



Fontys Paramedische Hogeschool

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Projectverslag

Positieveriatie van prostaat en klierregio's

Evaluatie van CTV-PTV marges bij bestraling van prostaat en klierregio's, met positieverificatie op de prostaat.

K.M.C. Korsmit

Studentnummer: 2077020

Opdrachtgever: Dr. Ir. D. Schuring

Docentbegeleider: J. van Hedel

Juni 2016

Voorwoord

Dit onderzoeksverslag is geschreven in het kader van mijn afstuderen aan de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT). Het onderzoek is uitgevoerd in opdracht van de afdeling Radiotherapie van het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven (CZE) en in samenwerking met de Fontys Paramedische Hogeschool.

Mijn dank gaat uit naar de afdeling Radiotherapie van het CZE voor de hulp, het begrip en medeleven. In het bijzonder wil ik klinisch fysicus Danny Schuring en radiotherapeutisch laborant Aniek van Nunen bedanken voor hun begeleiding en hun kritische blik op mijn afstudeeronderzoek en –verslag. Mijn docentbegeleider Judocus van Hedel wil ik bedanken voor de nodige adviezen en feedback tijdens het afstudeertraject. Daarnaast wil ik medestudent en -onderzoeker Maarten Kastelijns bedanken voor de samenwerking de afgelopen studie jaren.

Ten slotte wil ik mijn naasten bedanken die, ieder op hun eigen manier, hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit onderzoeksverslag.

Kristel Korsmit
Eindhoven, Juni 2016

Samenvatting

Inleiding. Patiënten met hoog risico prostaatkanker en beperkte lymfekliermetastasering worden behandeld met hoge dosis op de prostaat en een electieve dosis op de klierregio's. Bij het bepalen van de CTV-PTV marge rondom het doelgebied wordt rekening gehouden met de positievariatie van de prostaat ten opzichte van de klierregio's. In het Catharina Ziekenhuis wordt een ruime marge van 1 cm rondom het CTV gehanteerd met een botmatch als positieverificatie. Doel van dit onderzoek is de huidige CTV-PTV marge te evalueren met een match op de prostaat als positieverificatie. Mogelijk kunnen aanbevelingen worden gedaan over reductie van de marge om zo de complicaties in OAR's te beperken, met behoud van de minimale dosisafgifte in het CTV.

Methode. Middels retrospectief, kwantitatief onderzoek zijn bestaande CBCT-scans van patiënten opnieuw gematcht met de CT-scans en geanalyseerd. Een match op de prostaat is uitgevoerd om de bewegingsvariatie van de prostaat in kaart te brengen. Een botmatch is uitgevoerd om inzicht te krijgen in het verschil in bewegingsvariatie tussen de klierregio's en de prostaat. Voor de laterale, longitudinale en verticale richting zijn translaties, rotaties en tafelcorrecties genoteerd. Met deze setupgegevens zijn systematische en random fouten berekend om de benodigde CTV-PTV marges voor prostaat en klierregio's te bepalen.

Resultaten. Dertien reeds bestraalde patiënten en in totaal 137 CBCT-scans zijn geanalyseerd in dit onderzoek. Bij gebruik van een online correctieprotocol zijn de benodigde marges voor de prostaat in alle richtingen 0 cm. Voor de klierregio's zijn deze 0,2 cm in de laterale (X-) richting, 0,8 cm in de longitudinale (Y-) richting en 0,65 cm in de verticale (Z-) richting. Bij gebruik van een offline correctieprotocol zijn de benodigde marges in de X-, Y- en Z-richting voor de prostaat respectievelijk 0,53 cm, 1,02 cm, en 0,93 en voor de klierregio's respectievelijk 0,58 cm, 1,28 cm en 1,14 cm.

Conclusie. Reductie van de benodigde CTV-PTV marge is op basis van de onderzochte setupvariatie voor de prostaat in alle richtingen mogelijk. Uitgaande van een match op de prostaat zijn de benodigde setupmarges in de laterale (X-), longitudinale (Y-) en verticale (Z-) richting 0 cm voor de prostaat bij online positieverificatie.

Abstract

Background. Treatment of patients with high risk prostate cancer and restricted lymph nodes metastases contains high prostate dose and an elective dose on the lymph node regions. Determining the CTV-PTV margin around the target area, the position variation of the prostate relative to the lymph nodes is taken into account. In the Catharina Hospital a spacious 10 mm margin around the CTV is used, with a match on the bony anatomy as a verification. The purpose of this study is to evaluate the current CTV-PTV margin with a match on the prostate as verification. Possibly, recommendations are made on the reduction of the margin so as to reduce the complications in OAR's, while maintaining the minimum dose delivery in the CTV.

Method. Through retrospective, quantitative research existing CBCT scans of already irradiated patients are re-matched with the CT scans and analyzed. A match on the prostate is performed in order to map the movement variation of the prostate. A bone match is carried out in order to gain an understanding of the difference in the movement variation between the lymph node regions and the prostate. Translations, rotations and table adjustments are listed for the lateral, longitudinal and vertical directions. With this setup data, systematic and random errors are calculated in order to determine the required CTV-PTV margins for the prostate and lymph node regions.

Results. Thirteen already irradiated patients and a total of 137 CBCT scans are analyzed in this study. When using an online correction protocol, the required ranges for the prostate in all directions are 0 cm. For the lymph node regions these ranges are 0.2 cm in the lateral (X-) direction, 0.8 cm in the longitudinal (Y) direction and 0.65 cm in the vertical (Z) direction. When using an offline correction protocol, the necessary margins in the X-, Y- and Z-direction for the prostate are respectively 0.53 cm, 1.02 cm and 0.93 cm and for the lymph nodes respectively 0.58 cm, 1.28 cm and 1.14 cm.

Conclusion. Reduction of the necessary CTV-PTV margin is on the basis of the examined setup variation for the prostate possible in all directions. Assuming a match on the prostate, the necessary setup margins in the lateral (X-), longitudinal (Y) and vertical (Z-) direction are 0 cm for the prostate at in-line position verification.

Inhoudsopgave

Voorwoord	2	
Samenvatting	3	
Abstract	4	
Inleiding	6	
Methode	9	
Resultaten	13	
Discussie	17	
Conclusie en aanbevelingen	21	
Literatuurlijst		
Bijlagen:		
- Bijlage I	Planevaluatie en toleranties OAR	26
- Bijlage II	Matchmethoden	27
- Bijlage III	Margerecepten	28
- Bijlage IV	Tafelcorrecties botmatch	29
- Bijlage V	Berekening CTV-PTV marges voor prostaat en klierregio's	30

Inleiding

Prostaatacarcinoom is in Nederland, met een percentage van 19,2% in 2015, de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen ouder dan 45 jaar. Met het ouder worden neemt de kans op het krijgen van prostaatacarcinoom sterk toe. De incidentie van prostaatacarcinoom is de afgelopen 15 jaar gestegen tot 10.497 nieuwe ziektegevallen in 2015. De laatste bekende landelijke 10-jaarsprevalentie dateert uit 2015 en bedraagt 77.668, wat een stijging ten opzichte van voorgaande jaren betekent (1).

Prostaatacarcinoom kan zich via de lymfebanen uitbreiden naar de lymfeklieren in het bekkengebied. Aanwezigheid van lymfekliermetastasen is een belangrijke prognostische factor bij prostaatacarcinoom (2,3). Het zegt iets over zowel de kans op progressie van de ziekte als de kans op overleving (3). Onder beperkte lymfekliermetastasering wordt verstaan de aanwezigheid van micrometastasen in maximaal drie lymfeklieren en de aanwezigheid van macrometastasen in maximaal twee lymfeklieren. Patiënten met deze vorm van prostaatacarcinoom hebben een klinische stagiëring volgens de TNM Classificatie van Maligne Tumoren (TNM) $\geq T2b$, N1 en M0. Deze patiënten hebben een Gleason score ≥ 7 en Prostaat Specifiek Antigeen (PSA) >20 ng/dL, en behoren hiermee tot de hoge risico populatie (4). Geadviseerd wordt om bij patiënten met hoog risico prostaatkanker en beperkte lymfekliermetastasering radiotherapie te overwegen. Hierbij wordt een hoge dosis op de prostaat gegeven en een lagere (electieve) dosis op de klierregio's van respectievelijk 6.720 cGy en 5.040 cGy, verdeeld over 28 fracties (5). Patiënten die geen positieve lymfeklieren hebben, krijgen geen voorgeschreven dosis op de klierregio's. Patiënten met uitgebreide lymfekliermetastasering worden palliatief behandeld volgens een ander behandelingschema.

