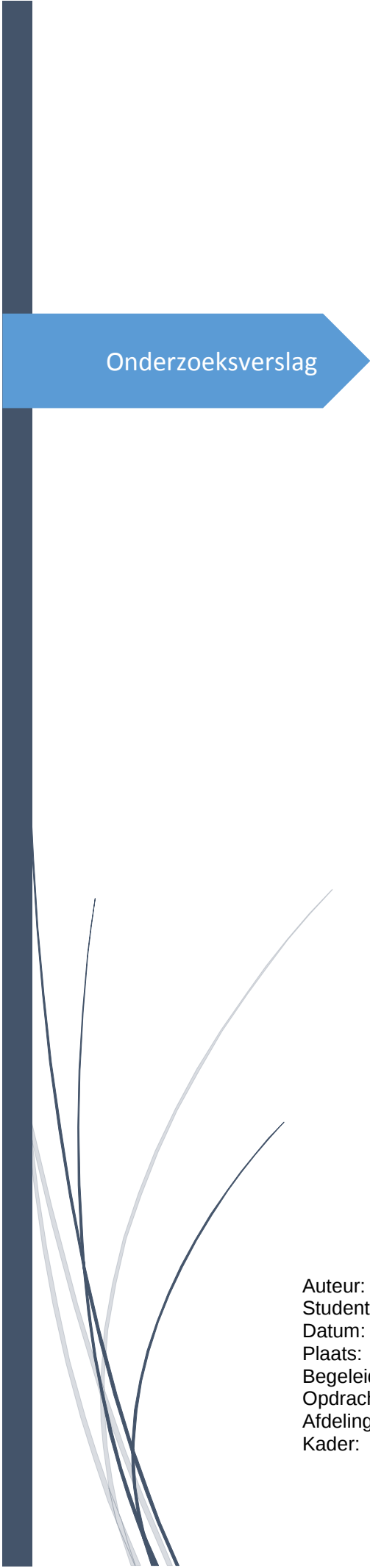


A thick dark blue vertical bar runs along the left edge of the page. A blue arrow-shaped box points to the right from this bar, containing the text 'Onderzoeksverslag'. Below the bar, several thin, curved lines in shades of blue and grey sweep upwards and to the right, creating an abstract graphic element.

Onderzoeksverslag

Optimalisering 3D MRI-gestuurde brachytherapie van het cervixcarcinoom: EBRT-boost

Auteur:	Chrisanne Barten
Studentnummer:	2188002
Datum:	05-01-2015
Plaats:	Nijmegen
Begeleider:	Judocus van Hedel
Opdrachtgever:	Ruud van Leeuwen
Afdeling, ziekenhuis:	Radiotherapie, Radboudumc
Kader:	Onderzoeksverslag afstudeeropdracht opleiding HBO-MBRT, Fontys paramedische hogeschool Eindhoven

Voorwoord

Deze studie is uitgevoerd in het kader van de afstudeerfase van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT). In opdracht van de afdeling Radiotherapie van het Radboudumc te Nijmegen en Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven is een kwantitatieve retrospectieve studie uitgevoerd. Onderzoek is gedaan naar welke simultaneous integrated boost dosis per fractie dient te worden toegediend op de positieve pelviene lymfeklieren bij vrouwen met een gelokaliseerd cervixcarcinoom uitgaande van uitwendige bestraling en 3D Magnetic Resonance Imaging (MRI) gestuurde brachytherapie.

Ik wil mijn dank betuigen aan de klinisch fysicus, radiotherapeuten en brachytherapie laboranten van de radiotherapie afdeling van het Radboudumc te Nijmegen die hebben mee gewerkt aan dit onderzoek. Speciale dank gaat uit naar klinisch fysicus Ruud van Leeuwen voor de nauwe en goede begeleiding tijdens de afstudeerperiode. Mijn begeleider Judocus van Hedel wil ik bedanken voor de fijne begeleiding.

Januari 2015,
Chrisanne Barten

Samenvatting

Inleiding De standaard behandeling voor vrouwen met een gelokaliseerd cervixcarcinoom naar de positieve pelviene lymfeklieren is een combinatie van chemotherapie, 25 fracties uitwendige bestraling (EBRT), vier fracties beeld gestuurde brachytherapie (IGBT) en een sequentiële EBRT boost op de positieve pelviene lymfeklieren. Het doel van dit onderzoek is om de sequentiële EBRT boost te integreren in 25 fracties EBRT. In deze studie is de stralendosis in de positieve pelviene lymfeklieren tijdens IGBT onderzocht. Hieruit is de simultaneous integrated boost (SIB) dosis per fractie afgeleid die dient te worden toegediend op de positieve pelviene lymfeklieren uitgaande van EBRT en IGBT.

Methode In Oncentra Brachy zijn uit de IGBT bestralingsplannen van 18 vrouwen met een gediagnosticeerd cervixcarcinoom de dosiswaarden in obturatoriusloge dexter en sinister bij isodose D2, D50 en D98 geregistreerd. De geregistreeerde fysische dosiswaarden zijn omgerekend naar de equivalente dosis per 2 gray (Gy) fractie. De dosiswaarden in obturatoriusloge dexter en sinister zijn getoetst met behulp van de Wilcoxon signed rank toets. Middels de centrummaat van isodose D50 is de benodigde fysische SIB dosis per fractie berekend.

Resultaten De dosiswaarden van obturatoriusloge dexter en sinister zijn niet significant ongelijk ($p > 0,05$). Uit de berekening volgde een fysische SIB dosis van 2,11 Gy. Door gebruik van de SIB dosis ontvangt 50% van de patiënten een dosiswaarde lager dan de benodigde equivalente totaaldosis (55,80 Gy) met een maximale onderdosering van 1,94 Gy (3,5%). De maximale overdosering is gelijk aan 22,11 Gy (39,6%).

Conclusie Deze studie laat zien dat de fysische SIB dosis die dient te worden toegediend op de positieve pelviene lymfeklieren bij vrouwen met een gelokaliseerd cervixcarcinoom uitgaande van EBRT en IGBT, overeen komt met 2,11 Gy. De helft van de patiënten ontvangt door gebruik van de berekende SIB dosiswaarde bij isodose D98 een onderdosering. Bij isodose D2 ontvangen alle patiënten een overdosering.

Abstract

Introduction The standard treatment for women with locally advanced cervical cancer to the pelvic lymph nodes is a combination of chemotherapy, 25 fractions external beam radiation (EBRT), four fractions image-guided brachytherapy (IGBT) followed by a sequential EBRT boost to the positive pelvic lymph nodes. The aim of this study is to integrate the sequential EBRT in the 25 fractions EBRT. In this study, the radiation dose in the positive pelvic lymph nodes during IGBT is investigated. The simultaneous integrated boost (SIB) which is administered to the positive pelvic lymph nodes starting from EBRT and IGBT is calculated.

Method In Oncentra Brachy the dose values in the obturatorlodge dexter and sinister at isodose D2, D50 and D98 from the brachytherapy plans of 18 women with cervical cancer are registered. The collected dose values are converted to the equivalent dose in 2 Gray (Gy) fractions. The dose in obturatorlodge dexter and sinister are tested with the Wilcoxon signed rank test. Next, the physical SIB dose per fraction is calculated with use of the center size of isodose D50.

Results The dose values of obturatorlodge dexter and sinister aren't significant dissimilar ($p > 0,05$). The calculation showed a physical SIB dose of 2,11 Gy. By using this SIB dose half of the patients receives a dose lower than the required total dose (55,80 Gy) of a maximum of 1,94 Gy (3,5%). The maximum overdose corresponds to 22,11 Gy (39,6%).

Conclusion This study shows that a physical SIB dose of 2,11 Gy is to be administered to positive pelvic lymph nodes to women with locally advanced cervical cancer starting from EBRT and IGBT. Half of the patients receives in isodose D98, by using the calculated SIB dose, an under-dosing. In isodose D2 encounter all patients an overdose.

Inhoudsopgave

Inleiding	5
Methode	8
Participanten	8
Meetprotocol	10
Data-analyse	11
Ethisch aspect	12
Resultaten	13
Discussie	16
Conclusie	18
Literatuur	19
Bijlagen	22
Bijlage I – Normaalverdelingsgrafieken fysische dosiswaarden	22
Bijlage II – Normaalverdelingsgrafieken EQD2	23
Bijlage III – Resultaten fysische dosiswaarden en EQD2	24
Bijlage IV – Resultaten wilcoxon signed rank toets	26
Bijlage V – Normaalverdelingsgrafieken na samenvoeging resultaten	27

Inleiding

Het cervixcarcinoom, in de volksmond baarmoederhalskanker genoemd, wordt in de Europese Unie gemiddeld bij 11,3 op de 100.000 vrouwen per jaar gediagnosticeerd (1). Door het gebruik van screeningsprogramma's behoort Nederland tot de landen waarin cervixcarcinoom het minst voorkomt (2). De incidentie in Nederland bedraagt 8 op de 100.000 vrouwen (1). Dit kwam in 2012 overeen met 735 Nederlandse vrouwen met een gediagnosticeerd cervixcarcinoom (3). Tevens ligt de mortaliteit in Nederland, door gebruik van screeningsprogramma's, onder het gemiddelde (4). Met een gemiddelde 5-jaarsoverleving van 67% sterven jaarlijks ongeveer 280 Nederlandse vrouwen aan de gevolgen van een cervixcarcinoom (5). Van alle vrouwen die aan een cervixcarcinoom lijden heeft bij 39% tot 44% uitbreiding van de tumor naar de pelviene lymfeklieren plaatsgevonden (6). Deze lokale uitbreiding van het cervixcarcinoom resulteert in een 5-jaarsoverleving van 57%. Dit is de meest voorkomende doodsoorzaak bij vrouwen met een cervixcarcinoom (7, 8). De behandeling van cervixcarcinoom zonder uitbreiding leidt bij 50% tot 70% van de vrouwen tot regionale recidieven (7, 9).

