

Instituut **Verbeeten**



Fontys Paramedische Hogeschool

Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Dosimetrische invloeden van vormvariaties en positieverificatiemethodes op VMAT plannen bij mammabestralingen

Daan van Summeren

Studentnummer: 2204150

Afstudeeronderzoek in opdracht van: Instituut Verbeeten, dr. M. Essers

Begeleiders: dr. M. Essers, W. Smits, E. Bloemen-van Gurp

Juni 2016



Voorwoord

Voor u ligt het de afstudeerscriptie: 'Dosimetrische invloeden van vormvariaties en positieverificatiemethodes op VMAT plannen bij mammabestralingen'. Deze afstudeerscriptie is geschreven in het kader van de opleiding Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) aan de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven. Dit betrof een afstudeerscriptie gedurende de afstudeerfase van februari tot en met juni 2016. In opdracht van de afdeling Klinisch Fysica en Instrumentatie (KF&I) en de afdeling Radiotherapie van Instituut Verbeeten te Tilburg is onderzoek gedaan naar de dosimetrische invloeden van vormvariaties en de gehanteerde positieverificatiemethode op de dosisverdeling van VMAT mammabestralingen.

Graag wil ik in het bijzonder Marion Essers, klinisch fysicus en opdrachtgeefster, enorm bedanken voor haar ruime inzet, kennis en goede begeleiding gedurende mijn afstudeeronderzoek.

Mijn praktijkbegeleidster Willian Smits wil ik tevens bedanken voor de ontvangen feedback en gemoedelijke begeleiding. Verder wil ik van Instituut Verbeeten de laboranten, in het bijzonder Tanja Donkers, Lennaert Mesch en de planningslaboranten, bedanken die mij geholpen hebben gedurende het onderzoek.

Ik wil ook mijn grote dank tonen aan Esther Bloemen-van Gulp, afstudeerbegeleidster Fontys, voor haar begeleiding gedurende mijn onderzoek. Mede door haar uitstekende begeleiding, inhoudelijke feedback en het beantwoorden van vragen is dit onderzoeksverslag tot stand gekomen.

Eindhoven, 6 juni 2016

Daan van Summeren



Samenvatting

Inleiding

Het mammacarcinoom wordt vaak middels chirurgie en radiotherapie behandeld. De radiotherapie kan verricht worden middels Volumetric Arc Therapy (VMAT). Mammaweefsel is flexibel, in tegenstelling tot de benige anatomie. Hierdoor is nauwkeurige positieverificatie van uiterst belang. De meest gebruikte positieverificatiemethodes zijn een botmatch of clipmatch door middel van kV afbeeldingen. Radiotherapie kan voor een aantal bijwerkingen zorgen, zoals oedeemvorming gedurende de behandeling. In dit onderzoek wordt het verschil tussen de twee positieverificatiemethodes en de incidentie van oedeem onderzocht. Daarnaast wordt van beide gegevens de impact op de dosisverdeling bij VMAT onderzocht.

Methode

In totaal zijn de botmatch – clipmatch verschillen en de incidentie van oedeem bij 30 patiënten bepaald. Oedeemvorming is geanalyseerd aan de hand van de tangentiële megavolt (MV) imagers. De botmatch – clipmatch verschillen zijn onderzocht door offline de gehanteerde match opnieuw te verrichten, maar dan op de clips. De dosimetrische impact van de verschillen tussen de matchmethodes is onderzocht bij VMAT door isocentrumverplaatsingen te verrichten van 0.6 cm en 1.0 cm in de min en plus kant van drie translatierichtingen (X, Y, Z). De dosimetrische impact van oedeem is gesimuleerd door een virtuele bolus van 0.5 cm en 1.0 cm te plaatsen op de CT-dataset.

Resultaten

Oedeemvorming blijkt in 6.7% van de onderzochte patiëntenpopulatie voor te komen. De V95 van het Clinical Target Volume (CTV) is in 6.7% van de gevallen $\leq 92.05\% \pm 2.2$.

