

FONTYS PARAMEDISCHE HOGESCHOOL EINDHOVEN

Opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Image guided adaptive brachytherapy bij het cervixcarcinoom

Een haalbaarheidsstudie naar de EMBRACE II dosisvoorschriften door
optimalisatie van het aantal naalden bij de IC/IS Utrecht applicator

Naam student: L.W.M.W. Vorst

Studentnummer: 247679

Opdrachtgever: Radboud Universitair Medisch Centrum

Begeleider: J.C.M. van Hedel

Datum: Juni 2015

Voorwoord

Voor u ligt mijn onderzoek welke in het kader van mijn afstuderen aan de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische technieken (MBRT) aan de Fontys Paramedische Hogeschool is uitgevoerd. Het onderzoek is uitgevoerd in opdracht van de afdeling radiotherapie van het Radboudumc.

Graag wil ik de afdeling radiotherapie van het Radboudumc en in het bijzonder de opdrachtgever Ruud van Leeuwen bedanken voor de ondersteuning en feedback bij het uitvoeren van dit onderzoek. Ook wil ik het team van brachylaboranten bedanken voor alle hulp en het enthousiasme waarmee ze mij begeleid hebben tijdens de dataverzameling. Vanuit de opleiding wil ik Judocus van Hedel bedanken voor zijn waardevolle begeleiding welke mij geholpen heeft mijn afstudeeropdracht in goede banen te leiden.

Tot slot wil ik een aantal vrienden en in het bijzonder mijn partner bedanken voor zijn feedback en geduld dit afgelopen jaar.

Loes Vorst
Nuenen, juni 2015

Samenvatting

Achtergrond

Vrouwen met een gediagnosticeerd cervixcarcinoom worden behandeld met chemoradiatie waarvan image guided adaptive brachytherapy (IGABT) een onderdeel is. Met een applicator, welke intracavitair en interstitieel de dosis afgeeft, wordt in 4 fracties de dosis in het high risk clinical target volume (HR-CTV) afgegeven. De EMBRACE studie heeft strengere dosisvoorschriften voor IGABT bij het cervixcarcinoom geformuleerd dan in het Radboudumc worden gehanteerd. Doel van dit onderzoek is inzicht te krijgen in de invloed van een groter aantal naalden tijdens de eerste fractie IGABT op het HR-CTV en de omliggende organen (OARs). Tevens wordt onderzocht of met het gebruik van een groter aantal naalden de EMBRACEII dosisvoorschriften haalbaar zijn in het Radboudumc.

Methode

Bestaande IGABT bestralingsplannen ($\text{Plan}(n)_{\text{klinisch}}$) van de eerste fractie van 17 patiënten met een cervixcarcinoom zijn gebruikt als basis voor nieuwe planningen ($\text{Plan}(n)_{\text{studie}}$), waarbij het maximaal aantal naalden gesimuleerd is. Het gebruikte aantal naalden, de dosis volume histogram (DVH) parameters van HR-CTV D90 en OARs zijn vergeleken. Alle planningen zijn gegroepeerd op basis van de EMBRACEII dosisvoorschriften. Haalbaar is gedefinieerd indien $\geq 50\%$ van alle planningen in EMBRACE groep 1 terecht komen.

Resultaten

Gemiddeld zijn bij $\text{Plan}(n)_{\text{klinisch}}$ en $\text{Plan}(n)_{\text{studie}}$ respectievelijk 5,5 (SD 3,79) en 7,4 (SD 2,18) naalden per patiënt gebruikt. De gemiddelde dosis HR-CTV D90 van $\text{Plan}(n)_{\text{klinisch}}$ en $\text{Plan}(n)_{\text{studie}}$ is respectievelijk 7,4 (SD 0,49) en 7,8 (SD 0,39) Gy. De dosis HR-CTV D90 van $\text{Plan}(n)_{\text{studie}}$ is statistisch significant hoger ($P < 0,05$) dan de dosis HR-CTV D90 van $\text{Plan}(n)_{\text{klinisch}}$. $\text{Plan}(n)_{\text{klinisch}}$ verschilt in de dosis in de OARs niet statistisch met $\text{Plan}(n)_{\text{studie}}$. Van $\text{Plan}(n)_{\text{studie}}$ valt 52,3% in EMBRACE groep 1.

Conclusie

Het gebruik van een groter aantal naalden bij de eerste fractie IGABT leidt tot een hogere dosis HR-CTV D90, waarbij de dosis in de OARs gelijk blijft: de EMBRACEII dosisvoorschriften zijn haalbaar in het Radboudumc.

Abstract

Background

Women diagnosed with cervical cancer receive chemo radiation combined with image-guided adaptive brachytherapy (IGABT). With usage of a combined intracavitary/interstitial applicator the dose is given in 4 fractions to the high risk clinical target volume (HR-CTV). The EMBRACE study has developed dose constraints that are stricter than currently used at the Radboudumc. The purpose of this study is to investigate the influence of a higher number of needles on the dose given to the HR-CTV D90 and organs at risk (OARs) on the first fraction IGABT. The feasibility of the EMBRACEII dose constraints will be investigated considering the usage of more needles.

Method

The first fraction of the IGABT clinical plans (Plan(n)clinical) of 17 patients formed the basis for the study plans (Plan(n)study) where a maximum of ten needles were placed. The number of needles, the dose volume histogram (DVH) parameters of HR-CTV D90 and OARs were compared for both groups. All patients were divided in groups based on the EMBRACEII constraints. Feasible has been defined when $\geq 50\%$ of all Plan(n)study are located in EMBRACE group 1.

Results

The number of needles used in Plan(n)clinical and Plan(n)study are on average 5.5 (SD 3.79) and 7.4 (SD 2.18) respectively. On average the dose HR-CTV D90 of Plan(n)clinical and Plan(n)study is 7.4 (SD 0.49) and 7.8 (SD 0.39) Gy, respectively. The dose HR-CTV D90 of Plan(n)study is statistically significantly higher ($P < 0.05$) compared to the dose HR-CTV D90 of Plan(n)clinical. The dose at the OARs is not statistically significantly different in Plan(n)study compared to Plan(n)clinical. Of Plan(n)study 52.3% is located in EMBRACE group 1.

Conclusion

Usage of a higher number of needles at the first fraction IGABT will lead to a higher dose HR-CT D90 while the dose in the OARs remains the same. The EMBRACEII dose constraints are hereby feasible.

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenvatting.....	3
Abstract.....	4
Inhoudsopgave	5
Inleiding	6
Methode.....	8
Participanten.....	8
Materialen en behandeling	8
Data verzameling.....	9
Data analyse.....	10
Ethische paragraaf	10
Resultaten.....	11
Discussie	17
Conclusies en aanbevelingen.....	20
Conclusies	20
Aanbevelingen	20
Referenties	21
Bijlagen	23
Bijlage I Behandelprotocol cervixcarcinoom Radboudumc	I
Bijlage II Voorbeelden verschillende applicatoren.....	XI
Bijlage III DVH parameters klinische plannen	XII
Bijlage IV DVH parameters studie plannen	XII
Bijlage V Normaliteit: Shapiro-Wilk toets	XIII
Bijlage VI DVH parameters per EMBRACE groep.....	XVII
Bijlage VII Gepaarde T-Toets	XVIII

Inleiding

Cervixcarcinoom wordt wereldwijd bij 530.000 vrouwen per jaar ontdekt en is hiermee de derde meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen.¹ Tussen 2002 en 2012 bedroeg de incidentie in Nederland gemiddeld 703 vrouwen per jaar. In diezelfde periode stierven in Nederland gemiddeld 210 vrouwen per jaar aan deze ziekte.² Met behulp van de 'Federation Internationale Gynaecologique et Obstetrique' (FIGO) wordt het stadium van gynaecologische tumoren geclassificeerd (bijlage I). Patiënten met cervixcarcinoom FIGO stadium IB2-IVA worden sinds 1999 in Nederland standaard behandeld met chemoradiatie in combinatie met Image Guided Adaptive Brachytherapy (IGABT).³⁻⁶

Binnen IGABT wordt met behulp van Computed Tomography (CT) of Magnetic Resonance (MR) een drie dimensionaal (3D) beeld geconstrueerd waarop een radiotherapeutische planning vervaardigd wordt. Het doel van IGABT is lokale controle. Dit wordt bereikt door het afgeven van een zo hoog mogelijke dosis in het High Risk Clinical Target Volume (HR-CTV) waarbij de omliggende organen, de Organs At Risk (OARs), gespaard blijven.⁷⁻⁸

Om de dosis in het doelgebied af te geven wordt gebruik gemaakt van een applicator. Deze wordt onder plaatselijke of algehele narcose op de operatiekamer (OK) via de vagina in de uterus gebracht. De conventionele intracavitare (IC) methode maakt gebruik van een applicator met 3 katheters waardoor een guide wire met radioactieve bron geleid wordt. De guide wire is een flexibele stalen draad met aan het uiteinde een radioactieve bron. De middelste katheter (intra uterine staaf) wordt via het cervixkanaal in de uterus gebracht. De overige twee katheters, welke voorzien zijn van ovoïden, worden in de top van de vagina geplaatst (bijlage II). Verschillende factoren zoals de locatie van het HR-CTV, het volume van het HR-CTV en de dosisrestricties van de OARs beperken de dosis die in het HR-CTV gegeven kan worden.⁹ Deze beperkende factoren zijn onderzocht en hebben geleid tot de ontwikkeling van nieuwe applicatoren (bijlage II). Deze applicatoren kunnen zowel intracavitair (IC) als interstitieel (IS) de dosis in de cervix afgeven.¹⁰⁻¹¹ De afdeling radiotherapie van het Radboudumc maakt gebruik van een 'tandem-ovoïd IC/IS Utrecht applicator' (bijlage II). Met deze gecombineerde IC/IS methode functioneren de ovoïden als een template waardoor holle naalden in het cervixweefsel worden gestoken. Door deze holle naalden en de drie katheters wordt de guide wire met radioactieve bron geleid. Met de IC/IS methode kan een hogere en gerichtere dosisafgifte in het HR-CTV bewerkstelligd worden dan met de IC methode.¹⁰⁻¹⁴ De hoeveelheid naalden, de gekozen posities op de ovoïden en de diepte van de gestoken naalden zijn variabelen binnen deze methode en worden aan de hand van een diagnostische MR en visuele inspectie van de tumor tijdens de operatie geplaatst. Het steken van de naalden is niet risicool: er bestaat kans op complicaties zoals perforaties van de darm of blaas.¹⁰⁻¹⁴ Met de applicator en naalden in situ ondergaat de patiënt een MR. Aan de hand van deze MR wordt een planning vervaardigd ten behoeve van de eerste fractie brachytherapie (BT).

De Groupe Européen de Curiethérapie (GEC), een ondercommissie van de European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), die zich richt op brachytherapie in het algemeen, heeft aanbevelingen gepubliceerd voor 3D adaptieve intracavitaire brachytherapie.³⁻⁴

Naar aanleiding van deze aanbevelingen is 'A European study on MRI-guided Brachytherapy in locally Advanced Cervical cancer' (EMBRACE) gestart. De EMBRACE studie richt zich op het verband tussen Dosis Volume Histogram (DVH) parameters van het CTV en de OARs en het resultaat van de behandeling, met als doel huidige behandelprotocollen en dosisvoorschriften te verbeteren.¹⁵

EMBRACE II eist een hogere dosis in HR-CTV en strengere dosisrestricties voor de OARs dan de gehanteerde dosisvoorschriften op de afdeling radiotherapie van het Radboudumc (tabel 1). De EMBRACE II dosisvoorschriften onderscheiden drie groepen. Gesteld wordt dat hoe hoger de dosis HR-CTV, des te strenger de restricties op de OARs worden. EMBRACE 'Groep1' eist de hoogste dosis HR-CTV en de strengste dosisrestricties voor OARs, EMBRACE 'Groep3' beschrijft een lagere dosis in het HR-CTV en minder strenge restrictie op de OARs.⁹ In de praktijk blijken de EMBRACE II dosisvoorschriften niet haalbaar (bijlage III). Indien 50% van de met IGABT behandelde patiënten met een cervixcarcinoom in EMBRACE groep 1 terecht komt, wordt dit door de opdrachtgever als haalbaar beschouwd. Brachylaboranten geven aan dat tijdens het vervaardigen van de planning ten behoeve van de eerste fractie soms meer naalden, naalden op een andere positie of een andere diepte gewenst waren om aan de EMBRACE II dosisvoorschriften te voldoen.

Doel van dit onderzoek is inzicht te krijgen wat het gebruik van een groter aantal naalden bij de eerste fractie IGABT voor een invloed heeft op de dosis binnen HR-CTV en OARs. Gekeken wordt of de EMBRACE II dosisvoorschriften door het toenemen van het aantal naalden wel haalbaar zijn. Naar aanleiding van de bovenstaande informatie zijn de volgende onderzoeksvragen geformuleerd: "Wat is de invloed van een groter aantal naalden tijdens de eerste fractie IGABT op de dosis binnen het HR-CTV en OARs?" De tweede onderzoeksvraag luidt: "In welke mate heeft het plaatsen van een groter aantal naalden bij de eerste fractie IGABT invloed op de haalbaarheid van de EMBRACE II dosisvoorschriften op de afdeling radiotherapie van het Radboudumc?"

Methode

Dit onderzoek betreft een retrospectief kwantitatieve haalbaarheidsstudie.

Participanten

In dit onderzoek zijn patiënten geïnccludeerd die in de periode van februari 2013 tot en met oktober 2014 met IGABT behandeld zijn voor een cervixcarcinoom op de afdeling radiotherapie van het Radboudumc. De MR en planning van de eerste fractie IGABT zijn beschikbaar. De patiënten zijn gediagnostiseerd met cervixcarcinoom FIGO stadium IB2 - IVA en behandeld volgens de richtlijn 'diagnostiek en behandeling cervixcarcinoom' (zie bijlage I). Zeventien patiënten zijn in deze periode behandeld en voldoen aan de inclusiecriteria.