Chirurgie is lang de gouden standaard geweest voor het diagnosticeren en behandelen van lymfekliermetastasen (10). Tegenwoordig is de medische beeldvorming zo ontwikkeld dat men met Positron Emission Tomography (PET), Computertomografie (CT) en Magnetic Resonance Imaging (MRI) positieve pelviene lymfeklieren in beeld kan brengen. Het classificatiesysteem van de tumor is conform Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) en Tumor Node Metastases (TNM) (11). FIGO beschrijft het tumorstadium (I-IVA) waarbij 'IVA' het meest uitgebreide stadium beschrijft. TNM classificatie geeft naast het tumorstadium (T0-4) ook informatie over de uitbreiding naar de lymfeklieren (N0-1) en metastasen naar andere plaatsen in het lichaam (M0-1). De standaardbehandeling die wordt toegepast bij vrouwen met een lokaal gevorderd cervixcarcinoom is chemoradiotherapie (7, 12, 13). Hierbij wordt gestart met een uitwendige bestralingsserie (external beam radiotherapy, EBRT) waarbij in de laatste twee weken concomitante inwendige bestraling (brachytherapie, BT) wordt toegediend. Bij aanwezigheid van positieve lymfeklieren (N1) volgt een sequentiële EBRT boost (13). De chemotherapie wordt wekelijks op concomitante wijze toegediend.

Voor EBRT is intensiteits-gemoduleerde radiotherapie (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) met een totaal dosis van 45 Gray (Gy) de meest toegepaste techniek (12). Met de IMRT techniek is het mogelijk tijdens de bestraling in een bundelhoek het bestralingsveld te variëren. Uit onderzoek is gebleken dat dit resulteert in een gemaximaliseerde stralendosis in maligne weefsels en een reductie van de stralendosis in de gezonde structuren (organ at risk, OAR) (14).

De meest toegepaste techniek voor BT is 3D beeld gestuurde brachytherapie (3D image-guided brachytherapy, IGBT) met behulp van CT of MRI (12). Het BT bestralingsplan wordt opgesteld op CT of MRI beelden. Uit het artikel van Kim et al. (15) is gebleken dat de sensitiviteit en specificiteit, in de positieve pelviene lymfeklieren, hoger is met de PET techniek dan met de MRI en CT techniek. Daarnaast is bekend dat een combinatie van beeldvormende onderzoeken leidt tot een hogere sensitiviteit en specificiteit voor intekening van structuren bij het maken van een bestralingsplan (10).

De sensitiviteit en specificiteit van PET/CT en PET/MRI zijn respectievelijk 44,1%, 93,9%, 54,2% en 92,7% (15). De combinatie van PET en MRI bij het maken van een bestralingsplan biedt meer informatie dan de combinatie van PET en CT.

De stralendosis op de positieve pelviene lymfeklieren wordt aangevuld tot 60-66 Gy met inachtneming van de stralendosis in de gezonde structuren (6, 8). Met behulp van twee opponerende bestralingsbundels wordt deze sequentiële EBRT boost conventioneel toegediend op de positieve pelviene lymfeklieren. De beperking van deze techniek is een hoge stralendosis in zowel tumorgebied als OARs (16).

De sequentiële EBRT boost kan worden vervangen door een simultaneous integrated boost (SIB). SIB is een techniek waarbij de boost geïntegreerd wordt in de bestralingsserie van EBRT. Het is met SIB haalbaar om in één fractie een dosisvariatie binnen het gegeven volume te leveren (14). De IMRT SIB leidt in vergelijking met de sequentiële conventionele EBRT boost tot een betere dosisverdeling waardoor maligne weefsels een hoge stralendosis ontvangen en de OARs gespaard blijven (16-18). Hierdoor wordt de lokale controle van de tumor en toxiciteit van de OARs van vrouwen met een gelokaliseerd cervixcarcinoom met uitbreiding naar de pelviene lymfeklieren verbeterd (19). Dit kan overlevingskans met 5% tot 10% verhogen (20). Door gebruik van SIB wordt tevens de totale behandeltime verkort (14, 19). Deze wordt teruggedrongen van zeven naar zes weken. Een nadeel van de SIB techniek is dat door de concomitante behandeling van EBRT en IGBT een te hoge dosis in OARs kan worden behaald of alsnog een sequentiële boost nodig is. Deze beperking kan optreden wanneer de dosis in de positieve pelviene lymfeklieren tijdens IGBT hoger of lager is dan verwacht.

Bij het voorschrijven van de SIB dosis aan de positieve pelviene lymfeklieren dient rekening te worden gehouden met de bijdrage van EBRT en IGBT (6, 10). Volgens het huidige EBRT protocol wordt in 25 fracties van 1,8 Gy een totaaldosis van 45 Gy gegeven. Deze totaaldosis komt overeen met de stralendosis in de pelviene lymfeklieren. Uit onderzoek is gebleken dat IGBT voor 7% van de totaaldosis bijdraagt aan de positieve pelviene lymfeklieren (10). Ondanks dat onderzoek is gedaan naar de bijdrage van IGBT op de positieve pelviene lymfeklieren, is niet bekend welke stralendosis de SIB dient bij te dragen om tot een gewenste totaaldosis in de positieve pelviene lymfeklieren te komen. Verder is in genoemd onderzoek de BT planning op CT beelden gemaakt. MRI beelden geven echter duidelijkere data weer voor het maken van een optimaal bestralingsplan (21).

Nader onderzoek is nodig om de lokale controle van de tumor, toxiciteit van de OARs en behandeltime van vrouwen met een gelokaliseerd cervixcarcinoom te kunnen verbeteren met de SIB techniek. De stralendosis in de pelviene lymfeklieren tijdens de EBRT en IGBT dient bestudeerd te worden. Deze resultaten leiden tot een SIB dosis die per fractie dient te worden toegediend op de positieve pelviene lymfeklieren bij vrouwen met een gelokaliseerd cervixcarcinoom uitgaande van EBRT en IGBT.

Om de nieuwe behandeling toe te kunnen passen is de volgende onderzoeksvraag opgesteld: 'Welke SIB dosis dient per fractie te worden toegediend op de positieve pelviene lymfeklieren bij vrouwen met een gelokaliseerd cervixcarcinoom uitgaande van EBRT en 3D MRI-gestuurde brachytherapie?' Deze studie start bij het onderzoeken van de dosis in de pelviene lymfeklieren tijdens IGBT. Ten tweede wordt de SIB dosis berekend die per fractie dient te worden toegediend op de positieve pelviene lymfeklieren.

Het doel van deze studie is het onderzoeken van de stralendosis in de pelviene lymfeklieren bij vrouwen met een gelokaliseerd cervixcarcinoom bij IGBT. Uit de resultaten kan de SIB dosis per fractie worden afgeleid die kan worden toegediend op de positieve pelviene lymfeklieren. Uiteindelijk kunnen de resultaten van dit onderzoek meer inzicht geven in de uitvoering van de nieuwe behandeling voor vrouwen met een gelokaliseerd cervixcarcinoom met uitbreiding naar de pelviene lymfeklieren.

Methode

Door middel van kwantitatief retrospectief onderzoek is bepaald welke SIB dosis per fractie dient te worden toegediend op de positieve pelviene lymfeklieren bij vrouwen met een gelokaliseerd cervixcarcinoom uitgaande van EBRT en 3D MRI-gestuurde brachytherapie. Het onderzoek is uitgevoerd op de afdeling Radiotherapie van het Radboudumc te Nijmegen.

Participanten

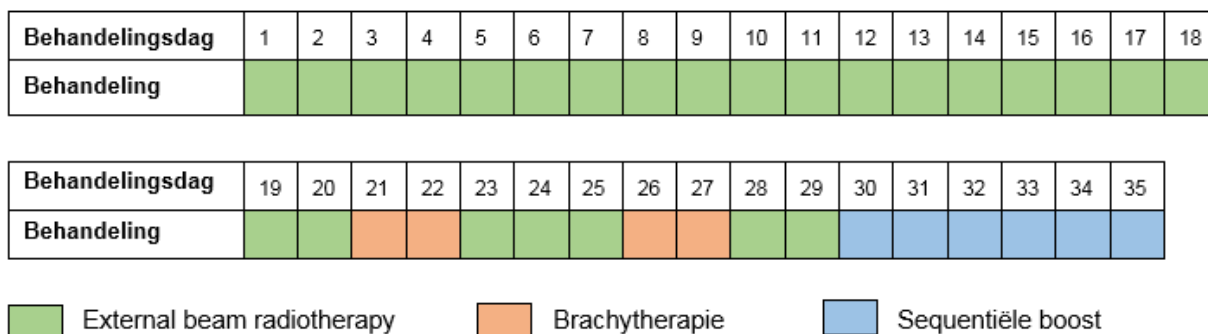
Tussen februari 2013 en augustus 2014 zijn op de afdeling Radiotherapie van het Radboudumc te Nijmegen 18 vrouwen met een gediagnosticeerd cervixcarcinoom bestraald. Alle 18 patiënten zijn geïnccludeerd in dit onderzoek. De geïnccludeerde patiënten voldeden aan de volgende inclusiecriteria:

- Vrouwen met een gediagnosticeerd cervixcarcinoom
- Tussen februari 2013 en augustus 2014 bestraald in het Radboudumc te Nijmegen
- Obturatoriusloges zijn zichtbaar op de MRI beelden voor intekening van de structuren

Van de patiënten die in aanmerking kwamen voor dit onderzoek zijn bij zes patiënten uitbreiding naar de pelviene lymfeklieren gediagnosticeerd.

