges, verlaging van de dosis in de OAR

en verhoging van de dosis op specifieke (actieve) gebieden van de tumor.¹³

Toch moeten er bij zowel de handmatige als de automatische tumormatch met een aantal punten rekening worden gehouden. De interobservervariatie en daarmee de reproduceerbaarheid van de handmatige tumormatch is wisselend. Wanneer de tumor gedurende de radiotherapiebehandeling (vaak ook in combinatie met chemotherapie) onderhevig is aan veranderingen kan de vorm van de tumor afwijken van de plannings-CT. Grote veranderingen in de vorm of outline van de primaire tumor zou een tumormatch kunnen bemoeilijken.

Ook de locatie van de tumor in de thorax kan van invloed zijn op de tumormatch. Perifeer gelegen tumoren zijn over het algemeen goed afgrensbaar. Echter met name bij tumoren die zich in de mediastinale regio bevinden zijn de verschillende soorten soft tissue lastig van elkaar te onderscheiden.¹¹ Dit verschil is groter wanneer gebruik wordt gemaakt van MV-CBCT, in vergelijking met kV-CBCT.

Beeldkwaliteit, contrast en eventuele artefacten in de scan zijn belangrijke factoren bij het matchen op de primaire tumor.¹⁴

Daarnaast moet men zich bedenken dat een perfecte tumormatch niet perse ook een perfecte positieverificatie oplevert. Wanneer niet alleen de primaire tumor, maar ook de (nabijgelegen) klieren in het bestralingsplan zijn meegenomen, is een match op alleen de primaire tumor vaak niet adequaat. Hoewel een tumor gedurende de radiotherapiebehandeling kan migreren en volumeveranderingen plaats kunnen vinden, is bekend dat de nabijgelegen klieren (met name rondom het mediastinum) hier onafhankelijk van zijn.¹¹ Wanneer tijdens het matchen alleen wordt gekeken naar de primaire tumor, kunnen deze klieren bij significante verschuivingen buiten het PTV terecht komen. Deze klieren zijn met de huidige CBCT-kwaliteit vaak nog niet te onderscheiden van andere weefsels binnen de thorax.¹¹

Hoewel de automatische match hoog scoort op het gebied van reproduceerbaarheid, geeft de rotatie bij deze matchmethode wél een relatief lage ICC. Deze rotaties kunnen niet worden uitgevoerd en hier zal voor gecorrigeerd worden. Wanneer deze rotatie te groot is ($>5^\circ$), kan hier in de x-, y- en z-richting niet voldoende voor worden gecorrigeerd en zal de patiënt opnieuw gepositioneerd moeten worden, of moet zelfs een nieuwe CT-scan worden gemaakt, om hiervoor te corrigeren.¹¹

Wat betreft de target coverage scoort de handmatige matchmethode bij elke CBCT hoger dan de automatische match. Bij het bepalen van deze target coverage is in deze studie gekeken in hoeverre de primaire tumor zich na de verschillende verschuivingen nog in het geplande GTV en PTV bevond. Om een volledige uitspraak over de target coverage te kunnen doen is het belangrijk niet alleen naar het GTV en PTV te kijken, maar is ook het Clinical Target Volume (CTV) van

belang. Het CTV bestond voor deze patiëntenpopulatie uit het GTV met een marge van 5mm. Wanneer op iedere CBCT het CTV wordt bepaald en deze op het originele plan wordt teruggekoppeld om te bepalen in hoeverre deze zich nog binnen het geplande PTV bevindt, geeft dat extra informatie over de target coverage.

Gezien de relatief kleine groep patiënten die voor deze studie in aanmerkingen zijn gekomen is het aan te raden om een studie in deze vorm te herhalen met een grotere populatie.

CONCLUSIE

De reproduceerbaarheid en de accuraatheid van het handmatig en automatisch matchen op de primaire tumor, met behulp van CBCT-beelden, verkregen gedurende de gehele bestralingsperiode, is in deze studie onderzocht.

Reproduceerbaarheid

Handmatig matchen op de primaire tumor geeft een relatief grote interobservervariatie (ICC 0.611, 0.879 en 0.694) in vergelijking met automatisch matchen (ICC 0.960, 0.975 en 0.860). Hoewel deze gemiddelde waarden binnen de 'gemiddeld'- tot 'sterk'-classificatie vallen, scoort de handmatige match in een enkel geval als 'zwak'. Wanneer gekeken wordt naar reproduceerbaarheid heeft een volledig handmatige match om die wisselende reproduceerbaarheid niet de voorkeur.

Target coverage

Wat target coverage betreft scoort handmatig matchen echter wel hoger dan de automatische matchmethode, met een gemiddelde target coverage van 93 procent in het GTV en 100% in het PTV.