Materialen en behandeling

Alle patiënten zijn behandeld met External Beam Radiotherapy (EBRT) 45 Gray (Gy), verdeeld over 25 fracties van 1.8 Gy. Daarnaast zijn alle patiënten behandeld met IGABT 28 Gy, in 4 fracties van 7,4 Gy. De totale streefdosis, equivalente 2 Gray dosis (EQD2), binnen het HR-CTV bedroeg minimaal 84 Gy met een maximale behandeltijd van 7 weken. De 4 IGABT fracties vonden binnen twee weken plaats, in week 5,6 of 7.

Voor alle patiënten gold dat de IGABT fractie 1 plaatsvond op een maandag. Deze eerste fractie is met behulp van MR gepland. De tweede fractie vond op dinsdag plaats en op basis van een CT is beoordeeld of de planning aangepast moest worden. Een week later is op maandag fractie 3 gepland met behulp van MR en dinsdag fractie 4 met behulp van CT. Voor de eerste fractie plaatste de radiotherapeut op de OK bij de patiënt, onder lokale verdoving of algehele narcose, de ovoid tandem IC/IS applicator (Utrecht CT/MR applicator, Elekta, Veenendaal). Aan de hand van een eerder vervaardigde diagnostische MR en visuele beoordeling van de tumor plaatste de radiotherapeut maximaal 10 naalden op verschillende posities door de ovoïden. De naalden kunnen op een maximale diepte van 40 mm gestoken worden. Aansluitend is een MR (Siemens MAGNETOM Avanto 1.5 T) vervaardigd met de applicator en naalden in situ. Deze MR dataset bestaat uit drie T2 gewogen series in transversale, sagittale en coronale richting met een slicedikte van 3 mm. De te scannen richting is loodrecht op de applicator gepland. De planningen voor de IGABT zijn vervaardigd met het programma Oncentra Brachy versie 5. De opdrachtgever hanteert de dosisvoorschriften en richtlijnen met betrekking tot het intekenen van doelgebieden, opgesteld door de GEC-ESTRO werkgroep.³⁻⁴

Brachylaboranten tekenden de applicator, naalden, punt A1 en punt A2 in. Deze intekening is conform 'International Commission on Radiation Units and Measurements' (ICRU) 38 (1985). De punten A1 en A2 zijn gebruikt als normalisatiepunten en vormen de basis van de planning (bijlage I). De radiotherapeut tekende de OARs, het Gross Tumor Volume (GTV), HR-CTV en Intermediate Risk Clinical Target Volume (IR CTV) in. Dit geheel is door een tweede radiotherapeut gecontroleerd. De brachylaborant vervaardigde de planning welke gecontroleerd is door een radiotherapeut en een klinisch fysicus. De applicator is aangesloten aan de afterloader (Flexitron, Elekta, Veenendaal) en de

eerste fractie is toegediend. De afterloader is een apparaat welke de guide wire met radioactieve bron bestuurt en de fractie IGABT toedient bij de patiënt. De patiënt is een nacht opgenomen met de applicator en naalden in situ. Een dag later volgde de tweede fractie. Met de applicator en naalden in situ is eerst een CT (Philips Brilliance CT Big Bore 16 slice systeem) vervaardigd. De CT beelden zijn met de MR beelden van fractie 1 gefuseerd. Op dit beeld is gecontroleerd of de planning aan de dosisvoorschriften voldoet. Daarbij is gekeken of de applicator verschoven is en is rekening gehouden met het verval van de bron. Na goedkeuring van de planning door de radiotherapeut en klinisch fysicus vond de bestraling van de tweede fractie plaats. Na deze bestraling is de applicator met de naalden verwijderd. Een week later volgden fractie 3 en 4 volgens de hierboven beschreven methode. Zowel vóór het maken van de MR en CT, als het uitvoeren van de bestraling, is voor een constante blaasvulling gezorgd door de blaas met eenzelfde hoeveelheid zoutoplossing via de blaaskatheter te vullen.

Data verzameling

Van alle 17 patiënten zijn MR-data beschikbaar welke vervaardigd zijn ten behoeve van de eerste IGABT fractie. De bijbehorende plannings (Plan(n)_{klinisch}) met ingetekende applicator, naalden, OAR, GTV, HR-CTV, IR CTV, punt A1 en punt A2 zijn gebruikt als basis voor nieuwe plannings (Plan(n)_{studie}). In alle Plan(n)_{studie} zijn het maximaal aantal naalden (10) gesimuleerd. De naalden zijn op de maximale diepte van 40 mm ingetekend, waarbij rekening is gehouden met de anatomie van de patiënt. Bij iedere planning is het ICRU rectovaginale punt door de brachylaborant ingetekend. Dit ICRU rectovaginale punt is geen onderdeel van de huidige dosisvoorschriften van het Radboudumc maar wel van de EMBRACE II dosisvoorschriften (tabel 1). Dosisoptimalisatie heeft plaats gevonden volgens de EMBRACE II dosisvoorschriften. De gesimuleerde plannings zijn gecontroleerd door een brachylaborant en klinisch fysicus.

Plan(n)_{klinisch} en Plan(n)_{studie} zijn op basis van de EMBRACE II dosisvoorschriften ingedeeld naar de betreffende EMBRACE groepen. Dit resulteert in een totaal van 6 groepen. Plannings welke aan de strengste eisen van EMBRACE groep 1 voldoen zijn, in overleg met de opdrachtgever, als haalbaar beschouwd. Dit wordt nagestreefd aangezien een hogere dosis in het HR-CTV een hogere lokale controle bewerkstelligt.⁷⁻⁸

Alleen de eerste fractie IGABT van Plan(n)_{klinisch} en Plan(n)_{studie} zijn vergeleken. De EMBRACE II dosisvoorschriften gepresenteerd als EQD2 dosis, zijn omgerekend naar een fysische dosis volgens het lineair kwadratisch (LQ) model ten behoeve van deze eerste fractie IGABT.¹⁶

Tabel 1 *EMBRACE II en Radboudumc dosisvoorschriften*

	HR-CTV D90 (Gy) (Fysische dosis 1 fractie IGABT in Gy)	Bladder D2cc (Gy) (Fysische dosis 1 fractie IGABT in Gy)	Rectum D2cc (Gy) (Fysische dosis 1 fractie IGABT in Gy)	Sigmoid/Bowel D2cc (Gy) (Fysische dosis 1 fractie IGABT in Gy)	ICRU rectovaginale punt (Gy) (Fysische dosis 1 fractie IGABT in Gy)
EMBRACE Groep 1	90-95 (7,7-8,3)	<80 (< 5,4)	<65 (< 3,9)	<75 (< 5,0)	<65 (< 3,9)
EMBRACE Groep 2	85-90 (7,1-7,7)	<80-90 (< 5,4 - 6,3)	<65-75 (< 3,9 - 5,0)	<75 (< 5,0)	<65-75 (< 3,9 - 5,0)
EMBRACE Groep 3	<85 (<7,1)	<90 (< 6,3)	<75 (< 5,0)	<75 (< 5,0)	<75 (< 5,0)
Dosisvoorschriften Radboudumc	>87 (7,4)	<90 (< 6,3)	<70 (< 4,5)	<70 (< 4,5)	

Bron: EMBRACE II dose prescription protocol⁹

HR-CTV D90: high risk clinical target volume isodoselijnen 90%, D2cc: dosis in 2 cc, Gy: Gray, IGABT: image guided adaptive brachytherapy

Data analyse

De data van 17 patiënten zijn geanalyseerd. Van elke patiënt waren 2 plannen beschikbaar: één Plan(n)_{klinisch} en één Plan(n)_{studie}. Het aantal naalden was de onafhankelijke variabele in dit onderzoek. De afhankelijke variabelen waren de dosis HR-CTV D90 en de dosis in de OARs.

De dosis HR-CTV D90, 2cc dosis van de OARs en het volume HR-CTV van Plan(n)_{klinisch} en Plan(n)_{studie} zijn getoetst op normaliteit met de Shapiro-Wilk toets ($p > 0,05$). Toetsen op significante verschillen heeft plaatsgevonden middels de gepaarde T-toets ($p < 0,05$). Alle Plan(n)_{klinisch} en Plan(n)_{studies} zijn ingedeeld in de EMBRACE groepen. Deze data zijn in de vorm van boxplots gepresenteerd.

Met behulp van een scatter plot van HR-CTV D90 als functie van het HR-CTV volume zijn de veranderingen, door het gebruik van meer naalden, in de dosis HR-CTV D90 inzichtelijk gemaakt. Door de drie EMBRACE groepen te laten corresponderen met een kleur is inzichtelijk gemaakt of de hogere dosis HR-CTV D90 een migratie naar een andere groep tot gevolg heeft.

Het aantal patiënten per groep is in een staafdiagram weergegeven. Daarmee is inzichtelijk gemaakt welk percentage van de patiënten in welke EMBRACE groep terecht is gekomen en of de EMBRACE II dosisvoorschriften haalbaar zijn op de afdeling radiotherapie van het Radboudumc.

De data zijn verwerkt met behulp van Microsoft Excel 2010 en International Business Machines (IBM) statistical package for the social sciences (SPSS) versie 22.

Ethische paragraaf

Dit onderzoek vereiste geen toestemming van de medisch ethische toetsingscommissie (METC) aangezien de patiënten de behandeling reeds ondergaan hebben. Dit onderzoek heeft geen gevolgen voor de patiënt. De patiëntengegevens zijn geanonimiseerd verwerkt en vertrouwelijk behandeld.

Resultaten

In dit onderzoek is gebruik gemaakt van de planningen ten behoeve van de eerste fractie IGABT van 17 patiënten. Alle patiënten zijn gediagnostiseerd met cervixcarcinoom FIGO stadium IB2 – IVA en behandeld volgens protocol geldend in het Radboudumc (bijlage I). Een overzicht van de DVH parameters, volume HR-CTV en het aantal gebruikte naalden van Plan(n)_{klinisch} en Plan(n)_{studie} met gemiddelde en standaarddeviatie is weergegeven in tabel 2. Middels de Shapiro-Wilk toets zijn deze data op normaliteit getoetst ($p > 0,05$) (bijlage V).

Tabel 2 Naalden, DVH parameters HR-CTV D90 en OARs van Plan(n)_{klinisch} en Plan(n)_{studie}

	Plan(n) _{klinisch}		Plan(n) _{studie}	
	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
HR-CTV D90 (Gy)	7,44	0,49	7,78	0,39
Volume HR-CTV (cm ³)	34,55	14,41	34,55	14,41
Naalden	5,47	3,79	7,41	2,18
Blaas D2cc (Gy)	5,45	0,68	5,32	0,64
Rectum D2cc (Gy)	3,27	0,97	3,13	0,97
Sigmoid D2cc (Gy)	3,24	1,00	3,23	1,09
ICRU Rectovaginale punt (Gy)			3,89	1,21

HR-CTV D90: high risk clinical target volume isodoselij 90%, D2cc: dosis in 2 cc, Gy: Gray, SD: standaarddeviatie

Tabel 3 geeft een overzicht van de DVH parameters, het aantal gebruikte naalden en volume HR-CTV onderverdeeld in EMBRACE groep 1 klinisch en EMBRACE groep 1 studie, uitgedrukt in een mediaan met IQR. De data behorende bij de overige EMBRACE groepen zijn opgenomen in bijlage VI. Deze data zijn niet op normaliteit getoetst omdat het hier een te kleine populatie (≤ 10) per EMBRACE groep betreft. EMBRACE groep 3 studie bevat slechts twee patiënten en zijn in de figuren 1-7 weergegeven als een minimum en maximum.

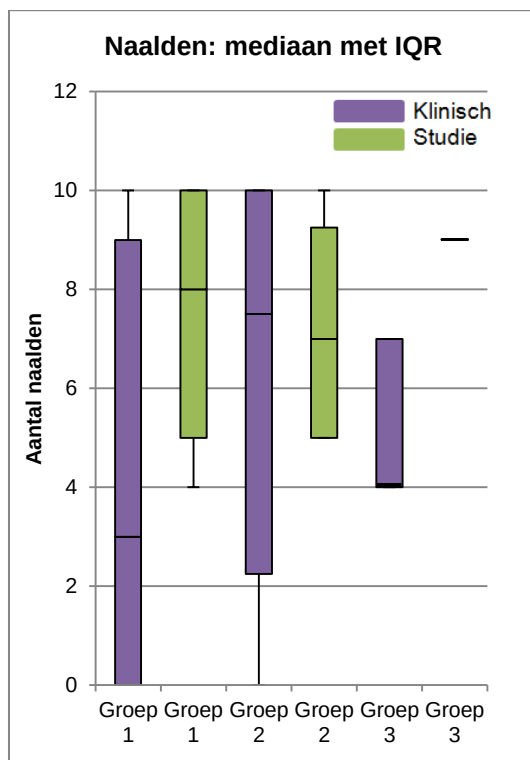
Tabel 3 Naalden, DVH parameters HR-CTV D90 en OARs van EMBRACE groep 1

	Groep 1			Groep 1		
	klinisch			studie		
	Mediaan	IQR 1	IQR 3	Mediaan	IQR 1	IQR 3
HR-CTV D90 (Gy)	7,9	7,8	8,4	8,0	7,8	8,3
Volume HR-CTV (cm ³)	17,25	16,65	25,50	31,76	16,88	35,16
Naalden	3,0	0,0	9,0	8,0	5,0	10,0
Blaas D2cc (Gy)	5,2	4,1	5,3	5,1	5,0	5,3
Rectum D2cc (Gy)	2,5	1,7	3,7	3,0	1,9	3,6
Sigmoid D2cc (Gy)	1,9	1,6	2,2	2,8	1,9	4,0
ICRU Rectovaginale punt (Gy)				3,5	2,7	3,9
Aantal	4			9		
Percentage	23,5%			52,9%		