Voor een adequate bestraling is het nodig om prostaadbeweging en instel onnauwkeurigheden bij het positioneren van de patiënt in te calculeren om onderdosering in het doelgebied te voorkomen. Bij het maken van een treatment planning wordt het Clinical Target Volume (CTV) daarom met een marge geëxpandeerd tot het Planning Target Volume (PTV) (6,7). Wanneer zowel de prostaat als de klierregio's bestraald worden, moet rekening gehouden worden met de ligging van de klierregio's ten opzichte van de prostaat.

Naar de locatie van lymfekliermetastasen bij patiënten met prostaatacarcinoom is onderzoek gedaan met behulp van Lymphotropic Nanoparticle enhanced Magnetic Resonance Imaging (LNMRI). Hieruit is gebleken dat de bloedvaten in het bekken als surrogaat kunnen dienen voor de locatie van de klierregio's (8). De ligging van deze bloedvaten en klierregio's is, in tegenstelling tot de ligging van de prostaat, stabiel ten opzichte van de botstructuren in het bekken (9,10).

De prostaat is een beweeglijke en vervormbare structuur en de positievariatie is afhankelijk van de rectumvulling (11). De blaasvulling lijkt niet direct van invloed op de positie van de prostaat in het bekken (9). Beweging van de prostaat gebeurt onafhankelijk van de botstructuren en zo ook van de lymfeklieren in het bekken. Wanneer zowel prostaat als klierregio's worden bestraald, is een grotere

CTV-PTV marge nodig rondom één van deze doelgebieden. Welk doelgebied dat is, hangt af van de gebruikte matchmethode om de positie van het doelgebied te verifiëren (6,10,12–14).

Wanneer de matchmethode uitgaat van de positie van de botstructuren in het bekken, een botmatch, worden de klierregio's adequaat bestraald. Terugkomend op de positievariatie van de prostaat, ten gevolge van een wisselende rectumvulling, zal bij een botmatch de benodigde CTV-PTV marge rondom de prostaat groter zijn om onderdosering in het prostaatvolume te voorkomen. Dit resulteert in een hogere dosis in, en meer toxiciteit van, het rectum. Wanneer de matchmethode uitgaat van de positie van de prostaat, een match op de prostaat, wordt het prostaatvolume adequaat bestraald. In dit geval zal de benodigde CTV-PTV marge rondom de klierregio's groter zijn, waardoor de blaas- en dunne darmdosis hoger wordt (12–15).

In het Catharinaziekenhuis in Eindhoven (CZE) worden patiënten met een prostaatacarcinoom mét of zonder beperkte lymfekliermetastasering bestraald. Wanneer alleen de prostaat doelgebied is, wordt een CTV-PTV marge aangehouden van 8 mm in de richting van de apex en 5 mm in de overige richtingen. Met deze marge wordt volstaan omdat de positie van de prostaat aan de hand van goudmarkers dagelijks wordt gecontroleerd volgens een online correctieprotocol.

Bij bestraling op zowel prostaat als klierregio's is de huidige matchmethode een botmatch volgens een offline correctieprotocol. De positievariatie van de prostaat wordt met een botmatch niet volledig ondervangen, waardoor een ruime marge van 10 mm om het totale CTV wordt gehanteerd. Met deze CTV-PTV marge ontvangt het CTV minimaal 95% van de voorgeschreven dosis bij 90% van de patiënten (15). Het totale CTV omvat zowel de prostaat als de vesiculae seminales en klierregio's, waardoor het bestraalde volume na expansie rondom het gehele doelgebied toeneemt. Deze toename zorgt voor een hogere dosis in kritieke organen, zoals het rectum, de blaas en de darm. Gevolg is een verhoogde kans op complicaties, zoals rectale bloedingen, toegenomen stoelgangsfrequentie en fecale incontinentie (16).

Om complicaties zoveel mogelijk te beperken is het van belang de marges zo klein mogelijk te houden. Een evaluatie van de CTV-PTV marge, bij bestralingen op zowel prostaat als klierregio's, geeft inzicht in de benodigde marge. Over de beweging van de prostaat ten opzichte van de klierregio's is nog weinig bekend. Een match op de prostaat kan inzicht geven in de beweging van de prostaat ten opzichte van de benige structuren, en hiermee de klierregio's (17). Tot op heden is weinig vergelijkend onderzoek verricht naar het effect van deze beweging op de benodigde CTV-PTV marge in het totale doelgebied. Wanneer een kleinere CTV-PTV marge mogelijk is met behoud van de voorgeschreven dosis, neemt het bestraalde volume in het bekkengebied af.

De complicaties zullen verminderen, wat resulteert in een lagere toxiciteit en een gunstiger behandelplan voor de patiënt (16).

Doel van dit onderzoek is inzicht te krijgen in de bewegingsvariatie van de prostaat ten opzichte van de klieren en aanbevelingen te geven over de benodigde marge rondom het doelgebied.

Uit deze doelstelling is de volgende onderzoeksvraag geformuleerd:

Welke CTV-PTV marges zorgen bij 90% van de patienten voor een minimale dekking van 95% van de voorgeschreven dosis in het CTV bij bestraling van prostaat en klierregio's, en toepassing van een online- of offlinecorrectieprotocol, met een match op de prostaat als positieverificatie?

Methode

Onderzoeksontwerp

Middels een retrospectief, kwantitatief onderzoek is een evaluatie uitgevoerd van de huidige CTV-PTV marge rondom prostaat en klierregio's. Mogelijk kunnen de marges worden verkleind, waardoor de kans op complicaties gereduceerd wordt. Dit onderzoek is uitgevoerd op de afdeling Radiotherapie van het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven.

Deelnemers

Patiënten met prostaatacarcinoom die vanaf januari 2014 tot heden zijn bestraald op zowel de prostaat, al dan niet gecombineerd met de vesiculae seminales, als de relevante klierregio's in het bekken kwamen voor dit onderzoek in aanmerking. Positieverificatie is in alle gevallen uitgevoerd middels een Cone Beam Computer Tomografie (CBCT)-scan en een online of offline correctieprotocol.

Workflow

Computer Tomografie (CT)

Voordat de patiënten startten met de behandeling middels radiotherapie, is een CT-scan van het doelgebied gemaakt met een Philips Brilliance Big Bore 16-slice CT-scanner (Philips Healthcare). De CT-scan is gemaakt met een buisspanning van 120 kV en de buisstroom was afhankelijk van het volume van de patiënt. De slicedikte en increment was bij alle patiënten 3 mm.

De patiënten is gevraagd een uur vóór aanvang van de CT-scan te zorgen voor een lege blaas en een leeg rectum, en daarna 50 ml joxitalamaat (contrastvloeistof) en twee glazen (300-400 ml) water te drinken. De patiënten is ook gevraagd vóór iedere bestralingsfractie te zorgen voor een lege blaas en een leeg rectum, en daarna twee glazen (300-400 ml) water te drinken. Dit zorgde ervoor dat de patiënten met een volle blaas en een leeg rectum gescand én bestraald zijn. Behandeling met een volle blaas is standaard bij prostaatbestraling omdat dit leidt tot minder complicaties in de dunne darm (5,18). Een leeg rectum is het meest representatief voor de gehele behandeling, en resulteert in een kleinere positievariatie van de prostaat (5,11,18).

Om een goede reproduceerbaarheid van de houding van de patiënt tijdens de bestralingen mogelijk te maken, zijn de patiënten stabiel gepositioneerd. De patiënten lagen in rugligging met het hoofd naar de gantry en voor een stabiele houding is gebruik gemaakt van een hoofd-, knie- en enkelsteun. De kniesteun gaat rotatie in de heupen van de patiënt tegen en de enkelsteun stabiliseert de benen van de patiënt (17). Alvorens de CT-scan te maken zijn ventrale en laterale lasers op de huid van de patiënten gemarkeerd met tatoeagepunten en merkinkt. Dit is noodzakelijk voor een goede reproduceerbaarheid van de houding.