Versillen tussen de botmatch en clipmatch die groter zijn dan de protocollaire CTV-PTV marge komen voor in 14% van alle X, Y en Z verschuivingen. Van alle fracties bevat 24.8% een CTV onderdosering als gevolg van de gehanteerde positieverificatiemethode.

Conclusie

De toegepaste botmatch resulteert in 24.8% van de fracties in een onderdosering van het CTV, als gevolg van het verschil met de clipmatch.

Oedeemvorming blijkt weinig voor te komen. Het CTV en het mediaal gelegen CTV boost-structuur blijken niet robuust en vertonen bij 0.5 cm oedeem al onderdoseringen.



Abstract

Background

The commonly used treatment for breast cancer is surgery and radiotherapy. The radiotherapy can be established with the Volumetric Arc Therapy (VMAT). Breast tissue is flexible, in contrast to the bony structures. The most commonly used set-up verification methods are performed via bony structures, or fiducial markers imbedded in the breast tissue. Radiotherapy can cause a number of side effects, edema for example. This thesis will examine the difference between the two set-up verification methods and the occurrence of edema. Both influences on the dose distribution at VMAT plans are calculated.

Method

The difference between the two set-up verification methods and the occurrence of edema was examined for a group of 30 patients. Edema occurrence is analyzed with use of tangential megavolt (MV) imagers. The bony match – fiducial match differences are analyzed by matching the original bony match to the fiducials in the offline modus. The impact of this difference is calculated on the dose distribution at VMAT by shifting the isocentre 0.6 cm and 1.0 cm to the min and plus pole of the X, Y, Z plane. The impact of edema on the dose distribution at VMAT is simulated by adding a virtual bolus of 0.5 cm and 1.0 cm to the CT-dataset and calculating the original plan.

Results

In 6.7% of the investigated population edema occurred. The V95 percentage of the Clinical Target Volume (CTV) showed a $\leq 92.05\% \pm 2.2$ in 6.7% of the population.

Differences higher than the CTV-PTV setup margin were found in 14% of the X, Y and Z plane differences. 24.8% of the treated fractions contain a CTV underdosage as a result of the used bony setup verification method.

Conclusion

The use of the bony setup verification method results in a CTV underdosage in 24.8% of the treated fractions.

The occurrence of edema appears to be small. The CTV and the medially positioned CTV boost structure have shown the most negative impact as a result of 0.5 cm edema. Therefore, the VMAT plans lack robustness.



Inhoudsopgave

1	Inleiding	6
2	Methode.....	8
2.1	Onderzoeksdesign.....	8
2.2	Onderzoekspopulatie.....	8
2.3	Instrumenten.....	8
2.4	Dataverzameling.....	9
2.4.1	MV vormvariaties mamma.....	9
2.4.2	kV clipmatch	10
2.4.3	VMAT oedeemsimulatie	11
2.5	Data-analyse.....	11
2.6	Ethische aspecten	12
3	Resultaten.....	13
3.1	Onderzoekspopulatie.....	13
3.2	MV vormvariaties mamma.....	13
3.3	kV clipmatch	14
3.4	VMAT oedeemsimulatie	15
3.5	VMAT isocentrumverplaatsing.....	16
4.0	Discussie	18
5.0	Conclusie	23
	Literatuur.....	24
	Bijlage I lijndiagrammen vormvariaties X1 & X2.....	26
	Bijlage II mammaprotocol Instituut Verbeeten.....	27