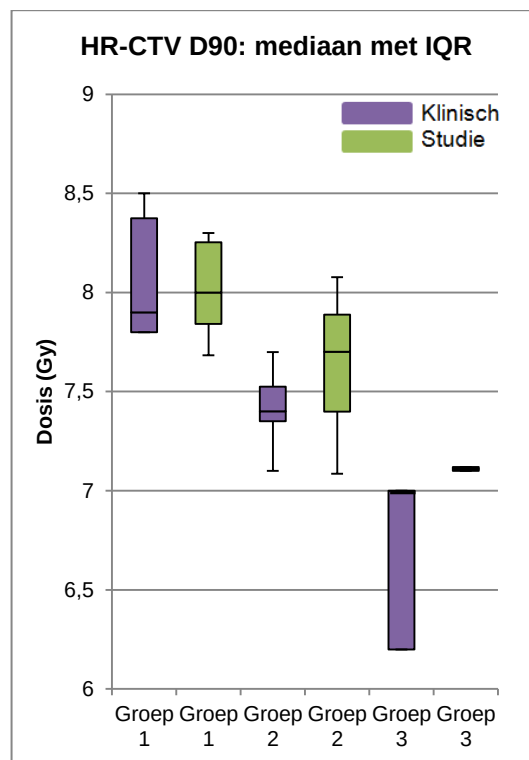
HR-CTV D90: high risk clinical target volume isodoselij 90%, D2cc: dosis in 2 cc, Gy: Gray

Naalden

In totaal zijn bij Plan(n)_{klinisch} en Plan(n)_{studie} respectievelijk 93 en 126 naalden geplaatst. Bij het simuleren van de naalden in Plan(n)_{studie} zijn drie naalden niet op de maximale diepte van 40 mm gepland in verband met de OARs. Twee naalden zijn niet gebruikt omdat deze minder dan 5 mm diep gepland zijn en het laden van de radioactieve bron in dat geval niet mogelijk was. Bijlagen III en IV geven een overzicht van het aantal gebruikte naalden per patiënt bij Plan(n)_{klinisch} en Plan(n)_{studie}. Gemiddeld zijn bij Plan(n)_{klinisch} en Plan(n)_{studie} respectievelijk 5,5 (SD 3,79) en 7,4 (SD 2,18) naalden per patiënt gebruikt. Bij 10 patiënten zijn meer naalden bij Plan(n)_{studie} gebruikt in vergelijking met Plan(n)_{klinisch} en bij één patiënt is het aantal naalden gelijk gebleven. Bij 6 patiënten zijn minder naalden gebruikt bij Plan(n)_{studie} dan Plan(n)_{klinisch}. In vergelijking leidt dat bij 4 patiënten tot een hogere of gelijkblijvende dosis HR-CTV D90 bij Plan(n)_{studie}. Bij 2 patiënten ligt de dosis HR-CTV D90 bij Plan(n)_{studie} lager dan bij Plan(n)_{klinisch}. Figuur 1 geeft de verschillen van het aantal gebruikte naalden tussen de EMBRACE groepen weer. De data behorende bij deze figuur staan in tabel 3 en bijlage VI.



Figuur 1 – Boxplot aantal gebruikte naalden

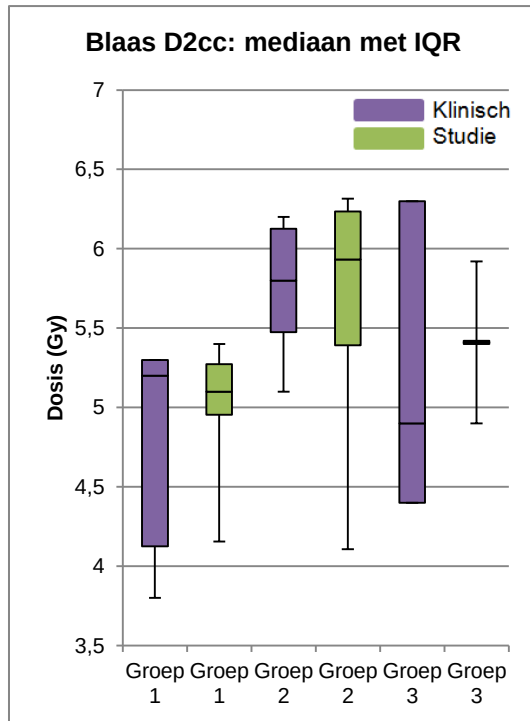


Figuur 2 – Boxplot HR-CTV D90

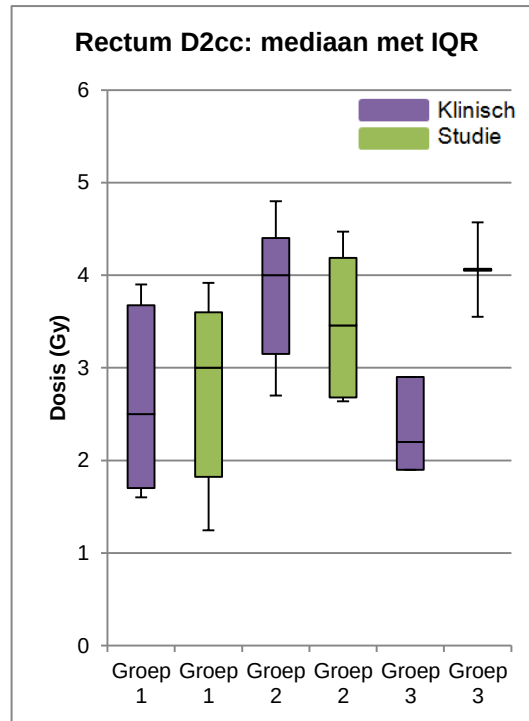
DVH parameters

De DVH parameters per patiënt van Plan(n)_{klinisch} en Plan(n)_{studie} zijn opgenomen in bijlagen V en VI. De gemiddelde dosis HR-CTV D90 van Plan(n)_{klinisch} en Plan(n)_{studie} is respectievelijk 7,4 Gy (SD 0,49) en 7,8 Gy (SD 0,39). De gepaarde T-toets toont een statistisch significant ($p=0,005$) hogere dosis HR-CTV D90 in Plan(n)_{studie} in vergelijking met Plan(n)_{klinisch}. De uitkomst van de gepaarde T-toets is weergegeven in bijlage VII. Figuur 2 is een boxplot van dosis HR-CTV D90 per EMBRACE groep. Hieruit kan worden opgemaakt dat de dosis HR-CTV D90 in alle EMBRACE studie groepen hoger ligt dan bij de EMBRACE klinische groepen. De bijbehorende data staan in tabel 3 en bijlage VI.

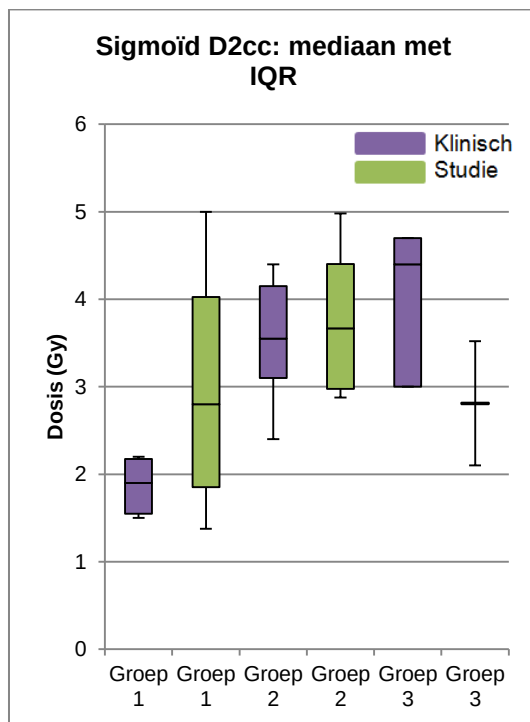
De gepaarde T-toets in bijlage VII toont dat het verschil in dosis voor de OARs tussen Plan(n)_{studie} en Plan(n)_{klinisch} statistisch niet significant is. De P waarden van de blaas D2cc, rectum D2cc en sigmoïd D2cc zijn respectievelijk p=0,125, p=0,288 en p=0,907. Figuren 3-5 zijn boxplots van de OARs onderverdeeld in de EMBRACE groepen. De data van deze boxplots staan in tabel 3 en bijlage VI.



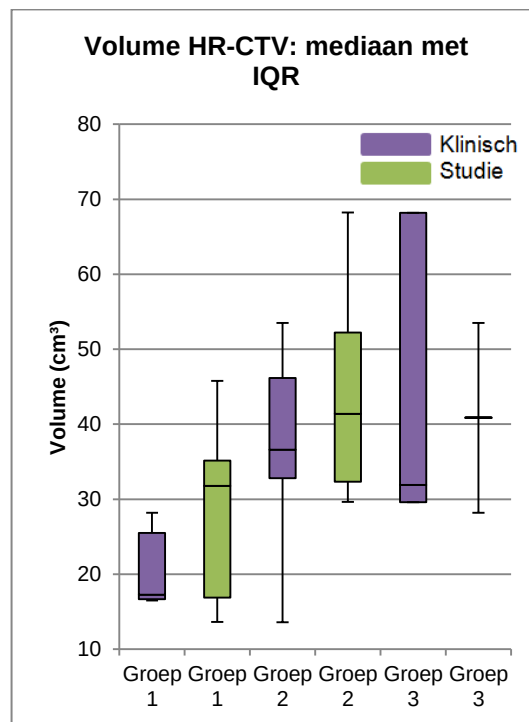
Figuur 3 - Boxplot dosis blaas 2cc



Figuur 4 - Boxplot dosis rectum 2cc



Figuur 5 - Boxplot dosis sigmoïd 2cc



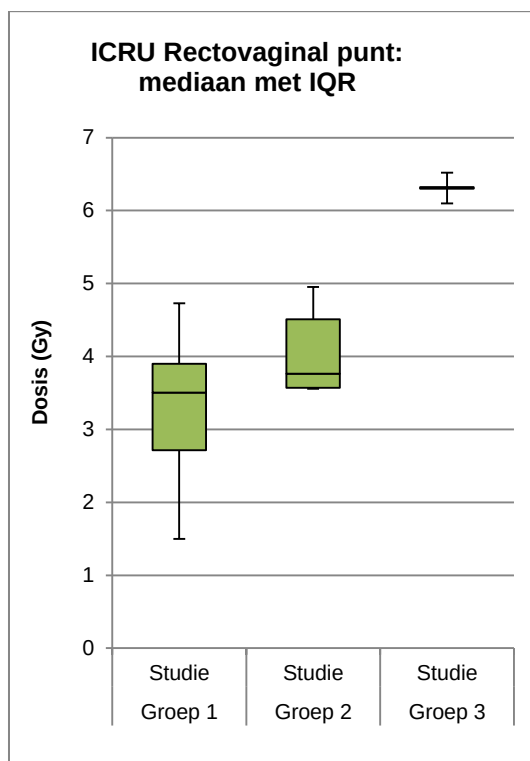
Figuur 6 - Boxplot volume (cm³)

Volume HR-CTV is voor zowel Plan(n)_{klinisch} als Plan(n)_{studie} gelijk. Het gemiddelde volume HR-CTV is 34,55 cm³ (SD 14,41). Het volume HR-CTV is onderverdeeld in de EMBRACE groepen en

weergegeven als boxplot in figuur 6. Het bestraald volume HR-CTV per EMBRACE groep neemt in de studie groepen toe in vergelijking met de klinische groepen. De data behorende bij figuur 6 zijn terug te vinden in tabel 3 en bijlage VI.

ICRU Rectovaginale punt

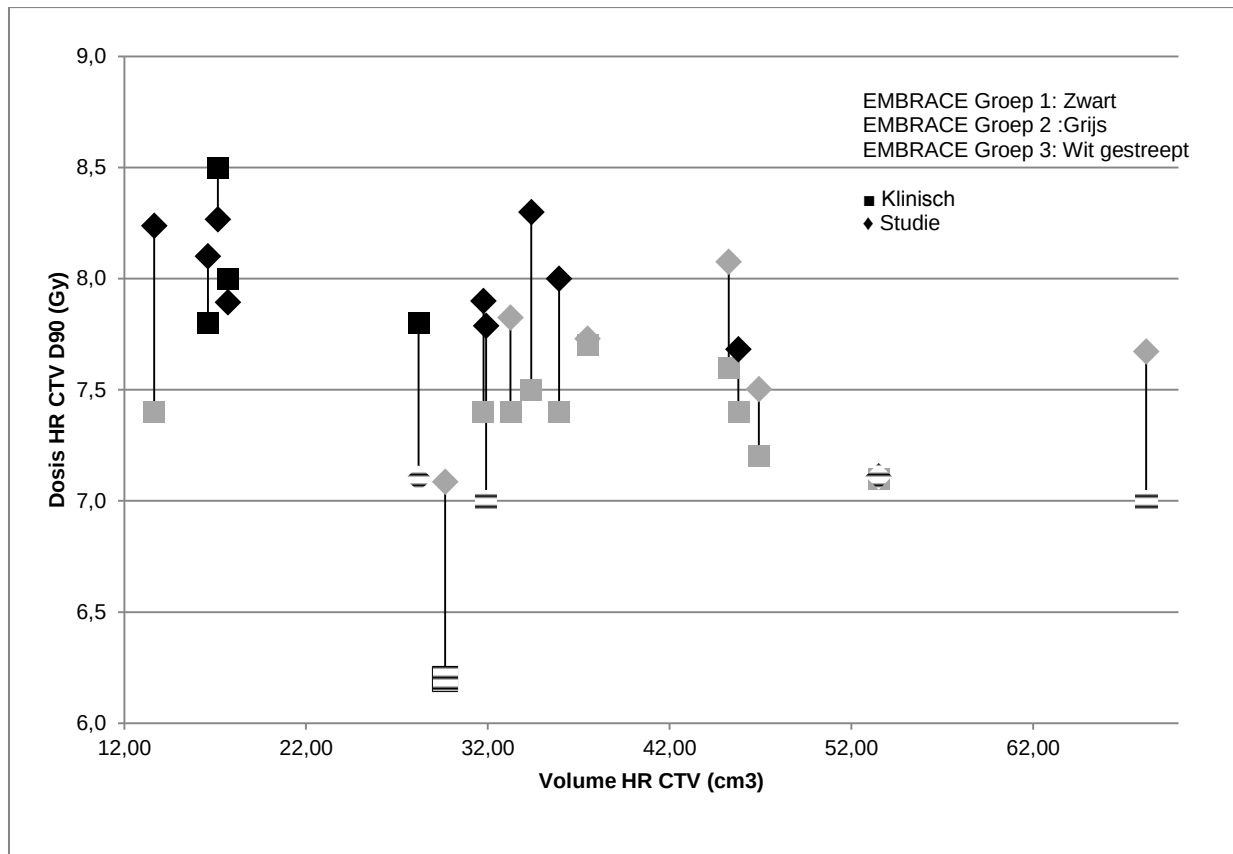
Het ICRU rectovaginale punt is alleen meegenomen in Plan(n)_{studie} aangezien dit geen onderdeel is van de huidige dosisvoorschriften van het Radboudumc. De gemiddelde dosis van het ICRU rectovaginale punt in Plan(n)_{studie} bedraagt 3,89 Gy (SD 1,21) (tabel 1). Bij twee patiënten is de maximale dosis van 5,0 Gy in het ICRU rectovaginale punt overschreden. Deze patiënten zijn in EMBRACE groep 3 studie geplaatst. De resultaten van het ICRU rectovaginale punt per EMBRACE groep zijn weergegeven als boxplot in figuur 7. De data behorende bij deze figuur zijn opgenomen in bijlage VI.