De patiënten ondergingen een bestralingsserie van 25 fracties EBRT, vier fracties IGBT en bij aanwezigheid van positieve pelviene lymfeklieren sequentiële EBRT boost (zie figuur 1). In de voorbereidingsfase is voorafgaand aan de eerste EBRT fractie een CT-scan verricht op de afdeling radiotherapie met de CT van de fabrikant Philips (Big Bore Brilliance). Afbeeldingen met een slicedikte van 3 millimeter zijn gemaakt. De CT is vervaardigd in buikligging met gebruik van de nodige hulpmiddelen zoals een buikbord (Pelvis prone board, MacroMedics) en enkelrol. Deze houding diende iedere bestralingsfractie reproduceerbaar te zijn en mocht geen belemmering vormen bij het uitvoeren van de bestralingsserie.

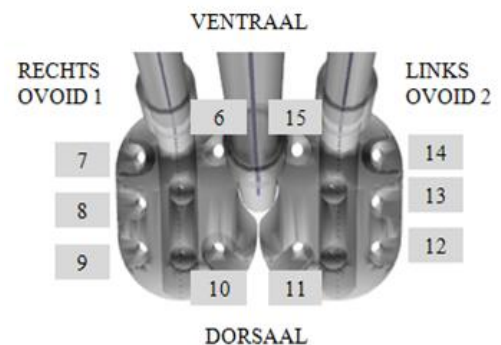
Op de CT beelden is in het planningsprogramma Pinnacle (Philips versie 9.6) het IMRT bestralingsplan opgesteld. De zichtbare en palpabele tumor met een marge van 1 cm inclusief de parametria, de uterus, de adnexa en het bovenste één derde van de vagina is als primaire CTV beschouwd. Het primaire CTV met een marge van 20 mm craniaal ter hoogte van de uterus en 15 mm distaal vormden samen het Planning Target Volume (PTV). Het rectum, blaas, dunne en dikke darm zijn gedefinieerd als OAR.



Figuur 1. Voorbeeld behandelingsopzet gelokaliseerd cervixcarcinoom met uitbreiding naar de pelviene lymfeklieren

De dosis is toegediend met behulp van een Elekta lineaire versneller (Precise). Ter verificatie van de positie van de patiënt is een offline cone-beam protocol gehanteerd.

Een week voorafgaand aan BT behandeling is een MRI scan vervaardigd. De MRI scan van Siemens (1,5 Tesla Avanto) zijn beelden in coronale, sagittale en transversale richting gereconstrueerd. De radiotherapeut bepaalde met behulp van deze beelden op welke posities interstitiële naalden in de ovoiden van de Utrecht Applicator (Elekta) geplaatst dienden te worden voor het optimaliseren van de dosisverdeling tijdens IGBT (figuur 2). Verdere voorbereiding voor IGBT vond plaats op de dag van de uitvoering.



Figuur 2. Plaatsingsmogelijkheden van interstitiële naalden

Onder algehele narcose is de Utrecht Applicator met de eventuele interstitiële naalden in de uterus ingebracht. Om te voorkomen dat de applicator van positie veranderde, is deze gefixeerd met behulp van een gordel en een gynaecologische tampon in de vagina. Na het plaatsen van de Utrecht Applicator zijn 2D MRI beelden gemaakt in paracoronale, parasagittale en paratransversale richting ten behoeve van het maken van een IGBT bestralingsplan. Dit betekent dat de vlakken van de MRI scan parallel aan of loodrecht op de intra-uteriene katheter van de Utrecht applicator zijn gericht. Op de beelden zijn het doelgebied en de OARs (rectum, blaas, dunne darm, sigmoïd) ingetekend conform de Groupe Européen de Curiethérapie en de European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) richtlijn (22, 23). Het doelgebied omvatte het Gross Tumor Volume (GTV), High Risk Clinical Tumor Volume (HR-CTV) en het Intermediate Risk Clinical Tumor Volume (IR-CTV). Het GTV is het gediagnosticeerde tumorvolume. Het HR-CTV bestaat uit het GTV en de extracervicale pathologische uitbreiding zonder marge. Het IR-CTV omvat het HR-CTV met 5 mm tot 15 mm marge. De OARs zijn in het IR-CTV buiten de intekening gelaten. De IGBT bestralingsplannen zijn in het planningsprogramma (Oncentra Brachy) gemaakt. Dosisberekening in Oncentra Brachy is uitgevoerd conform het rapport van de American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Task Group 43. Testen zijn uitgevoerd om de betrouwbaarheid en validiteit van Oncentra Brachy te bepalen. Beschreven punten in het Test Report zijn onder andere 'Point dose calculations' en 'Dose volume histograms'. Na iedere upgrade wordt een kwaliteitscontrole uitgevoerd om de betrouwbaarheid en validiteit te waarborgen.

Voor de BT behandeling is de Utrecht Applicator aangesloten op aansluitingen 1, 3 en 5 van het Flexitron HDR (Elekta). De eventuele interstitiële naalden zijn aangesloten op aansluitingen 6 tot en met 15. Een iridium bron gaf op vooraf bepaalde dwell posities de berekende dosis af.

Bij aanwezigheid van positieve pelviene lymfeklieren volgden na de EBRT en IGBT behandelingen een sequentiële EBRT boost op de positieve pelviene lymfeklieren. Ten behoeve van het opstellen van het bestralingsplan van de sequentiële EBRT boost is een nieuwe CT-scan vervaardigd. In tegenstelling tot

de CT-scan voor de EBRT bestralingsserie is de patiënt in rugligging gepositioneerd. Het berekende aantal bestralingsfracties van 2 Gy was afhankelijk van de gegeven dosis tijdens EBRT en IGBT. De EBRT boost is toegediend met behulp van twee opponerende bestralingsbundels.

Meetprotocol

In het IGBT bestralingsplan zijn de obturatoriusloge dexter en sinister ingetekend door twee radiotherapeuten. De obturatoriusloge is een gebied waar de meeste positieve pelviene lymfeklieren zich bevinden, die dicht bij de Utrecht Applicator ligt en goed definieerbaar is. Het Landelijk Platform Radiotherapie voor Gynaecologische Tumoren (LPRGT) heeft een standaard gedefinieerd voor intekening van de obturatoriusloge. Dit is een samenvoeging van de richtlijnen van Taylor et al. en Small et al. (24-26).

Voor de obturatoriusloge dexter en sinister zijn binnen Oncentra Brachy Dosis Volume Histogrammen (DVH) opgesteld waaruit de DVH-parameters D2, D50 en D98 (Gy) zijn afgelezen. Dit is voor iedere patiënt in fractie 1 berekend. De parameters D2, D50 en D98 gaven een indicatie van de maximale, gemiddelde en minimale dosis in de obturatoriusloge. Hierbij zijn intekenonnauwkeurigheden buiten beschouwing gelaten. De geregistreerde dosiswaarden (fysische dosiswaarden) zijn omgerekend naar de equivalente dosis verkregen per 2 Gy fractie (EQD2) (10, 27, 28). De Withers formule is toegepast (28):

$$EQD2_{IGBT} = D \frac{(d + \alpha/\beta)}{(2 + \alpha/\beta)}$$

Hierin is 'D' de totaaldosis (Gy) en 'd' de fractiedosis (Gy). α/β (Gy) is de α/β -ratio en gaf de stralingsgevoeligheid van de gezonde en tumorcellen weer. De α/β ratio voor tumorweefsel was gesteld op 10 Gy.

Met de centrummaat van de EQD2 van isodose D98, een maat voor de minimale dosis binnen de obturatoriusloge, is de SIB dosiswaarde per fractie berekend. Voor de bepaling van de SIB dosis per fractie diende naast het onderzoeken van de stralendosis in de obturatoriusloge tijdens IGBT, de EQD2 in de obturatoriusloge tijdens EBRT (EQD2_{EBRT}) berekend te worden. Dit is bepaald door het toepassen van de Withers formule (28):

$$EQD2_{EBRT} = D \frac{(d + \alpha/\beta)}{(2 + \alpha/\beta)}$$

Gegeven was de totaaldosis van 45 Gy in 25 fracties van 1,8 Gy. De α/β -ratio voor tumorweefsel was gesteld op 10 Gy.

De behandel tijd van de huidige en nieuwe behandeling verschillen van elkaar in duur, namelijk één week. De totaaldosis in de obturatoriusloge tijdens de nieuwe behandeling diende te worden berekend (27). Wanneer een behandeling in tijdsduur wordt verkort, kan met een lagere totaaldosis een zelfde biologisch effect worden bereikt. Per dag kan de stralendosis worden verlaagd met het getal dosisproliferatie (D_{prolif}). Dit beschrijft het herstel van sublethale schade van de cellen tussen twee

fracties, het zogenoemde Elkind herstel (27, 29). Voor een cervixcarcinoom is dit getal gesteld op 0,6 Gy/dag. D_{prolif} is vermenigvuldigd met het aantal dagen waarmee de behandeling verkort is. Dit getal geeft het verschil weer tussen de equivalente totaaldosis van de huidige behandeling en de equivalente totaaldosis tijdens de nieuwe behandeling ($EQD2_t$).

