Fontys Paramedische Hogeschool

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Afstudeerscriptie

Interfractiebeweging van de cervix uteri
tijdens radiotherapie

F.H. Nijeboer

Studentnummer: 2207550

In opdracht van: Radboudumc, dr. Ir. R. van Leeuwen

Begeleiders: dr. Ir. R. van Leeuwen, T. Branje

Eindhoven, juni 2016

Voorwoord

Dit onderzoeksverslag is geschreven in het kader van het afstuderen van de opleiding Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) aan de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven. Het onderzoek heeft op de afdeling radiotherapie van het Radboudumc plaatsgevonden.

Middels een retrospectieve kwantitatieve studie is de interfractiebeweging van de cervix onderzocht. Met de gemeten interfractiebeweging kon een CTV-PTV marge berekend worden. De relatie tussen de interfractiebeweging van de cervix en de blaas- en rectumvulling is hierbij ook in kaart gebracht.

Mijn dank gaat uit naar iedereen die mij heeft geholpen met het uitvoeren van het afstudeeronderzoek, zowel binnen het Radboudumc, als binnen de Fontys Paramedische Hogeschool. Hierbij wil ik Daan van Summeren en Stephan Bakkenes bedanken voor het meedenken en de kritische blik tijdens het project. In het bijzonder wil ik Ruud van Leeuwen en Tammy Branje bedanken voor de goede samenwerking, begeleiding en ondersteuning gedurende mijn onderzoek.

Eindhoven, Juni 2016

Freek Nijeboer

Samenvatting

Inleiding

Ten behoeve van de implementatie van een Plan of the Day (PotD) strategie voor de behandeling van de cervix met External Beam Radiation Therapy (EBRT) wordt in deze studie gekeken naar de interfractiebeweging van de cervix en de bijbehorende CTV-PTV marges (Clinical Target Volume - Planned Target Volume). Ook is de correlatie tussen de interfractiebeweging van de cervix met de blaas- en rectumvulling onderzocht.

Methode

Het betrof een retrospectief kwantitatieve meetstudie waarin 10 vrouwelijke patiënten zijn geïncludeerd. Hierbij zijn in totaal 234 Cone Beam Computed Tomography (CBCT) fracties meegenomen om de interfractiebeweging van de cervix, de blaasinhoud en rectumdiameter te bepalen. De interobserver-variabiliteit voor de interfractiebeweging van de cervix is middels de Intraclass Correlation Coëfficiënt (ICC) tussen twee onderzoekers berekend.

Resultaten

De ICC van de interfractiebeweging van de cervix betrof in de laterale, anteroposterior (AP) en superior-inferior (SI) richting, 0.85, 1.00 en 0.98 respectievelijk. Deze waarden zijn geclassificeerd als ‘bijna perfect’. Uit de interfractiebeweging van de cervix is een CTV-PTV marge berekend met een waarde van 8.7mm in de laterale richting, 33.0mm in de AP richting en 18.0mm in de SI richting. Een statistisch significante correlatie is gevonden tussen de rectumdiameter en de verplaatsing van de cervix in de AP richting ($r= 0.82$, $p= <0.001$).

Conclusie

De benodigde CTV-PTV marge voor bestralingen van de cervix is lateraal: 8.7mm, AP: 33.0mm en SI: 18.0mm. Door de complexiteit van de verschillende variabelen zal middels vervolgonderzoek bekeken moeten worden of de huidige CTV-PTV marge daadwerkelijk aangepast gaat worden. De rectumdiameter heeft een duidelijke relatie met de interfractiebeweging van de cervix in de AP richting en een zwakke relatie in de SI richting. De blaasvulling laat een zwakke relatie in de AP en SI richting zien.

Abstract

Background

For the purposes of the implementation of a Plan of the Day (PotD) strategy for the treatment of cervical cancer with External Beam Radiation Therapy (EBRT) is in this study the interfractional movement of the cervix and the associated CTV-PTV margins (Clinical Target Volume - Planned Target Volume) examined. Also, the correlation between the interfractional movement of the cervix with the bladder and rectum filling has been investigated.

Methods

This was a retrospective study in which quantitative measurement of ten female patients were enrolled. In total, 234 Cone Beam Computed Tomography (CBCT) fractions were included to determine the interfractional movement of the cervix, bladder volume and rectal diameter. The inter-observer variability for the interfractional movement of the cervix is measured using the Intraclass Correlation Coefficient (ICC) between two researchers.

Results

The ICC of the interfractional movement of the cervix was in the lateral, antero-posterior (AP) and supero-inferior (SI) directions, 0.85, 1.00, and 0.98 respectively. These values were classified as "almost perfect." With the interfractional movement of the cervix is a CTV-PTV margin calculated of lateral: 8.7mm, AP: 33.0mm and SI: 18.0mm. A statistically significant correlation was found between the rectum diameter and the displacement of the cervix in the AP direction ($r = 0.82$, $p = <0.001$).

Conclusion

The required CTV-PTV margin for radiation therapy of the cervix are lateral: 8.7mm, AP: 33.0mm, SI: 18.0mm. The rectal diameter has a clear correlation with the interfractional movement of the cervix in the AP direction and a weak correlation in the SI direction. The bladder filling shows a weak correlation in the AP and SI direction.

Inhoudsopgave

Inleiding 6
Methode 8
Onderzoeksmethode 8
Participanten 8
Meetinstrumenten 8
Dataverzameling 9
Interfractiebeweging van de cervix 9
Blaasvulling 10
Rectumvulling 11
Inter-observer variabiliteit 11
Data analyse 11
Margeberekening 12
Correlaties 12
Ethische paragraaf 12
Resultaten 13
Participanten 13
Inter-observer variabiliteit 13
Margeberekening 13
Correlaties 14
Patiënt-gerelateerde resultaten 16
Discussie 17
Conclusie 20
Literatuurlijst 21
Bijlage 1 TNM- en FIGO classificatie van cervixcarcinoom 23
Bijlage 2 Geïndividualiseerde ITV volgens EMBRACE II studie 24
Bijlage 3 Data tabellen 25
Bijlage 4 Frequentie histogrammen 26
Bijlage 5 Anatomische positie met laterale, AP en SI richting 28
Bijlage 6 Central-point verplaatsingen in bestralingsfracties 29

Inleiding

Het cervixcarcinoom wordt wereldwijd per jaar bij 528.000 vrouwen gediagnostiseerd en heeft binnen Nederland een incidentie van 7 per 100.000 vrouwen per jaar (1-5). Het stadium van het carcinoom ten tijde van de diagnose bepaalt de keuze van behandeling. De stadiëring wordt aan de hand van de *Tumor Node Metastase* (TNM) classificatie en de *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO) classificatie bepaald (zie bijlage 1) (1, 2). Indien sprake is van een lokaal uitgebreide cervixcarcinoom (stadia IIB, III en IV) is de standaard van behandelen chemoradiatie, bestaande uit simultane combinatie van External Beam Radiation Therapy (EBRT) en chemotherapie (1, 2, 4, 6).

Chemoradiatie bij het cervixcarcinoom brengt bijwerkingen met zich mee, in de vorm van diarree, buikkrampen, slijmbijmenging, atrofie en verklevingen van het slijmvlies in de vagina (4). Dit wordt onder andere veroorzaakt doordat omliggende organen, de Organs At Risk (OAR), tijdens de radiotherapie ook een stralingsdosis ontvangen. Deze OAR zijn de blaas, dunne darm, de femurkoppen, het sigmoïd en rectum (4). De bestraling van het cervixcarcinoom middels Intensity Moduated Radiation Therapy (IMRT) heeft de potentie om de dosis in de OAR te verlagen door gebruik te maken van verschillende stralingsintensiteiten, meerdere bundelrichtingen (7-12). Deze lagere dosis resulteert in minder toxiciteit en bijwerkingen ten opzichte van conventionele bestralingstechnieken (4, 7, 10-13). Een andere manier om de dosis in de OAR te verlagen is de CTV-PTV marge (Clinical Target Volume - Planned Target Volume) te verkleinen, doordat de afstand tussen het hoge dosis gebied en de OAR groter wordt (14).

Het verminderen van de marge tussen het CTV en het PTV brengt echter een vergroot risico op onderdosering mee door de grote bewegingen van de cervix en het corpus uteri tussen verschillende fracties (interfractiebeweging) (8). Door de interfractiebeweging is het mogelijk dat de cervix en het corpus gedeeltelijk buiten het bestralingsgebied vallen, waardoor deze niet de voorgeschreven dosis ontvangen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met een grote interfractiebeweging (movers) en patiënten waarbij deze beweging minder uitgesproken is (non-movers). Uit meerdere studies is gebleken dat de interfractiebeweging van de cervix en uterus voornamelijk ontstaat door variatie in vulling van de blaas en het rectum (7, 8, 15-17). Deze beweging is te verklaren door de ligging van de cervix en de uterus ten opzichte van de blaas en het rectum. Taylor (7) en Haripotepornkul (13) hebben de interfractiebeweging van de cervix onderzocht. Hierbij vonden zij een gemiddelde verplaatsing van de cervix van circa 4mm in de anteroposterior (AP) richting. In de superior-inferior (SI) en laterale richting was een verschil tussen de onderzoeken. Taylor (7) vond in de SI richting een gemiddelde verplaatsing van 2.7mm (SD= 2.8), terwijl Haripotepornkul (13) 4.1mm (SD= 3.2) vond. In de laterale richting was de gemiddelde verplaatsing van de cervix 0.3mm (SD= 0.8) en 1.9mm (SD= 1.9) (7, 13). Taylor (7) heeft uit de gevonden verplaatsingen een CTV-PTV marge voor de radiotherapeutische behandeling van de cervix berekend, welke resulteerde in 15mm in de AP en SI richting en 7mm in de laterale richting en is hiermee anders dan de gebruikte marge in het Radboudumc (7).

Binnen het Radboudumc wordt met de huidige IMRT techniek het PTV gedefinieerd aan de hand van de margevoorschriften van de EMBRACE II studie (zie bijlage 2) (18). Hierin wordt binnen de CTV-PTV marge als tussenstap een geïndividualiseerd Internal Target Volume (ITV) berekend. Dit ITV heeft als functie om de interne verplaatsingen van het CTV door verschillen in blaasvulling mee te nemen, waardoor onderscheid gemaakt wordt tussen movers en non-movers. Het ITV wordt bepaald aan de hand van een volle- en lege blaas plannings CT (pCT), waarna het ITV met 5mm vergroot wordt om het PTV te genereren. Deze methode geeft een CTV-PTV marge van ongeveer AP: 15mm, SI: 15mm en lateraal: 10mm. Voor het verkleinen van de CTV-PTV marges, zonder een verhoogde kans op onderdosering te krijgen, is het noodzakelijk dat de interfractiebeweging van de cervix meegenomen wordt tijdens de IMRT bestraling. Om dit te verwezenlijken wordt op de afdeling radiotherapie in het Radboudumc een Plan of the Day (PotD) strategie geïmplementeerd. Door bij verschillende maten van blaasvulling bestralingsplannen te maken kan per bestralingsfractie een gericht plan gekozen worden dat past bij de blaasvulling ten tijde van de bestraling. Door gebruik te maken van een PotD strategie wordt verwacht dat de CTV-PTV marge verkleind kan worden, zonder het CTV te onderdoseren. Het resultaat hiervan is een kleiner bestralingsgebied, waardoor de OAR minder dosis ontvangen. De verwachting is dat hierdoor minder toxiciteit en bijwerkingen op korte en lange termijn zullen optreden.

Omdat de rectum- en blaasvulling van patiënten van het Radboudumc mogelijk niet representatief is met voorgaande studies, is het noodzakelijk voor het implementeren van een PotD strategie de interfractiebeweging van de cervix bij de patiëntenpopulatie in het Radboudumc in beeld te brengen.
Naar aanleiding van bovenstaande informatie is de volgende onderzoeksvraag opgesteld:

Wat zijn de benodigde CTV-PTV marges voor cervixbestralingen en wat is de relatie tussen de interfractiebeweging van de cervix uteri en de rectum- en blaasvulling?