Treatment planning

Na het maken van de CT-scan is deze geïmporteerd in het Pinnacle³® Treatment Planning System (TPS), versie 9.8 (Philips Healthcare). In het planningssysteem zijn de Organs At Risk (OAR's) door een radiotherapeutisch laborant ingetekend en gecontroleerd door een radiotherapeut. De OAR's omvatten het rectum, het anale kanaal, de blaas en het dunne darmpakket. De CTV's zijn apart ingetekend door een radiotherapeut. Het CTV_prostate bestaat uit de gehele prostaat en het CTV_vesicle bestaat uit de vesiculae seminales. Het CTV_Lymph nodes (CTV_LN) is ingetekend met behulp van een intekenatlas en omvat bloedvaten in het doelgebied en presacrale lymfeklieren (S1-S3). De CTV's worden in het Catharina ziekenhuis met 10 mm geëxpandeerd naar het PTV.

De bestralingsplannen van de patiënten zijn gemaakt met een Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) techniek. Hierbij zijn eerst bundels aan het plan toegevoegd en is het plan vervolgens geoptimaliseerd met behulp van inverse optimalisatie. Een IMRT techniek zorgt voor een meer conforme dosisverdeling in vergelijking met conventionele technieken. Het is gebleken dat door toepassing van IMRT, bij verschillende maligniteiten in het bekken, over het algemeen een lagere OAR dosis bereikt kan worden dan met conventionele radiotherapie (19,20). Complicaties ten gevolge van de behandeling zullen hierdoor beperkt blijven. Daarnaast maakt IMRT toevoeging van een Simultaneous Integrated Boost (SIB) in de prostaat mogelijk (21,22). Het gebruik van een SIB zorgt voor een gelijktijdige variatie in fractiedosis tussen verschillende weefsels binnen één doelgebied (22).

De voorgeschreven cumulatieve dosis voor PTV_prostate en PTV_LN bedraagt respectievelijk 6720 cGy en 5040 cGy, verdeeld over 28 fracties. In tabel 5 in bijlage I is weergegeven aan welke eisen een treatment planning, bij bestraling op zowel prostaat als klierregio's, moet voldoen ten aanzien van PTV coverage en tolerantiedosis in OAR.

Bestraling en CBCT-scans

De patiënten zijn bestraald met Elekta Synergy® lineaire versnellers (Elekta) en ontvingen een fotonenbestraling met een energie van 6 MV volgens de treatment planning. Dagelijks zijn de patiënten in dezelfde houding als tijdens de CT-scan gepositioneerd aan de hand van de markeringen op de huid. Voorafgaand aan de behandeling vond de positieverificatie plaats met CBCT-scans (Elekta) volgens een offline Shrinking Action Level (SAL) correctieprotocol. Hierbij is de eerste drie fracties de gemiddelde berekende vector van de setup afwijkingen in drie richtingen vergeleken met een action level. Bij een grotere vector is een correctie uitgevoerd, waarna de vector weer drie fracties is berekend. Wanneer de vector van de setup afwijkingen drie fracties binnen het action level bleef, is de vector daarna éénmaal per week berekend. Wanneer variatie in rectumvulling op de CBCT-scans zichtbaar was, werd overgegaan op het volgen van een online correctieprotocol.

Bij gebruik van een online correctieprotocol vindt dagelijks positieverificatie plaats alvorens de bestraling te starten. Hierdoor kan gecorrigeerd worden voor zowel random als systematische fouten.

Bij gebruik van een offline correctieprotocol kan alleen gecorrigeerd worden voor systematische fouten (23). Random fouten variëren van dag tot dag, zoals variatie bij het positioneren van de patiënt en variatie in de positie van de prostaat en/of klierregio's. In tegenstelling tot random fouten bestaan dagelijks dezelfde systematische fouten (24).

Dataverzameling

Bij de start van dit onderzoek waren gegevens beschikbaar van patiënten die bestraald zijn op zowel de prostaat als klierregio's. Bij deze patiënten is positieverificatie uitgevoerd middels CBCT-scans en een offline of online correctieprotocol. Per patiënt zijn volgens een offline correctieprotocol ten minste zeven CBCT-scans gemaakt. In het geval van een uitgevoerde correctie of wanneer is over gegaan op een online correctieprotocol zijn meer CBCT-scans gemaakt.

De CBCT-scans zijn opnieuw geanalyseerd door deze automatisch te matchen met de CT-scan (of referentiescan) volgens een matchalgoritme. Een match op de prostaat, uitgaande van het verschil in grijswaarden tussen prostaat en omliggend weefsel, is uitgevoerd om de bewegingsvariatie van de prostaat in kaart te kunnen brengen. Het matchalgoritme dat voor het verschil in grijswaarden gebruikt is, is Greyvalue T (translatie) +R (rotatie). Wanneer goudmarkers of clips in het PTV aanwezig zijn, is hierop gematcht met het matchalgoritme Seed T+R. Ook is een botmatch uitgevoerd om inzicht te krijgen in het verschil in bewegingsvariatie tussen de klierregio's en de prostaat. Het matchalgoritme dat voor de botmatch gebruikt is, is Bone T+R. In de match is zowel rekening gehouden met de translatie als met de rotatie van de verschuiving. De match met rotatie is omgezet in enkel translatie. Dit laatste wordt ook wel converteren genoemd en leverde een tafelcorrectie in drie richtingen, lateraal (X), longitudinaal (Y) en verticaal (Z), op. De matchmethoden zijn weergegeven in tabel 6 in bijlage II.

Voor zowel de match op de prostaat als voor de botmatch zijn de resultaten, ofwel de translaties [cm.] en rotaties [deg.] in de X-, Y- en Z-richting, per patiënt opgenomen in een databestand (MS Excel). Tevens zijn voor beide matchmethoden de tafelcorrecties [cm.] in alle genoemde richtingen in dit databestand opgenomen. De tafelcorrecties kwamen niet overeen met de translaties vóór het converteren van de match omdat het correction reference point voor de match op de prostaat is verplaatst. Het correction reference point is het centrale draaipunt van de match. Deze is uit het isocentrum en in het midden van de CTV_prostate gelegd, om er zeker van te zijn dat de prostaatpositie goed is gematched. Door de tafelcorrecties van de botmatch te subtraheren van die van de match op de prostaat is een verschil in tafelcorrectie tussen beide matchmethoden (ΔX , ΔY en ΔZ) verkregen.

De matches zijn uitgevoerd middels beschikbare CBCT-scans met software van XVI versie 5.0.2 (Elekta). Om de betrouwbaarheid van het onderzoek te vergroten, zijn de matches gecontroleerd door twee Image-Guided Radiation Therapy (IGRT)-laboranten.

Data-analyse

Het databestand is gebruikt om een kwantitatieve data-analyse in MS Excel uit te voeren. Voor de beschrijvende statistiek zijn de centrum- en spreidingsmaten gemiddelde en standaarddeviatie (SD) gebruikt. Spreidingsdiagrammen zijn gebruikt om verkregen resultaten inzichtelijker te maken.

Met behulp van de gemiddelde uitkomsten per patiënt is het groepsgemiddelde van de tafelcorrecties [cm.] per richting berekend. Wanneer deze groepsgemiddelden teveel afweken van het getal 0, betekende dit dat een systematische fout in bijvoorbeeld de laseruitlijning aanwezig was. Deze groepsgemiddelden zijn niet meegenomen in de berekening van de benodigde CTV-PTV marge. De systematische fout (Σ) is berekend met de SD van de gemiddelden per patiënt per richting. De random fout (σ) is berekend met behulp van de RootMeanSquare (RMS) van de SD per patiënt per richting. Deze berekeningen zijn uitgevoerd voor de tafelcorrecties van de match op de prostaat (X, Y en Z) en het verschil tussen de tafelcorrecties van de match op de prostaat en de botmatch (ΔX , ΔY en ΔZ). De systematische en random fouten zeggen iets over de positievariatie van de prostaat en het verschil in positievariatie tussen prostaat en klierregio's.

De benodigde CTV-PTV marge [cm.] rondom de prostaat is berekend op basis van de random en systematische fout van de match op de prostaat (X, Y en Z). De benodigde CTV-PTV marge [cm.] rondom de klierregio's is berekend op basis van de random en systematische fout voor de match op de prostaat (X, Y en Z) en voor het verschil tussen de match op de prostaat en de botmatch (ΔX , ΔY en ΔZ). Bij de berekening van zowel de marges rondom de prostaat als de marges rondom de klierregio's is onderscheid gemaakt tussen een online- en offline correctieprotocol.