De equivalente SIB dosis is berekend voor de obturatoriusloge met behulp van de formule:

$$EQD2_{SIB} = EQD2_t - (EQD2_{IGBT} + EQD2_{EBRT})$$

Waarin $EQD2_{SIB}$ de totaal toegevoegde equivalente SIB dosis weergeeft en $EQD2_t$ de equivalente totaaldosis in de obturatoriusloge tijdens de nieuwe behandeling is. $EQD2_{IGBT}$ geeft de equivalente D98 in de obturatoriusloge tijdens IGBT weer. Deze waarde is verkregen door analyse van de IGBT data en is vermenigvuldigd met 4 fracties. $EQD2_{EBRT}$ is de equivalente dosis in de obturatoriusloge tijdens EBRT. De parameters zijn allen weergegeven in Gy.

Wanneer de $EQD2_{SIB}$ bekend was, kon de SIB dosis per fractie in de obturatoriusloge bepaald worden. De som van $EQD2_{SIB}$ en $EQD2_{EBRT}$ vormde de nieuwe equivalente totaaldosis in de obturatoriusloge tijdens de EBRT bestralingsserie ($EQD2_{tot}$). Met behulp van de Withers formule is omgerekend naar de fysische fractiedosis (d) (27).

$$EQD2_{tot} = N d \frac{(d + \alpha/\beta)}{(2 + \alpha/\beta)}$$

Waarin $EQD2_{tot}$ en 'd' zijn weergegeven in Gy. 'N' gaf het aantal fracties van de EBRT bestralingsserie weer. De α/β -ratio voor tumorweefsel is gesteld op 10 Gy.

Data-analyse

De resultaten van dit onderzoek zijn weergegeven met toetsende en beschrijvende statistiek. Door middel van het statistische programma SPSS zijn de data geanalyseerd. De numerieke afhankelijke variabelen waren de fysische dosiswaarden en de berekende $EQD2$ van isodose D2, D50 en D98 in de obturatoriusloge dexter en sinister van 18 patiënten bij IGBT. De onafhankelijke variabele was het IGBT bestralingsplan. Uit de normaalverdelingsgrafieken volgde dat de data niet normaal verdeeld zijn (bijlage I en II). De Wilcoxon signed rank toets is uitgevoerd. Als de dosis in de obturatoriusloge dexter en sinister significant van elkaar verschild ($p < 0,05$), zijn de data van obturatoriusloge dexter en sinister apart geanalyseerd. De data van obturatoriusloge dexter en sinister zijn samengevoegd voor verdere analyse als de dosis in de obturatoriusloge dexter en sinister niet significant ongelijk waren ($p > 0,05$). Wanneer het resultaat $p > 0,05$ was, is opnieuw de normaalverdeling bepaald. Bij normaal verdeelde data zijn het gemiddelde en de standaarddeviatie (SD) bepaald. De mediaan, interkwartielen, minimum en maximum zijn bepaald wanneer de resultaten niet normaal verdeeld waren. Bij normaal verdeelde data zijn de resultaten weergegeven in een scatterdiagram. Daarentegen zijn bij niet normaal verdeelde data boxplots opgesteld.

Ethisch aspect

In het retrospectieve onderzoek zijn de beschikbaar gestelde data anoniem vrijgegeven. Enkel tijdens de onderzoeksperiode is gebruik gemaakt van deze data waar vertrouwelijk mee om is gegaan. Het beschikbaar stellen van de data had geen gevolgen voor de patiënt en is derhalve niet voorgelegd aan de Medisch Ethische Commissie (METC).

Resultaten

De behandelkarakteristieken van de 18 onderzochte patiënten zijn weergegeven in tabel 1. Alle patiënten zijn met EBRT en IGBT in het Radboudumc te Nijmegen behandeld. Zes patiënten (33%) zijn behandeld met een sequentiële EBRT boost op de positieve pelviene lymfeklieren. De grootte van het HR-CTV geeft een spreiding van 13,6 cm³ tot 153,8 cm³ weer. De intra-lengte en intra-hoek van de applicator beschrijven hoe ver en onder welke hoek (15 graden of 30 graden) de Utrecht Applicator is ingebracht. De intra-lengte van de applicator is de afstand van de ovoïden tot het eind van de intra-uteriene katheter. Deze varieert van 5 centimeter tot 7,5 centimeter. Een dichtgegroeide cervix leidde voor patiënt 13 tot een intra-lengte van 0 centimeter. Bij vier patiënten (22%) is de Utrecht Applicator onder 30 graden ingebracht. De Utrecht Applicator ondervindt een hoek van 15 graden bij 14 patiënten (78%). De nummers van de naalden geven het aantal en de plaats van de naalden in de Utrecht Applicator aan.

Tabel 1. Behandelkarakteristieken van de onderzochte patiënten

Patiënt	Boost	Volume HR-CTV (cm ³)	Intra-lengte applicator (cm)	Intra-hoek applicator (graden)	Naalden
1	Nee	29,6	6	30	11 - 14
2	Nee	45,9	7	15	6 - 15
3	Nee	31,7	6	15	12 - 14
4	Nee	35,9	6	30	geen naalden
5	Nee	16,5	6	15	geen naalden
6	Nee	13,6	5	15	7 - 9, 12 -14
7	Nee	17,1	6	30	geen naalden
8	Nee	37,3	6	30	6 - 9, 12 -15
9	Nee	28,2	6	15	6 - 15
10	Nee	53,5	5	15	6 -15
11	Nee	46,9	6	15	7 -14
12	Nee	31,9	7	15	7 - 9, 11 -14
13	Ja	153,8	0	15	10 - 14
14	Ja	45,2	6	15	6 - 15
15	Ja	68,2	7,5	15	6 - 7, 14 - 15
16	Ja	17,4	7	15	7 - 9, 12 - 14
17	Ja	34,3	6	15	geen naalden
18	Ja	33,2	7	15	7 - 9, 11 - 14

HR-CTV: High Risk Clinical Tumor Volume

In bijlage III zijn per patiënt de geregistreerde dosiswaarden (fysische dosiswaarden) en de berekende EQD2 (D2, D50 en D98) in de obturatoriusloge dexter en sinister tijdens IGBT weergegeven. De Wilcoxon signed rank toets liet voor de fysische dosiswaarden en de EQD2 p-waarden hoger dan 0,05 zien (bijlage IV). Aangenomen kon worden dat de dosiswaarden niet significant ongelijk waren. Dit leidde tot samenvoeging van de data van obturatoriusloge dexter en sinister. Uit de analyse van de samengevoegde resultaten bleek dat de data van de obturatoriusloges (D2, D50 en D98) niet normaal verdeeld waren (bijlage V).

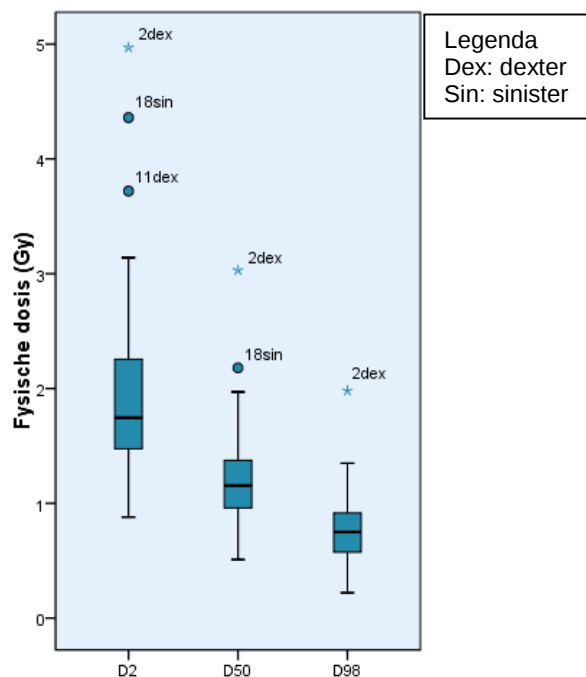
Tabel 2 geeft van de fysische dosiswaarden en de EQD2 de mediaan, de interkwartielen (25% en 75%), het minimum en het maximum van isodose D2, D50 en D98 in de obturatoriusloges weer. De bijdrage van de EQD2 (D50) bij IGBT ten opzichte van de equivalente totaal dosis in de obturatoriusloge komt overeen met 7%.

Tabel 2. Mediaan, interkwartielen, het minimum en het maximum van de fysische dosiswaarde en de EQD2 (D2, D50 en D98) per patiënt in de obturatoriusloge tijdens IGBT

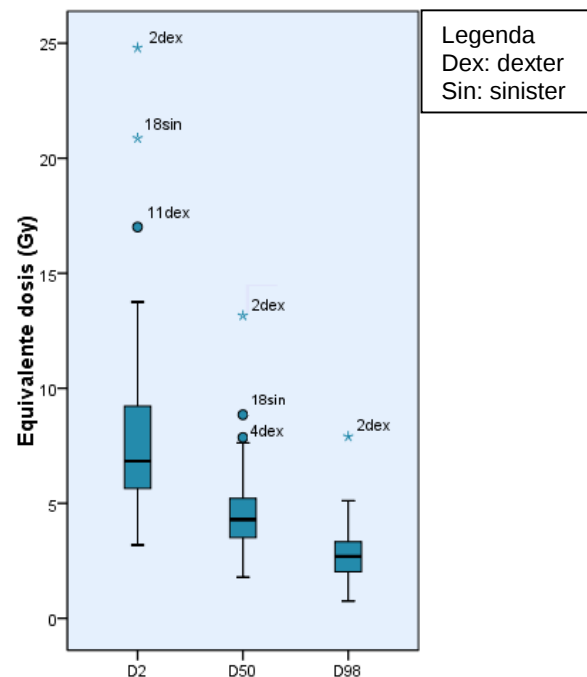
		Mediaan (Gy)	IQ1 – IQ3 (Gy)	Min (Gy)	Max (Gy)
Fysische dosiswaarde	D2	1,75	1,45 - 2,35	0,88	4,97
	D50	1,56	0,96 - 1,38	0,51	3,03
	D98	0,75	0,56 - 0,92	0,22	1,98
EQD2	D2	6,83	5,55 - 9,67	3,19	24,80
	D50	4,30	3,49 - 5,27	1,79	13,16
	D98	2,69	1,98 - 3,34	0,75	7,90

EQD2: equivalente dosis in 2 Gray per fractie, Gy: Gray, IQ1: interkwartiel 25%, IQ3: interkwartiel 75%, Min: minimum, Max: maximum

Figuur 3 en 4 tonen de spreiding van de fysische dosiswaarden en EQD2 in de obturatoriusloges van de onderzochte patiënten van isodose D2, D50 en D98. Isodose D2 geeft de grootste spreiding van dosiswaarden weer en isodose D98 toont de kleinste spreiding. De minimale en maximale dosiswaarden van isodose D2 zijn het hoogst. Isodose D98 toont de laagste minimale en maximale dosiswaarden. Patiënt 2 bevat bij isodose D2, D50 en D98 uitschieterende dosiswaarden in de obturatoriusloge dexter. Patiënt 11 toont bij isodose D2 een uitschieterende waarde in obturatoriusloge dexter. Patiënt 18 weergeeft bij isodose D2 en D50 uitschieterende waarden in obturatoriusloge sinister. Naast de genoemde uitschieterende waarden toont figuur 4 een uitschieterende dosiswaarde bij isodose D50 in de obturatoriusloge dexter bij patiënt 4.