Methode

Onderzoeksmethode

Door middel van een retrospectief kwantitatief onderzoek is de interfractiebeweging van de cervix onderzocht. Dit is verricht aan de hand van CBCT beelden welke gemaakt zijn ten tijde van de radiotherapeutische behandeling. Verschillen met de uitgangspositie van de pCT geven een indicatie voor de interfractiebeweging en dienen als basis voor de CTV-PTV marge berekening en het bepalen van de relatie tussen de interfractiebeweging van de cervix en de blaas- en rectumvulling.

Participanten

In deze studie zijn tien patiënten geïncludeerd. Hierbij ging het in alle gevallen om patiënten met een gediagnostiseerde cervixcarcinoom (FIGO stadium IB2 tot en met IVA), welke in het Radboudumc chemoradiatie hebben ontvangen in de periode mei 2015 tot en met januari 2016. De inclusiecriteria voor de selectie waren:

- Behandeling middels IMRT techniek
- Positieverificatie middels CBCT
- Behandeling in rugligging
- Polymeer-markers in de cervix ingebracht
- 18 jaar of ouder

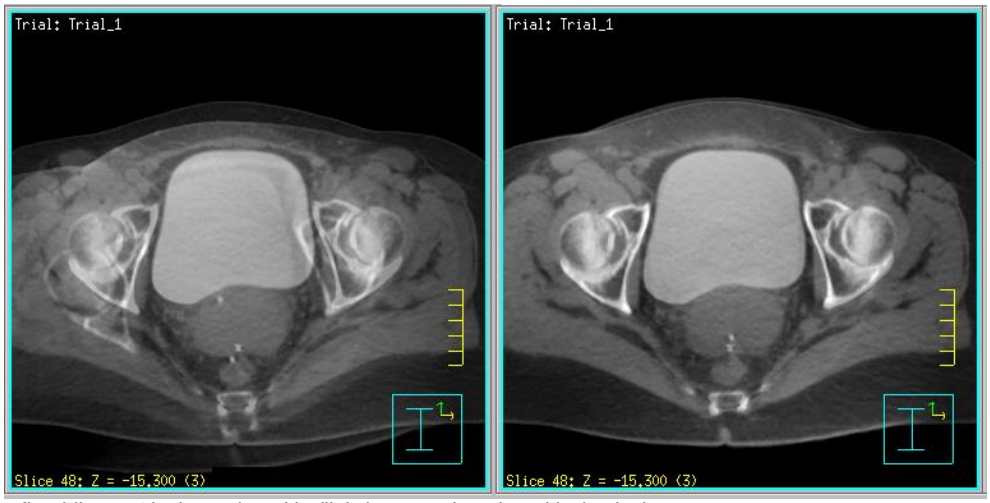
Voor de selectie van de CBCT beelden gold het volgende inclusiecriterium:

- Minimaal drie polymeer-markers moeten zichtbaar zijn.

Meetinstrumenten

Voorafgaand aan de behandeling zijn bij alle geïncludeerde patiënten vier polymeer-markers (PolyMark; Cortex Manufacturing Inc., Lake Stevens, Verenigde Staten) ingebracht. Deze markers zijn gedurende een vaginaal toucher onder narcose door een radiotherapeut in de submucosa van de fornix uteri geplaatst. Voor deze studie werden de markers gebruikt om de interfractiebeweging van de cervix in beeld te brengen. Na de plaatsing van de markers is voor het plannen van een bestralingsplan een volle en lege blaas pCT vervaardigd op een 16 slice systeem (Philips Brilliance CT Big Bore, Cleveland, Verenigde Staten). In deze studie is gebruik gemaakt van de volle blaas CT om op te plannen, omdat de bestralingsfracties met een volle blaas gegeven worden. Hierdoor is de verwachting dat de fracties het meest overeen komen met de volle blaas CT. De CT-scan is in rugligging met een slicedikte van 3mm gemaakt. Om de houding van de patiënt bij iedere bestralingsfractie te kunnen reproduceren is gebruik gemaakt van hulpmiddelen, zoals een vaginale katheter, knierol en kussentje.

Na het maken van de pCT is deze doorgestuurd naar het planningsprogramma Pinnacle (Philips versie 9.10), waarop een IMRT bestralingsplan is gemaakt.
Gedurende de radiotherapeutische behandeling is voorafgaand aan iedere bestralingsfractie een CBCT (Elektra, XVI R 4.5, Crawley, Verenigd Koninkrijk) vervaardigd voor de positieverificatie (online CBCT protocol). Het matchen van de CBCT met de pCT is op het bestralingstoestel door een Medisch Beeldvormings- en Bestralingsdeskundige (MBB'er) uitgevoerd aan de hand van de botstructuren in het bekkengebied. Door deze match komt de positie van de CBCT zo veel mogelijk overeen met de pCT positie. In de huidige studie is deze match gebruikt als *nul-positie* (zie afbeelding 1). Deze nul-positie zorgt voor een vaste overeenkomst tussen de CT en de CBCT, waardoor de coördinaten van de twee scans overeenkomen. Dit is noodzakelijk, omdat hierdoor de verplaatsing van de markers gemeten kon worden.
Voor deze studie zijn per patiënt de pCT en alle CBCT scans geëxporteerd naar het planningsprogramma Pinnacle (Philips versie 9.10). Tijdens de radiotherapeutische behandeling zijn per patiënt 25 bestralingsfracties gegeven, wat resulteert in 25 CBCT scans per patiënt.

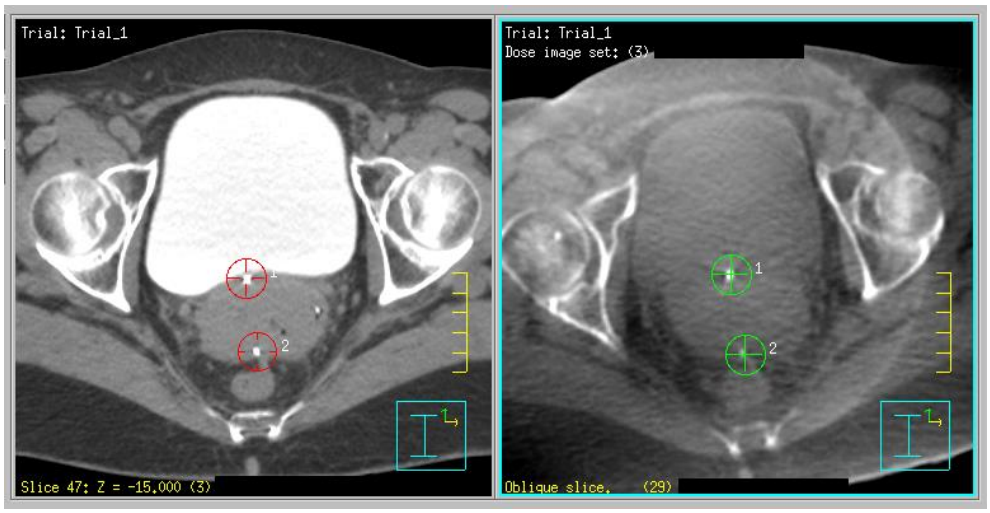


Afbeelding 1. Slechte nul-positie (links) en goede nul-positie (rechts).

Dataverzameling

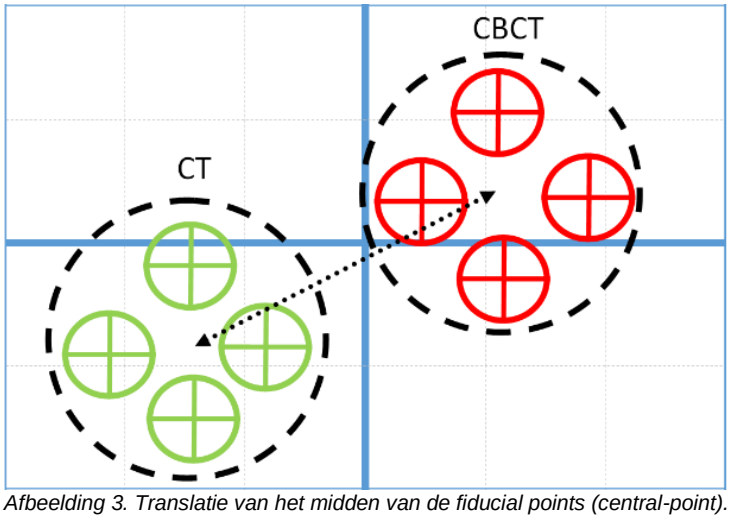
Interfractiebeweging van de cervix

Na het exporteren van de pCT en de CBCT scans naar Pinnacle is de nul-positie bij iedere CBCT gecontroleerd om te verifiëren dat de export op correcte wijze is uitgevoerd. Deze controle is door de onderzoeker aan de hand van de botstructuren in het bekkengebied op visuele wijze uitgevoerd. De scans zijn beoordeeld met een abdomen-preset voor de CT (ww:401, wl:800) en de CBCT met de preset Uterusmotion (ww:370, wl:595). Wanneer de nul-positie goed is bevonden is de interfractiebeweging van de cervix bepaald aan de hand van de positie van de markers. Op zowel de pCT als de CBCT zijn de markers door de onderzoeker aangeduid met corresponderende nummers (fiducial points) door gebruik te maken van de optie *fiducial pair* (zie afbeelding 2). Bij het aanduiden van de markers is in de transversale en coronale richting de positie van de fiducial points gecontroleerd.



Afbeelding 2. Voorbeeld fiducial pair. Transversale slices van plannings CT (links) en CBCT (rechts).

Om de interfractiebeweging van de cervix per fractie in beeld te brengen, is software speciaal voor dit doel in Matlab (Mathworks, Verenigde Staten) ontwikkeld. Met deze software is de positie tussen het centrum van de fiducial points (central-point) van de pCT en de CBCT met elkaar vergeleken en is hieruit de translatie berekend (zie afbeelding 3). De software werkt in twee stappen: eerst is de central-point berekend door de coördinaten van de fiducial points te middelen. Vervolgens is de afstand tussen de central-points van de pCT en de CBCT berekend door de coördinaten van elkaar af te trekken. De afstand is vervolgens in de laterale, AP en SI richting in millimeters (mm) uitgedrukt.



Afbeelding 3. Translatie van het midden van de fiducial points (central-point).

Blaasvulling

Voor het berekenen van de relatie tussen de blaasvulling en de interfractiebeweging van de cervix is het noodzakelijk om de inhoud van de blaas per fractie te berekenen. Deze berekening is aan de hand van onderstaande formule uitgevoerd (19).

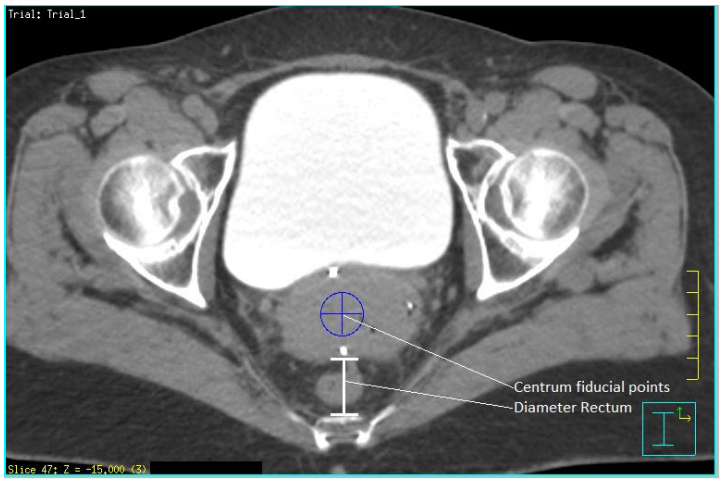
$$Blaasinhoud = Hoogte\ (H) \cdot Transversale\ Diepte\ (Dt) \cdot Breedte\ (W) \cdot 0.7$$

In deze formule is de hoogte (H) de grootste diameter van de blaas gemeten in de SI richting. De transversale diepte (Dt) is de grootste AP diameter van de blaas. De breedte (W) is de grootste diameter

in de laterale richting. Om verschillende vormen van de blaas (rond, driehoekig of peervorm) te corrigeren is een correctiecoëfficiënt van 0.7 gebruikt. Alle diameters zijn in centimeters gemeten, om de inhoud van de blaas in milliliters (ml) te berekenen.