Om een dosis in het CTV te garanderen die gelijk staat aan 95% van de voorgeschreven dosis bij 90% van de patiënten, zijn margerecepten gehanteerd die afgeleid zijn van de volgende formule:

Marge [mm] = $2.5 \Sigma + 0.7 \sigma$ (15). Deze formule is de gouden standaard bij de berekening van benodigde marges op de afdeling Radiotherapie van het Catharina ziekenhuis. De margerecepten die in dit onderzoek zijn gebruikt om tot de benodigde online en offline marges rondom de prostaat en kliergebieden te komen, zijn terug te vinden in tabel 7 in bijlage III. Bij gebruik van een online correctieprotocol kan dagelijks, alvorens de bestraling te starten, gecorrigeerd worden voor random en systematische fouten. Dat zorgt ervoor dat de uitkomst van het margerecept in alle richtingen 0 cm is.

In dit onderzoek is de marge berekend op basis van de setup gegevens en niet op basis van de daadwerkelijke dosisverdeling.

Ethiek

Betreffende dit onderzoek was het niet nodig de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) te informeren. Het betrof een retrospectief onderzoek waarbij deelnemende patiënten volgens protocol zijn bestraald; hiervoor is geen extra dosis straling of bijkomende medicatie toegediend.

In dit onderzoek is vertrouwelijk omgegaan met de data van deelnemende patiënten.

Resultaten

Deelnemers

Dertien patiënten met prostaatcarcinoom die vanaf januari 2014 tot heden zijn bestraald op zowel de prostaat, al dan niet gecombineerd met de vesiculae seminales, als de relevante klierregio's in het bekken zijn geïnccludeerd voor dit onderzoek. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 71,2 jaar (SD= 4,7 jaar). Bij 11 patiënten is positieverificatie uitgevoerd middels een offline correctieprotocol en zijn 81 CBCT-scans gemaakt. Bij twee patiënten is positieverificatie uitgevoerd middels een online correctieprotocol en zijn 56 CBCT-scans gemaakt. Alle 137 CBCT-scans zijn geanalyseerd in dit onderzoek. De patiëntkarakteristieken zijn in tabel 1 weergegeven.

Tabel 1. Karakteristieken per patiënt

Patiëntkarakteristieken							
Patiënt	Leeftijd [jaren]	TNM	Gleason- score	PSA [ng/ml]	Correctieprotocol		CBCT-scans [n]
					Online	Offline	
A	72	T2 N1 M0	7	11		X	8
B	64	T3 N1 M0	8	47		X	7
C	74	T3 N1 M0	7	13		X	7
D	76	T1c N1 M0	8	18	X		28
E	66	T3b N1 M0	9	10,1		X	7
F	75	T1b N10 M0	10	3,4	X		28
G	76	T3 N1 M0	9	11		X	7
H	71	T3 N1 M0	9	41		X	10
I	77	T2c N1 M0	10	22		X	7
J	67	T2c N1 M0	7	37		X	7
K	74	T3a N1 M0	8	42,8		X	7
L	69	T3b N1 M0	7	9,9		X	7
M	64	T3a N1 M0	9	8,7		X	7

Afkortingen: **T** – Tumor; **N** – Node (klier); **M** – metastasering; **PSA** – Prostaat Specifiek Antigeen;

CBCT – Cone Beam CT

Resultaten match op de prostaat

Voor de totale onderzoeksgroep bedroeg de gemiddelde tafelcorrectie -0,04 cm (SD= 0,16 cm) in de laterale (X-)richting, -0,08 cm (SD= 0,32 cm) in de longitudinale (Y-)richting en 0,09 cm (SD= 0,28 cm) in de verticale (Z-)richting. De grootste gemiddelde tafelcorrectie per patiënt (0,57 cm) en de grootste gemiddelde tafelcorrectie voor de totale onderzoeksgroep (0,09 cm) zijn gevonden in de Z-richting. De kleinste gemiddelde tafelcorrectie per patiënt (-0,01 cm) en de kleinste gemiddelde tafelcorrectie (0,04 cm) voor de totale onderzoeksgroep zijn gevonden in de X-richting. De grootste standaarddeviatie (SD) van de gemiddelde tafelcorrectie voor de totale onderzoeksgroep is zichtbaar in de Y-richting. In tabel 2 is per patiënt de gemiddelde tafelcorrectie en de SD van de gemiddelde tafelcorrectie over alle fracties per richting (X, Y en Z) voor de match op de prostaat weergegeven.

Tabel 2. De gemiddelde tafelcorrecties per patiënt per richting voor de match op de prostaat

Match op de prostaat						
Patiënt	Gemiddelde tafelcorrectie			SD van de gemiddelde tafelcorrectie		
	X [cm]	Y [cm]	Z [cm]	X [cm]	Y [cm]	Z [cm]
A	-0,07	0,03	0,57	0,17	0,14	0,16
B	0,34	-0,25	-0,35	0,13	0,24	0,19
C	-0,12	-0,44	0,04	0,12	0,20	0,19
D	-0,09	0,26	0,25	0,16	0,51	0,71
E	-0,15	-0,13	0,12	0,19	0,15	0,18
F	-0,26	-0,24	0,10	0,37	0,56	0,28
G	0,11	-0,56	-0,40	0,13	0,39	0,50
H	-0,15	-0,17	-0,08	0,24	0,20	0,50
I	-0,01	-0,09	0,17	0,12	0,39	0,23
J	0,18	0,55	0,55	0,17	0,31	0,26
K	-0,16	-0,35	0,17	0,20	0,27	0,16
L	-0,12	0,41	0,05	0,12	0,22	0,15
M	0,04	-0,06	-0,05	0,10	0,15	0,20
Gem.	-0,04	-0,08	0,09	0,17	0,29	0,29
Σ (SD)	0,16	0,32	0,28			
SD				0,07	0,14	0,17
σ (RMS)				0,18	0,32	0,33

Afkortingen: **SD** – standaarddeviatie; **Gem.** - gemiddelde; Σ – systematische fout; σ – randomfout;
RMS – Root Mean Square

Resultaten verschil tussen de match op de prostaat en de botmatch

Voor de totale onderzoeksgroep bedroeg het gemiddelde verschil in tafelcorrectie 0,00 cm (SD= 0,07 cm) in de X-richting, -0,07 cm (SD= 0,24 cm) in de Y-richting en 0,02 cm (SD= 0,19 cm) in de Z-richting. Het grootste gemiddelde verschil in tafelcorrectie per patiënt (-0,44 cm) en de grootste gemiddelde tafelcorrectie voor de totale onderzoeksgroep (-0,07 cm) zijn gevonden in de Y-richting. De kleinste gemiddelde tafelcorrectie per patiënt (0,00 cm) en de kleinste gemiddelde tafelcorrectie (0,00 cm) voor de totale onderzoeksgroep zijn gevonden in de X-richting. De grootste SD van het gemiddelde verschil in tafelcorrectie voor de totale onderzoeksgroep is zichtbaar in de Y-richting. In tabel 3 is per patiënt de gemiddelde tafelcorrectie en de SD van de gemiddelde tafelcorrectie over alle fracties per richting (ΔX , ΔY en ΔZ), voor het verschil tussen de match op de prostaat en de botmatch, weergegeven.