Figuur 7 - Boxplot van het ICRU rectovaginale punt

Effect naalden op dosis HR-CTV D90

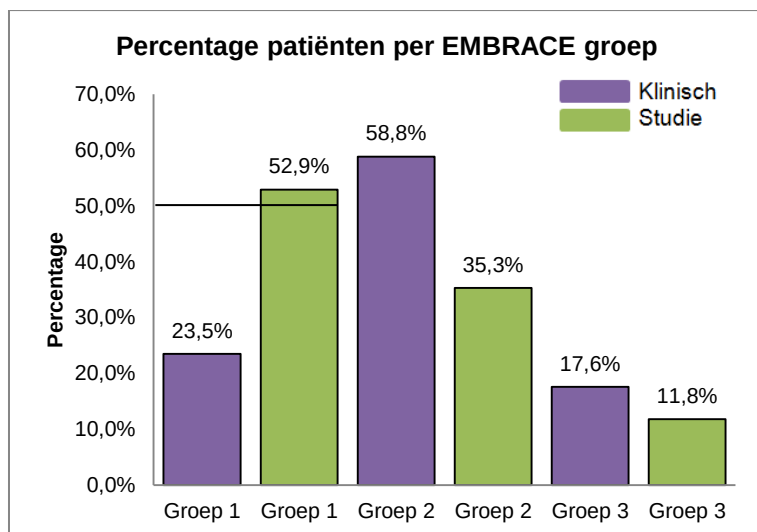
De dosis HR-CTV D90 als functie van het volume HR-CTV is in figuur 8 weergegeven als scatterplot. Verticale verbindingslijnen laten zien dat het dezelfde patiënt betreft. De lengte van de verbindingslijn is een maat voor de toename in dosis HR-CTV D90 ten gevolge van het plaatsen van een groter aantal naalden. Drie kleuren corresponderen met de EMBRACE groepen en maken migraties van patiënten tussen de EMBRACE groepen inzichtelijk.



Figuur 8 - Dosis HR-CTV D90 als functie van volume HR-CTV (cm³)

Haalbaarheid EMBRACE II dosisvoorschriften

De verdeling van de patiënten over de EMBRACE klinische en studie groepen, uitgedrukt als percentage van de volledige populatie, is weergegeven in figuur 9. Voor EMBRACE groep 1 is op 50% een lijn getekend welke de haalbaarheid van de EMBRACE II dosisvoorschriften representeert. De bijbehorende data in bijlage VI tonen de patiënten per EMBRACE groep in aantallen en percentages.



Figuur 9 – Procentuele verdeling patiënten per EMBRACE groep

Discussie

Dit onderzoek richt zich op de invloed van een groter aantal naalden, tijdens de eerste fractie IGABT, op de dosis binnen het HR-CTV en de OARs. Tevens is onderzocht in welke mate het plaatsen van een groter aantal naalden bij de eerste fractie IGABT invloed heeft op de haalbaarheid van de EMBRACE II dosisvoorschriften op de afdeling radiotherapie van het Radboudumc. Met behulp van het planningsprogramma Oncentra Brachy is het maximaal aantal naalden in de bestaande planningen gesimuleerd en geoptimaliseerd. De DVH parameters en het aantal gebruikte naalden van de gesimuleerde planningen zijn vergeleken met de bestaande planningen.

De dosis HR-CTV D90 van Plan(n)_{studie} is statistisch significant hoger dan de dosis HR-CTV D90 van Plan(n)_{klinisch}. Dit onderschrijft dat het gebruik van een groter aantal naalden tot een verhoging leidt van de dosis HR-CTV D90. Bijna de helft van de patiënten migreert naar een hogere EMBRACE groep. Ondanks een voldoende hoge dosis HR-CTV D90 zijn sommige patiënten in EMBRACE groep 2 en 3 geplaatst. Hieruit is op te maken dat bij deze patiënten de dosis in de OARs de belemmerende factor is. Meer dan de helft van de patiënten komt in EMBRACE groep 1 studie terecht. Dit betekent dat de EMBRACE II dosisvoorschriften haalbaar zijn op de afdeling radiotherapie van het Radboudumc indien gebruik gemaakt wordt van een groter aantal naalden.

De dosis in de OARs bij Plan(n)_{klinisch} verschilt niet statistisch met de dosis in de OARs bij Plan(n)_{studie}. Dit houdt in dat bij een hogere dosis HR-CTV D90 de dosis voor de OARs gelijk blijft. De EMBRACE II dosisvoorschriften hanteren met betrekking tot de dosis in de blaas en het sigmoid strengere eisen, en met betrekking tot het rectum minder strenge eisen dan de gehanteerde dosisvoorschriften in het Radboudumc. Ondanks deze strengere eisen is een klein verschil waargenomen tussen Plan(n)_{klinisch} en Plan(n)_{studie}. Gemiddeld is bij Plan(n)_{studie} een lagere dosis in alle OARs bereikt dan bij Plan(n)_{klinisch}. Dit is te verklaren door een groter aantal naalden welke de dosis gericht in het HR-CTV af kunnen geven waardoor de OARs meer gespaard worden. Dit sluit aan bij eerdere onderzoeken van Kirisits et al.¹⁰, Nomden et al.¹² en Fokdal et al.¹⁴

Twee patiënten hebben niet aan de EMBRACE II dosisvoorschriften kunnen voldoen door een te hoge dosis in het ICRU rectovaginale punt. In het geval van deze patiënten lag het HR-CTV strak tegen het ICRU rectovaginale punt en was een lagere dosis in het ICRU rectovaginale punt niet mogelijk wegens een onacceptabel lage dosis in het HR-CTV.⁷ Deze patiënten zijn, ondanks het overschrijden van de EMBRACE II dosisvoorschriften, in EMBRACE groep 3 studie geplaatst. Eerdere studies indiceren een dergelijke afhankelijkheid van de dosis HR-CTV D90 ten opzichte van de locatie van het HR-CTV.^{10,12}

Naast het gebruik van het aantal naalden is de dosis HR-CTV D90 afhankelijk van het volume HR-CTV. Dit is in overeenstemming met de literatuur welke beschrijft dat een kleiner volume HR-CTV een hogere dosis HR-CTV D90 ontvangt.^{9,10,12,14} Bij een aantal patiënten lijkt de afhankelijkheid van het volume HR-CTV opgeheven te worden door het gebruik van een groter aantal naalden. Deze

patiënten met grotere volumes HR-CTV krijgen door het gebruik van een groter aantal naalden een hogere dosis HR-CTV D90 en migreren naar hogere EMBRACE groepen.

In eerdere studies, waarin de gecombineerde IC/IS methode is onderzocht, worden in verhouding tot dit onderzoek gemiddeld minder naalden gebruikt. Onderzoek van Kirisits et al.¹⁰ beschrijft een aantal van 3,5 (1-8) naalden en Fokdal et al.¹⁴ een gemiddelde van 5,3 (SD 2,9) naalden. Nomden et al.¹² maken gebruik van totaal 54 naalden bij 20 patiënten variërend van 1-6 naalden per patiënt.

Nomden et al.¹² beschrijven een gemiddelde dosis HR-CTV D90 van 83,9 Gy (SD 6,7) EQD2. Deze dosis vertaalt zich naar 4 fracties van 7,0 Gy fysische dosis en ligt beduidend lager dan de gemiddeld behaalde 7,8 Gy (SD 0,39) dosis HR-CTV D90 in dit onderzoek. De 2cc dosis voor de OARs liggen in de studie van Nomden et al.¹² echter hoger dan in dit onderzoek. Dit bekrachtigt de conclusie dat een groter aantal naalden tot een hogere dosis HR-CTV D90 leidt met gelijkblijvende dosis in de OARs.

Kirisits et al.¹⁰ bereiken een uitzonderlijk hoog gemiddelde EQD2 dosis voor HR-CTV D90 van 96 Gy (SD 12), wat zich vertaalt in 4 fracties van 8,4 Gy. Dit ligt beduidend hoger dan de 7,8 Gy (SD 0,39) van dit onderzoek. De dosis in alle OARs is echter hoger dan in dit onderzoek en bevestigen het feit dat als de OARs minder gespaard worden, een hogere dosis in het HR-CTV te behalen is. De EMBRACE II dosisvoorschriften hanteren een bovengrens van 95 Gy EQD2 in het HR-CTV D90, omdat de klinische relevantie van een hogere dosis HR-CTV zeer gering is. Dimopoulos et al.⁷ beschrijven na drie jaar een lokale controle van 95% bij een dosis hoger dan 87 Gy EQD2 in het HR-CTV.

Fokdal et al.¹⁴ beschrijven een resultaat vergelijkbaar met dit onderzoek met betrekking tot dosis HR-CTV D90 en OARs. Echter worden in dit onderzoek minder naalden gebruikt. De oorzaak hiervan kan liggen aan de werkwijze van Fokdal et al.¹⁴ Ze beschrijven een methode waarbij vóór de eerste fractie IGABT een MR met applicator in situ wordt vervaardigd. Deze MR wordt gebruikt om een “pre-planning” op te vervaardigen waarin de naalden gesimuleerd worden. Vervolgens wordt met behulp van een 3D printer een patiënt specifieke template geprint ten behoeve van het plaatsen van de naalden. Deze werkwijze maakt niet alleen een nauwkeurigere inschatting mogelijk van het aantal te plaatsen naalden, maar ook de positie van de naalden binnen de ovoiden kan geoptimaliseerd worden.

Bestaande onderzoeken beperken zich tot het vergelijken van het gebruik van naalden bij de gecombineerde IC/IS methode met de IC methode zonder naalden. Deze wijzen uit dat het gebruik van naalden een positieve invloed heeft op de dosis in het HR-CTV en de OARs.^{10,12,14} Dit onderzoek richt zich echter specifiek op het gebruik van een groter aantal naalden binnen de IC/IS methode en bekijkt de dosiswinst die behaald kan worden zonder de huidige werkwijze van IGABT bij het cervixcarcinoom ingrijpend te veranderen.

Dit onderzoek betreft het ICRU rectovaginale punt in de dosisvoorschriften. De EMBRACE studie heeft de vaginadosis van 754 patiënten, die met IGABT behandeld zijn voor een cervixcarcinoom,

geanalyseerd. Bij het overschrijden van 65 Gy in de vagina treden bij 30% van de patiënten ernstige bijwerkingen in de vagina op. Bij een vaginadosis onder de 65 Gy betreft dit slechts 12%.⁹ Ondanks de in de literatuur beschreven relevantie van de vaginadosis in verband met ernstige bijwerkingen, betrekken weinig onderzoeken het ICRU rectovaginale punt bij de resultaten. Geadviseerd wordt het ICRU rectovaginale punt te beschouwen als een OAR en de resultaten met betrekking tot dit punt in toekomstig onderzoek te publiceren.¹⁷⁻¹⁹ Dit onderzoek laat zien dat het niet in alle gevallen mogelijk is aan de dosisrestricties van het ICRU rectovaginale punt te voldoen in verband met een anders onaanvaardbaar lage dosis in het HR-CTV. De resultaten met betrekking tot het ICRU rectovaginale punt uit dit onderzoek kunnen van toegevoegde waarde zijn voor vervolgonderzoek naar de behandeling van het cervixcarcinoom met IGABT.

Alle Plan(n)_{studies} zijn door één laborant geoptimaliseerd waardoor variatie in de planningsmethodiek van de planningslaborant is beperkt. Bij een aantal patiënten is een kleiner aantal naalden gebruikt bij Plan(n)_{studie} dan bij Plan(n)_{klinisch}. Deze uitkomst sluit niet aan bij de conclusies van dit onderzoek. Dit kan op twee manieren verklaard worden: de leercurve van de planningslaborant en de gebruikte naaldposities binnen de ovoïden. De leercurve van de planningslaborant is in dit onderzoek niet onderzocht. Het effect van deze variabele op de uitkomst is echter niet te verwaarlozen.

Met behulp van het planningsprogramma Oncentra Brachy zijn een maximaal aantal naalden gesimuleerd bij bestaande klinische planningen. Klinische planningen waarin naalden gebruikt zijn, zijn naalden toegevoegd om tot het maximale aantal van tien te komen. De naalden welke klinisch geplaatst zijn blijken in de praktijk niet altijd recht te zijn. Door de weerstand van de weefsels buigen de naalden af. In Plan(n)_{studie} zijn de gesimuleerde naalden echter recht geplaatst. Dit is een afwijking waar niet voor gecompenseerd is, maar welke wel van invloed is op de dosis in het HR-CTV en de OARs.

Dit onderzoek richt zich alleen op de eerste fractie IGABT bij het cervixcarcinoom. De EQD2 dosis gegeven in de EMBRACE II dosisvoorschriften en de dosisvoorschriften van het Radboudumc zijn met behulp van het LQ model omgerekend naar de fysische dosis voor één fractie.¹⁶ In overleg met de opdrachtgever is aangenomen dat bij alle vier de fracties dezelfde dosis gegeven wordt. Echter, in de praktijk komt het voor dat de dosis tussen de vier fracties varieert. Voor een onder- of overdosering van HR-CTV en OARs tijdens de eerste fracties probeert men in latere fracties te compenseren. Hierdoor is de aanname dat de dosis gegeven in de eerste fractie gelijk is aan de latere drie fracties wellicht onterecht. De conclusies in dit onderzoek hebben dan ook alleen betrekking op de eerste fractie IGABT.