Rectumvulling

De vulling van het rectum is bepaald door op transversale slices de diameter van het rectum in millimeters (mm) te meten. Deze meting is op een vast punt ten opzichte van de cervix (centrum-point) gemeten. De kwaliteit van de CBCT scans varieerde sterk, waardoor de contouren van het rectum soms slecht te onderscheiden waren. Om deze reden is de afstand tussen de dorsale zijde van de cervix en de ventrale zijde van het os sacrum gemeten, waardoor de meting zo consistent mogelijk is (zie afbeelding 4).



Afbeelding 4. Meting van het diameter van het rectum, ter hoogte van het centrum-point.

Inter-observer variabiliteit

Voor het aanduiden van de fiducial points is de inter-observer variatie berekend. Hiervoor zijn per patiënt de fiducial points bij drie CBCT scans door een tweede beoordelaar aangeduid. De hieruit voortgekomen waarden zijn via een Intraclass Correlation Coefficient (ICC) met elkaar vergeleken. Hiervoor is gekozen, omdat de variabelen continu zijn (20). De berekening van de ICC is middels het 'two way random model' uitgevoerd, omdat de data een sample van alle translatiemetingen is (20). De uitkomst van het ICC ligt tussen 1 (perfecte match) en 0 (geen overeenkomst) (20). Voor deze studie is de volgende classificatie gebruikt: gering (0-0.20), matig (0.21-0.40), redelijk (0.41-0.60), voldoende tot goed (0.61-0.80) en bijna perfect (0.81-1.00) (20, 21).

Data analyse

In deze studie is gebruik gemaakt van beschrijvende en toetsende statistiek. De data is geanalyseerd met behulp van Microsoft Excel 2013 en het statistisch analyseprogramma Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM, versie 20).

Margeberekening

Aan de hand van de interfractiebeweging van de cervix is de CTV-PTV marge berekend. Hierbij is gebruik gemaakt van het margerecept van Herk et al (22).

$$Marge = 2.5 \cdot \Sigma + 0.7 \cdot \sigma$$

Hiervoor is per richting (lateraal, AP en SI) het gemiddelde en de standaard deviatie (SD) van de verplaatsingen van de cervix bij de verschillende CBCT fracties per patiënt berekend. Vervolgens is de SD van de gemiddelden van alle patiënten per richting berekend. Dit getal staat voor de totale SD van de systematische fouten (Σ). Systematische fouten kunnen onder andere ontstaan door de pCT of bij het intekenen van de structuren. Voor het berekenen van de SD van de willekeurige fouten (σ), is het kwadratisch gemiddelde van de SD van alle patiënten per richting (lateraal, AP en SI) berekend (zie onderstaande formule) (22). Willekeurige fouten ontstaan voornamelijk door onjuiste positionering en orgaanbewegingen gedurende de bestralingsserie (22).

$$\sigma = \sqrt{\frac{SD1^2 + SD2^2 + \cdots}{n}}$$

In de formule van Herk et al (22) wordt rekening gehouden met het gegeven dat 90% van de populatie een minimum CTV dosis van 95% van de voorgeschreven dosis ontvangt. Bij het berekenen van de CTV-PTV marge is geen rekening gehouden met de restfout. De margeberekening is voor de lateraal, AP en SI richting apart berekend.

Correlaties

Om de relatie tussen de blaas- en rectumvulling met de interfractiebeweging van de cervix te bepalen, is een correlatie tussen deze variabelen berekend. Dit is afzonderlijk voor zowel de laterale, AP en SI richting gedaan. Bij het berekenen van deze correlatie is de onafhankelijke variabele de blaas- of de rectumvulling (respectievelijk in ml en mm) en de afhankelijke variabele de interfractiebeweging (in mm). Omdat de waardes normaal verdeeld zijn, is de Pearson correlatie gebruikt. De uitkomst van de Pearson correlatie ligt tussen -1 (sterk negatief verband), 0 (geen verband) en 1 (sterk positief verband). Voor deze studie is de volgende classificatie gebruikt: geen verband (0-0.20), zeer zwak (0.21-0.40), zwak (0.41-0.60), matig (0.61-0.80) en sterk (0.81-1.00).
De individuele variaties zijn visueel in kaart gebracht om individuele verschillen en opmerkelijke trends binnen de patiëntenpopulatie te beoordelen.

Ethische paragraaf

Het huidige onderzoek betreft een niet WMO-plichtig onderzoek (Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek). De data en patiëntgegevens zijn anoniem verwerkt en is beschikbaar gesteld door het Radboudumc.

Resultaten

Participanten

Voor dit onderzoek zijn vrouwen die tussen mei 2015 en januari 2016 in het Radboudumc gestart zijn met de behandeling van het cervix carcinoom geselecteerd. Dit resulteerde in tien patiënten. Bij aanvang van de behandeling varieerde de leeftijd van deze patiënten tussen de 43 en 84 jaar en was de gemiddelde leeftijd 60 jaar. De tien patiënten ontvingen ieder 25 fracties, wat resulteerde in 250 CBCT scans. Door technische problemen zijn 4 scans niet meegenomen. Bij één patiënt waren minder dan drie polymeer-markers op de laatste 12 scans zichtbaar, waardoor deze fracties niet meegenomen zijn. Van deze patiënt zijn de eerste 13 scans wel meegenomen. In totaal zijn 234 CBCT scans voor deze studie geïncludeerd.

Inter-observer variabiliteit

Voor het bepalen van de inter-observer variabiliteit bij het aanduiden van de fiducial points is de ICC tussen twee onderzoekers berekend. Hierbij is door technische problemen één patiënt niet meegenomen, wat resulteerde in totaal negen patiënten. Bij deze patiënten zijn de central-point verplaatsingen van drie CBCT scans tussen de onderzoekers vergeleken. De ICC bleek “bijna perfect” voor de laterale, SI en AP richting, met een score van 0.85, 1.00 en 0.98 respectievelijk.

Margeberekening

Vanuit de verplaatsingen van het centrum-point is per patiënt het gemiddelde en de SD in de lateraal, AP en SI richting berekend en zijn in bijlage 3a weergegeven. Uit de gemiddelden per patiënt is vervolgens de SD berekend, wat de maat is voor de totale SD van de systematische fouten (Σ). Uit de SD per patiënt is met het kwadratisch gemiddelde de willekeurige fouten (σ) berekend (tabel 1). Beide uitkomsten zijn ingevuld in het margerecept van Herk et al en zijn zichtbaar in tabel 1. In de AP richting is de grootste marge te zien (33.0mm), gevolgd door de SI richting (18.0mm). De laterale richting laat de kleinste marge zien (8.7mm).

Tabel 1. Overzicht waardes margerecept volgens $Marge = 2.5 \cdot \Sigma + 0.7 \cdot \sigma$.

	Lat (mm)	AP (mm)	SI (mm)
Gem.	0.6	4.1	5.0
Σ	3.0	11.5	5.6
σ	1.9	6.2	5.7
Marge	8.7	33.0	18.0

Lat = lateraal, AP = anteroposterior, SI = superior-inferior, Gem. = gemiddelde, Σ = totale SD van systematische fouten, σ = SD van willekeurige fouten.

Correlaties

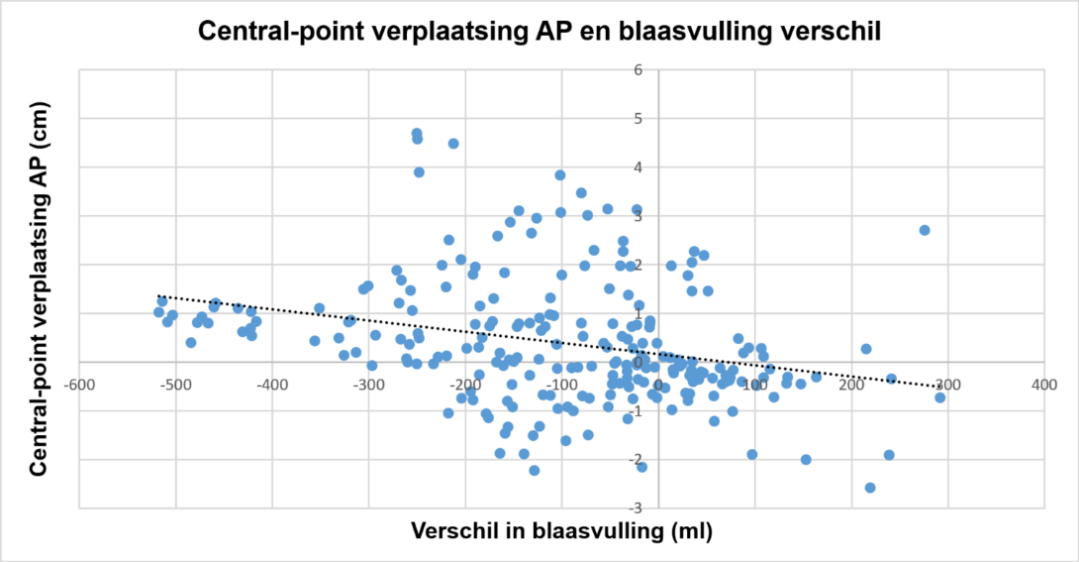
Voor het bepalen van de relatie tussen de blaas- en rectumvulling en de interfractiebeweging van de cervix is visueel beoordeeld dat de data normaal verdeeld is. In bijlage 4 zijn de frequentietabellen weergegeven van de central-point verplaatsingen, het verschil in blaasvulling en het verschil in rectumdiameter. Doordat de data normaal verdeeld is, is de relatie bepaald met de Pearson correlatie (zie tabel 2). In bijlage 3b zijn de gemiddelden en standaarddeviaties van de verplaatsing van het centrum-point, het verschil in blaasvulling en de rectumdiameter te vinden.

Tabel 2. Pearson correlatie central-point verplaatsing (n= 234)

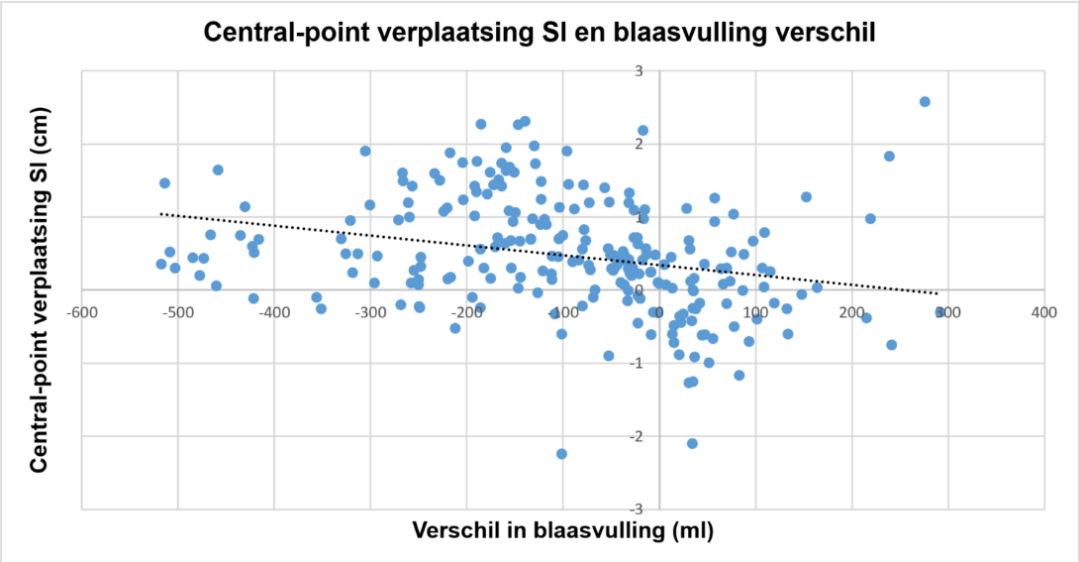
Central-point verplaatsing (mm)		Verschil in blaasvulling (ml)	Verschil in rectumdiameter (cm)
Lat	***r***	0.05 (*p= 0.43*)	-0.14 (*p= 0.03**)
AP	***r***	-0.29 (*p= <0.001**)	**0.82 (*p= <0.001**)**
SI	***r***	-0.28 (*p= <0.001**)	-0.33 (*p= <0.001**)

*Lat = lateraal, AP = anteroposterior, SI = superior-inferior (richtingen weergegeven in bijlage 5), r = Pearson correlatiecoëfficiënt, p = significantie, verschil in blaasvulling = verschil in blaasvulling tussen plannings CT en CBCT, verschil in rectumdiameter = verschil in rectumdiameter tussen plannings CT en CBCT, * = correlatie is significant op het niveau van 0.05.*

Gedurende de behandeling was de blaasvulling gemiddeld 99ml (SD= 159) lager dan de pCT. Het verschil in blaasvulling laat een significant zeer zwak negatief verband zien met de verplaatsing van het central-point in de AP richting (r = -0.29, p = <0.001) en SI richting (r = -0.28, p = <0.001). De gegevens zijn weergegeven in figuren 4 en 5.