Figuur 3. Spreiding fysische dosiswaarden in de obturatoriusloges van isodose D2, D50 en D98



Figuur 4. Spreiding equivalente dosiswaarden in de obturatoriusloges van isodose D2, D50 en D98

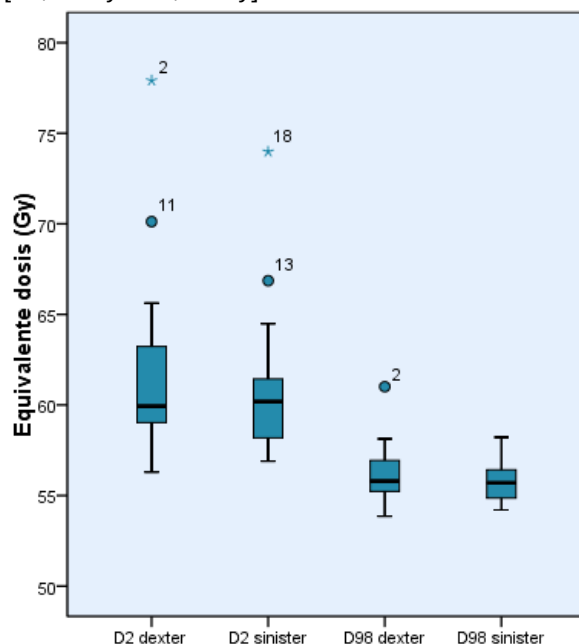
Ten behoeve van de bepaling van de SIB dosis die per fractie dient te worden toegediend in de obturatoriusloge zijn berekeningen uitgevoerd. De $EQD2_{EBRT}$ is berekend met behulp van de Withers formule. Waarin 'D' is 45 Gy, 'd' is 1,8 Gy en α/β komt overeen met 10 Gy. Dit resulteert in de $EQD2_{EBRT}$ van 44,2 Gy.

De $EQD2_t$ is berekend met behulp van de dosisproliferatie. Uit vermenigvuldiging van de dosisproliferatie met het aantal dagen waarmee de behandeling is verkort volgt 4,2 Gy/week. Het verschil tussen de dosisproliferatie per week en de equivalente totaaldosis van de huidige behandeling (60 Gy) toont een $EQD2_t$ van 55,8 Gy.

De $EQD2_{SIB}$ is berekend met behulp van de formule. Waarin $EQD2_t$ is 55,8 Gy, $EQD2_{IGBT}$ is 2,69 Gy en $EQD2_{EBRT}$ is 44,2 Gy. Dit resulteert in de $EQD2_{SIB}$ van 8,91 Gy.

De fysische SIB dosiswaarde per fractie in de obturatoriusloge is berekend door het omrekenen van de totale equivalente SIB dosiswaarde in de obturatoriusloge. Hierbij is gebruik gemaakt van de $EQD2_{tot}$ van 53,11 Gy, 'N' van 25 fracties en α/β komt overeen met 10 Gy. Hieruit volgt de 'd' van 2,11 Gy.

Figuur 5 geeft een weergave van de spreiding van de totale $EQD2$ in de obturatoriusloges, die minimaal bereikt wordt door toediening van de berekende SIB dosis. Obturatoriusloge dexter toont bij isodose D2 een mediaan van 51,79 Gy [56,30 Gy - 77,91 Gy]. Het maximum geeft de uitschieterende waarde van patiënt 2 weer. De mediaan van obturatoriusloge sinister bij isodose D2 komt overeen met 61,07 Gy [56,90 Gy - 73,98 Gy]. Patiënt 18 toont de maximale uitschieterende waarde. Obturatoriusloge dexter toont bij isodose D98 een mediaan van 55,80 Gy [53,86 Gy - 61,01 Gy] waarbij patiënt 2 een maximale dosiswaarde weergeeft. De mediaan van obturatoriusloge sinister bij isodose D98 is 55,71 Gy [54,21 Gy - 58,22 Gy].



Figuur 5. Spreiding van de totale $EQD2$ in de obturatoriusloges bij isodose D2 en D98

Discussie

Dit onderzoek richtte zich op de SIB dosis die per fractie moet worden toegediend op de positieve pelviene lymfeklieren bij vrouwen met een gelokaliseerd cervixcarcinoom uitgaande van EBRT en 3D MRI-gestuurde brachytherapie wanneer van de huidige sequentiële boosttechniek zou worden overgegaan naar een SIB techniek. Met behulp van Oncentra Brachy is de dosis ten gevolge van de IGBT (D2, D50, D98) in de obturatoriusloge onderzocht. Vervolgens is de SIB dosis per fractie berekend. De obturatoriusloge is hierbij als surrogaat gebruikt voor de positieve pelviene lymfeklieren.

Resultaten toonden de grootste spreiding van de dosiswaarden in de obturatoriusloges bij isodose D2 en de kleinste spreiding van dosiswaarden bij isodose D98. De afstand van de Utrecht Applicator tot het gemeten volume in de obturatoriusloge heeft een exponentieel verband met de dosis (10). De mogelijkheid bestaat dat het verschil in afstanden van Utrecht Applicator tot het gemeten volume in de obturatoriusloge tussen de patiënten resulteert in de dosisspreiding in de obturatoriusloges.

Verder zijn uitschieterende waarden van de fysische dosiswaarden en de EQD2 weergegeven. Evenals de dosisspreiding bestaat de mogelijkheid dat deze uitschieterende waarden zich uiten door verschil in afstand van de Utrecht Applicator tot het gemeten volume in de obturatoriusloge (10). Plaatsing van de interstitiële naalden kan ook invloed hebben op uitschieterende waarden.

De minimale en maximale dosiswaarden zijn bij isodose D2 het grootst en bij isodose D98 het kleinst. Voor de bepaling van de SIB dosis per fractie is gebruik gemaakt van de geregistreerde D98 waarden. Deze waarde geeft de minimale dosis aan die dient te worden toegediend. Uit de berekening van de fysische SIB dosis per fractie in de obturatoriusloge volgde 2,11 Gy.

De mediaan van de totale EQD2 bij isodose D98, die minimaal behaald wordt door toediening van de berekende SIB dosis, is in obturatoriusloge dexter gelijk aan de totale EQD2 tijdens de nieuwe behandeling. In obturatoriusloge sinister is de ligging van de mediaan 0,09 Gy lager. De mogelijkheid bestaat dat dit verschil optreedt door samenvoeging van de resultaten. Een tweede mogelijke oorzaak is het verschil in afstand van Utrecht Applicator tot het gemeten volume in de obturatoriusloges (10). Uit de Wilcoxon signed rank toets volgde dat de dosiswaarden niet statistisch significant ongelijk waren. Hieruit kan worden bepaald dat het verschil tussen obturatoriusloge dexter en sinister verwaarloosbaar is. De helft van de patiënten zal bij isodose D98 een dosiswaarde lager dan de totale EQD2 in de obturatoriusloge ontvangen. De ligging van de medianen van de obturatoriusloges bij isodose D98 toonden aan dat 50% van de resultaten een grotere spreiding naar een hogere dosis bevatten dan naar een lagere dosis. De maximale onder- en overdosering komen overeen met 1,94 Gy (3,5%) en 5,21 Gy (9,3%). Isodose D2 toont voor alle 18 patiënten een dosis hoger dan de totale EQD2. Het maximum in de obturatoriusloges bij isodose D2 toont de maximale overdosering van 22,11 Gy (39,6%). De onder- en overdoseringen zijn het gevolg van het hanteren van één SIB dosiswaarde voor een patiëntengroep. Een oplossing hiervoor is het opstellen van nieuwe bestralingsplannen na de tweede en vierde IGBT

fracties voor de laatste EBRT fracties om de gewenste totaaldosis in de positieve pelviene lymfeklieren te bereiken.

Uit het onderzoek van Lee et al. uit 2013 (10) is gebleken dat IGBT voor 7% van de totaaldosis bijdraagt aan de positieve pelviene lymfeklieren. In het nieuwe artikel van Lee et al. uit 2014 (30) is een IGBT bijdrage van 9,5% specifiek voor de positieve lymfeklieren in de obturatoriusloge beschreven. De resultaten van deze studie komen overeen met het onderzoek van Lee et al. uit 2013 (10). In tegenstelling tot het onderzoek van Lee et al. uit 2014 (30) laat deze studie een lagere bijdrage in de obturatoriusloge zien. Mogelijke oorzaak is dat in de studie van Lee et al. uit 2014 (30) de positieve lymfeklieren in de obturatoriusloge zijn ingetekend. In deze studie zijn de gehele obturatoriusloges ingetekend.