Conclusies en aanbevelingen

Conclusies

De resultaten van dit onderzoek laten voor de eerste fractie IGABT bij behandeling van het cervixcarcinoom een statistisch significant hogere dosis HR-CTV D90 zien bij het gebruik van een groter aantal naalden. De dosis in de OARs blijft hierbij nagenoeg gelijk. Aangezien meer dan 50% van de patiënten door het gebruik van meer naalden in EMBRACE groep 1 valt is hiermee de haalbaarheid van de EMBRACE II dosisvoorschriften aangetoond.

Aanbevelingen

Dit onderzoek betreft een populatie van 17 patiënten. Door de onderverdeling van de patiënten in de EMBRACE groepen ontstaat per EMBRACE groep een zeer kleine populatie. Dit maakt het statistisch toetsen binnen de EMBRACE groepen onmogelijk. Geadviseerd wordt dit onderzoek met een grotere populatie uit te voeren om statistisch toetsen binnen de EMBRACE groepen mogelijk te maken en de resultaten van dit onderzoek te optimaliseren.

De gebruikte naaldposities binnen de ovoïden zijn in dit onderzoek niet meegenomen. Het zou echter wel een verklaring kunnen geven over de planningen waarin minder naalden in Plan(n)_{studie} dan Plan(n)_{klinisch} gebruikt zijn. Het advies is onderzoek te doen naar de gebruikte naaldposities in relatie tot de locatie van het HR-CTV. Dit zou een bijdrage kunnen leveren aan de optimalisatie van de naaldposities bij toekomstige planningen.

Dit onderzoek heeft met behulp van retrospectief kwantitatief onderzoek gekeken welke verbeteringen in dosis HR-CTV D90 en OARs binnen de huidige werkwijze van de afdeling radiotherapie Radboudumc te behalen zijn. De mogelijkheden voor een prospectief onderzoek moeten onderzocht worden. Het zou betekenen dat alle toekomstige patiënten met een cervixcarcinoom behandeld worden met standaard 10 naalden tijdens de eerste fractie IGABT. Tijdens het vervaardigen van de planning ten behoeve van de eerste fractie IGABT ontstaat een zeer nauwkeurig beeld over het aantal te plaatsen naalden en de te kiezen posities binnen de ovoïden voor de derde en vierde fractie. Bovendien is de verwachting dat de kans op onderdosering bij de eerste en tweede fractie kleiner zal zijn. Er kleven echter nadelen aan deze methode. Het plaatsen van de naalden is niet risicoloos: er bestaat een kans op perforaties van de OARs. Daarnaast zijn de kosten die verbonden zijn aan de naalden hoog. Aanbevolen wordt de werkwijze van Fokdal et al.¹⁴ of Smolic et al.²⁰ te onderzoeken in de praktijk. Daarbij wordt vóór de eerste fractie IGABT een MR vervaardigd met applicator in situ. Met behulp van deze MR wordt een planning vervaardigd waarin naalden gesimuleerd worden. Aan de hand van deze informatie wordt besloten hoeveel naalden op welke positie binnen de ovoïden geplaatst worden ten behoeve van de eerste fractie IGABT.

Referenties

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Te raadplegen via <http://globocan.iarc.fr>, geraadpleegd in november 2014.
2. <http://www.cijfersoverkanker.nl/> Beheerd door IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland.) geraadpleegd november 2014.
3. Haie-Meder C, Potter R, van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group() (I).
4. Pötter R, Haie-Meder C, Limbergen EV, Barillot I, Brabandere MD, Dimopoulos J et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics.
5. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervixuteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(Suppl 1):S43-103.
6. Potter, R., Kirisits, C., Fidarova, E.F. et al. Present status and future of high-precision image guided adaptive brachytherapy for cervix carcinoma. *Acta Oncol.* 2008; 47: 1325–1336.
7. Dimopoulos, J.C., Lang, S., Kirisits, C. et al. Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75: 56–63.
8. Dimopoulos, J.C., Potter, R., Lang, S. et al. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2009; 93: 311–315.
9. EMBRACE II dose prescription protocol. Ongepubliceerd.
10. Kirisits, C., Lang, S., Dimopoulos, J. et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: Design, application, treatment planning, and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65: 624–630.
11. Jurgentliemk-Schulz, I.M., Tersteeg, R.J., Roesink, J.M. et al. MRI-guided treatment-planning optimisation in intracavitary or combined intracavitary/interstitial PDR brachytherapy using tandem ovoid applicators in locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2009; 93: 322–330.
12. Nomden CN, de Leeuw AA, Moerland MA, Roesink JM, Tersteeg RJ, Jurgentliemk-Schulz IM. Clinical use of the Utrecht applicator for combined intracavitary/interstitial brachytherapy treatment in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1424–30.
13. Dimopoulos, J.C., Kirisits, C., Petric, P. et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: Clinical feasibility and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66: 83–90.
14. Fokdal, L., Tanderup, K., Hokland, S. B., Røhl, L., Pedersen, E. M., Nielsen, S. K., & Lindegaard, J. C. (2013). Clinical feasibility of combined intracavitary/interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer employing MRI with a tandem/ring applicator in situ and virtual preplanning of the interstitial component. *Radiotherapy and Oncology*, 107(1), 63-68.
15. <https://www.embracestudy.dk/AboutProtocolDownload.aspx>.
16. Michael C. Joiner, Albert van der Kogel. Basic Clinical Radiobiology. Fourth Edition. Great Britain: Hodder Arnold; 2009.
17. Kaidar-Person, O., Abdah-Bortnyak, R., Amit, A., Nevelsky, A., Berniger, A., Bar-Deroma, R., ... & Kuten, A. (2014). Tolerance of the vaginal vault to high-dose rate brachytherapy and concomitant chemo-pelvic irradiation: Long-term perspective. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 19(1), 56-61.
18. Berger, D., Dimopoulos, J., Georg, P., Georg, D., Pötter, R., & Kirisits, C. (2007). Uncertainties in assesment of the vaginal dose for intracavitary brachytherapy of cervical cancer using a tandem-ring applicator. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 67(5), 1451-1459.
19. Nevelsky, A., Bar-Deroma, R., Cokal, G. Y., Rosenblatt, E., & Kuten, A. (2004). Definition of vaginal doses in intrauterine high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*, 3(2), 101.

20. M. Smolic, C. Sombroek, M. Bloemers, B. Van Triest, A. Mans. Prediction of needle placement in the first fraction of cervix brachytherapy: pre-MRI plan versus expert opinion (2015). Radiation Oncology, Amsterdam, The Netherlands.

Bijlagen

Biilage I Behandelprotocol cervixcarcinoom Radboudumc

UMC St. Radboud
Afdeling Radiotherapie

Versie 28/3/2013 ANSN/LIVE/HERU

Afdeling Radiotherapie UMC St Radboud

Richtlijn diagnostiek en behandeling

cervixcarcinoom (conform de Nederlandse richtlijn¹)

De jaarlijkse incidentie in Nederland bedraagt 7 per 100.000 vrouwen. De screening op en de behandeling van de voorstadia van het cervixcarcinoom, zoals gedurende de laatste decennia actief gedaan wordt, heeft een gunstig effect op de incidentie van het cervixcarcinoom.

De leeftijdsverdeling van het carcinoom van de cervix vertoont een curve verlopend van 20-95 jaar met een piek rond de 35-45 jaar. In 74% van de gevallen is cervixcarcinoom een plaveiselcelcarcinoom, in 18% een adenocarcinoom en in 8% één van de andere carcinomen.

De belangrijkste risicofactor voor het cervixcarcinoom is een persisterende infectie met een oncogeen HPV type. De sterfte aan cervixcarcinoom bedraagt 2 per 100.000 vrouwen per jaar.

Het cervixcarcinoom breidt zich voornamelijk uit via directe doorgroei in de omgeving en via lymfogene verspreiding. De para-aortale klieren zijn secundaire stations en zijn zelden aangedaan zonder aanwezigheid van uitzaaiingen in de pelvienne klieren. De belangrijkste prognostische factoren zijn: FIGO-stadium, lymfekliermetastasen en tumorvolume. Andere factoren zijn: gradering, lymfevatinvase en invasiediepte.

TNM CLASSIFICATIE²

TNM 7 classificatie 2010 van cervixcarcinoom

TNM	FIGO	
Tis	-	In situ
T1	1	Tumor beperkt tot de uterus
T1a	IA	Alleen microscopisch gediagnosticeerd
T1a1	IA1	Invasiediepte ≤ 3 mm, lineaire extensie ≤ 7 mm
T1a2	IA2	Invasiediepte $3 \leq 5$ mm, lineaire extensie ≤ 7 mm
T1b	IB	Klinisch zichtbare of microscopische laesie groter dan T1a2 (> 5 mm invasie of > 7 mm lineaire extensie)
T1b1	IB1	≤ 4 cm
T1b2	IB2	> 4 cm
T2	II	Tumor breidt zich uit buiten de uterus maar reikt niet tot de bekkenwand of het onderste derde deel van de vagina
T2a	IIA	Tumor infiltreert parametria niet
T2a1	IIA1	Tumor infiltreert parametria niet, ≤ 4 cm
T2a2	IIA2	Tumor infiltreert parametria niet, > 4 cm
T2b	IIB	Tumor infiltreert parametria
T3	III	Tumor reikt tot bekkenwand en/of onderste derde deel vagina en/of veroorzaakt hydronephrose
T3a	IIIA	Tumor reikt tot in onderste derde deel vagina maar niet tot de bekkenwand
T3b	IIIB	Reikt tot de bekkenwand en/of veroorzaakt hydronephrose
T4	IVA	Tumor reikt tot in de mucosa van de blaas of het rectum en/of groeit buiten het kleine bekken
N1		Regionale metastasen
M1	IVB	Metastasen op afstand

A Benodigde informatie

Anamnese:

In de beginfase van het cervixcarcinoom heeft de patiënt vaak geen klachten en wordt de diagnose meestal na afname cervixcytologie (screening) gesteld. Bij toename van de tumormassa kunnen de volgende klachten optreden: abnormaal (intermenstrueel) vaginaal bloedverlies, contactbloedingen en abnormale fluor vaginalis. In hogere stadia kunnen mictiestoornissen (dysurie), defaecatiestoornissen, pijn onder in de buik of rug en lymfoedeem optreden.

Lichamelijk onderzoek:

Na het stellen van de diagnose cervixcarcinoom d.m.v. histologisch onderzoek vindt klinische stadiëring plaats conform de FIGO richtlijnen (door een oncologisch gynaecoloog en radiotherapeut tezamen tijdens onderzoek in narcose). Hierbij wordt een schatting gemaakt van de grootte van de tumor en beoordeeld of er ingroei is in de parametria en de vagina. Indien er verdenking bestaat op doorgroei van de tumor in de blaas of in het rectum wordt tevens een cystoscopie resp. proctoscopie uitgevoerd.

De klinische stadiëring wordt na vaststellen niet meer veranderd. Wanneer er twijfel bestaat over het klinisch stadium dient het laagste stadium te worden gekozen.

Bij het algemeen lichamelijk onderzoek wordt gelet op vergrote klieren in de liezen en in de fossa supraclavicularis met name links.

Beeldvormend onderzoek

- X-thorax
- MRI 'cervixprotocol' voor beoordeling van lokale tumoruitbreiding in parametria, uterus, blaas en rectum. Tevens ter beoordeling van eventuele lymfekliermetastasen in het kleine bekken en para-aortaal evenals beoordeling hydronefrose. ; 2 MRI's nl bij diagnose en 1 week voor 1^e brachytherapie (minimaal 3 werkdagen voor 1^e applicatie)
- CT scan: er wordt geadviseerd om bij patiënten met primair invasief cervixcarcinoom geen standaard CT te maken voor aantonen/uitsluiten van lokale uitbreiding maar dit te beperken tot situaties waarbij een MRI niet mogelijk is i.v.m. patiënt gebonden factoren (bijv. claustrofobie of MR-incompatible device).
- PET/CT: indien er op MRI of CT aanwijzingen zijn voor lymfekliermetastase(n); om lymfekliermetastasen op hogere stations of metastasen op afstand aan te tonen/ uit te sluiten.

B Behandeling

Algemeen

De behandeling van het cervixcarcinoom met curatieve intentie bestaat primair uit chirurgie, radiotherapie of een combinatie van radiotherapie met chemotherapie of hyperthermie. Bij tumoren beperkt tot de cervix of met minimale uitbreiding naar de proximale vagina wordt meestal primair gekozen voor radicale chirurgie. Bij uitbreiding buiten de cervix wordt primair gekozen voor radiotherapie, op indicatie in combinatie met chemotherapie of hyperthermie. Bij gemetastaseerd cervixcarcinoom (stadium IVB) waarbij radicale lokale excisie of regionale bestraling geen optie zijn, bestaat de behandeling uit palliatieve chemotherapie of radiotherapie bij klachten.

Primaire radiotherapie

- Inoperabele patient met Stadium IA: Primaire brachytherapie 6x7Gy 2x per week in 3 applicaties. Eventueel mag de overall treatment time uitlopen naar 5 weken als de algemene conditie van patiente dit wenselijk maakt.
- Voor Stadium IB1 en IIA1: Standaard behandeling bestaat uit een radicale uterus extirpatie met pelviene lymfadenectomie of primaire radiotherapie. De keuze wordt gemaakt op basis van comorbiditeit en leeftijd. Bij patiënten zonder contra-indicatie voor een operatie wordt meestal gekozen voor primaire chirurgie met het oog op het effect van radiotherapie op de ovaria en/of de sexuele functie.
- Stadium IB2 t/m IVA: deze patiënten worden behandeld met zowel uitwendige als inwendige radiotherapie, gecombineerd met chemotherapie. Bij contra-indicatie voor chemotherapie, is hyperthermie een alternatief.
 - Chemotherapie: 5(6) cycli Cisplatinum 40mg/m² eens per week tijdens de radiotherapie
 - Hyperthermie: is een alternatief voor chemotherapie bij Stadium IIB-III B-IVA tumoren en kan in overige gevallen overwogen worden, indien er een contra-indicatie is voor chemotherapie. Tijdens uitwendige radiotherapie, 1x per week diepe hyperthermie, totaal 5 sessies in Rotterdam (Daniel den Hoed kliniek). In principe wordt de hyperthermie gestart binnen 2u na de uitwendige bestraling.
- *Opmerking:* Het verdient aanbeveling bulky lymfeklieren (>2 cm) via retroperitoneale benadering te reseceren voorafgaand aan de radiotherapie, indien er geen verdenking op ingroei/fixatie is in omgevende structuren.