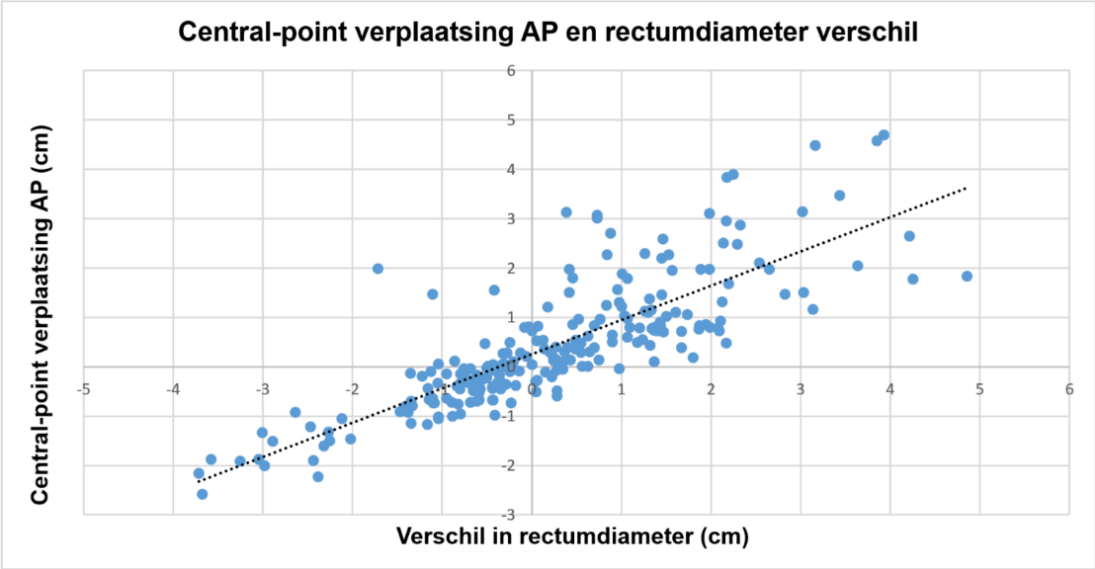


Figuur 4. Verplaatsing van het central-point in de anterior-posterior richting in relatie met het verschil in blaasvulling, met een trendlijn voor correlatie (r = -0.29).

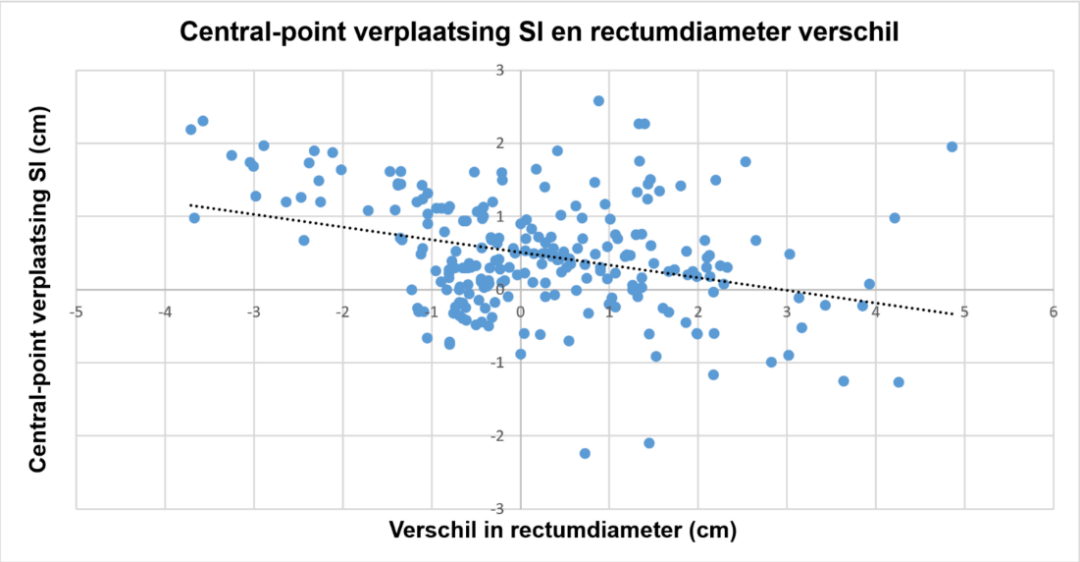


Figuur 5. Verplaatsing van het central-point in de superior-inferior richting in relatie met het verschil in blaasvulling, met een trendlijn voor correlatie (r = -0.28).

De correlatieberekening laat zien dat de verplaatsing van het central-point in de AP richting een significante sterke samenhang heeft met het verschil in rectumdiameter (r = 0.82, p = <0.001). De overige richtingen laten ook een statistisch significante samenhang zien, maar waren minder sterk dan de AP richting. De gegevens van de AP en SI richting zijn weergegeven in figuren 6 en 7.



Figuur 6. Verplaatsing van het central-point in de anteroposterior richting in relatie met het verschil in rectumdiameter, met een trendlijn voor correlatie (r = 0.82).



Figuur 7. Verplaatsing van het central-point in de superior-inferior richting in relatie met het verschil in rectumdiameter, met een trendlijn voor correlatie (r = -0.33).

Patiënt-gerelateerde resultaten

Gedurende de bestralingsserie zijn binnen de patiëntenpopulatie met betrekking tot de gemiddelde verplaatsing van het central-point in de SI en laterale richting geen bijzonderheden waargenomen. Bij de AP richting viel één patiënt op, doordat een toename van de gemiddelde verplaatsing te zien was, in plaats van willekeurige variaties rondom het gemiddelde (zie bijlage 6f).

Discussie

Het doel van dit onderzoek was om door middel van het analyseren van de interfractiebeweging van cervix een adequate CTV-PTV marge te adviseren voor radiotherapeutische behandeling van cervixcarcinomen. De relatie tussen de interfractiebeweging van de cervix en de blaas- en rectumvulling is hierbij ook in kaart gebracht. In dit onderzoek is als kwaliteitsparameter de inter-observer variabiliteit bij het aanduiden van de fiducial points gemeten.

De gemiddelde verplaatsing van de cervix over de patiëntenpopulatie in de verschillende richtingen is lateraal: 0.6mm (SD= 3.0), AP: 4.1mm (SD= 11.5) en SI: 5.0mm (SD= 5.6). Bij deze verplaatsingen is een margeberekening uitgevoerd, welke uitkwam op lateraal: 8.7mm, AP: 33.0mm en SI: 18.0mm. Binnen het Radboudumc wordt met de huidige IMRT techniek volgens de EMBRACE II studie een CTV-PTV marge van ongeveer AP: 15mm, SI: 15mm en lateraal: 10mm aangehouden. De marges in de laterale en SI richting komen hiermee sterk overeen, terwijl de AP richting een verschil van 18mm laat zien. De grootst gemeten invloed op de AP verplaatsing kwam door de rectum vulling (r=0.82, p= <0,001).

Uit de literatuur blijkt dat de cervix voornamelijk in de AP en SI richting beweegt, wat ook in dit onderzoek is waargenomen. Een verschil werd echter gezien in de SI richting, die bij Taylor (7) kleiner was (2.7mm, SD= 2.8) dan in het huidige onderzoek (5.0mm, SD= 5.6). Een verschil met Haripotepornkul (13) was een aanzienlijk hogere laterale verplaatsing (1.9mm, SD= 1.9), in vergelijking met het huidige onderzoek (0.6mm, SD= 3.0).
Verschillen in de resultaten kunnen voortkomen uit de verschillen in methodes. Haripotepornkul (13) heeft met behulp van twee markers per patiënt de interfractiebeweging van de cervix berekend, terwijl het huidige onderzoek per patiënt vier makers heeft gebruikt. In de studie van Kudchadker (23) is de invloed van de hoeveelheid gebruikte markers op de lokalisatie van het prostaatcarcinoom onderzocht. Geconcludeerd werd dat het gebruik van meerdere markers een meer accurate en hogere betrouwbaarheid geeft bij de lokalisering (23). Dit is mogelijk ook het geval bij de cervix, waardoor de verkregen resultaten in het huidige onderzoek mogelijk meer betrouwbaar zijn. Taylor (7) gebruikte per patiënt twee Magnetic Resonance Imaging (MRI) scans om de interfractiebeweging te bepalen. Door de lage hoeveelheid gebruikte scans per patiënt kan een vertekend beeld ontstaan, omdat verschillen en trends binnen de bestralingsserie mogelijk niet in beeld zijn gebracht. Daarentegen zijn bij Taylor (7) meer patiënten geïncludeerd (n= 32) dan in het huidige onderzoek (n= 10), waardoor patiëntgerelateerde verschillen en mogelijke outliers beter herkend konden worden.

Uit de resultaten blijkt dat de blaasvulling een zwakke correlatie laat zien met de verplaatsing van de cervix in de AP en SI richting (r= -0.29, -0.28 respectievelijk). Een grotere blaasvulling geeft een verplaatsing van de cervix in de posterior en superior richting. Volgens de studie van Taylor (7) heeft de blaasvulling geen statistische significante correlatie met de AP en SI verplaatsing van de cervix (r= -0.28, -0.41 respectievelijk, p= >0.01) (7). In de huidige studie is een sterke correlatie tussen de

rectumdiameter met de verplaatsing van de cervix in de AP richting en een zwakke correlatie in de SI richting te zien (r= 0.82, -0.33 respectievelijk).
Bij een grotere diameter beweegt de cervix naar anterior en superior. Toename in rectumdiameter heeft daarentegen geen invloed op de laterale verplaatsing van de cervix. Taylor (7) vond een statistisch significante correlatie tussen de rectumdiameter en de verplaatsing van de cervix in de AP richting (r= 0.53, p= <0.01). In de SI richting is geen statistisch significante correlatie gevonden (r= -0.25, p= >0.01). De correlatiecoëfficiënten in het huidige onderzoek komen grotendeels overeen met de gevonden resultaten uit de studie van Taylor (7). De significantie is bij Taylor (7) lager, waardoor de correlaties niet statistisch significant zijn. Deze lage significantie is te verklaren door de lagere hoeveelheid beoordeelde scans in de studie van Taylor (7) (n= 66), in vergelijking met de huidige studie (n= 234).

Uit de inter-observer variabiliteit kwam een ICC in de laterale, AP en SI richting van respectievelijk 0.85, 1.00 en 0.98. De resultaten van het aanduiden van de fiducial points, waarmee de interfractiebeweging van de cervix is berekend, zijn hiermee als betrouwbaar beschouwd. De grootste afwijkingen (groter dan 1mm) waren binnen één patiënt te vinden. Bij deze patiënt was de gemiddelde afwijking (2.9mm, SD= 1.5) aanzienlijk hoger vergeleken met de gemiddelde afwijking van de totale patiëntenpopulatie (0.8mm, SD= 1.1). Deze hoge afwijkingen zijn te verklaren doordat deze patiënt meerdere calcificaties (±50) in het bestralingsgebied had, waardoor deze calcificaties mogelijk als markers gezien werden. Hierdoor is de verplaatsing van de cervix bij deze patiënt minder betrouwbaar.