Nu de informatie bekend is, is het mogelijk om gebruik te gaan maken van de SIB techniek. Het gebruik van de twee opponerende bestralingsbundels met de conventionele techniek hoeft niet meer gebruikt te worden en wordt vervangen door de IMRT techniek. Op deze manier kan de lokale controle van de tumor, toxiciteit van de OARs en de behandeltijd worden verbeterd. De SIB dosis dient door planningslaboranten te worden geïntegreerd in de EBRT bestralingsserie.

In dit onderzoek zijn een aantal sterke punten naar voren gekomen. Ten eerste is de onderzoeksgroep gelijk aan de patiëntengroep waarbij in de praktijk de resultaten worden toegepast. Het resultaat kan direct worden toegepast bij de behandeling van de patiëntengroep. Ten tweede is de intekening van de obturatoriusloge gedefinieerd in de richtlijnen van Taylor et al. en Small et al. (24-26). De samenvoeging van deze richtlijnen leidde tot een goed definieerbare intekening die bij iedere patiënt op dezelfde manier uitgevoerd is. De consensus van twee radiotherapeuten maakte de intekening betrouwbaar. Daarnaast zijn overige structuren voorafgaand aan IGBT ingetekend door dezelfde radiotherapeuten.

Tevens zijn beperkingen van het onderzoek te benoemen. Ten eerste waren zes patiënten met positieve pelviene lymfeklieren beschikbaar voor het onderzoek. Uitbreiding van de onderzoeksgroep is vervaardigd door patiënten zonder positieve pelviene lymfeklieren te includeren. Dit leidde tot een populatie van 18 patiënten. Bij vervolgonderzoek wordt geadviseerd om de patiëntengroep uit te breiden. Samenwerking van zorginstellingen kan hierbij een oplossing bieden. Daarnaast is in deze studie de keuze gemaakt om de obturatoriusloge te onderzoeken. Alle positieve pelviene lymfeklieren bevonden zich in de obturatoriusloge. De conclusie van dit onderzoek geeft slechts een indicatie over de positieve pelviene lymfeklieren in de obturatoriusloge. Bij het opnieuw uitvoeren van dit onderzoek wordt aangeraden gebruikt te maken van een populatie met uitsluitend patiënten met positieve pelviene lymfeklieren in de obturatoriusloge. Ten tweede is de verschuiving van de Utrecht Applicator in de patiënt tussen het maken van de MRI-scan en de IGBT niet meegenomen in deze studie. Het resultaat kan een hogere en lagere dosiswaarde uitwijzen dan wanneer de Utrecht Applicator niet is verplaatst. Aangeraden wordt om onderzoek te doen naar de verschuiving van een Utrecht Applicator tussen de MRI-scan en de IGBT fracties. Ten derde is de dosis tijdens IGBT uitsluitend in fractie 1 bepaald. Bij de

berekening van de SIB dosis is aangenomen dat de dosis in de obturatoriusloges tijdens alle IGBT behandelingen gelijk was. In fractie 3 en 4 verschilt de ligging en de grootte van de tumor met fractie 1 en 2. De grootte van de tumor zal kleiner zijn in fractie 3 en 4. Dit resulteert in een grotere afstand tussen de tumor en obturatoriusloge in fractie 3 en 4. Dit heeft als gevolg dat de dosis in de obturatoriusloges in fractie 3 en 4 lager is dan in fractie 1 en 2. De beperking kan verholpen worden door de dosis in de fracties tijdens IGBT afzonderlijk te onderzoeken.

Bij een vervolgstudie wordt aangeraden om de relatie tussen de positie van de positieve pelviene lymfeklieren en de benodigde SIB dosis te onderzoeken. Mogelijk kan met deze informatie groepen worden opgesteld met de positie van de positieve pelviene lymfeklieren en de daar bijbehorende benodigde SIB dosis. Tevens wordt aangeraden om op lange termijn de tumorcontrole en toxiciteit van de OARs te onderzoeken bij toediening van de berekende SIB dosis. Dit wordt aangeraden naar aanleiding van de resultaten over de onder- en overdosering. Onderzoek naar welke onder- en overdosering acceptabel is voor voldoende tumorcontrole en verminderde toxiciteit van de OARs kan bijdragen aan het gebruik in de praktijk. Uitsluitend eerdere onderzoeken zijn gebruikt om uitspraken over de tumorcontrole en toxiciteit van de OARs te doen (16-20). De genoemde onderzoeken geven geen specifiek beeld over de tumorcontrole en toxiciteit van de OARs van de beschreven behandeling in deze studie.

Conclusie

De SIB dosis die per fractie dient te worden toegediend op de positieve pelviene lymfeklieren bij vrouwen met een gelokaliseerd cervixcarcinoom uitgaande van EBRT en 3D MRI-gestuurde brachytherapie is 2,11 Gy. De dosiswaarden in de obturatoriusloge dexter en sinister zijn niet statistisch significant ongelijk. Gesproken kan worden van een gelijke SIB dosis voor obturatoriusloge dexter en sinister. De helft van de patiënten ontvangt een onderdosering in de obturatoriusloge (D98) na toediening van de genoemde SIB dosis per fractie. Overdosering vindt in de obturatoriusloges bij isodose D2 bij alle patiënten plaats.