Dosis

45Gy in fracties van 1.8Gy, 5x per week middels IMRT techniek gevolgd door 4x7Gy middels brachytherapie, 2x per week in 2 applicaties nl op maandag en dinsdag.

Indien er sprake is van positieve klieren, wordt er rekening gehouden met de bijdrage van de brachytherapie op de aangedane lymfeklier(en). Doel is om een sequentiële klierboost te geven tot tenminste EQD2 60Gy. Uitsluitend, indien haalbaar gezien de dosis op de gezonde structuren, kan geboost worden tot 66Gy.

Doelvolumen

- GTV: alle bij klinisch en beeldvormend onderzoek zichtbare/palpabele tumor
- CTV = primary CTV + nodal CTV
 - FIGO IB1:
 - Primary CTV = GTV + 1cm marge inclusief parametria, uterus, adnexa en bovenste 1/3 van vagina
 - Nodal CTV = Regionale lymfeklierstations bij N0: fossa obturatoria, iliaca externa, iliaca interna tot aan splitsing van aorta in communis (vaten + 7mm marge)
 - Indien N+: tenminste 1 station boven het aangedane klierstation

- FIGO IB2 tem IVA
 - Primary CTV = GTV + 1cm marge inclusief parametria, uterus, adnexa, sacro-uteriene ligamenten en helft van de vagina
 - Nodal CTV = Regionale lymfeklierstations bij N0: fossa obturatoria, presacraal, iliaca externa en iliaca interna tot aan splitsing van aorta in communis (vaten + 7mm marge)
 - Indien N+: tenminste 1 station boven het aangedane klierstation
 - Indien Stadium IIIA: inclusief gehele vagina en liesklieren beiderzijds
 - Indien Stadium IVA: inclusief aangedane deel van orgaan ruim meenemen (minimum 2cm marge tov GTV)
- *Opmerkingen:*
 - CTV presacraal (strip van 1cm voor het sacrum) intekenen tot niveau S2-S3
 - Lymfocelen includeren in CTV
 - Intekenen van nodal CTV conform Taylor, Small en Lim *et al.*³⁻⁶
- PTV:
 - PTV primaire tumor: primary CTV + 15-20mm (craniaal 20mm thv uterus en distaal 15mm)
 - PTV nodal: nodal CTV + 7-10mm

Postoperatieve radio(chemo)therapie

- Absolute indicaties:
 - o Lymfekliermetastasen
 - o Ingroei in parametria
 - o Positief resectievlak

Opmerking: Bij deze indicaties wordt geadviseerd om aanvullende radiotherapie op het bekken te combineren met cisplatinum houdende chemotherapie (wekelijks Cisplatinum 40mg/m²)
- Intermediaire risicofactoren: radiotherapie bij ten minste 2 van de 3 factoren:
 - o LVSI
 - o Tumordiameter >4cm
 - o Invasiediepte in cervicale stroma >2/3 of >15mm

Dosis

46 Gy in fracties van 2 Gy, 5x per week middels IMRT techniek; indien concomitant dan wekelijks Cisplatinum 40mg/m².

Bij een positief snijvlak vaginaal, 1x9Gy bij patiënten ouder dan 70jr of 2x5.4Gy (op dag 1 en dag 4) middels ovoiden (EQD2 totaal 60Gy). Dosering op 0.5cm van het ovoïde oppervlak.

In sommige gevallen kan een mouldtechniek wenselijk zijn, met name indien er residu tumor zit in een uitstulping van het slijmvlies (een 'oortje')

Indien brachytherapie boost niet mogelijk tpv positief resectievlak, dan boost middels uitwendige radiotherapie tot een totaaldosis van 60-66Gy/2Gy, afhankelijk van totaal bestraald volume en organs at risk.

Indien macroscopisch tumorresidu: implanteren middels MUPIT of ovoiden met naalden.

Doelvolumen

- Oorspronkelijk tumorgebied van cervix, uterus, parametria, iliacale en obturatoriusklieren
- Indien N+: tenminste 1 station boven het aangedane klierstation

C CT-planning

- CT met contrast in therapiepositie; op bellyboard (Uitzondering: indien para-aortaal ook doelgebied, dan ruglig)
- Inbrengen vaginale marker met looddraadje voor lokaliseren van vaginatop
- Volle blaas
- Standaard CT met slicedikte 3 mm
- Scantraject standaard van onderzijde L1 tot ruim voorbij trochanter major (indien para-aortaal ook doelgebied, dan scannen vanaf Th11)

D Treatment delivery

- Bestralen middels IMRT techniek
- Positioneringscontrole met CBCT offline
- Gecombineerde radiotherapie moet starten op maandag, dinsdag of woensdag. Op de dag van chemotherapie, bestraling pas laat op de middag inboeken. Op de dag van hyperthermie, de bestraling 2h voor de hyperthermie inplannen.
- Overall treatment time van uitwendige en inwendige bestraling samen mag niet langer zijn dan 7 weken
- Patiënt standaard wekelijks zien door arts vanaf week 2
- Tevens afspraak inboeken bij verpleegkundige conform afspraken
- 4 weken na laatste bestraling afspraak bij verpleegkundige inboeken voor bespreken van pelotte

E Brachytherapie; zie ook *H:\Projecten\HDR cervix*

- 2 MRI's: na 1^e en 2^e brachy- applicatie
- 2 brachy-applicaties; applicator blijft in situ van maandag op dinsdag; patiënte wordt opgenomen op de SSU van de gynaecologie
- Dosis: 4x7Gy; altijd op maandag en dinsdag in week 5, 6 of 7 van de uitwendige bestralingsbehandeling. De overall treatment time mag maximaal 7 weken bedragen!
- Alle Fletcherapplicaties worden klinisch onder spinaal- of eventueel algehele anesthesie gegeven (voor elke applicatie moet groene golf ingevuld worden door arts dus totaal 2x!).

- Preoperatief antibiotica iv Kefzol 2g/Flagyl 500mg
- Intekenen conform GEC-ESTRO recommendations⁷⁻⁸
- Dose prescription and dose constraints: **Zie werkinstructie cervixapplicatie (op H-schijf onder projecten, HDR cervix, werkinstructies dd 11/3/13)**
 - o HR-CTV: minimaal 84Gy, liefst ≥ 87 Gy D90 HR-CTV
 - o IR-CTV: minimaal 60Gy

	Streef (EQD2 α/β 10)	EBRT Fys dosis (Gy)	EBRT (EQD2 α/β 10)	Brachy Fys dosis (Gy)	Brachy (EQD2 α/β 10)	Totaal EQD2 α/β 10)
HR-CTV	> 87(84) Gy	25 x 1.8	44,3	4 x 7.38 (7)	4 x 10,69(9.9)	>87 (84)
IR-CTV	>60 (70) Gy	25 x 1.8	44,3	4 x 3.5	4 x 3.9	>60

Getallen tussen haakjes gelden voor grote tumoren met aanzienlijk residu waar anders substantiele onderdosering in D90 HR-CTV (< 84 Gy EQD2 α/β 10) ondanks bijplaatsen van naalden zou plaatsvinden. Gaat gepaard met reëel complicatie risico.

Overigens zal bij kleine tumoren een hogere dosis in het HR CTV gehaald kunnen worden. Indien de dosis in de D90 HR-CTV > 90 Gy EQD2 α/β 10, en > 70 Gy D100 HR-CTV EQD2 α/β 10 moet de aandacht vooral uitgaan het optimaal sparen van normale organen. In deze gevallen kan de dosis in punt A lager worden dan 7 Gy per fractie.

Er is een verwaarloosbaar complicatierisico indien de D2cc < 60 Gy voor rectum en sigmoid. Hoewel zo'n lage dosis in algemeen niet goed haalbaar zal zijn geeft dit aan dat bij een voldoende hoge dosis in het HR-CTV het verleggen van het plannings-accent naar een betere sparing van de normale organen zeker loont.

Het plan wordt mede beoordeeld aan de hand van de D1cc en D0.1cc. Er zijn aanwijzingen dat naast een te hoge D2cc, een te hoge D0.1 cc een belangrijke voorspeller is voor ernstige toxiciteit zoals fistels. D0.1cc > EQD2 α/β 3 > 88 Gy levert vrijwel zeker complicaties op van het rectum op, fistels werden gezien bij een D0.1cc > 90 EQD2 α/β 30.

Orgaan	D2cc (Gy)	D1cc (Gy)	D0.1 cc (Gy)
Blaas	90 (95)	95 (100)	100
Rectum	70 (75)	75 (80)	80 (85)
Sigmoid	70 (75)	75 (80)	80 (85)
Dunne darm	ALARA (<65-70)	ALARA	ALARA

Bij hoge dunne darm dosis: vrijwel altijd te weinig blaasvulling; bijvullen (en CT maken)

F Lopende studies

EORTC 55994

PURPOSE: Randomized phase III trial to compare the effectiveness of chemotherapy followed by radical hysterectomy with that of chemotherapy plus radiation therapy in treating patients who have stage IB or stage II cervical cancer.

OBJECTIVES:

Compare the overall and progression-free survival of patients with stage IB2, IIA, or IIB cervical cancer treated with neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy followed by radical hysterectomy vs standard therapy comprising concurrent radiotherapy and cisplatin-based chemotherapy.

Compare the toxicity of these regimens in these patients. Compare the quality of life of patients treated with these regimens.

OUTLINE: This is a randomized, multicenter study. Patients are stratified according to participating center, FIGO stage, age (18 to 50 vs 51 to 75), and histological subtype (adenomatous vs non-adenomatous component). Patients are randomized to 1 of 2 treatment arms.

Arm I: Patients receive neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy on day 1. Treatment repeats every 21 days. Within 6 weeks after the last chemotherapy course, patients undergo a type III-V Piver-Rutledge radical hysterectomy. Patients with positive lymph nodes or tumor invasion into the parametria or less than 5 mm from the resection borders after surgery receive standard adjuvant external beam radiotherapy once daily, 5 days a week, for 5-5.6 weeks (25-28 treatment days) followed by external boost radiotherapy or brachytherapy for 1 or 2 days.

Arm II: Patients receive standard therapy comprising radiotherapy as in arm I concurrently with cisplatin-based chemotherapy once weekly for 6 weeks. Adjuvant hysterectomy is allowed, but not recommended, in case of histologically proven residual tumor.

Treatment in both arms continues in the absence of disease progression or unacceptable toxicity. For patients in both arms, cisplatin may be combined with other chemotherapeutics as long as the minimum platinum dose is given.

Quality of life is assessed at baseline and at 6, 12, 18, and 24 months.

Patients are followed every 3 months for 1 year, every 6 months for 4 years, and then annually thereafter.

PROJECTED ACCRUAL: A total of 686 patients (343 per treatment arm) will be accrued for this study within 3.8 years.

EMBRACE

(<https://www.embracestudy.dk/>)

EMBRACE is a study on MRI guided brachytherapy (BT) in locally advanced cervical cancer. Today point-based two-dimensional BT is most often used for definitive radiotherapy in cervical cancer. However, MRI guided 3D brachytherapy is increasingly being used in several centres, and the results reported so far are very promising. The major advantage of this technique is the possibility to conform the dose given by BT with regard to both volume (3D) and time (4D). Thus, by repetitive imaging performed before each BT implant it is possible to adapt the dose given by BT to the anatomy of each individual patient taking into account not only the position of organs at risk but also the tumour regression which often is obtained by preceding external

beam radiotherapy and chemotherapy. Based on the experience collected so far, the image based BT approach significantly improves the DVH parameters and the improved dose delivered seems to have a major impact on the clinical outcome with a concomitant decrease in the rates of both local failure and morbidity.

The aim of the EMBRACE protocol is to introduce MRI based brachytherapy in a multicenter setting within the frame of a prospective observational study and to correlate image based DVH parameters for the clinical target volume and for organs at risk with outcome. Based on these results, we hope to develop prognostic and predictive statistical models for clinical outcomes including volumetric, dosimetric, clinical and biological risk factors as well as radiobiological parameter estimates that will allow a precise risk assessment in individual patients and aid in the development of new treatment protocols.

G Follow Up

De doelen van de follow-up zijn:

- Het zo vroeg mogelijk vaststellen van een recidief, met name indien er behandelopties zijn die een kans op curatie of verlenging van het ziektevrij interval geven
- Het geven van informatie en ondersteuning
- Het herkennen en behandelen van complicaties en het verzamelen van lange termijngegevens om de behandelresultaten en complicaties te kunnen evalueren
- Het voorkomen van complicaties en voorlichting hieronder, onder andere vaginale dilatatie dmv pelotte en hormonale suppletie

Follow-up schema, afwisselend door gynaecoloog en radiotherapeut dmv algemeen lichamelijk onderzoek en gynaecologisch onderzoek:

- Om de drie maanden in het eerste jaar
- Om de vier maanden in het tweede jaar
- Individualiseren follow-up na 2 jaar. Patiënten die bestraald zijn worden tot 5 jaar na behandeling in het UMC gecontroleerd ivm late toxiciteit en de invloed van de behandeling op seksualiteit.