Data van de interfractiebeweging van de cervix laat zien dat het gemiddelde van de populatie in de AP en SI richting respectievelijk 4.1mm en 5.0mm is. Deze waarden worden in de buurt van nul verwacht, wat bij de laterale richting (0.6mm) wel het geval is. Een mogelijke verklaring voor deze waarden is dat door de chemoradiatie het de patiënten niet is gelukt om gedurende de bestralingsserie het drinkprotocol te handhaven, waardoor de blaasvulling bij de bestralingsfracties lager was dan tijdens de pCT. Dit wordt kracht bijgezet doordat de blaasvulling over de fracties gemiddelde 99ml lager was, vergeleken met de pCT. Een andere verklaring voor de hoge interfractiebeweging is een significant verschillende rectumvulling tussen de pCT en de bestralingsserie.

Een sterk punt van dit onderzoek is het gebruik van een grote hoeveelheid CBCT scans (n=234) die voor elke bestraling gemaakt zijn, waardoor de getrokken conclusies meer betrouwbaar zijn. Door van de gehele bestralingsserie CBCT scans te nemen, is informatie verkregen over mogelijke veranderingen gedurende de behandeling, zoals de ligging van de patiënt en de blaas- en rectumvulling. Dit kan handvaten bieden voor de interpretatie van de data en het in beeld brengen van trends bij de patiëntenpopulatie.
In deze studie is de gehele patiëntenpopulatie met een gediagnostiseerd cervixcarcinoom, welke tussen mei 2015 en januari 2016 chemoradiatie in het Radboudumc hebben ontvangen, meegenomen. Hierdoor zijn de gevonden resultaten representatief voor deze patiëntenpopulatie binnen het Radboudumc.

Een beperking van dit onderzoek is dat de meting van de blaasinhoud is uitgevoerd aan de hand van de grootste diameters in de transversale, AP en SI richting. Uit de literatuur blijkt dat deze methode een gemiddelde procentuele fout heeft van 17.6% (SD= 11.6%) bij echografisch onderzoek (19). Bij het gebruik van CBCT scans is deze methode mogelijk meer representatief voor de vullingsgraad, maar de literatuur geeft hier geen waarden voor. Verder is bij dit onderzoek de diameter van het rectum gemeten, welke niet volledig representatief is met de rectumvulling. Een alternatieve meetmethode is het intekenen van de blaas en het rectum als contour bij de individuele CBCT fractie.
Binnen het huidige onderzoek zijn de blaas- en rectumvulling afhankelijk van elkaar met de interfractiebeweging van de cervix vergeleken. Omdat de blaas- en rectumvulling een gecombineerde invloed kunnen uitoefenen op de beweging van de cervix, kan het zinvol zijn deze effecten in kaart te brengen. Hiervoor wordt een vervolgstudie geadviseerd.

In de huidige studie is er van uitgegaan dat de onderlinge verhouding tussen de markers ten opzichte van elkaar gelijk bleef, om een vaste positie binnen de cervix in beeld te brengen. Deze vaste positie vormde de basis voor de berekening van de interfractiebeweging. Bij twee patiënten bleek dat gedurende de bestralingsserie markers niet meer op de CBCT te zien waren. Hieruit blijkt dat de mogelijkheid bestaat dat de markers van positie kunnen veranderen, of dat deze los kunnen raken uit de submucosa laag van de fornix uteri. De verandering in positie heeft mogelijk consequenties op de gemeten interfractiebeweging van de cervix. Verder kunnen positieveranderingen van de markers in de toekomst invloed hebben op de positieverificatie tijdens EBRT, wanneer op de markers gematcht wordt. Als vervolgstudie wordt daarom geadviseerd om de onderlinge verhouding van de markers in beeld te brengen.

Wanneer gekeken wordt naar het verschil tussen de gebruikte CTV-PTV marge in het Radboudumc en de gevonden marge in het huidige onderzoek kan de conclusie getrokken worden dat de marge in de AP richting 18mm vergroot dient te worden. Toch is dit niet zo eenduidig te stellen, omdat hier geen rekening wordt gehouden met de invloed van outliers op de resultaten en met andere overwegingen die een rol spelen in de margeberekening. Binnen de resultaten wordt in de AP richting bij één patiënt een gemiddelde verplaatsing van 27.3mm gevonden, welke sterk afwijkt van het totale gemiddelde van 4.1mm. Door deze patiënt wordt de CTV-PTV marge in dit onderzoek vergroot. In deze situatie had, door het monitoren van de markers gedurende de bestralingsserie, mogelijk gekozen moeten worden voor een nieuwe pCT, waardoor de systematische afwijking gecorrigeerd zou worden. Wellicht kan middels vervolgonderzoek met dosisberekeningen de invloed van de verschillende CTV-PTV marges op de dosisdekking van het doelgebied onderzocht worden, waarbij ook de invloeden op de OAR worden bekeken.
Binnen het Radboudumc wordt rekening gehouden met verplaatsingen van het PTV door vanuit een volle- en lege blaas pCT een geïndividualiseerd ITV te bepalen, waardoor de marges kleiner kunnen zijn vergeleken met het huidige onderzoek. Bij het bepalen van het ITV wordt echter niet de invloed van het rectum op de verplaatsing van de cervix meegenomen. Uit de verkregen correlaties is te zien dat

voornamelijk de rectumvulling invloed heeft op de verplaatsing van de cervix, in tegenstelling tot de blaasvulling.

Bij het gebruik van een PotD strategie wordt hoofdzakelijk gecorrigeerd op verschillen in blaasvulling. PotD corrigeert daarentegen niet alleen op de positie van de cervix, maar van het gehele CTV. De uterus, het craniale deel van de vagina, de parametria en eventueel de lymfeklieren zijn hier ook onderdeel van. In de literatuur is te vinden dat de verplaatsing van de uterus voornamelijk wordt veroorzaakt door de vulling van de blaas, waardoor hier naar waarschijnlijkheid de grootste winst te behalen valt voor een PotD strategie (7, 24). Desalniettemin wordt geadviseerd om de vullingsgraad van het rectum gedurende de bestralingsserie te monitoren, om grote afwijkingen en trends in de ligging van het CTV te ondervangen en hierdoor dosisverschillen te verminderen. Wanneer trends met een significante dagelijkse verplaatsing worden waargenomen, wordt geadviseerd om een nieuwe pCT te maken.

Conclusie

Naar aanleiding van dit onderzoek is een CTV-PTV marge van lateraal= 8.7mm, AP= 33.0mm en SI= 18.0mm gevonden. Door de complexiteit van de verschillende variabelen zal middels vervolgonderzoek bekeken moeten worden of de huidige CTV-PTV marge daadwerkelijk aangepast gaat worden. De rectumdiameter laat een statistisch significante sterke correlatie met de interfractiebeweging van de cervix in de AP richting en een zwakke correlatie in de SI richting zien. De blaasvulling laat daarentegen een zwakke statistisch significante correlatie met de interfractiebeweging van de cervix in de AP en SI richting zien.

Literatuurlijst

1. Vries de J HH, Bender W, Graaf van der WTA, Szabo BG, Haagedoorn EML. Oncologie voor de algemene praktijk. Groningen: Van Gorcum; 2009.
2. IKNL. Cervixcarcinoom Landelijke richtlijn. 2012;3.0.
3. Ferlay J SH, Bray F, et al. . Cancer Incidence and Mortality Worldwide 2008. Available from: http://globocan.iarc.fr.
4. Hegeman JAM FA, De Ru VJ, Keus RB, Dolsma WV. Radiotherapie bij de oncologische patiënt. Amsterdam: Elsevier gezondheidszorg; 2010.
5. IKNL. Cijfers over kanker 2016. Available from: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset_1/img56f3c620c10c9.
6. Heijkoop ST, Langerak TR, Quint S, Bondar L, Mens JW, Heijmen BJ, et al. Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2014;90(3):673-9.
7. Taylor A, Powell MEB. An assessment of interfractional uterine and cervical motion: Implications for radiotherapy target volume definition in gynaecological cancer. Radiotherapy and Oncology. 2008;88(2):250-7.
8. Bondar L, Hoogeman M, Mens JW, Dhawtal G, de Pree I, Ahmad R, et al. Toward an individualized target motion management for IMRT of cervical cancer based on model-predicted cervix-uterus shape and position. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2011;99(2):240-5.
9. Lim K, Kelly V, Stewart J, Xie J, Cho YB, Moseley J, et al. Pelvic radiotherapy for cancer of the cervix: is what you plan actually what you deliver? International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009;74(1):304-12.
10. van de Bunt L, van der Heide UA, Ketelaars M, de Kort GA, Jurgenliemk-Schulz IM. Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;64(1):189-96.
11. Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE, Yamada SD, Rotmensch J, Mundt AJ. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;54(5):1388-96.
12. Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, Bennet H, Low D. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;51(1):261-6.
13. Haripotepornkul NH, Nath SK, Scanderbeg D, Saenz C, Yashar CM. Evaluation of intra- and inter-fraction movement of the cervix during intensity modulated radiation therapy. Radiotherapy and Oncology. 2011;98(3):347-51.
14. Schwarz M, Giske K, Stoll A, Nill S, Huber PE, Debus J, et al. IGRT versus non-IGRT for postoperative head-and-neck IMRT patients: dosimetric consequences arising from a PTV margin reduction. Radiation oncology (London, England). 2012;7(1):133-.
15. Beadle BM, Jhingran A, Salehpour M, Sam M, Iyer RB, Eifel PJ. Cervix regression and motion during the course of external beam chemoradiation for cervical cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009;73(1):235-41.
16. Chan P, Dinniwell R, Haider MA, Cho YB, Jaffray D, Lockwood G, et al. Inter- and intrafractional tumor and organ movement in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy: a cinematic-MRI point-of-interest study. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;70(5):1507-15.

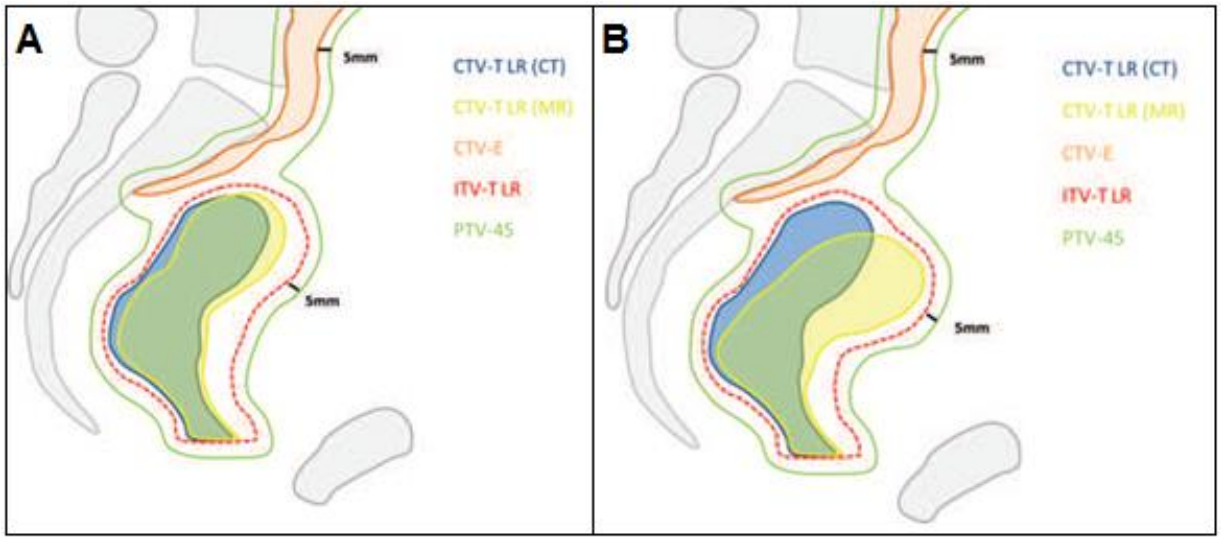
17. Buchali A, Koswig S, Dinges S, Rosenthal P, Salk J, Lackner G, et al. Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1999;52(1):29-34.
18. Tanderup K PR, Lindegaard J, Kirisits C, Juergenliemk-Schulz I, Leeuw A, Fortin I, Kirchheiner K, Georg D, Nout R, Seppenwoolde Y, Dörr W, Liederer T, Tan LT. Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRAchytherapy in locally advanced CErvical cancer. 2015;1.0.
19. Bih LI, Ho CC, Tsai SJ, Lai YC, Chow W. Bladder shape impact on the accuracy of ultrasonic estimation of bladder volume. Archives of physical medicine and rehabilitation. 1998;79(12):1553-6.
20. Geloven diNv. Intraclass correlatie coefficient. Available from: https://wikistatistiek.amc.nl/index.php/Intraclass_correlatie_coefficient.
21. Haan pdRJd. Cohen's kappa 2015. Available from: https://wikistatistiek.amc.nl/index.php/Cohen%27s_kappa#Hoe_interpreteer_ik_Cohen.E2.80.99s_Kappa.3F.
22. van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. Seminars in Radiation Oncology. 2004;14(1):52-64.
23. Kudchadker RJ, Lee AK, Yu ZH, Johnson JL, Zhang L, Zhang Y, et al. Effectiveness of using fewer implanted fiducial markers for prostate target alignment. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009;74(4):1283-9.
24. Ahmad R, Hoogeman MS, Bondar M, Dhawtal V, Quint S, De Pree I, et al. Increasing treatment accuracy for cervical cancer patients using correlations between bladder-filling change and cervix–uterus displacements: Proof of principle. Radiotherapy and Oncology. 2011;98(3):340-6.