Literatuur

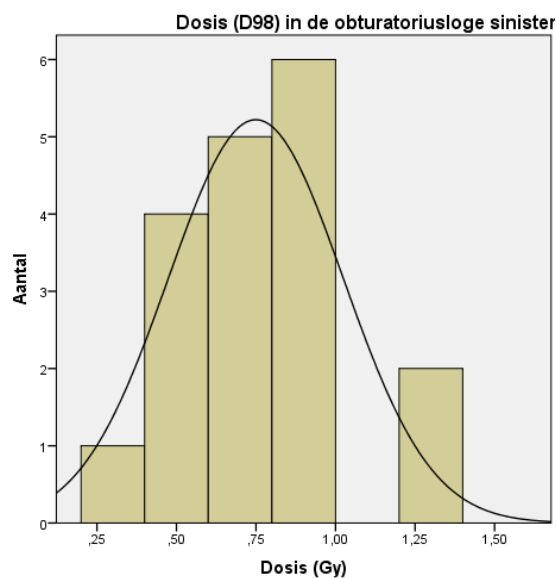
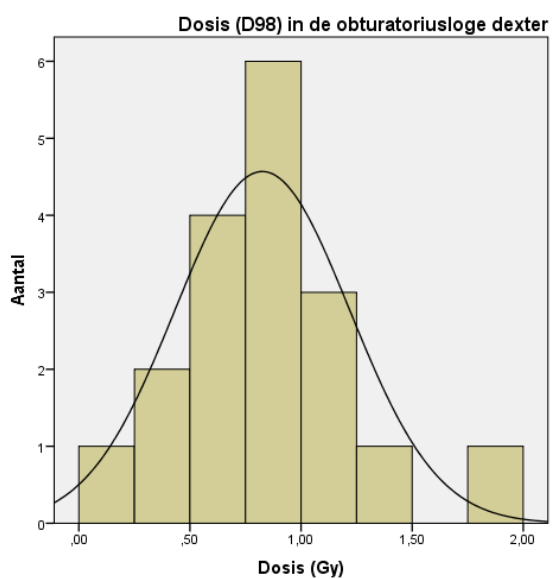
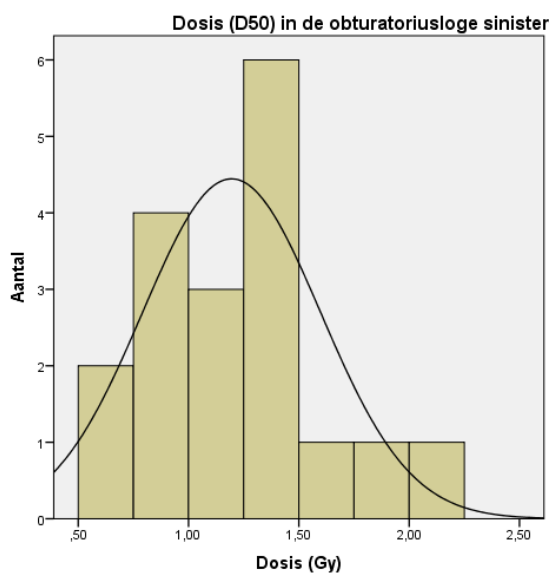
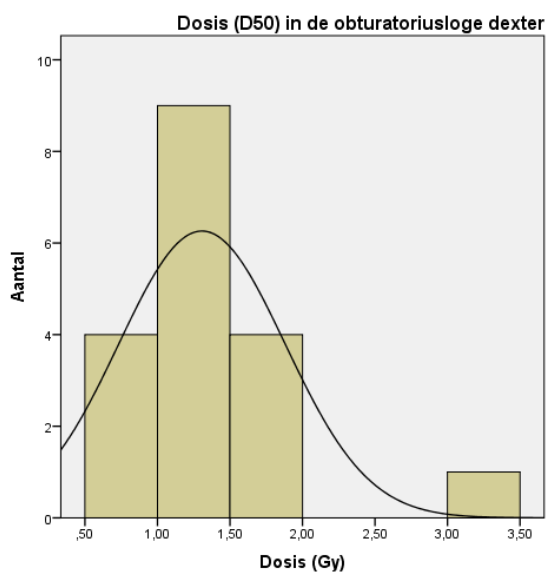
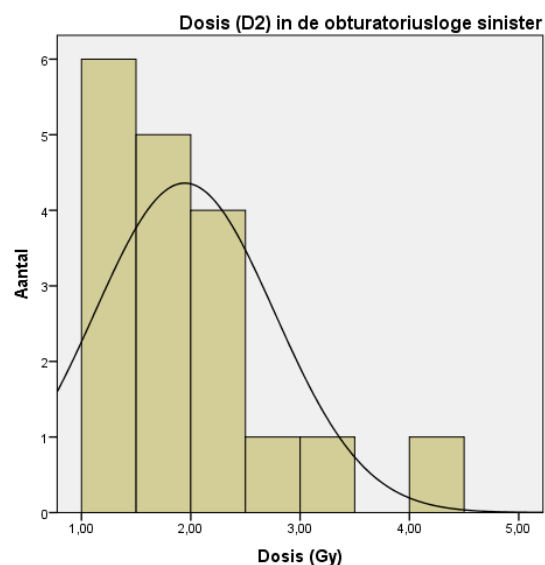
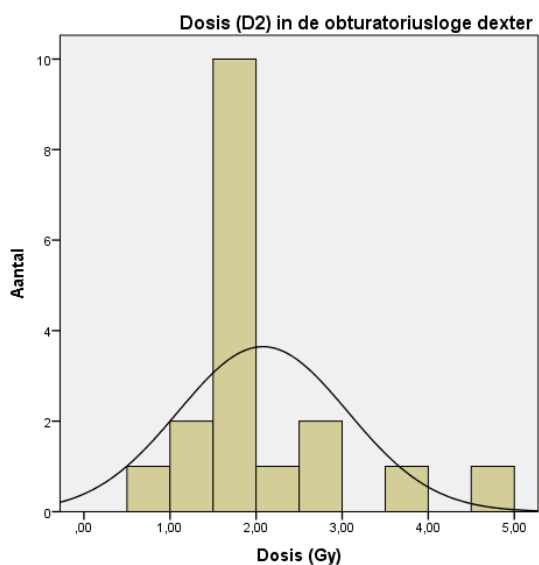
1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
2. Harbers M. Baarmoederhalskanker: Zijn er verschillen tussen Nederland en andere landen? Bilthoven: RIVM; 2014 [Geraadpleegd op 11-09-2014]. Beschikbaar op: <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/kanker/baarmoederhalskanker/baarmoederhalskanker-verschillen-internationaal/>.
3. Nederlandse Kankerregistratie. Cijfers over kanker: IKNL; 2014 [Geraadpleegd op 04-09-2014]. Beschikbaar op: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_2/img54082b5027a70?type=line
4. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *European journal of cancer*. 2009;45(15):2640-8.
5. Velde van de C, Graaf van der, WTA., Krieken van, JHJM., Marijnen, CAM. & Vermorken, JB. *Oncologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2011.
6. Wakatsuki M, Ohno T, Kato S, Ando K, Noda SE, Kiyohara H, et al. Impact of boost irradiation on pelvic lymph node control in patients with cervical cancer. *Journal of radiation research*. 2014;55(1):139-45.
7. Nakano T, Ohno T, Ishikawa H, Suzuki Y, Takahashi T. Current advancement in radiation therapy for uterine cervical cancer. *Journal of radiation research*. 2010;51(1):1-8.
8. Cihoric N, Tapia C, Kruger K, Aebbersold DM, Klaeser B, Lossl K. IMRT with 18 FDG-PET\CT based simultaneous integrated boost for treatment of nodal positive cervical cancer. *Radiat Oncol*. 2014;9:83.
9. Schippers MG, Bol GH, de Leeuw AA, van der Heide UA, Raaymakers BW, Verkooijen HM, et al. Position shifts and volume changes of pelvic and para-aortic nodes during IMRT for patients with cervical cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2014;111(3):442-5.
10. Lee YC, Rash DL, Stern RL, Mayadev JS. The equivalent dose contribution from high-dose-rate brachytherapy to positive pelvic lymph nodes in locally advanced cervical cancer. *Brachytherapy*. 2013;12(6):555-9.
11. Horn L, Schierle K, Schmidt D, Ulrich U, Liebmann A & Wittekind C. Aktuelle TNM/FIGO-Stadieneinteilung für das Zervix- und Endometriumkarzinom sowie maligne Müller-Mischtumoren. *Der Pathologe*. 2011;3:239–43.
12. Dimopoulos JC, Schirl G, Baldinger A, Helbich TH, Potter R. MRI assessment of cervical cancer for adaptive radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2009;185(5):282-7.
13. Van de Kamer JB, De Leeuw AA, Moerland MA, Jurgenliemk-Schulz IM. Determining DVH parameters for combined external beam and brachytherapy treatment: 3D biological dose adding for patients with cervical cancer. *Radiotherapy and oncology*. 2010;94(2):248-53.

14. Nakamura K, Sasaki T, Ohga S, Yoshitake T, Terashima K, Asai K, et al. Recent advances in radiation oncology: intensity-modulated radiotherapy, a clinical perspective. *International journal of clinical oncology*. 2014;19(4):564-9.
15. Kim S-K, Choi HJ, Park S-Y, Lee H-Y, Seo S-S, Yoo CW, et al. Additional value of MR/PET fusion compared with PET/CT in the detection of lymph node metastases in cervical cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2009;45(12):2103-9.
16. Mell LK, Tiriyaki H, Ahn KH, Mundt AJ, Roeske JC, Aydogan B. Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;71(5):1504-10.
17. Vandecasteele K, De Neve W, De Gersem W, Delrue L, Paelinck L, Makar A, et al. Intensity-modulated arc therapy with simultaneous integrated boost in the treatment of primary irresectable cervical cancer. Treatment planning, quality control, and clinical implementation. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2009;185(12):799-807.
18. Russo D, Ronzino G, Papaleo A, Cavallera E, Leone A, Giampaglia M, et al. Feasibility and Safety of High Dose Chemoradiation in Locally Advanced Cervical Cancer: A Preliminary Experience of Gynecologic Oncology Management Italian Team. *Global Journal of Oncologists*. 2013;1(1):6-12.
19. Ariga T, Toita T, Kasuya G, Nagai Y, Inamine M, Kudaka W, et al. External beam boost irradiation for clinically positive pelvic nodes in patients with uterine cervical cancer. *Journal of radiation research*. 2013;54(4):690-6.
20. Lindegaard JC, Fokdal LU, Nielsen SK, Juul-Christensen J, Tanderup K. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta oncologica*. 2013;52(7):1510-9.
21. Brocker KA, Alt CD, Eichbaum M, Sohn C, Kauczor H-U, Hallscheidt P. Imaging of female pelvic malignancies regarding MRI, CT, and PET/CT. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2011;187(10):611.
22. 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): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiotherapy and oncology*. 2005;74(3):235-45.
23. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, 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, radiobiology. *Radiotherapy and oncology*. 2006;78(1):67-77.
24. Taylor A, Rockall AG, Reznick RH, Powell ME. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;63(5):1604-12.