1 Inleiding

Wereldwijd gezien krijgen circa één miljoen vrouwen per jaar de diagnose mammacarcinoom (1). Deze diagnose wordt in Nederland jaarlijks bij circa 14.500 vrouwen en 100 mannen gesteld. Daarmee is het mammacarcinoom de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen (1-3). Het vaststellen van de diagnose in een zo vroeg mogelijk stadium geeft betere kansen op genezing (4). Bij vroege diagnose (CIS-T2N0M0) kan de patiënt in aanmerking komen voor mamma sparende therapie (MST) (1). Het streven bij MST is een overlevingspercentage gelijk aan die van een mastectomie, maar met een optimaal cosmetisch effect door het uitvoeren van een lumpectomie. MST wordt over het algemeen gevolgd door postoperatieve radiotherapie van de totale mamma. Postoperatieve radiotherapie leidt tot een kleinere kans op een lokaal recidief. Tijdens MST worden vaatclips in de lumpholte geplaatst op een gestandaardiseerde manier. Deze clips kunnen later gebruikt worden als referentiepunt voor de radiotherapie behandeling (5). Ten tijde van de post operatieve radiotherapie kan naast de totale mamma bestraling eventueel een extra dosis op de lumpholte (boost) en/of op verdachte klierstations gegeven worden (1, 2, 4).

Radiotherapie kan voor een aantal bijwerkingen zorgen. De meest voorkomende acute bijwerkingen zijn oedeemvorming en huidreacties, zoals roodheid en schilferige huid. Het komt regelmatig voor dat oedeem zorgt voor duidelijk waarneembare variaties in de vorm van het mammaweefsel gedurende de radiotherapie (4). Volgens het artikel van Morrow et al. (6) kan deze volumetoename invloed hebben op de dosisverdeling van de bestralingsbehandeling.

Naast de toename van oedeem, kan variatie in de vorm van de mamma ook optreden door veranderingen van de lumpholte. Als gevolg van MST is een lumpholte in het mammaweefsel ontstaan. In deze lumpholte kan direct na de operatie wondvocht, ofwel seroom ontstaan. De hoeveelheid seroom in de seroomholte kan gaandeweg de behandeling variëren. Verschillende studies hebben aangetoond dat de seroomholte voorafgaand en tijdens de bestralingsbehandeling in volume afneemt (7-10). De studie van Weed et al. (10) laat gedurende de behandeling een gemiddelde volumeafname van de seroomholte zien van 35 cc naar 16 cc. Deze afname kan vervolgens voor variaties in de vorm van de mamma zorgen, wat op zijn beurt weer invloed kan hebben op de dosisverdeling (9, 11).

Oedeem en vormveranderingen zijn niet alleen van invloed op de dosis, maar hebben tevens invloed op de setup marge. Via deze marge wordt rekening gehouden met geometrische onzekerheden en setup onnauwkeurigheden. Door middel van de setup marge wordt het Clinical Target Volume (CTV) uitgebreid naar het Planning Target Volume (PTV), zodat adequate dosisafgifte in het CTV gegarandeerd kan worden. De aanwezigheid van oedeem of vormvariaties kan onderzocht worden middels positieverificatie. Mammaweefsel is flexibel, in tegenstelling tot de benige anatomie (10, 12). Om setup onnauwkeurigheden te minimaliseren is een accurate en correcte manier van positieverificatie van uiterst belang. Verschillende manieren bestaan om de positieverificatie uit te voeren. Een veel gebruikte methode is middels twee orthogonale kV afbeeldingen in combinatie met een tangentiële MV controlebeeld. De analyse van de tangentiële MV beelden van de mamma kunnen vormvariaties weergeven gedurende de behandeling. De orthogonale kV beelden worden gematcht op botstructuren



van de Digitally Reconstructed Radiographs (DRR's). DRR's zijn gereconstrueerde röntgenfoto's uit de planning Computed Tomography scan (pCT) dataset waar verschillende bot- en wekedelen structuren te zien zijn. Een andere veel besproken manier van matchen is dezelfde orthogonale kV afbeeldingen gebruiken, maar vervolgens te matchen op de bij MST geplaatste clips.