Bijlage 1 TNM- en FIGO classificatie van cervixcarcinoom

Tabel 1. TNM 7 classificatie 2010 van cervixcarcinoom (IKNL Cervixcarcinoom Landelijke richtlijn. 2012;3.0)

TNM	FIGO	Toelichting
Tis	-	In situ
T1	1	Tumor beperkt tot de uterus
T1a	IA	Alleen microscopisch gediagnosticeerd
T1a1	IA1	Invasiediepte ≤3mm, lineaire extensie ≤7mm
T1a2	IA2	Invasiediepte _3 ≤5mm, lineaire extensie ≤7mm
T1b	IB	Klinisch zichtbare of microscopische laesie groter dan T1a2 (> 5mm invasie of > 7mm lineaire extensie)
T1b1	IB1	≤4cm
T1b2	IB2	>4cm
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, ≤4cm
T2a2	IIA2	Tumor infiltreert parametria niet, >4cm
T2b	IIB	Tumor infiltreert parametria
T3	III	Tumor reikt tot bekkenwand en/of onderste derde deel vagina en/of veroorzaakt hydronefrose
T3a	IIIA	Tumor reikt tot in onderste derde deel vagina maar niet tot de bekkenwand
T3b	IIIB	Tumor reikt tot de bekkenwand en/of veroorzaakt hydronefrose
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

Bijlage 2 Geïndividualiseerde ITV volgens EMBRACE II studie



Figuur 1. Geïndividualiseerde ITV volgens EMBRACE II studie (18). Figuur A en B laten een voorbeeld van de implementatie van een geïndividualiseerd ITV bij een ‘mover’ en een ‘non-mover’ zien.

CTV-LR (CT) = oorspronkelijke low risk Clinical Target Volume op CT van de primaire tumor, CTV-LR (MR) = oorspronkelijke low risk Clinical Target Volume op MR van de primaire tumor, CTV-E = Clinical Target Volume van de electieve nodus regio, inclusief eventuele lymfeklieren, ITV-T LR = Oorspronkelijke low risk Internal Target Volume van de primaire tumor, PTV-45 = Planned Target Volume voor 45 Gy.

Bijlage 3 Data tabellen

Tabel 1a. Gem. en SD verplaatsing central-point in Lat, AP en SI richting (n=234).

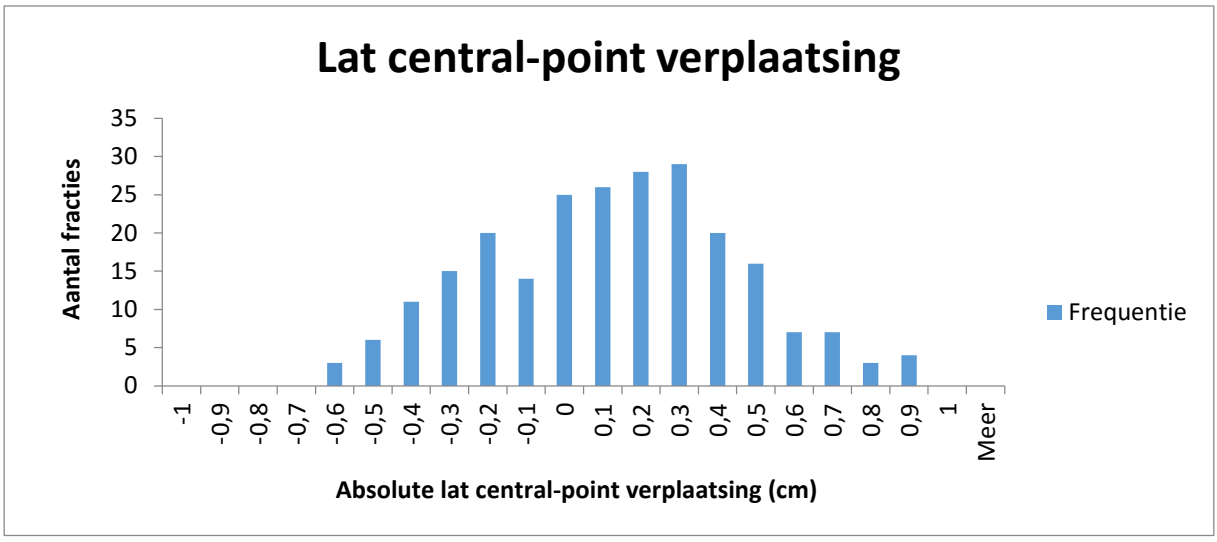
Patiënt	Verplaatsing central-point (cm)					
	Lat		AP		SI	
	Gem.	SD	Gem.	SD	Gem.	SD
1	-0.23	0.26	1.39	0.93	1.02	0.96
2	0.43	0.16	-1.38	0.65	1.45	0.47
3	-0.03	0.07	-0.26	0.22	-0.31	0.34
4	0.22	0.14	0.75	0.34	0.25	0.32
5	-0.25	0.11	-0.36	0.28	0.13	0.18
6	0.09	0.12	2.73	0.98	0.02	0.77
7	0.54	0.25	0.42	0.70	0.02	0.66
8	-0.32	0.17	0.98	0.65	0.87	0.50
9	-0.11	0.31	0.27	0.50	0.66	0.61
10	0.25	0.15	-0.48	0.48	0.89	0.42
Gem.	0.06		0.41		0.50	
Σ	0.30		1.15		0.56	
σ	0.19		0.62		0.57	

Tabel 1b. Verschil in blaasvulling en rectumdiameter (n=234).

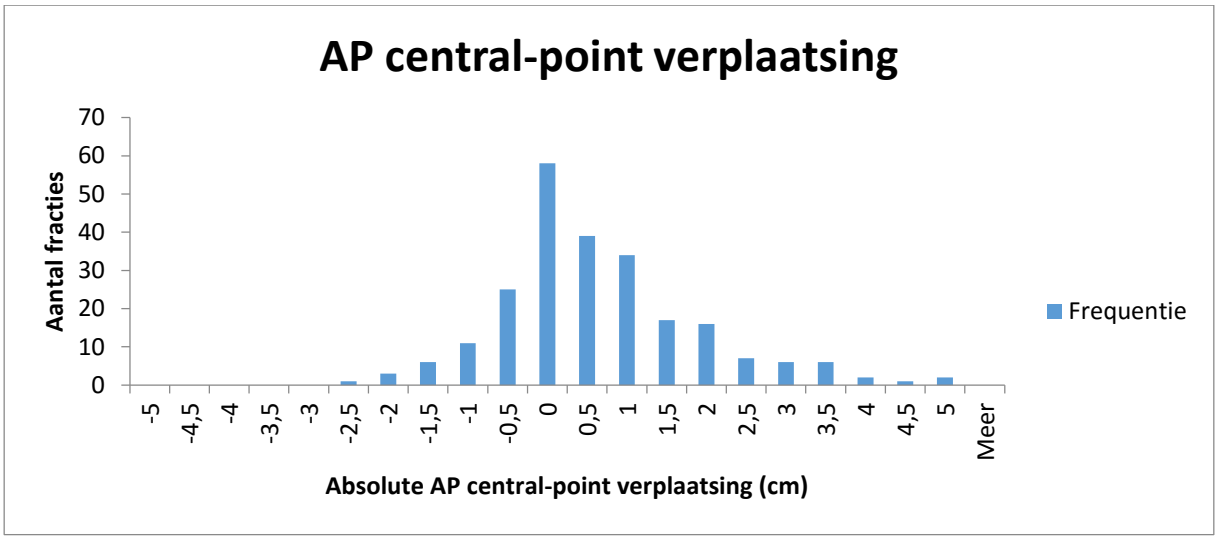
Patiënt	Verschil in blaasvulling (ml)		Verschil in rectumdiameter (cm)	
	Gem.	SD	Gem.	SD
1	-109	106	1.58	1.17
2	-44	124	-2.33	0.95
3	74	71	-0.53	0.41
4	-316	142	1.18	0.42
5	7	84	-0.61	0.25
6	-116	102	1.61	1.42
7	-5	31	1.20	1.37
8	-121	130	0.70	0.85
9	-280	146	-0.10	0.62
10	-84	100	-0.60	0.62
Gem.	-99	104	0.21	0.81

Lat = lateraal, AP = anteroposterior, SI = superior-inferior, gem. = gemiddelde, SD = standaarddeviatie, Σ = totale SD van systematische fouten, σ = SD van willekeurige fouten, verschil in blaasvulling = verschil in blaasvulling tussen plannings CT en CBCT, verschil in rectumdiameter = verschil in rectumdiameter tussen plannings CT en CBCT.