H 5-jaarsoverleving per stadium:

Bron: www.kankerregistratie.nl

Stadium IA: 98%

Stadium IB: 87%

Stadium IIA: 76%

Stadium IIB: 64%

Stadium IIIA: 38%

Stadium IIIB: 37%

Stadium IVA: 21%

Stadium IVB: 7%

I Referenties

1. Nederlandse richtlijn behandeling cervixcarcinoom, Oncoline versie 3.0 (22-03-2012)
2. TNM 7 classification
3. Delineation of lymphatic CTV, Taylor *et al*, IJROBP 2005, 63, 1604
4. Atlas for lymphatic CTV, Taylor *et al*, Clinical Oncology 2007, 19, 542
5. Consensus guidelines for IMRT pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer, Small *et al*, IJROBP 2008, 71, 428
6. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for IMRT for the definitive treatment of cervix cancer, Lim *et al*, IJROBP 2011, 79, 348
7. GEC ESTRO recommendations (I), C. Haie-Meder *et al*, Radiother Oncol. 2005 Mar;74(3): 235-45
8. Recommendations from gynaecological GEC ESTRO working group (II): Potter R *et al*, Radiother Oncol. 2006 Jan;78(1):67-77

Klinische Tekening

Patiënt:

Datum:

Breedte = cm

Hoogte = cm

Dikte = cm

Vaginale uitbreiding =

cm

Infiltratief:



Exofytisch:

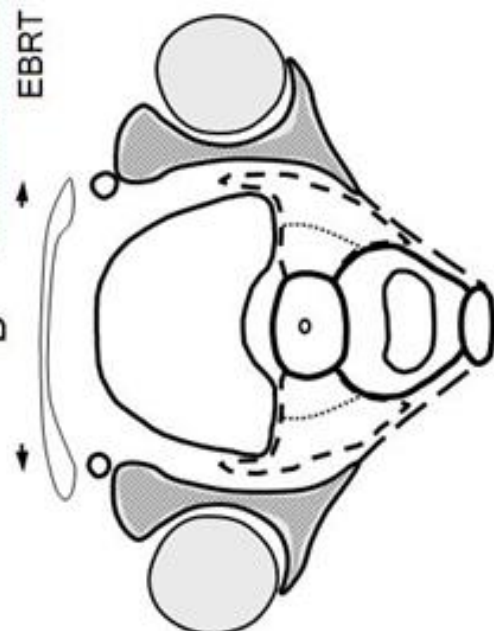


Cystoscopie:

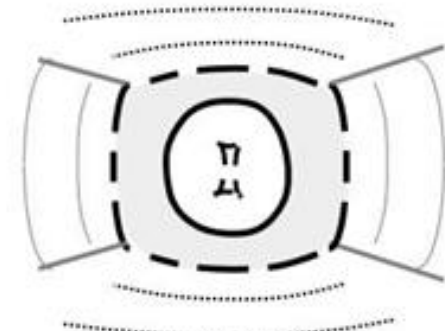
☐ Bij Diagnose

☐ Bij Brachytherapie

Gv



B

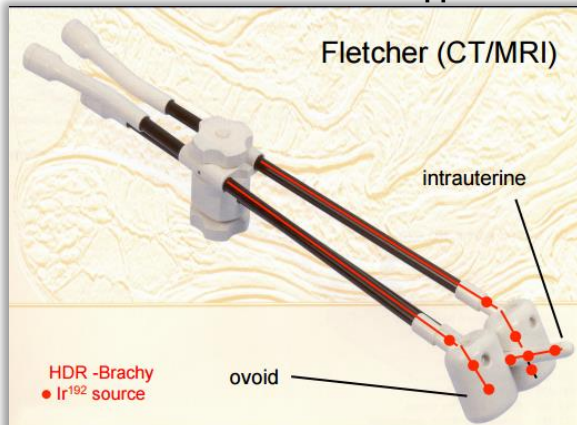


H



Bijlage II Voorbeelden verschillende applicatoren

Voorbeeld van conventionele IC applicator



Bron: <http://www2.masterapp2.nl/assets/uploads/uploads/c1dd0-03.-Dhr.-Nout---Radiotherapie-bij-gynaecologische-tumoren.pdf>

Utrecht Interstitial CT-MR Applicator



Bron: <http://www.elekta.com/healthcareprofessionals/products/elektabrachytherapy/applicators/gyn/utrecht-interstitial-fletcher-applicator.html>

Vienna Ring CT-MR Applicator Set



Bron: <http://www.elekta.com/healthcare-professionals/products/elekta-brachytherapy/applicators/gyn/vienna-ring-ct-mr-applicator-set.html>

Bijlage III DVH parameters klinische plannen

Plan(n) _{klinisch}	Vol HR-CTV cm ³	HR-CTV D90 (Gy)	Naalden	Blaas D2cc (Gy)	Rectum D2cc (Gy)	Sigmoid D2cc (Gy)	EMBRACE groep
1	29,66	6,2	4	4,4	2,9	4,4	3
2	45,79	7,4	10	5,5	3,9	2,4	2
3	31,76	7,4	3	5,4	3,5	3,7	2
4	35,92	7,4	0	6,2	4,4	4,4	2
5	16,6	7,8	0	3,8	1,6	1,5	1
6	13,65	7,4	6	5,1	3	4,3	2
7	17,15	8,5	0	5,1	2	2,1	1
8	37,49	7,7	8	6,1	4,4	3,3	2
9	28,2	7,8	10	5,3	3,9	2,2	1
10	53,5	7,1	10	6	4,8	4,1	2
11	46,92	7,2	8	6,2	4,1	2,8	2
12	31,91	7	7	4,9	1,9	4,7	3
14	45,25	7,6	10	6	2,7	3,4	2
15	68,23	7	4	6,3	2,2	3	3
16	17,7	8	6	5,3	3	1,7	1
17	34,4	7,5	0	5,6	4,1	3,2	2
18	33,25	7,4	7	5,5	3,2	3,9	2

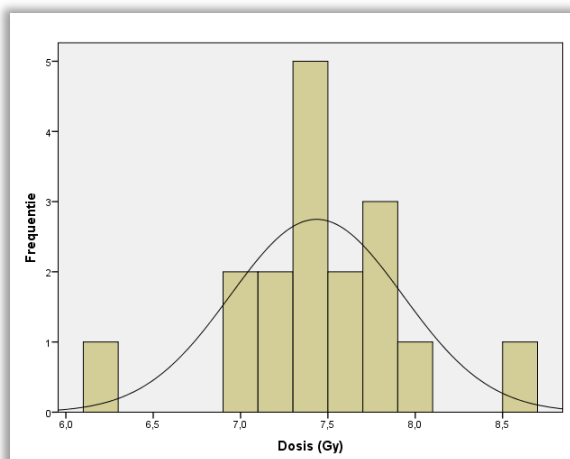
Bijlage IV DVH parameters studie plannen

Plan(n) _{studie}	Vol HR-CTV cm ³	HR-CTV D90 (Gy)	Naalden	Blaas D2cc (Gy)	Rectum D2cc (Gy)	Sigmoid D2cc (Gy)	ICRU RV punt (Gy)	EMBRACE groep
1	29,66	7,1	7	4,1	2,6	5,0	3,6	2
2	45,79	7,7	10	5,2	3,9	2,4	4,7	1
3	31,76	7,9	8	5,0	3,6	3,7	3,9	1
4	35,92	8,0	5	5,4	3,6	3,6	3,0	1
5	16,6	8,1	5	4,2	1,5	1,4	1,5	1
6	13,65	8,2	8	4,9	2,1	4,3	2,6	1
7	17,15	8,3	5	5,1	2,3	2,0	3,5	1
8	37,49	7,7	7	5,8	3,9	3,0	3,6	2
9	28,2	7,1	9	4,9	3,5	2,1	6,5	3
10	53,5	7,1	9	5,9	4,6	3,5	6,1	3
11	46,92	7,5	10	6,2	4,5	2,9	4,4	2
12	31,91	7,8	10	5,3	1,2	5,0	2,8	1
14	45,25	8,1	9	5,9	3,0	3,9	3,9	2
15	68,23	7,7	5	6,3	2,7	3,4	5,0	2
16	17,7	7,9	4	5,3	3,0	1,7	3,6	1
17	34,4	8,3	10	5,1	3,0	2,8	3,9	1
18	33,25	7,8	5	6,0	4,1	4,2	3,6	2

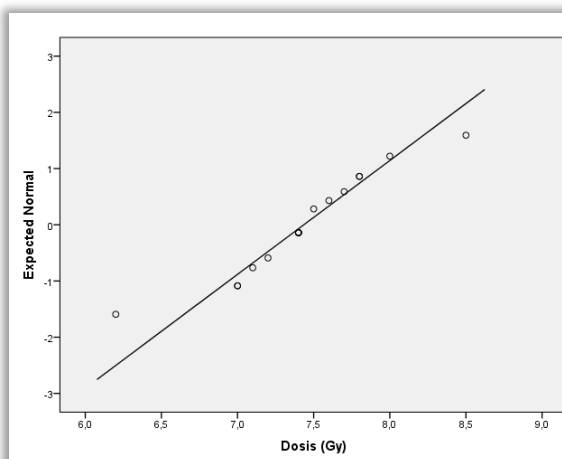
Bijlage V Normaliteit: Shapiro-Wilk toets

Plan		Statistic	df	Sig.
klinisch	HR-CTV D90	,943	17	,360
studie	HR-CTV D90	,909	17	,097
klinisch+studie	Volume HR-CTV	,950	17	,454
klinisch	Blaas D2cc	,923	17	,168
studie	Blaas D2cc	,943	17	,356
klinisch	Rectum D2cc	,954	17	,523
studie	Rectum D2cc	,967	17	,757
klinisch	Sigmoid D2cc	,951	17	,478
studie	Sigmoid D2cc	,971	17	,833
studie	ICRU rectovaginale punt	,944	17	,370

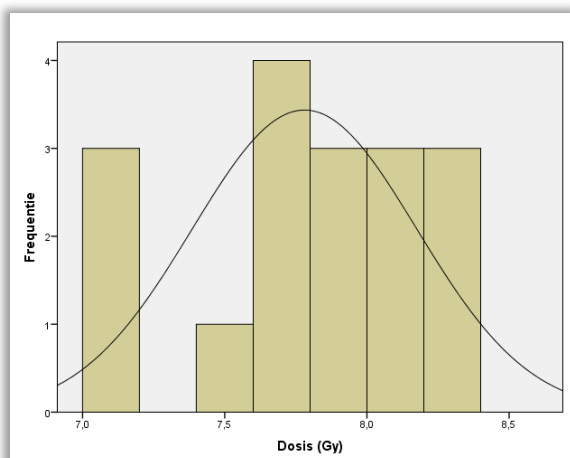
Plan(n)_{klinisch} HR-CTV D90



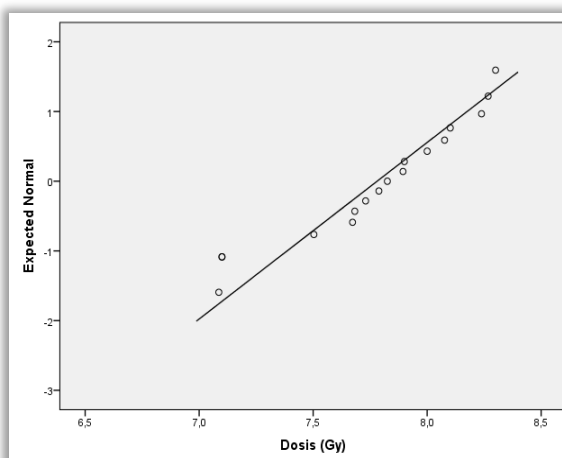
Normal Q-Q Plot HR-CTV D90 Plan(n)_{klinisch}



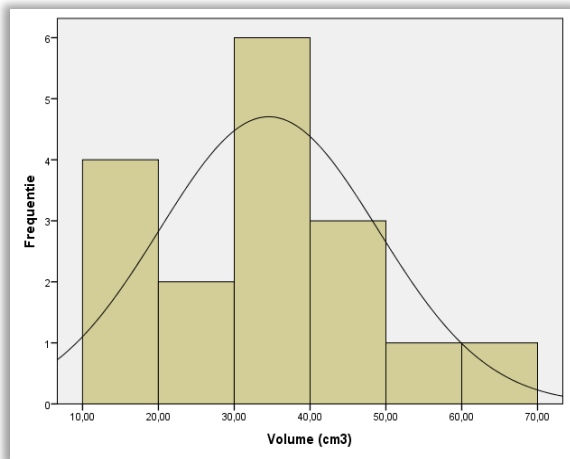
Plan(n)_{studie} HR-CTV D90



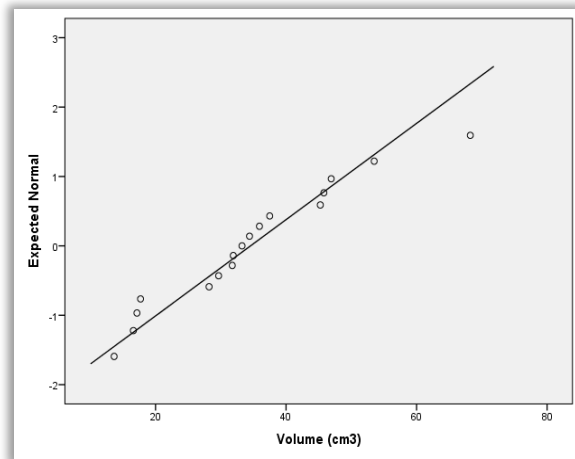
Normal Q-Q Plot of HR-CTV D90 Plan(n)_{studie}