Latifi et al. (13) en Penninkhof et al. (14) schrijven dat de positie van de clips gedurende de behandeling gemiddeld met respectievelijk $0.7 \text{ mm} \pm 3.1 \text{ mm}$ ($<6.2 \text{ mm}$ in 95% van de gevallen) en $0.9 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ ($-3.5 \text{ mm} - 1.8 \text{ mm}$) varieert ten opzichte van de oorspronkelijke positie. Dit betekent dat de clips niet veel migreren gedurende de behandeling en dus een hoge stabiliteit vertonen. Latifi et al. (13) concludeerde hierover dat de oorspronkelijke CTV-PTV setup marge van 9,4 mm bij een botmatch gereduceerd kan worden tot 6.2 mm bij een clipmatch. Hierbij zou in 95% van de bestralingen de variaties worden opvangen. Dit betekent dat de match op clips een hogere nauwkeurigheid bereikt dan de match op basis van benige anatomie (10, 13-17). Echter, wanneer de botmatch gehanteerd wordt en er bestaat een verschil tussen de botmatch en clipmatch dat groter is dan de protocollaire CTV-PTV marge kan dit negatieve gevolgen hebben op de dosisverdeling.

Voornamelijk bij de Volumetric Arc Therapy (VMAT) kunnen vormvariaties van mammaweefsel en de onnauwkeurigheden van de positieverificatie match een negatieve invloed hebben op de dosisverdeling gedurende de behandeling. Immers, bij de conventionele opponerende velden techniek wordt een ruime marge tussen de grens van de bestralingsbundel en de huid toegepast, waardoor de volledige mamma nog altijd in het bestralingsveld blijft wanneer vormveranderingen plaatsvinden. Bij VMAT wordt via twee partiële bogen om de patiënt heen bestraald. De ruime marge rondom de huid is bij de huidige VMAT plannen in Instituut Verbeeten niet aanwezig, waardoor vormveranderingen in de mamma mogelijk voor onderdoseringen kunnen zorgen in het CTV. Deze vormveranderingen kenmerken zich doordat de positie en de grootte van het mammaweefsel en/of boostgebied kan variëren ten opzichte van de pCT-scan en het behandelplan.

In dit onderzoek wordt het verschil tussen de match op botstructuren en clips bij de patiëntenpopulatie van Instituut Verbeeten onderzocht. Vervolgens wordt de invloed van een mogelijk verschil op de dosisverdeling bij VMAT gesimuleerd en geanalyseerd. Daarnaast wordt de aanwezigheid van vormvariaties van de mamma gedurende de behandeling onderzocht middels analyse van de tangentiële MV beelden. De invloed van vormvariaties op de dosisverdeling wordt vervolgens gesimuleerd en geanalyseerd bij VMAT plannen. Dit leidt tot de volgende hoofdvraag:

“Wat is de invloed van vormvariaties en de matchmethode op de VMAT dosisverdeling bij radiotherapie na een mammasparende behandeling?”



2 Methode

2.1 Onderzoeksdesign

Dit onderzoek betrof een retrospectieve kwantitatieve meetstudie, welke is uitgevoerd tussen februari 2016 en juni 2016 bij Instituut Verbeeten te Tilburg. In het eerste deel van dit onderzoek is inzicht verkregen in het verschil tussen de match op benige anatomie en de clips. Daarnaast is de aanwezigheid van vormvariaties van het mammaweefsel gedurende de behandeling onderzocht. In het tweede deel van dit onderzoek is de invloed van volumeverandering en het verschil in matchmethode op de dosisverdeling onderzocht door de gevonden verschillen te simuleren op VMAT plannen. Hierbij is de robuustheid van de VMAT plannen getest.