Als aanbeveling zou een automatische tumormatch met eventuele handmatige aanpassingen in een klinische situatie een geschikte methode van positieverificatie kunnen vormen. Het matchen door twee laboranten heeft hierbij de voorkeur.

Lymfklierbestraling

Gezien het feit dat naast de primaire regelmatig klieren mee worden bestraald en deze op de huidige kwaliteit CBCT-beelden niet te onderscheiden zijn van andere soft tissues, is het van belang te realiseren dat een match op de primaire tumor alleen vaak niet adequaat is.

Volumeveranderingen

Na de radiotherapiebehandeling is in de patientenpopulatie een gemiddelde afname van 39 procent gemeten. De spreiding hierin is groot: 12 tot 68 procent.

Verloop

Voor zowel de interobservervariatie als de target coverage is over het verloop gedurende de bestralingsperiode geen specifieke toename of afname gemeten. Echter stijgt bij toename van de ICC ook de target coverage en daalt deze wanneer de ICC daalt.

Echter is meer en uitgebreider onderzoek nodig om te kunnen bepalen of een tumormatch een geschikte methode voor positie-verificatie is bij NSCL-patiënten. Met name op het gebied van CTV-coverage kan het uitvoeren van verder onderzoek nuttig zijn.

LITERATUURLIJST

1. Meulepas JM, Kiemeneij LALM. Kanker in Nederland tot 2020; trends en prognoses. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding, september 2011.
2. van de Velde, van Krieken, de Mulder, Vermorken. (2005) Oncologie. (zevende, herziene druk) Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
3. de Ruyscher D, Belderbos J. Dose-escalation by boosting radiation dose within the primary tumor on the basis of a pre-treatment FDG-PET-CT scan in stage IB, II and III NSCLC: A randomized phase II trial. Version 2.1, may 2011. Protocol MaastrClinic en NKI-AVL.
4. van Elmpt W, De Ruyscher D, van der Salm A, Lakeman A, van der Stoep J, Emans D, Damen E, Ollers M, Sonke JJ, Belderbos J. The PET-boost randomized phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer. Radiotherapy and Oncology, Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2012; article in press.
5. Knap MM, Hoffmann L, Nordsmark M, Vestergaard A. Daily cone-beam computed tomography used to determine tumour shrinkage and localisation in lung cancer patients. Acta Oncologica. 2010;49:1077-1084.
6. Morin O, Gillis A, Chen J, Aubin M, Bucci MK, Roach M 3rd, Pouliot J. Megavoltage Cone-Beam CT: system description and clinical applications. Medical Dosimetry. 2006;31:51-61.
7. Chen J, Morin O, Aubin M, Bucci MK, Chuang CF, Pouliot J. Dose-guided radiation therapy with megavolt cone-beam CT. The British Journal of Radiology. 2006;79:S87-S98.
8. Sonke J. Four-dimensional Cone Beam Computed Tomography guided Radiotherapy for Lung Cancer patients. European Oncology Disease. 2006;27-30.
9. Elmpt W, Ollers M, van Herwijnen H, den Holder L, Vercoulen L, Wouters M, Lambin P, De Ruyscher D.. Volume or position changes of primary lung tumor during (chemo-)radiotherapy cannot be used as a surrogate for mediastinal lymph node changes: the case for optimal mediastinal lymph node imaging during radiotherapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2011;79:89-95.
10. Lim G, Bezjak A, Higgins J, Moseley D, Hope AJ, Sun A, Cho JB, Brade AM, Ma C, Bissonnette JP.. Tumor Regression and Positional Changes in Non-small Cell Lung Cancer during Radical Radiotherapy. Journal of Thoracic Oncology. 2011;6:531-536.
11. Higgins J, Bezjak A, Franks K, Le LW, Cho BC, Payne D, Bissonnette JP.. Comparison of spine, carina, and tumor as registration landmarks for volumetric image-guided lung radiotherapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2009;73:1404-1413.
12. Shrout PE, Fleis J. Intraclass correlation: Uses in assessing rater reliability. Psycho Bull 1979;86:420-428
13. Ottosson W, Baker M, Hedman M, Behrens CF, Sjöström D. Evaluation of setup accuracy for NSCLC patients; studying the impact of different types of cone-beam CT matches based on whole thorax, columna vertebralis, and GTV. Acta Oncol. 2010 Oct;49(7):1184-91.
14. Morrow NV, Lawton CA, Qi XS, Li XA. Impact of computed tomography image quality on image-guided radiation therapy based on soft tissue registration. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Apr 1;82(5):e733-8. Epub 2012 Feb 18.