Tabel 3. De gemiddelde tafelcorrecties per patiënt per richting voor het verschil tussen de match op de prostaat en de botmatch

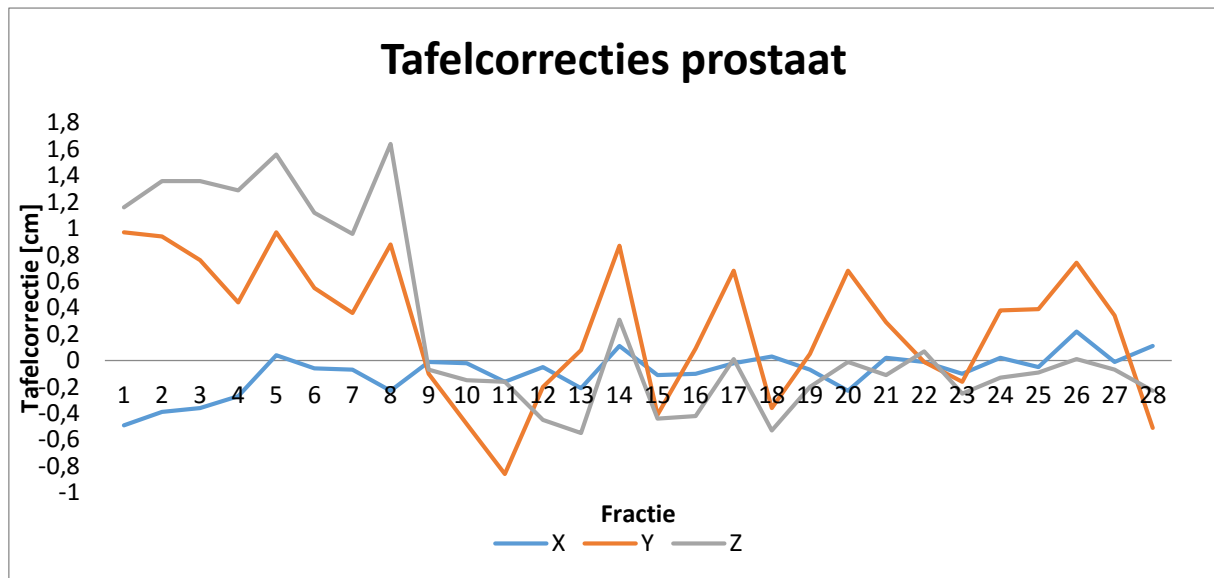
Verskil match op de prostaat-botmatch						
Patiënt	Gemiddelde verschil in tafelcorrectie			SD van gemiddelde verschil in tafelcorrectie		
	ΔX [cm]	ΔY [cm]	ΔZ [cm]	ΔX [cm]	ΔY [cm]	ΔZ [cm]
A	-0,01	0,25	0,40	0,08	0,12	0,11
B	0,06	-0,17	-0,17	0,08	0,24	0,22
C	-0,15	-0,28	0,04	0,06	0,11	0,14
D	0,03	0,15	0,11	0,12	0,46	0,59
E	-0,07	-0,13	-0,03	0,09	0,12	0,08
F	-0,05	-0,44	0,07	0,07	0,57	0,17
G	0,14	-0,42	-0,40	0,14	0,37	0,41
H	0,05	-0,03	0,03	0,09	0,18	0,25
I	0,05	-0,12	0,00	0,02	0,25	0,20
J	-0,04	0,29	0,26	0,05	0,27	0,19
K	-0,01	-0,26	0,02	0,16	0,20	0,15
L	0,02	0,16	-0,01	0,07	0,15	0,13
M	0,00	0,03	-0,07	0,04	0,09	0,13
Gem.	0,00	-0,07	0,02	0,08	0,24	0,21
Σ (SD)	0,07	0,24	0,19	0,04	0,15	0,14
σ (RMS)				0,09	0,28	0,25

Afkortingen: **SD** – standaarddeviatie; **Gem.** - gemiddelde; Σ – systematische fout; σ – randomfout;
RMS – Root Mean Square

De gemiddelde tafelcorrecties en de SD van de gemiddelde tafelcorrecties over alle fracties per richting (X, Y en Z) voor de botmatch zijn gebruikt om het verschil tussen de maskmatch op de prostaat en de botmatch te bepalen. Deze gemiddelde tafelcorrecties waren niet direct van waarde voor dit onderzoek en zijn daarom terug te vinden in tabel 8 in bijlage IV.

Outliers

Bij patiënt D zijn in de tafelcorrecties van de prostaat duidelijke uitschieters (outliers) zichtbaar in de Y- en de Z-richting. Deze outliers houden aan tot fractie 9 en nemen, wanneer met een nieuw bestralingsplan is gestart, vanaf fractie 10 af. Per fractie zijn de tafelcorrecties van deze patiënt weergegeven in figuur 1.



Figuur 1. Outliers in de tafelcorrecties van de match op de prostaat.

Benodigde CTV-PTV marges voor prostaat

De benodigde marge voor de prostaat bij gebruik van een online correctieprotocol is in alle richtingen (X, Y en Z) 0 cm. Door de random en systematische fouten van de match op de prostaat in te vullen in het margerecept (bijlage III) zijn benodigde marges in de X-, Y- en Z- richting berekend bij gebruik van een offline correctieprotocol. In dit geval zijn de benodigde marges voor de prostaat 0,53 cm in de X-richting, 1,02 cm in de Y-richting en 0,93 cm in de Z-richting.

Benodigde CTV-PTV marges voor klierregio's

Door de random en systematische fouten van de match op de prostaat en van het verschil tussen de match op de prostaat en de botmatch in te vullen in de margerecepten voor de klierregio's (bijlage III) zijn benodigde marges in de X-, Y- en Z- richting berekend. Bij gebruik van een online correctieprotocol zijn de benodigde marges voor de klierregio's 0,2 cm in de X-richting, 0,8 cm in de Y-richting en 0,65 cm in de Z-richting. Bij gebruik van een offline correctieprotocol zijn de benodigde marges voor de klierregio's 0,58 cm in de X-richting, 1,28 cm in de Y-richting en 1,14 cm in de Z-richting.

In tabel 9 en 10 van bijlage V is de berekening van de CTV-PTV marges voor de prostaat en klierregio's volgens de margerecepten (bijlage III) weergegeven.

Discussie

Doel van dit onderzoek was inzicht te krijgen in de positievariatie van de prostaat ten opzichte van de klierregio's en een evaluatie te doen van de huidige CTV-PTV marge rondom het doelgebied. Door bestaande CBCT-scans opnieuw te matchen met de prostaat als uitgangspunt en de resultaten te analyseren, kunnen aanbevelingen worden gegeven over de benodigde CTV-PTV marge rondom prostaat en klierregio's. In dit onderzoek is bij het berekenen van marges onderscheid gemaakt voor gebruik van een online en een offline correctieprotocol. De benodigde CTV-PTV marges zijn groter bij gebruik van een offline protocol dan bij gebruik van een online protocol. Bij gebruik van een online correctieprotocol vindt iedere dag positieverificatie plaats alvorens de bestraling te starten, waarbij dagelijks gecorrigeerd wordt voor systematische en random fouten. In dit onderzoek wordt als uitgangspunt de match op de prostaat genomen waardoor de benodigde CTV-PTV marges rondom de klierregio's groter zijn dan die rondom de prostaat.

Bij gebruik van een online correctieprotocol en een match op de prostaat, is de benodigde marge rondom voor de prostaat in alle richtingen (X, Y en Z) 0 cm. De benodigde marges voor de klierregio's zijn, bij gebruik van een online correctieprotocol en een match op de prostaat, 0,2 cm in de X-richting, 0,8 cm in de Y-richting en 0,65 cm in de Z-richting.

Bij gebruik van een offline correctieprotocol en een match op de prostaat zijn de benodigde marges voor de prostaat in de X-, Y- en Z-richting respectievelijk 0,53 cm, 1,02 cm en 0,93 cm. De benodigde marges voor de klierregio's zijn, bij gebruik van een offline correctieprotocol en een match op de prostaat, in de X-, Y- en Z-richting respectievelijk 0,58 cm, 1,28 cm en 1,14 cm. De benodigde marges zijn allen berekend op basis van alleen setup gegevens.

In de Y- en Z-richting zijn de benodigde marges beduidend groter dan in de X-richting. Byrne (6) concludeert in een literatuurstudie ook dat de beweging van de prostaat in de anterior-posterior richting (Z-richting) en de inferior-posterior richting (Y-richting) significant groter is dan de beweging van de prostaat in de laterale richting (X-richting). Interfractieele veranderingen in rectumvulling hebben volgens Byrne (6) een sterke correlatie met prostaatbeweging. Hinton et al (11) verrichtten onderzoek naar de dagelijkse positievariatie van klierregio's met online positieverificatie op de prostaat. De benodigde marges in dit onderzoek zijn bij gebruik van een online correctieprotocol met een match op de prostaat 0,7 cm in de X-richting en 0,9 cm in de Z-richting. De benodigde marge in de Y-richting is niet onderzocht. In dit onderzoek werd een grotere benodigde marge in beide richtingen geconstateerd dan in het huidige onderzoek. Reden hiervoor zou kunnen zijn dat de positievariatie van de klierregio's aan beide laterale zijden en op drie verschillende levels is gemeten. Daarnaast wordt in dit onderzoek niet gekeken naar het verschil tussen een match op de prostaat en een botmatch.