2.2 Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie van het eerste gedeelte van het onderzoek omvatte dertig vrouwelijke patiënten. Hiervan zijn de verschillen tussen de matchmethodes en vormvariaties geanalyseerd. Middels 16, 21 of 23 fracties zijn de patiënten postoperatief radiotherapeutisch behandeld na het ondergaan van een MST. De geïnccludeerde patiënten hebben tijdens de MST minimaal drie of meer vaatclips geplaatst gekregen en deze zijn ingetekend op de DRR's. Zowel patiënten die een volledige mamma bestraling ondergingen, als diegenen met een aanvullend boostgebied zijn geïnccludeerd. De patiënten zijn bestraald in de periode van oktober 2015 tot maart 2016. Patiënten die bestraald zijn op de thoraxwand zijn niet meegenomen in dit onderzoek, omdat deze patiënten in de regel geen chirurgische clips hebben. Uit een onderzoek van Brouwers et al. (18) is gebleken dat patiënten die middels Voluntary Moderately Deep Inspiration Breath Hold (vmDIBH) bestraald worden vergelijkbare setup data hebben als met vrije ademhaling. Om die reden is vmDIBH geen exclusie criterium.

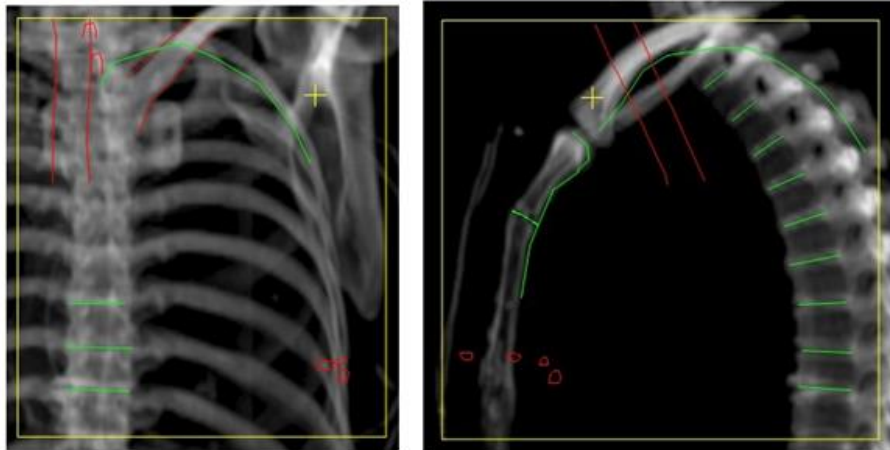
Voor het tweede gedeelte van het onderzoek werden simulaties vervaardigd aan de hand van vier VMAT therapieplannen met bijgaande pCT dataset. Door de hoeveelheid tijd die nodig was om de verschillende VMAT plannen en analyses per patiënt uit te voeren zijn in totaal vier patiënten geïnccludeerd. Dit betreffen vier random geselecteerde nieuwe patiënten. De originele dosisverdelingen van de vier VMAT plannen zijn vergeleken met nieuwe VMAT plannen, waarin de impact van de gebruikte positieverificatiemethode en oedeemvorming gesimuleerd werden. Dit betrof vier patiënten die middels VMAT bestraald zijn aan de linker of rechter mamma. De patiënten zijn behandeld tussen oktober 2015 en februari 2016 middels postoperatieve radiotherapie in 16, 21 of 23 fracties.

2.3 Instrumenten

De DRR's die gebruikt zijn voor de orthogonale kV match en tangentiële MV controlebeelden zijn gegenereerd uit de pCT-scan datasets. De pCT-scan datasets zijn gemaakt middels de Discovery CT590 RT CT-scan van GE Healthcare. De scans van het gehele doelgebied zijn in de bestralingshouding gemaakt op een Posiboard™-2 Breastboard van de firma CIVCO™. Met het treatment planning system Eclipse™ (Varian) zijn de DRR's verkregen waarop onder andere de vaatclips zichtbaar zijn en de VMAT plannen gecreëerd zijn. Op afbeelding 1 is een voorbeeld van een