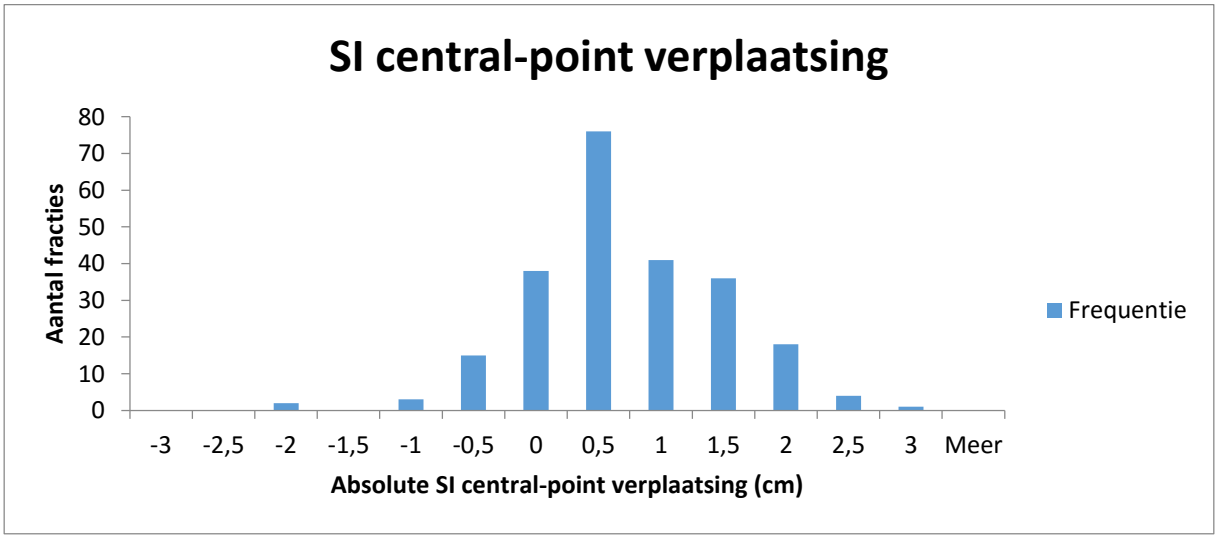
Bijlage 4 Frequentie histogrammen



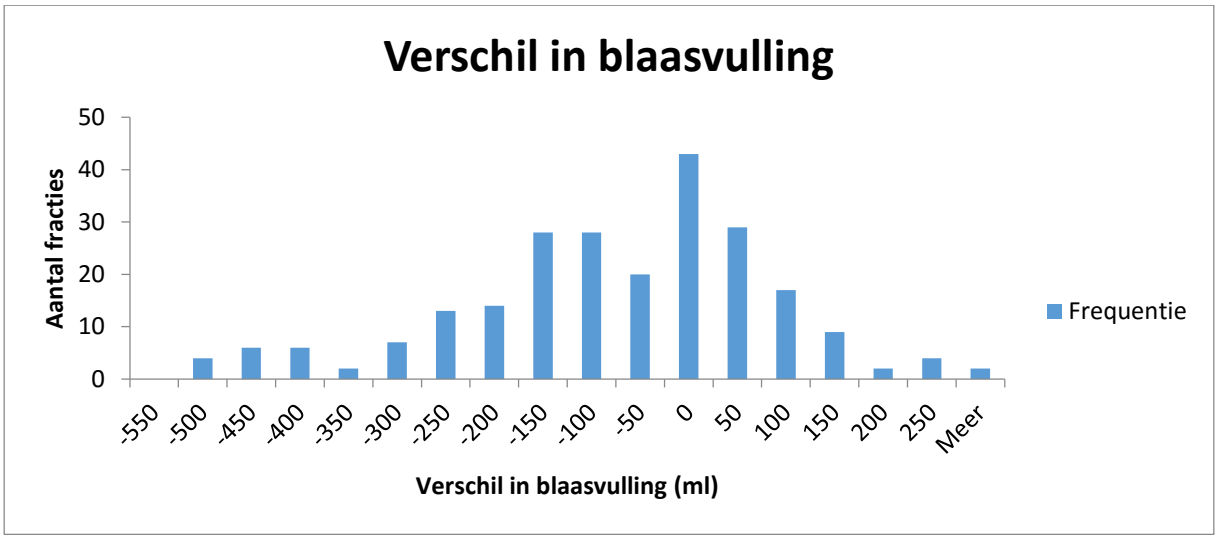
Figuur 1a. Lat central-point verplaatsing (n=234).



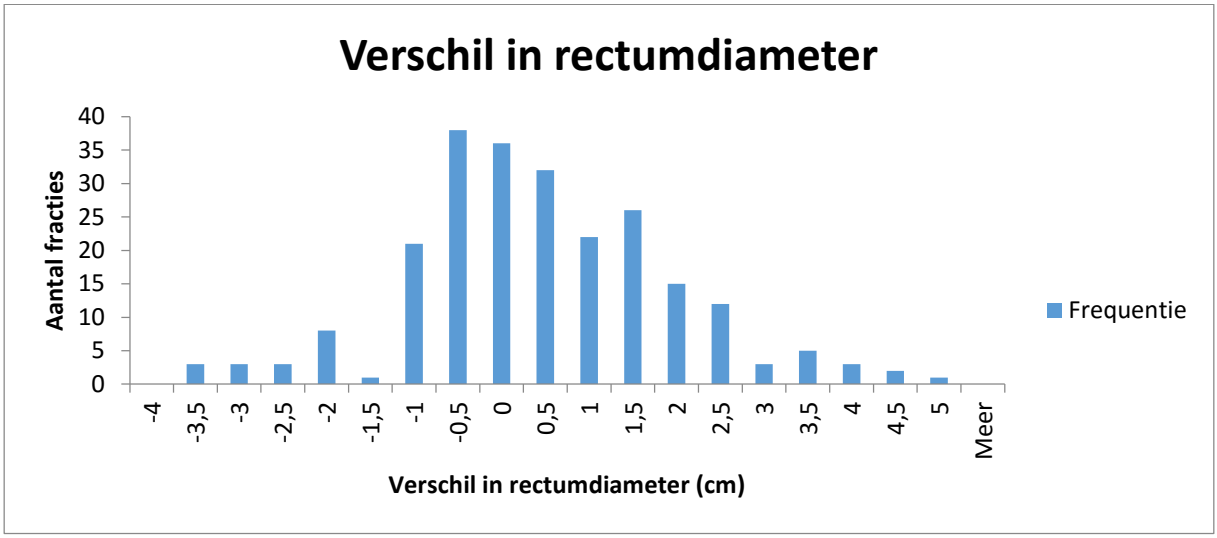
Figuur 1b. AP central-point verplaatsing (n=234).



Figuur 1c. SI central-point verplaatsing (n=234)



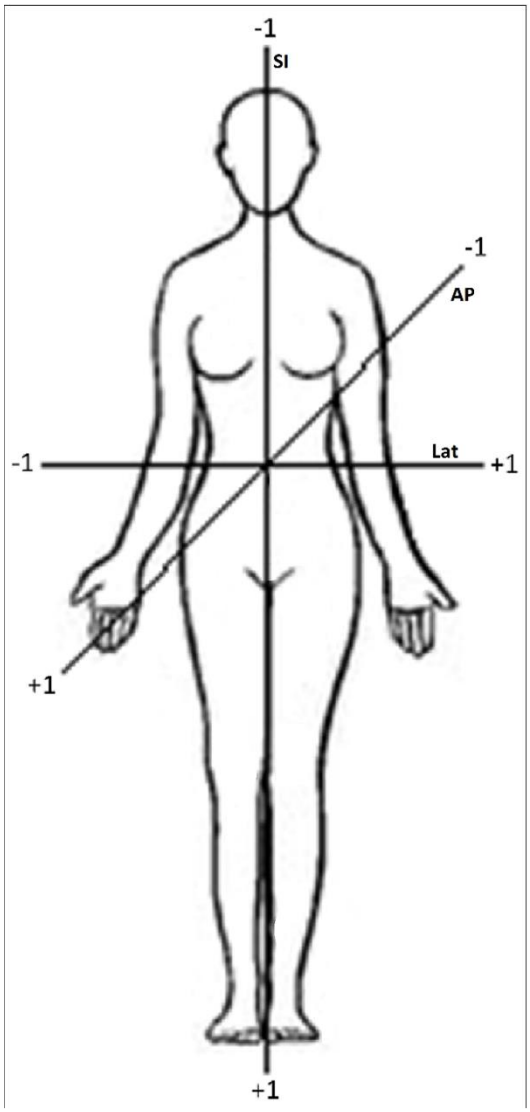
Figuur 1d. Verschil in blaasvulling (n=234).



Figuur 1e. Verschil in rectumvulling (n=234)

Lat = lateraal, AP = anteroposterior, SI = superior-inferior, verschil in blaasvulling = verschil in blaasvulling tussen plannings CT en CBCT, verschil in rectumdiameter = verschil in rectumdiameter tussen plannings CT en CBCT.

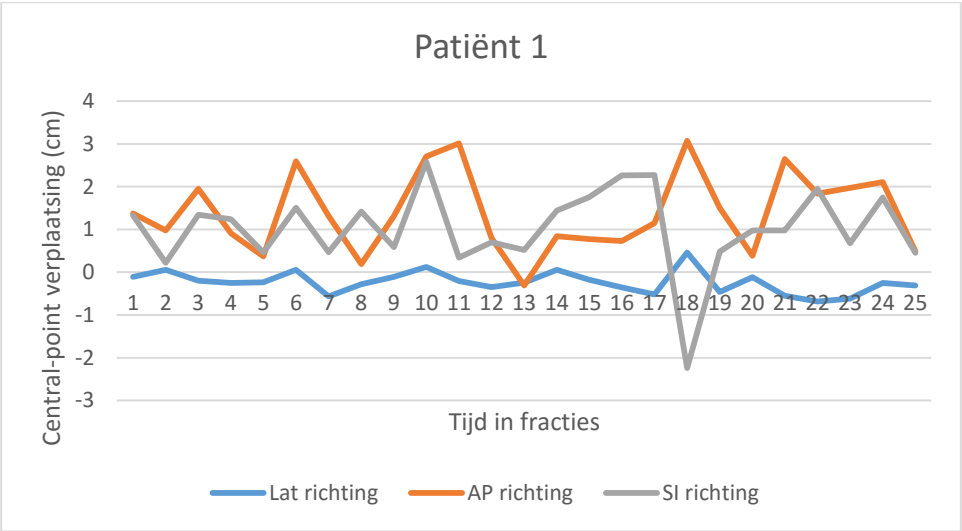
Bijlage 5 Anatomische positie met laterale, AP en SI richting.



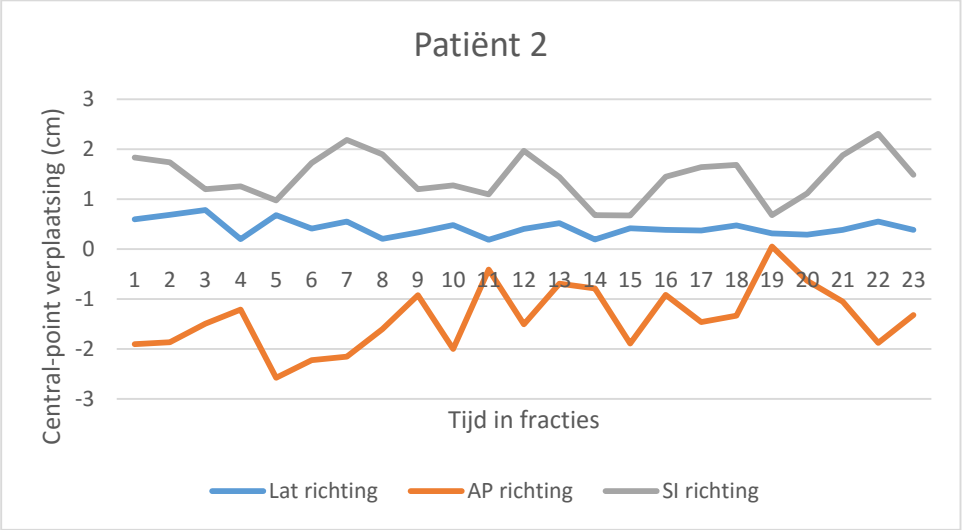
Figuur 1. Anatomische positie met laterale, AP en SI richting.

Lat = lateraal, AP = anteroposterior, SI = superior-inferior

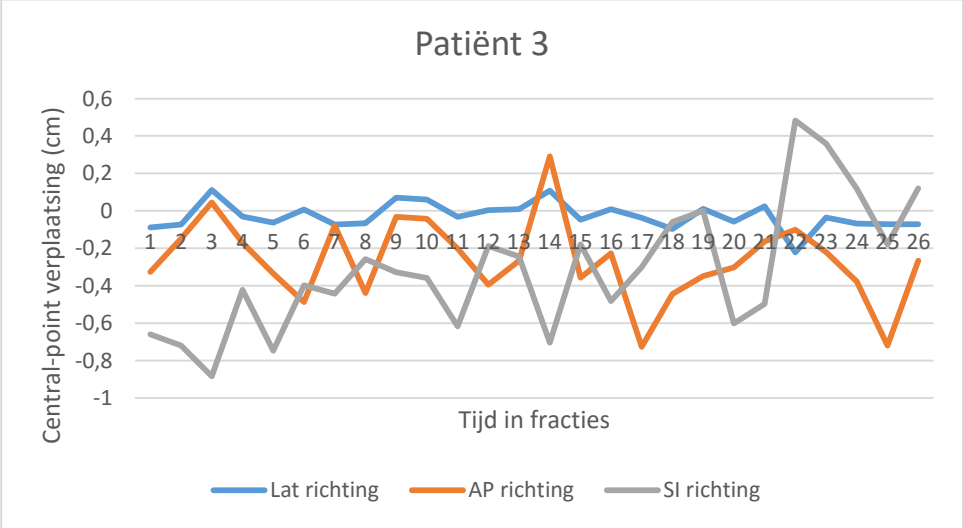
Bijlage 6 Central-point verplaatsingen in bestralingsfracties.