De margeberekeningen in het huidige onderzoek laten zien dat de CTV-PTV marges bij gebruik van een offline correctieprotocol voor zowel prostaat als klierregio's redelijk groot zijn ten opzichte van de

CTV-PTV marge van 1 cm. Een reden voor de grote benodigde CTV-PTV marges kan zijn dat bij de dataverzameling geen rekening is gehouden met afwijkende situaties. Grote interfractionele veranderingen in rectumvulling kunnen leiden tot meer positievariatie van de prostaat (11). Deze afwijkende situaties kunnen leiden tot extreme tafelcorrecties ofwel outliers in één of meerdere richtingen. Thornqvist et al (25) hebben CT-scans van 19 patiënten gemaakt gedurende de behandeling en deze vergeleken met de plannings CT-scan. In dit geval zijn goudmarkers geïmplant bij alle patiënten en zijn deze gebruikt voor de positieverificatie. Ten opzichte van de goudmarkers is een analyse van de positievariaties van zowel de prostaat, vesiculae seminales als de klierregio's gedaan. Behandelingen zijn gesimuleerd aan de hand van de positievariaties en een hypothetische dosisverdeling. Het effect van verschillende marges rondom het doelgebied is bekeken. In dit onderzoek blijkt een marge rondom de klieren van 0,5 cm in de meeste gevallen voldoende te zijn, maar ook in dit onderzoek zijn outliers te zien. Om een dosis in het CTV te garanderen die gelijk staat aan 95% van de voorgeschreven dosis bij 90% van de patiënten is volgens Thornqvist et al (25) een marge van 1,5 cm nodig.

Zadelhoff et al (26) hebben, verdeeld over het aantal fracties van de behandeling bij 19 patiënten CT-scans gemaakt en deze vergeleken met de plannings CT-scan. De outliers zijn in dit onderzoek niet meegenomen in de resultaten. Dit kan verklaren waarom de marges voor de klierregio's in de X-, Y- en Z-richting hier respectievelijk 0,2 cm, 0,5 cm en 0,5 cm zijn. Een andere verklaring voor de kleinere benodigde marges voor de klierregio's kan de manier van dataverzameling zijn.

Positievariatie van de organen wordt bepaald in zeven verschillende regio's: prostaat, vesiculae seminales links en rechts, interne en externe iliacale vaten rechts, interne en externe iliacale vaten links. Per regio zijn de tafelcorrecties en de systematische en random fouten bepaald.

De conclusie in het huidige onderzoek is gebaseerd op een analyse van CBCT-scans en margeberekeningen waarbij het uitgangspunt een match op de prostaat was. Een botmatch wordt in dit onderzoek uitgevoerd om het verschil in positievariatie tussen prostaat en klierregio's mee te nemen in de berekening van de marge rondom de klierregio's. Als uitgangspunt wordt de botmatch verder buiten beschouwing gelaten. In het onderzoek van Zadelhoff et al (26) zijn adequate marges rondom prostaat en klierregio's vanuit een match op de prostaat vergeleken met adequate marges rondom prostaat en klierregio's met als uitgangspunt een botmatch. De benodigde marges van de klierregio's met als uitgangspunt een botmatch in de X-, Y- en Z-richting zijn respectievelijk 0,2 cm, 0,3 cm en 0,2 cm. Deze marges zijn kleiner dan de benodigde marges met als uitgangspunt een match op de prostaat.

De benodigde CTV-PTV marges in dit onderzoek zijn berekend op basis van de setup gegevens van de match op de prostaat en het verschil tussen de match op de prostaat en de botmatch. Setup onnauwkeurigheden zijn meegenomen in de berekening van de marges. Naast setup onnauwkeurigheden bestaan nog andere onnauwkeurigheden die de benodigde CTV-PTV marges kunnen beïnvloeden. Voorbeelden hiervan zijn treatment-, match- en intekenonnauwkeurigheden, respectievelijk $\sigma_{\text{treatment}}$, σ_{match} en σ_{inteken} (15), en intrafractievariatie. Referenties die de waarden voor

deze onnauwkeurigheden onderbouwen, ontbraken tijdens de uitvoering van dit onderzoek. Besloten is de hierboven benoemde onnauwkeurigheden niet mee te nemen in de margeberekeningen.

De benodigde CTV-PTV marges voor prostaat en klierregio's zullen toenemen, wanneer deze onnauwkeurigheden bij de margeberekeningen meegenomen worden. Bij gebruik van een online correctieprotocol betekent dit dat de CTV-PTV marge voor de prostaat in alle richtingen groter dan 0 cm is.

De formule van Van Herk (15) is niet geschikt om rotaties van matches in mee te nemen. Volgens Meijer et al (27) is dit een belangrijke tekortkoming wanneer een adequate CTV-PTV marge bepaald wordt bij gebruik van verschillende correctieprotocollen. Voor de dataverzameling van het huidige onderzoek zijn de matches met translaties en rotaties geconverteerd naar enkel translaties, ofwel tafelcorrecties. Hierdoor werd in de margeberekening geen rekening gehouden met de rotaties van de prostaat en de klierregio's rondom het correction reference point. In het huidige onderzoek ligt het correction reference point van de match op de prostaat in het midden van het CTV_prostate. Het correction reference point van de botmatch is in het isocentrum van het totale PTV geplaatst en heeft een grotere afstand tot het midden van het CTV_LN. Dat maakt het effect van rotatie van de klierregio's ten opzichte van het correction reference point op de benodigde CTV-PTV marges met name relevant.

Van Wieringen et al (28) hebben eerder onderzoek gedaan naar het effect van rotatie op de benodigde marges voor klierregio's bij bestraling van zowel blaas als klierregio's. De benodigde CTV-PTV marge is 0,5-0,7 cm om te compenseren voor beweging van de lymfeklieren en setup onnauwkeurigheden bij gebruik van een online correctieprotocol. Van Wieringen et al (28) zijn in dit onderzoek uit gegaan van een botmatch. Dat zou het lastig maken de resultaten te vergelijken met gegevens uit het huidige onderzoek waarbij het uitgangspunt een match op de prostaat is.

De uitvoering van dit onderzoek kent een aantal sterke punten.

Ten eerste zijn bij het includeren van patiënten criteria opgesteld die hebben geleid tot een homogene onderzoeksgroep, waardoor voldoende geschikte CBCT-scans vanaf januari 2014 beschikbaar waren. Een volgend sterk punt bij het uitvoeren van dit onderzoek is het gebruik van algoritmes bij het uitvoeren van de matches. Dit heeft ervoor gezorgd dat alle CBCT-scans automatisch en structureel werden gematcht. De in het databestand opgenomen resultaten zijn gecontroleerd door twee laboranten, wat de betrouwbaarheid van de onderzoeksresultaten mogelijk heeft vergroot. Toetsende statistiek kan worden toegepast om de intraclass correlatie coëfficiënt (ICC), voor het kwantificeren van de betrouwbaarheid van de herhaaldelijk uitgevoerde matches in dit onderzoek, nader te onderzoeken.

Als derde zijn de matches opnieuw uitgevoerd op bestaande CBCT-scans. De beschikbare data van patiënten was correct opgeslagen en bruikbaar voor het huidige onderzoek. Het was niet nodig extra CBCT-scans te maken en de deelnemende patiënten hebben geen extra dosis ontvangen.

Voordat deze studie is uitgevoerd, was weinig bekend over de beweging van de prostaat ten opzichte van de klierregio's tijdens de radiotherapeutische behandeling. De gegevens in dit onderzoek lenen zich voor het doen van vervolgonderzoek en de wijze van onderzoeken zou ook voor andere

doelgebieden toegepast kunnen worden. Hierbij kan gedacht worden aan een evaluatie van gebruikte CTV-PTV marges rondom blaas en kliergebieden voor de toepassing van een online en offline correctieprotocol.

Naast sterke punten kent dit onderzoek beperkingen.

Een beperking van dit onderzoek is dat de benodigde CTV-PTV marge is berekend aan de hand van alleen de setup gegevens en niet aan de hand van de daadwerkelijke dosisverdeling door een herplanning te maken. Daardoor is niet bekend wat het dosimetrisch voordeel voor de OAR's is ten opzichte van de huidige situatie.