DRR weergegeven. De orthogonale kV matchbeelden en tangentiële MV controlebeelden zijn gemaakt met respectievelijk de On Board Imager (OBI) en de Electronic Portal Imaging Device (EPID) van zowel de lineaire versneller Truebeam™ als Clinac® iX van Varian medical systems™. Met de kV beelden is een on-line matchprotocol zonder drempelwaarde voor setup verplaatsing toegepast. In dit onderzoek is met behulp van Aria™ Offline Review van Varian medical systems™ (het bestralingssysteem van Instituut Verbeeten) voor elke fractie de uitgevoerde match op benige structuren naderhand opnieuw gematcht op de clips. In ditzelfde programma zijn ook de tangentiële MV beelden geanalyseerd op optredende vormvariaties gedurende het behandeltraject.



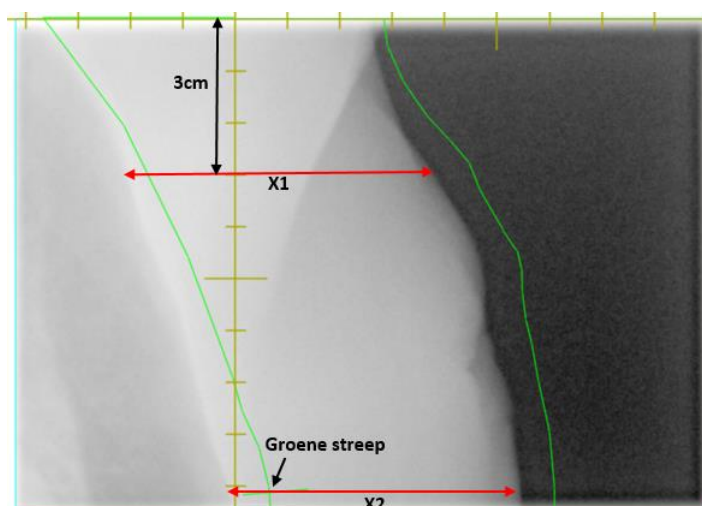
Afbeelding 1: Anterior-posterior (AP) en laterale Digitally Reconstructed Radiograph (DRR.) Groen is primair referentiepunt, rood zijn secundaire indicatieve structuren zonder prioriteit

2.4 Dataverzameling

2.4.1 MV vormvariaties mamma

Gedurende het behandeltraject zijn tangentiële MV controle foto's voor de rechtermamma om de vier fracties vervaardigd, als extra controle op eventuele volumevariaties en rotaties van de patiënt. Voor de meeste linker mamma's zijn deze MV beelden elke fractie vervaardigd, omdat deze ook de mate van ademinhouding controleren. Deze beelden zijn geanalyseerd op vormvariaties van het mammaweefsel. De tangentiële MV beelden zijn geanalyseerd aan de hand van de horizontale diameter tussen de longwand en huidgrens. Deze afstand is op twee verschillende punten (X1 & X2) met de digitale meetlat van Aria offline review gemeten (zie afbeelding 2). Het eerste meetpunt (X1) is drie centimeter naar caudaal gemeten vanaf de bovenzijde van de foto. De tweede meting (X2) is verricht ter hoogte van de caudaal gelegen horizontale groene streep van de longwand intekening. Deze horizontale streep is een hulpstructuur voor laboranten tijdens het matchen. Op dit punt wordt het tangentiële MV beeld gematcht met de DRR door de laboranten. Deze hulpstructuur bevindt zich ongeveer ter hoogte van het midden van de mamma. Daarom is gekozen voor een meting op dit punt (X2). De locatie van meetpunt X1 is gekozen om goede vertegenwoordiging van de gehele mamma te verkrijgen. Dit punt is 3 cm naar caudaal geplaatst om de impact van armpositioneringen te minimaliseren.





Afbeelding 2: Tangentieel Megavolt beeld waarmee vormvariaties geanalyseerd worden.