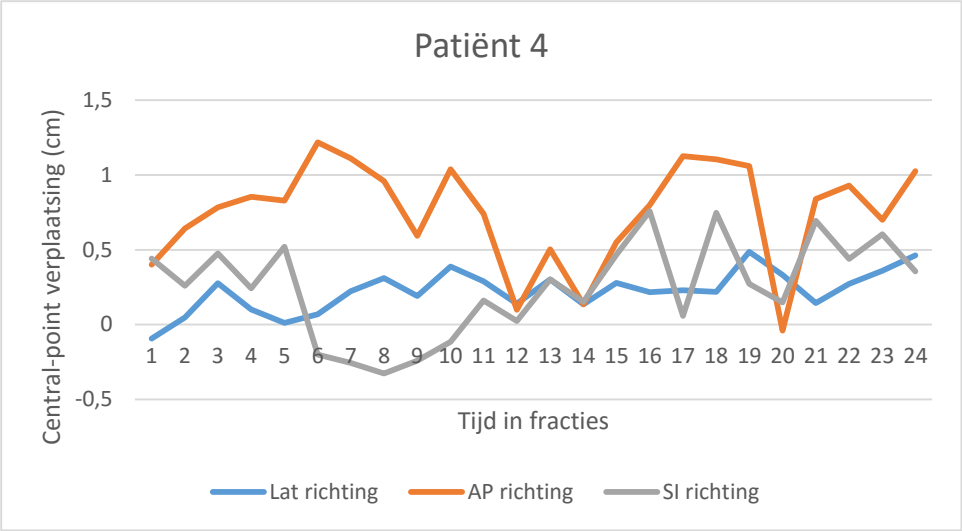
Figuur 1a. Central-point verplaatsing in lat, AP en SI richting bij patiënt 1.



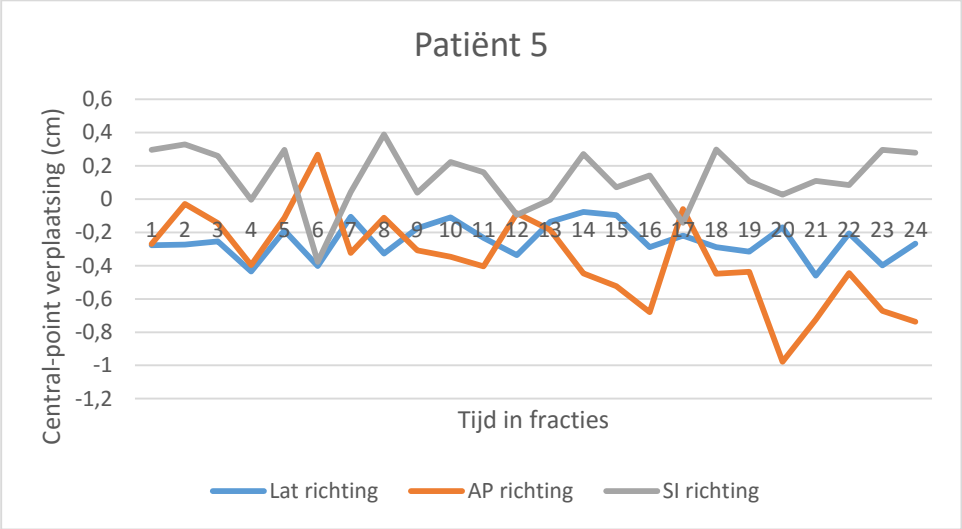
Figuur 1b. Central-point verplaatsing in lat, AP en SI richting bij patiënt 2.



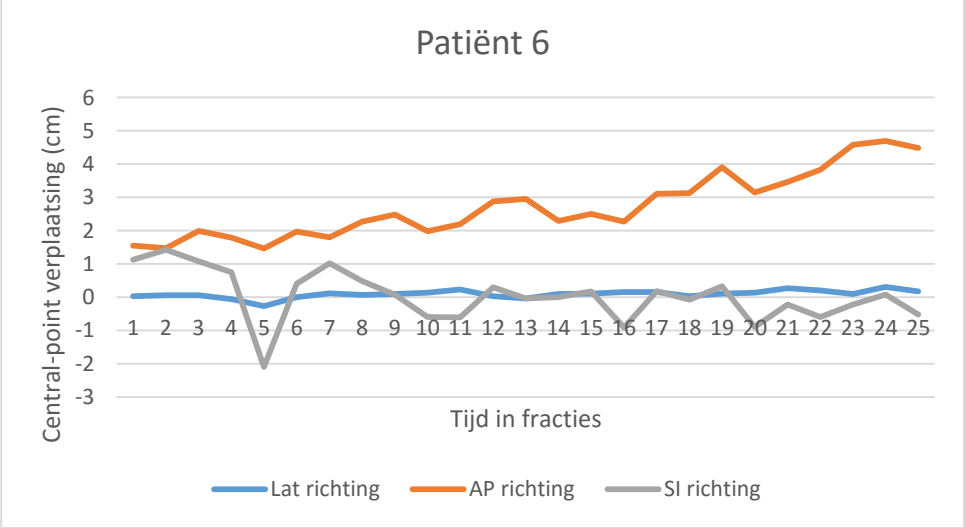
Figuur 1c. Central-point verplaatsing in lat, AP en SI richting bij patiënt 3.



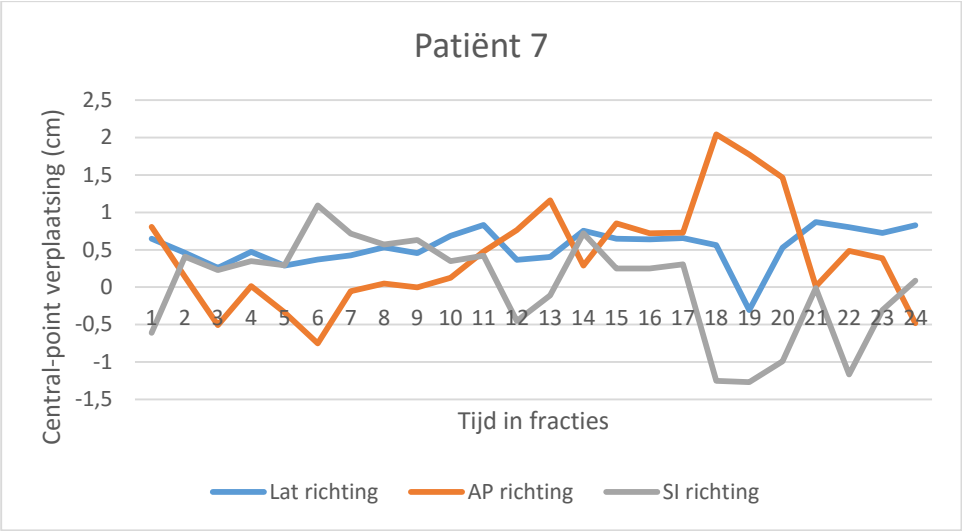
Figuur 1d. Central-point verplaatsing in lat, AP en SI richting bij patiënt 4.



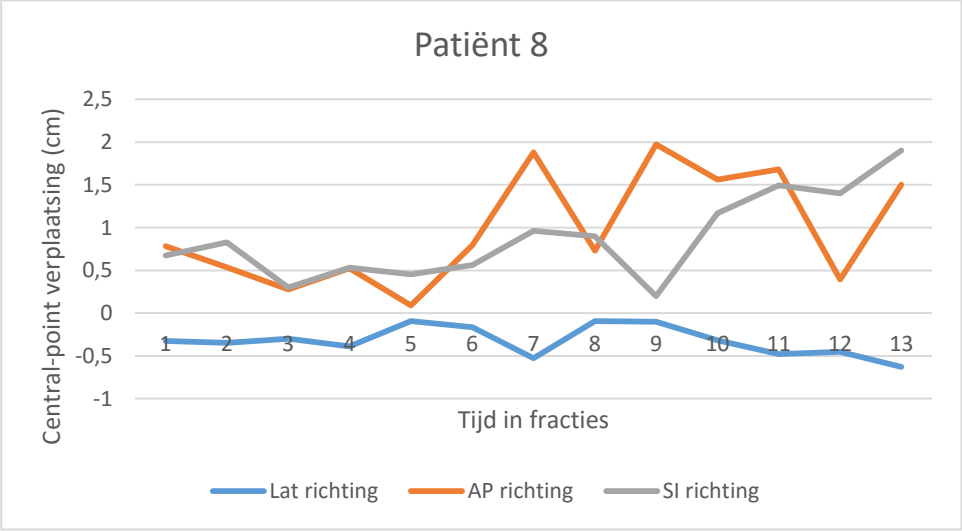
Figuur 1e. Central-point verplaatsing in lat, AP en SI richting bij patiënt 5.



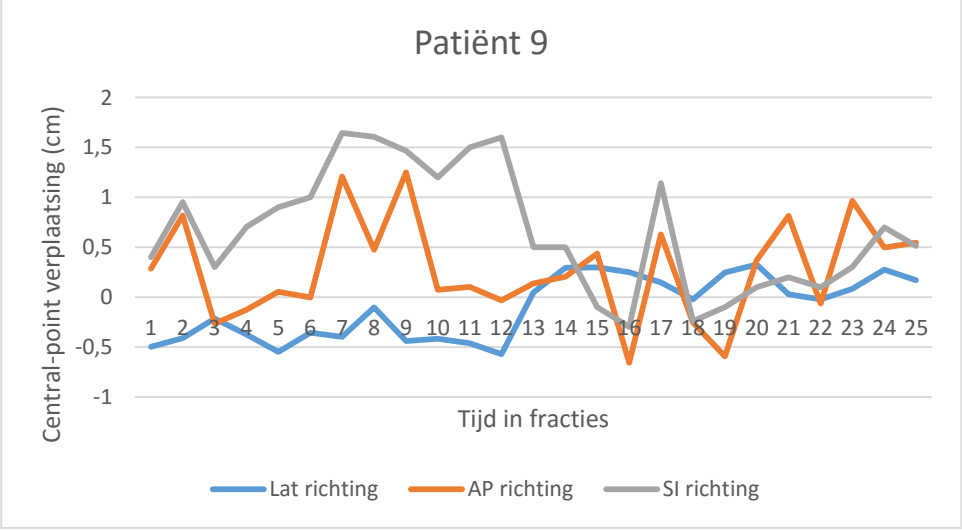
Figuur 1f. Central-point verplaatsing in lat, AP en SI richting bij patiënt 6.



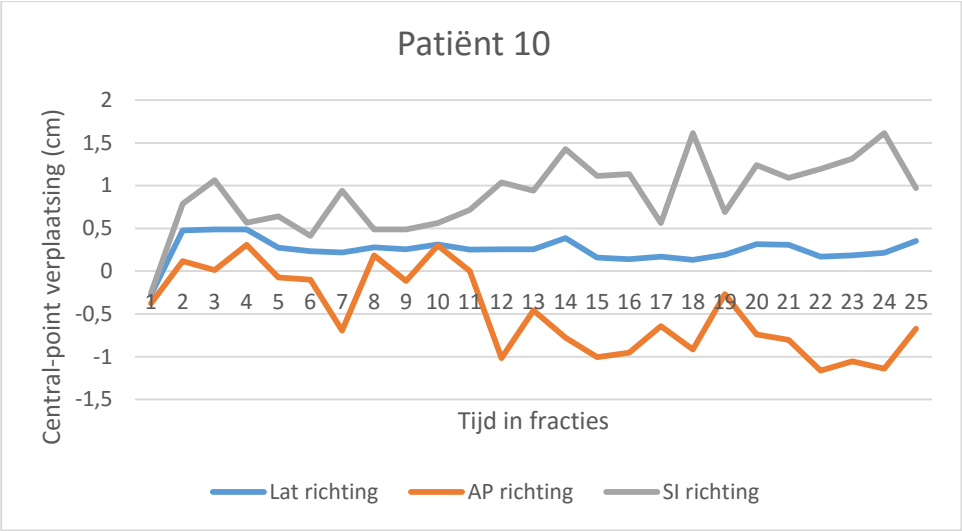
Figuur 1g. Central-point verplaatsing in lat, AP en SI richting bij patiënt 7.



Figuur 1h. Central-point verplaatsing in lat, AP en SI richting bij patiënt 8.



Figuur 1i. Central-point verplaatsing in lat, AP en SI richting bij patiënt 9.



Figuur 1j. Central-point verplaatsing in lat, AP en SI richting bij patiënt 10.

Lat = lateraal, AP = anteroposterior, SI = superior-inferior