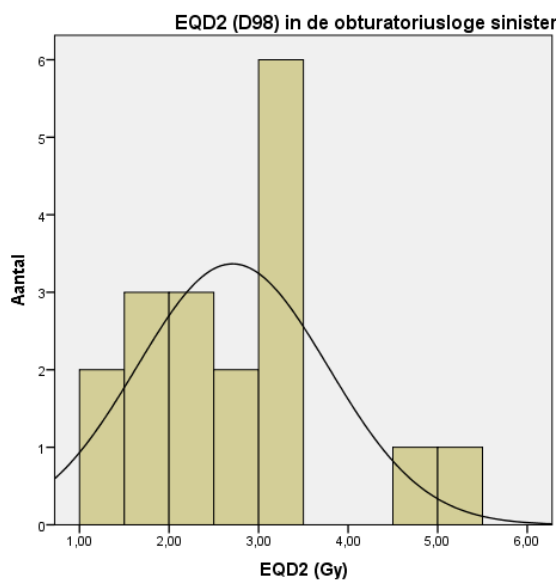
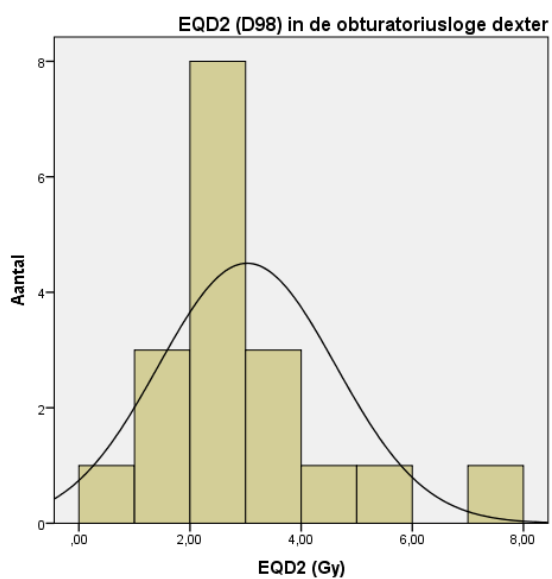
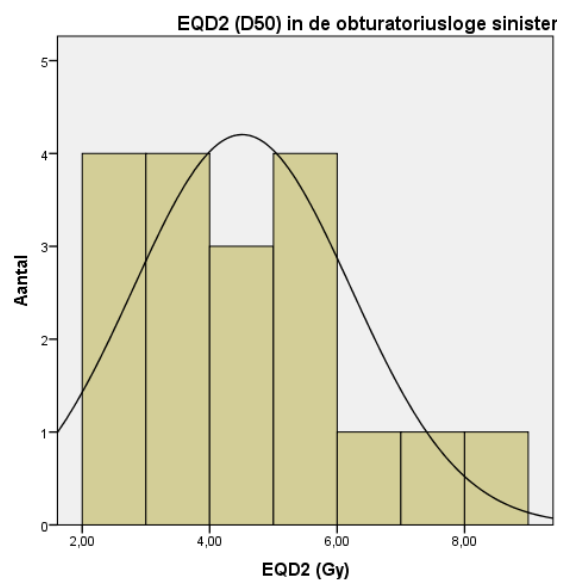
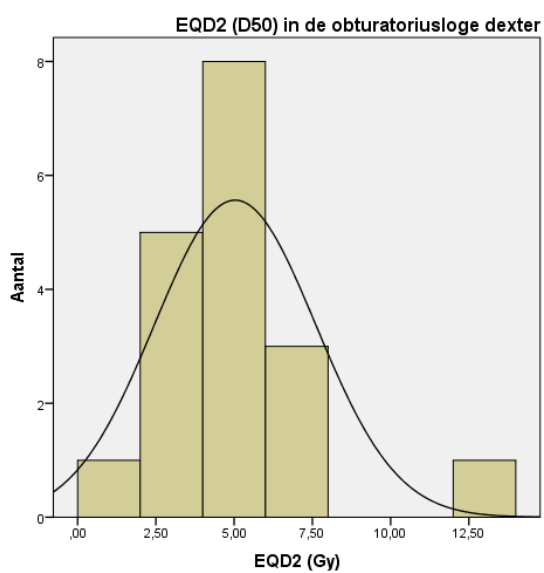
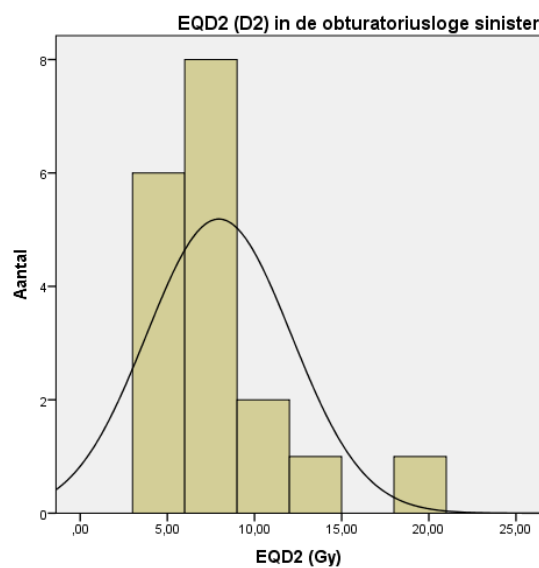
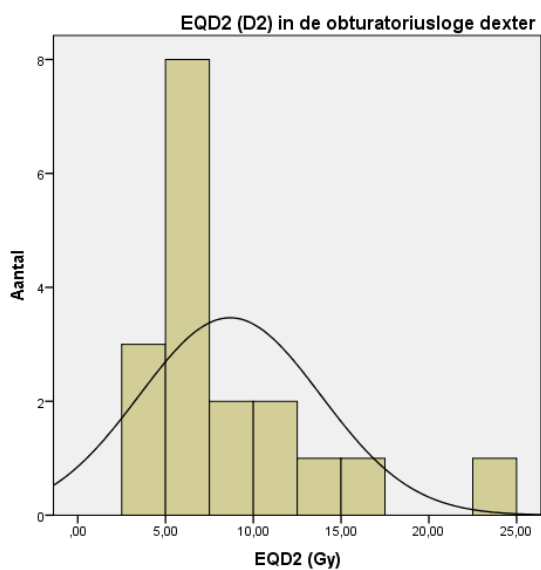
25. Taylor A, Rockall AG, Powell ME. An atlas of the pelvic lymph node regions to aid radiotherapy target volume definition. *Clinical oncology*. 2007;19(7):542-50.
26. Small W, Jr., Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;71(2):428-34.
27. Joiner M, Kogel van der, A. *Basic clinical radiobiology*. Fourth edition. London: Hodder Arnold; 2009.
28. Withers HR, Thames Jr HD, Peters LJ. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiotherapy and Oncology*. 1983;1(2):187-91.
29. Elkind MM, Sutton H. Radiation response of mammalian cells grown in culture. 1. Repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells. *Radiation research*. 1960;13:556-93.
30. Lee Y, Rash D, Stern R, Mathai M, Deer D, Wang F, et al. Variation in High-Dose-Rate Brachytherapy Dose Contribution Among Pelvic Lymph Node Groups in Locally Advanced Cervical Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2014;90(1):S478.

Bijlagen

Bijlage I – Normaalverdelingsgrafieken fysische dosiswaarden



Bijlage II – Normaalverdelingsgrafieken EQD2



Bijlage III – Resultaten fysische dosiswaarden en EQD2

Tabel 1. Fysische dosiswaarden (D2, D50 en D98) per patiënt in de obturatoriusloge dexter en sinister tijdens IGBT in fractie 1

	Obturatoriusloge dexter			Obturatoriusloge sinister		
	D2 (Gy)	D50 (Gy)	D98 (Gy)	D2 (Gy)	D50 (Gy)	D98 (Gy)
1	1,22	0,79	0,48	1,71	1,09	0,70
2	4,97	3,03	1,98	1,34	0,86	0,50
3	1,71	1,15	0,75	1,98	1,35	0,91
4	2,91	1,97	1,33	1,16	0,77	0,47
5	0,88	0,51	0,22	1,03	0,62	0,32
6	1,73	1,10	0,66	1,23	0,79	0,47
7	1,26	0,78	0,45	1,17	0,74	0,41
8	1,54	1,06	0,75	2,04	1,33	0,92
9	2,44	1,52	1,04	1,6	1,06	0,67
10	1,63	1,15	0,79	1,89	1,27	0,89
11	3,72	1,92	1,16	2,45	1,29	0,75
12	1,52	0,95	0,55	2,69	1,63	0,85
13	1,82	1,16	0,75	3,14	1,81	1,21
14	1,95	1,18	0,68	1,71	1,00	0,60
15	2,68	1,72	1,06	2,00	1,35	0,90
16	1,69	1,03	0,6	1,43	0,97	0,62
17	1,99	1,31	0,84	2,07	1,40	0,95
18	1,76	1,19	0,77	4,36	2,18	1,35
Med	1,75	1,16	0,75	1,80	1,18	0,73
IQ1	1,54	1,01	0,59	1,31	0,84	0,49
–	-	-	-	-	-	-
IQ3	2,50	1,57	1,05	2,17	1,36	0,91
Min	0,88	0,51	0,22	1,03	0,62	0,32
Max	4,97	3,03	1,98	4,36	2,18	1,35

Med: mediaan, IQ1: interkwartiel 25%, IQ3: interkwartiel 75%, Min: minimum, Max: maximum

Tabel 2. EQD2 (D2, D50 en D98) per patiënt in de obturatoriusloge dexter en sinister tijdens IGBT in vier fracties

	Obturatoriusloge dexter			Obturatoriusloge sinister		
	D2 (Gy)	D50 (Gy)	D98 (Gy)	D2 (Gy)	D50 (Gy)	D98 (Gy)
1	4,56	2,84	1,68	6,67	4,03	2,50
2	24,80	13,16	7,90	5,07	3,11	1,75
3	6,67	4,27	2,69	7,91	5,11	3,31
4	12,52	7,86	5,02	4,32	2,76	1,64
5	3,19	1,79	0,75	3,79	2,19	1,10
6	6,76	4,07	2,35	4,60	2,84	1,64
7	4,73	2,80	1,57	4,36	2,65	1,42
8	5,92	3,91	2,69	8,19	5,02	3,35
9	10,12	5,84	3,83	6,19	3,91	2,38
10	6,32	4,27	2,84	7,49	4,77	3,23
11	17,01	7,63	4,32	10,17	4,85	2,69
12	5,84	3,47	1,93	11,38	6,32	3,07
13	7,17	4,32	2,69	13,75	7,12	4,52
14	7,77	4,40	2,42	6,67	3,67	2,12
15	11,33	6,72	3,91	8,00	5,11	3,27
16	6,59	3,79	2,12	5,45	3,55	2,19
17	7,95	4,94	3,04	8,33	5,32	3,47
18	6,90	4,44	2,76	20,87	8,85	5,11
Med	6,83	4,30	2,69	7,08	4,40	2,60
IQ1	5,90	3,71	2,07	4,95	3,04	1,72
-	-	-	-	-	-	-
IQ3	10,42	6,06	3,85	8,79	5,16	3,32
Min	3,19	1,79	0,75	3,79	2,19	1,10
Max	24,80	13,16	7,90	20,87	8,85	5,11

Med: mediaan, IQ1: interkwartiel 25%, IQ3: interkwartiel 75%, Min: minimum, Max: maximum

Bijlage IV – Resultaten wilcoxon signed rank toets

Wilcoxon signed rank statistieken

	Fysische dosiswaarden			Equivalente dosis per 2 gray fractie		
	D2 sinister	D50 sinister	D98 sinister	D2 sinister	D50 sinister	D98 sinister
	-	-	-	-	-	-
	D2 dexter	D50 dexter	D98 dexter	D2 dexter	D50 dexter	D98 dexter
Z	-0,283 ^b	-0,196 ^b	-0,044 ^c	-0,240 ^b	-0,196 ^b	-0,022 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,777	0,845	0,965	0,811	0,845	0,983

a. Wilcoxon Signed Rank toets

b. Gebaseerd op positieve waarden

c. Gebaseerd op negatieve waarden

Bijlage V – Normaalverdelingsgrafieken na samenvoeging resultaten