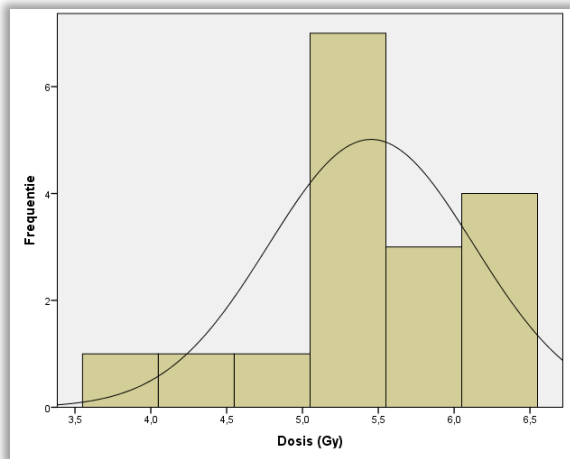
Volume HR-CTV D90



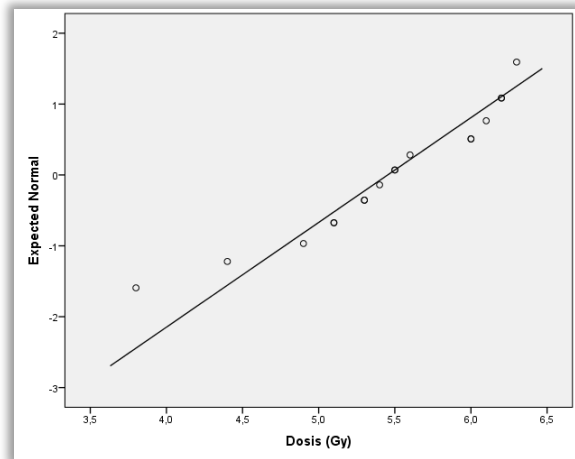
Normal Q-Q Plot volume HR-CTV D90



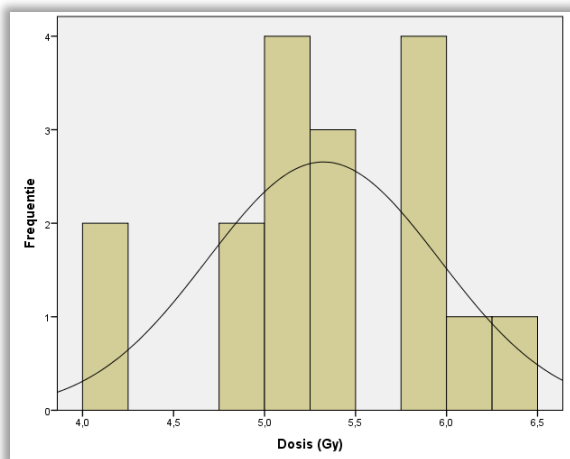
Plan(n)_{klinisch} blaas D2cc



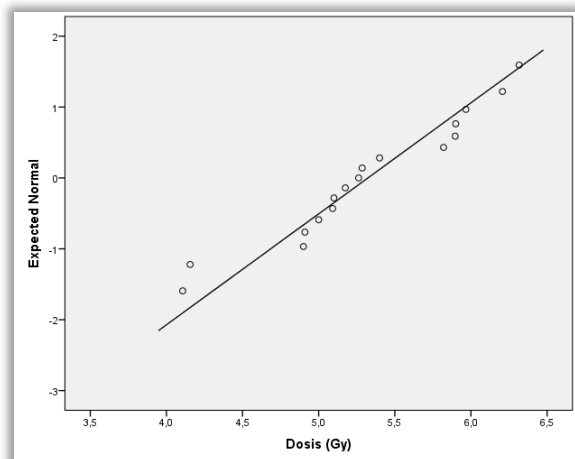
Normal Q Q Plot Plan(n)_{klinisch} blaas D2cc



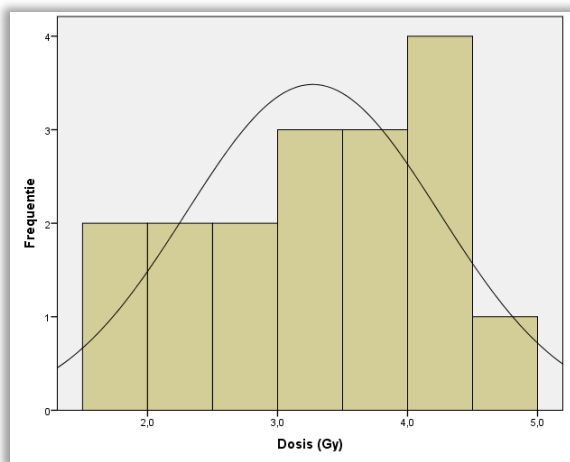
Plan(n)_{studie} blaas D2cc



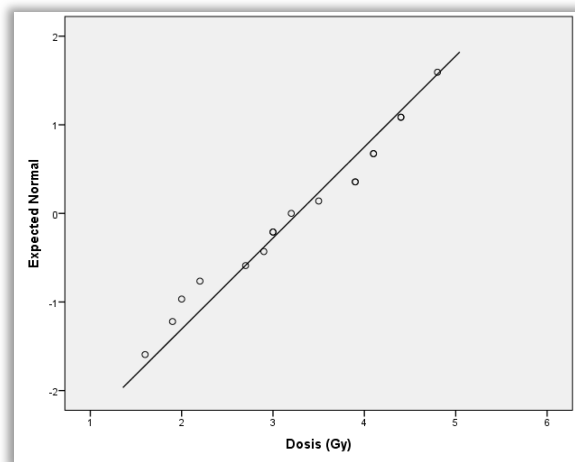
Normal Q Q Plot Plan(n)_{studie} blaas D2cc



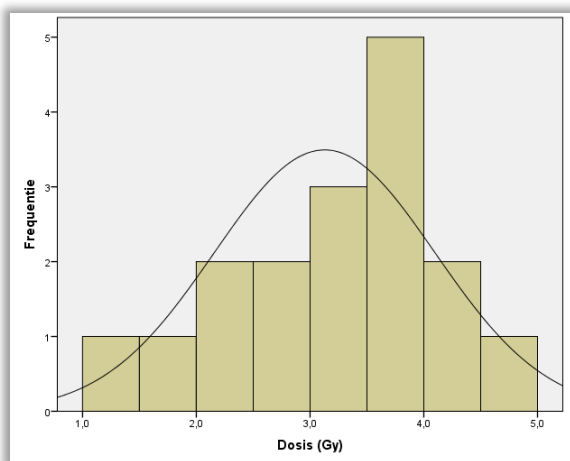
Plan(n)_{klinisch} rectum D2cc



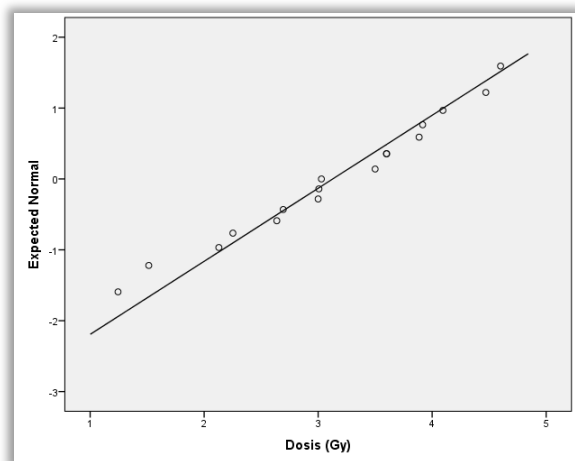
Normal Q Q Plot Plan(n)_{klinisch} rectum D2cc



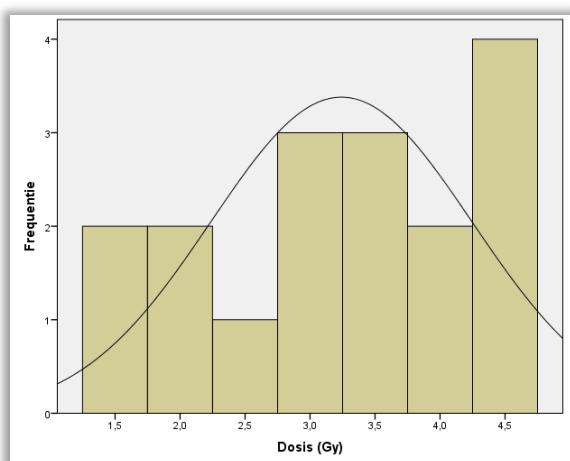
Plan(n)_{studie} rectum D2cc



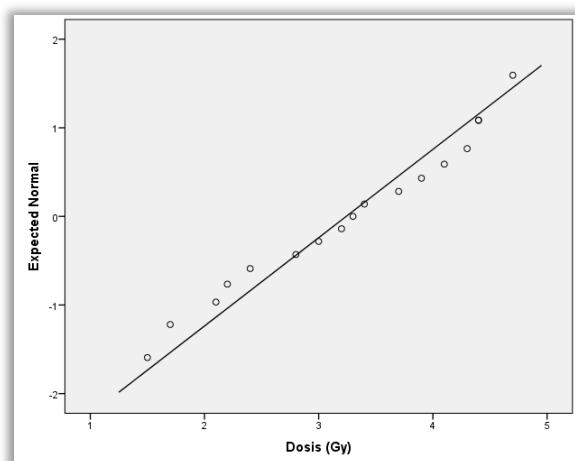
Normal Q Q Plot Plan(n)_{studie} rectum D2cc



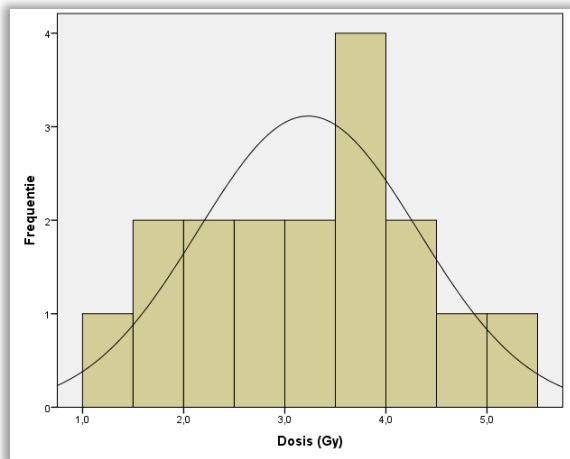
Plan(n)_{klinisch} sigmoïd D2cc



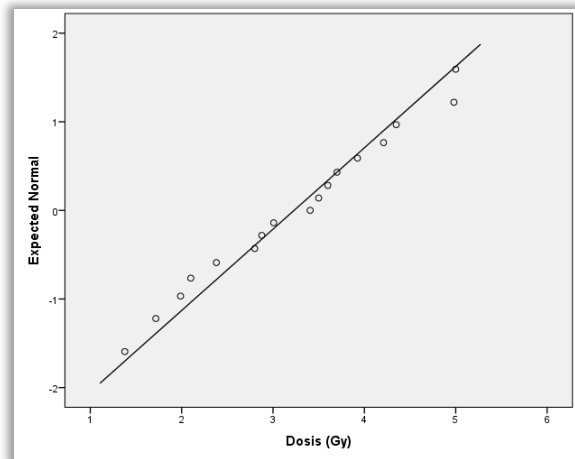
Normal Q Q Plot Plan(n)_{klinisch} sigmoïd D2cc



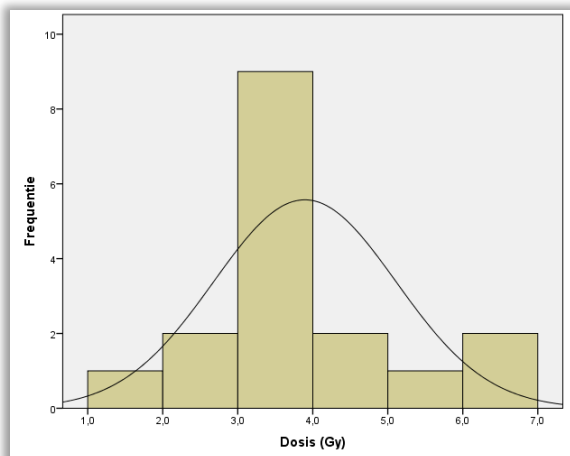
Plan(n)_{studie} sigmoïd D2cc



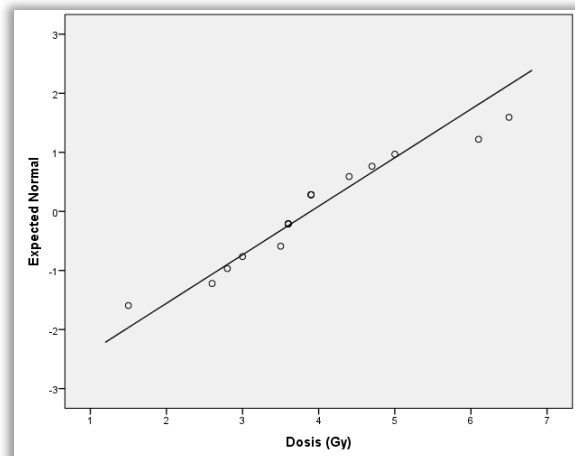
Normal Q Q Plot Plan(n)_{studie} sigmoïd D2cc



Plan(n)_{studie} ICRU rectovaginale punt



Normal Q Q Plot Plan(n)_{studie} ICRU rectovaginale punt



Bijlage VI DVH parameters per EMBRACE groep

	Groep 1			Groep 2			Groep 2			Groep 3			Groep 3		
	klinisch		studie	klinisch		studie	klinisch		studie	klinisch		studie	klinisch		studie
	Mediaan			Mediaan			Mediaan			Mediaan			Mediaan		
		IQR 1	IQR 3		IQR 1	IQR 3		IQR 1	IQR 3		IQR 1	IQR 3		Min	Max
HR CTV D90 (Gy)	7,9	7,8	8,4	8,0	7,8	8,3	7,4	7,4	7,5	7,7	7,4	7,9	7,0	7,1	7,1
Volume HR CTV (cm ³)	17,25	16,65	25,50	31,76	16,88	35,16	36,60	32,83	46,15	41,37	32,35	52,25	31,90	40,85	53,50
Naalden	3,0	0,0	9,0	8,0	5,0	10,0	7,5	2,3	10,0	7,0	5,0	9,3	4,0	9,0	9,0
Blaas D2cc (Gy)	5,2	4,1	5,3	5,1	5,0	5,3	5,8	5,5	6,1	5,9	5,4	6,2	4,9	5,4	5,9
Rectum D2cc (Gy)	2,5	1,7	3,7	3,0	1,9	3,6	4,0	3,2	4,4	3,5	2,7	4,2	2,2	4,1	4,6
Sigmoid D2cc (Gy)	1,9	1,6	2,2	2,8	1,9	4,0	3,6	3,1	4,2	3,7	3,0	4,4	4,4	2,8	3,5
ICRU Rectovaginal punt (Gy)				3,5	2,7	3,9				3,8	3,6	4,5		6,3	6,5
Aantal patiënten	4			9			10			6			3	2	
Percentage patiënten	23,5%			52,9%			58,8%			35,3%			17,6%	11,8%	

Bijlage VII Gepaarde T-Toets

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Paar 1	HR-CTV D90 klinisch – HR-CTV D90 studie	-,3451	,4341	,1053	-,5683	-,1219	-3,278	16	,005
Paar 2	Blaas D2cc klinisch – Blaas D2cc studie	,1298	,3303	,0801	-,0401	,2996	1,620	16	,125
Paar 3	Rectum D2cc klinisch – Rectum D2cc studie	,1428	,5360	,1300	-,1328	,4183	1,098	16	,288
Paar 4	Sigmoïd D2cc klinisch – Sigmoïd D2cc studie	,0108	,3753	,0910	-,1822	,2038	,119	16	,907