Een tweede beperking van dit onderzoek is dat bij de inclusie van patiënten en CBCT-scans geen onderscheid is gemaakt tussen online en offline correctieprotocollen, wat de resultaten kan beïnvloeden. De gemiddelde tafelcorrecties en standaarddeviaties die meegenomen zijn in de margeberekeningen zijn gebaseerd op online en offline data. Bij twee patiënten is een online correctieprotocol toegepast en bij 11 patiënten is een offline correctieprotocol toegepast. Toch is meer dan een derde van de in dit onderzoek geanalyseerde data afkomstig van de twee patiënten met een online correctieprotocol, omdat bij iedere fractie een CBCT-scan wordt gemaakt. Voor de patiënten met een online correctieprotocol kunnen de systematische en random fouten nauwkeuriger worden berekend, omdat meer data beschikbaar is.

Conclusie en aanbevelingen

Conclusie

Bij online positieverificatie, uitgaande van een match op de prostaat, zijn de benodigde setupmarges in de laterale (X-), longitudinale (Y-) en verticale (Z-) richting respectievelijk 0 cm, 0 cm en 0 cm voor de prostaat en 0,2 cm, 0,8 cm en 0,65 cm voor de klierregio's. Op basis van de onderzochte setupvariatie van de patiënt is een reductie van de benodigde marge, ten opzichte van de huidige CTV-PTV marge van 1 cm, voor de prostaat in alle richtingen mogelijk. Uitgaande van een match op de prostaat heeft online positieverificatie een duidelijke meerwaarde bij de keuze voor een correctieprotocol. De benodigde klinische CTV-PTV marges zijn groter wanneer naast setup onnauwkeurigheden overige onnauwkeurigheden meegenomen worden in de berekening.

Wanneer de positieverificatie uitgaat van een match op de prostaat zijn de benodigde CTV-PTV marges rondom de prostaat kleiner dan rondom de klierregio's. Hierdoor zal meer dosisreductie in het rectum plaatsvinden dan in de dunne darm en de blaas.

Aanbevelingen

Om een nadere conclusie te trekken over de benodigde CTV-PTV marges bij bestraling van prostaat en klierregio's kunnen onderstaande aanbevelingen worden gedaan.

Om te concluderen welke klinische CTV-PTV marges bij 90% van de patiënten zorgt voor een minimale dekking van 95% van de voorgeschreven dosis in het CTV, bij bestraling van prostaat en klierregio's, is vervolgonderzoek geïndiceerd.

Bij de margeberekeningen in dit onderzoek zijn setup onnauwkeurigheden meegenomen, maar zijn andere onnauwkeurigheden buiten beschouwing gelaten. Verdere onderbouwing is nodig om het effect van deze onnauwkeurigheden mee te nemen in benodigde CTV-PTV marge.

Daarnaast is geen rekening gehouden met het effect van rotatie in het doelgebied op de benodigde CTV-PTV marge. Met de gegevens uit dit onderzoek kan gekeken worden naar het effect van de rotaties van de klieren op de benodigde marge rondom de klierregio's, met als uitgangspunt een botmatch.

Om meer inzicht te verkrijgen in overeenkomsten en verschillen tussen een match op de prostaat en een botmatch is vervolgonderzoek nodig. Middels toetsende statistiek kan geanalyseerd worden of deze matchmethoden significant van elkaar verschillen.

In vervolgonderzoek kan een herplanning met een aangepaste CTV-PTV marge worden uitgevoerd om inzicht te krijgen in het effect op de dosisverdeling in het doelgebied en de kritieke organen. Deze nieuwe planning en de dosisvolume histogrammen kunnen vergeleken worden met de planning volgens de huidige CTV-PTV marge om meer te weten te komen over het verschil in dosisverdeling.

Om outliers op te vangen, wordt aanbevolen de radiotherapeutische behandeling volgens een adaptieve strategie uit te voeren. Bij de start van de behandeling kan gebruik gemaakt worden van een bestralingsplan met kleinere marges die zorgen voor een adequate dekking van het PTV en een lagere dosis in kritieke organen. Wanneer tijdens de radiotherapeutische behandeling blijkt dat deze dekking niet gehaald wordt door interfractionle positievariatie kan door middel van herplanning voor een grotere marge gekozen worden. Op deze manier zijn grotere marges, die de outliers opvangen en zorgen voor meer dosis in kritieke organen, niet voor alle patiënten nodig.

Aanbevolen wordt gebruik te maken van een niet-uniforme marge voor het doelgebied met een online correctieprotocol als positieverificatie. In de X-richting kan een kleinere marge gekozen worden dan in de Y- en de Z-richting, en rondom de prostaat kan een kleinere marge gekozen worden dan rondom de klierregio's. Er zal dan vooral dosisreductie in het rectum plaatsvinden en minder dosisreductie in de dunne darm en blaas. Het gebruik van een online correctieprotocol maakt de keuze voor kleinere marges mogelijk.

Literatuurlijst

1. Incidentie prostaatkanker [Internet]. [cited 2016 May 30]. Available from: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset_2/img5649e34750da2
2. Joniau S, Van Den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol. European Association of Urology*; 2013;63(3):450–8.
3. Young Joung J, Cho I-C, Hyun Lee K. www.kjurology.org Role of Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer Treatment. *Korean J Urol © Korean Urol Assoc Korean J Urol*. 2011;52:437–45.
4. Cooper BT, Sanfilippo NJ. Concurrent chemoradiation for high-risk prostate cancer. *World J Clin Oncol*. 2015 Aug 10;6(4):35–42.
5. Lawton C a F, Michalski J, El-Naqa I, Buyyounouski MK, Lee WR, Menard C, et al. RTOG GU Radiation Oncology Specialists Reach Consensus on Pelvic Lymph Node Volumes for High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(2):383–7.
6. Byrne TE. A review of prostate motion with considerations for the treatment of prostate cancer. *Med Dosim*. 2005 Jan;30(3):155–61.
7. Moseley DJ, White EA, Wiltshire KL, Rosewall T, Sharpe MB, Siewerdsen JH, et al. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Mar 1;67(3):942–53.
8. Shih H a., Harisinghani M, Zietman AL, Wolfgang J a., Saksena M, Weissleder R. Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cancer: Rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than bony anatomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(4):1262–9.
9. Pinkawa M, Asadpour B, Gagel B, Piroth MD, Holy R, Eble MJ. Prostate position variability and dose-volume histograms in radiotherapy for prostate cancer with full and empty bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(3):856–61.
10. Ferjani S, Huang G, Shang Q, Stephans KL, Zhong Y, Qi P, et al. Alignment focus of daily image guidance for concurrent treatment of prostate and pelvic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Oct 1;87(2):383–9.

11. Hinton BK, Fiveash JB, Wu X, Dobelbower MC, Kim RY, Jacob R. Optimal Planned Target Volume Margins For Elective Pelvic Lymphatic Radiotherapy in High Risk Prostate Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol.* 2010;78(3):S340–1.
12. Xia P, Qi P, Hwang A, Kinsey E, Pouliot J, Roach M. Comparison of three strategies in management of independent movement of the prostate and pelvic lymph nodes. *Med Phys.* 2010 Sep;37(9):5006–13.
13. Hwang AB, Chen J, Nguyen TB, Gottschalk AG, Roach MR, Pouliot J. Irradiation of the prostate and pelvic lymph nodes with an adaptive algorithm. *Med Phys.* 2012 Feb ;39(2):1119–24.
14. Eminowicz G, Dean C, Shoffren O, Macdougall N, Wells P, Muirhead R. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) to prostate and pelvic nodes-is pelvic lymph node coverage adequate with fiducial-based image-guided radiotherapy? *Br J Radiol.* 2014;87(1037):20130696.
15. Van Herk M. Errors and Margins in Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(1):52–64.
16. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation Dose-Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 SUPPL.):123–9.
17. van der Heide UA, Kotte ANTJ, Dehnad H, Hofman P, Lagenijk JJW, van Vulpen M. Analysis of fiducial marker-based position verification in the external beam radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol.* Elsevier; 2007 Jan 1;82(1):38–45.
18. Guckenberger M, Baier K, Richter A, Vordermark D, Flentje M. Does intensity modulated radiation therapy (IMRT) prevent additional toxicity of treating the pelvic lymph nodes compared to treatment of the prostate only? *Radiat Oncol.* 2008;3:3.
19. Ashman JB, Zelefsky MJ, Hunt MS, Leibel S a., Fuks Z. Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(3):765–71.
20. Li XA, Wang JZ, Jursinic P a., Lawton C a., Wang D. Dosimetric advantages of IMRT simultaneous integrated boost for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(4):1251–7.
21. Thörnqvist S, Bentzen L, Petersen JBB, Hysing LB, Muren LP. Plan robustness of simultaneous integrated boost radiotherapy of prostate and lymph nodes for different image-guidance and delivery techniques. *Acta Oncol.* 2011;50(6):926–34.

22. McCammon R, Rusthoven KE, Kavanagh B, Newell S, Newman F, Raben D. Toxicity Assessment of Pelvic Intensity-Modulated Radiotherapy With Hypofractionated Simultaneous Integrated Boost to Prostate for Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(2):413–20.
23. Foroudi F, Fox C. Prostate fiducials and margins: Editorial. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008;52(5):425–6.
24. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque J V. The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(4):1121–35.
25. Thörnqvist S, Hysing LB, Zolnay AG, S??hn M, Hoogeman MS, Muren LP, et al. Treatment simulations with a statistical deformable motion model to evaluate margins for multiple targets in radiotherapy for high-risk prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2013;109(3):344–9.
26. Zadelhoff LV, Heemsbergen W, Pos F, Herk MV. PD-0577: Motion and margins for pelvic nodes for different IGRT strategies in high-risk prostate cancer. *Radiother Oncol*. Elsevier Masson SAS; 2015;115:S282.
27. Meijer GJ, de Klerk J, Bzdusek K, van den Berg HA, Janssen R, Kaus MR, et al. What CTV-to-PTV Margins Should Be Applied for Prostate Irradiation? Four-Dimensional Quantitative Assessment Using Model-Based Deformable Image Registration Techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(5):1416–25.
28. Van Wieringen N, Kamphuis M, Bel A, Hulshof MCCM. Determination of Margins for Pelvic Lymph Nodes for the Treatment of Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):S449-450.

Bijlage I: Planevaluatie en tolerantiedosis OAR

Tabel 5. Planevaluatie en toleranties OAR

Planevaluatie	
PTV_prostate	Minimaal 95% van het PTV ontvangt 95% van de cumulatieve dosis (6384 cGy)
PTV_LN	Minimaal 95% van het PTV ontvangt 95% van de cumulatieve dosis (4788 cGy)
Tolerantiedosis OAR	
Rectum	D-max 7000 cGy V6900 cGy < 5% van totale rectumvolume V6600 cGy < 15% V5800 cGy < 40% V3000 cGy < 75%
Anale kanaal	Mean <3600 cGy
Dunne darm	D_max 2 cc =5200 V4500 cGy < 195cc (small bowel bag)
Heupkoppen	D_max 5000 cGy 2cc

Bijlage II: Matchmethoden

Tabel 6. Matchmethoden

Matchmethoden		
	Match op de prostaat	Botmatch
Matchgebied	Mask van 'CTV_prostate' + 0 cm.	Clipbox om 'PTV_total', het sacrum, de symfyse en 1/3 van de heupkoppen
Matchalgoritme	Greyvalue T+R Seed T+R bij goudmarkers/clips	Bone T+R
CRF	CTV_prostate (midden)	Isocentrum

Afkortingen: **CRF** - correction reference point, is het centrale draaipunt van de match; **T+R** – translatie+rotatie

Bijlage III: Margerecepten

Tabel 7. Margerecepten voor prostaat en klierregio's per correctieprotocol

Margerecepten vanuit prostaat		
Correctie-protocol	Margerecepten voor prostaat	Margerecepten voor klierregio's
Offline	$M_{\text{offline}} = 2,5\Sigma_{\text{prostaat}} + 0,7\sqrt{(\sigma_{\text{prostaat}}^2)}$	$M_{\text{offline}} = 2,5\sqrt{(\Sigma_{\text{prostaat}}^2 + \Sigma_{\Delta}^2)} + 0,7\sqrt{(\sigma_{\text{prostaat}}^2 + \sigma_{\Delta}^2)}$
Online	$M_{\text{online}} = 0,0,0$	$M_{\text{online}} = 2,5\Sigma_{\Delta} + 0,7\sqrt{(\sigma_{\Delta}^2)}$

Afkortingen: M_{offline} – Marge voor offline correctieprotocol; M_{online} – Marge voor online correctieprotocol;
 σ_{prostaat} – random fout prostaat; σ_{Δ} – random fout verschil prostaat-klieren;
 Σ_{prostaat} – systematische fout prostaat; Σ_{Δ} – systematische fout verschil prostaat-klieren

Bijlage IV: Gemiddelde tafelcorrecties voor de botmatch

Tabel 8. De gemiddelde tafelcorrecties per richting voor de botmatch

Botmatch						
Patiënt	Gemiddelde tafelcorrectie			SD van de gemiddelde tafelcorrectie		
	X [cm]	Y [cm]	Z [cm]	X [cm]	Y [cm]	Z [cm]
A	-0,06	-0,23	0,17	0,19	0,09	0,08
B	0,28	-0,07	-0,18	0,07	0,09	0,11
C	0,03	-0,16	0,00	0,14	0,12	0,06
D	-0,11	0,12	0,14	0,15	0,23	0,14
E	-0,08	0,00	0,15	0,21	0,08	0,13
F	-0,22	0,20	0,03	0,36	0,09	0,21
G	-0,02	-0,13	0,00	0,13	0,07	0,11
H	-0,20	-0,14	-0,11	0,29	0,24	0,34
I	-0,06	0,04	0,17	0,11	0,17	0,06
J	0,22	0,26	0,29	0,17	0,14	0,13
K	-0,15	-0,09	0,14	0,14	0,13	0,06
L	-0,14	0,26	0,07	0,11	0,10	0,06
M	0,04	-0,09	-0,03	0,11	0,13	0,10
Gem.	-0,04	0,00	0,06	0,17	0,13	0,12
Σ (SD)	0,15	0,17	0,13	0,08	0,05	0,08
σ (RMS)				0,18	0,14	0,14

Afkortingen: **SD** – standaarddeviatie; **Gem.** - gemiddelde; Σ – systematische fout; σ – randomfout;
RMS – Root Mean Square

Bijlage V: Berekening CTV-PTV marges voor prostaat en klierregio's

Tabel 9: CTV-PTV marges voor prostaat bij gebruik van een online en offline correctieprotocol

CTV-PTV marges voor prostaat		
Richting	Formule ingevuld	Marge [cm]
Online marge		
X	---	0,0
Y	---	0,0
Z	---	0,0
Offline marge		
Moffline = 2,5 Σprostaat + 0,7 σprostaat		
X	$2,5 * 0,16 + 0,7 * 0,18$	0,53
Y	$2,5 * 0,32 + 0,7 * 0,32$	1,02
Z	$2,5 * 0,28 + 0,7 * 0,33$	0,93

Tabel 10: CTV-PTV marges voor klierregio's bij gebruik van een online en een offline correctieprotocol

Klierregio's		
Richting	Formule ingevuld	Marge [cm]
Online marge		
Monline = 2,5 $\Sigma\Delta + 0,7 \sigma\Delta$		
X	$2,5 * 0,07 + 0,7 * 0,09$	0,2
Y	$2,5 * 0,24 + 0,7 * 0,28$	0,8
Z	$2,5 * 0,19 + 0,7 * 0,25$	0,65
Offline marge:		
Moffline = 2,5 $\sqrt{(\Sigma\text{prostaat}^2 + \Sigma\Delta^2)} + 0,7 \sqrt{(\sigma\text{prostaat}^2 + \sigma\Delta^2)}$		
X	$2,5 * \sqrt{(0,402^2 + 0,268^2)} + 0,7 * \sqrt{(0,427^2 + 0,303^2)}$	0,58
Y	$2,5 * \sqrt{(0,576^2 + 0,492^2)} + 0,7 * \sqrt{(0,567^2 + 0,531^2)}$	1,28
Z	$2,5 * \sqrt{(0,531^2 + 0,438^2)} + 0,7 * \sqrt{(0,576^2 + 0,502^2)}$	1,14