2.4.2 kV clipmatch

Alle originele on-line positie verificatie matches zijn uitgevoerd op de geldende botstructuren volgens het mammaprotocol van Instituut Verbeeten. De protocollaire CTV-PTV marge is 0.5 cm. De originele kV match referentiepunten zijn te zien op afbeelding 1. In de offline review modus van Aria is van elke fractie de match opnieuw verricht, maar dan met de clips als referentiepunt. De match werd in de plus en min richting van drie translatiebewegingen verricht, namelijk: lateraal (X), verticaal (Y) en longitudinaal (Z). De match op de clips moet zodanig uitgevoerd worden dat de beste vertegenwoordiging van de clips binnen de DRR bereikt wordt. Wanneer kleine afwijkingen bestonden tussen de clipcontouren op de DRR en de clips op de kV beelden zijn concessies gedaan waarbij de match werd uitgemiddeld. Wanneer een goede match niet mogelijk bleek te zijn is eerst gekeken of één of meerdere clips misschien aan het migreren was. Viel een clip duidelijk buiten de formatie, dan was dit waarschijnlijk te wijten aan clipmigratie. De betreffende clip werd vervolgens buiten beschouwing gelaten. Voor een verhoging van de betrouwbaarheid van de clipmatches heeft de onderzoeker scholing gekregen van een gespecialiseerde laborant in het matchen op clips. De inter-observervariabiliteit van de kV clipmatch is bepaald. Hiervoor zijn drie fracties van vijf random patiënten uit de patiëntenpopulatie van het eerste deel van dit onderzoek opnieuw gematcht. Dit werd verricht door een gespecialiseerde laborant van Instituut Verbeeten. De verkregen X, Y, Z waardes van de gespecialiseerde laborant werden vergeleken met de uitgevoerde matchwaardes van de onderzoeker. De verschillen tussen de gespecialiseerde laborant en de onderzoeker zijn in IBM SPSS statistics 20 ingevoerd. Vervolgens werd de ICC bepaald van de X, Y en Z richting.

2.4.3 VMAT oedeemsimulatie

Bij de VMAT simulatie is enkel oedeemvorming als gevolg van radiotherapie onderzocht als vormvariatie van de mamma. Eventuele seroomafname in de lumpholte is buiten beschouwing gelaten omdat het onderzoek anders te uitgebreid werd. Van het originele plan is uit het dosis volume histogram (DVH) de gemiddelde dosis, het totaalvolume in cm^3 en het volume dat 95% van de dosis ontvangt (V95) voor zowel de PTV(s) als de CTV(s) genoteerd. Daarnaast werd voor de belasting van organen at risk (OAR) de gemiddelde hartsdosis (MHD), de gemiddelde longdosis (MLD) en de gemiddelde contralaterale mammadosis beschreven. Bij de patiëntenpopulatie van Instituut Verbeeten komt het niet vaak voor dat patiënten een nieuwe CT-scan en behandelplan krijgen door vormvariaties gedurende de behandeling. Dit heeft als gevolg dat nauwelijks CT data over vormvariaties beschikbaar is. Hierdoor is gekozen om vormvariaties te simuleren op bestaande originele VMAT plannen. Dit werd gedaan door middel van een virtuele bolus van 0.5 cm en 1 cm te plaatsen over de gehele mamma van het originele plan. De bolus heeft dezelfde Hounsfield Unit (HU-waarde) als water ($\text{HU} = 0$). Door de oedeemvorming van de gehele mamma kan gesteld worden dat het CTV/PTV ook vergroot. Daarom is het CTV en PTV ook met 0.5 cm of 1 cm uitgebreid richting de bolus. Vervolgens werd het originele plan op deze nieuwe CT dataset gecalculeerd waarbij het aantal monitor eenheden (ME's) gelijk moest blijven. Uit de DVH's zijn de dosis- en volumewaarden gehaald (CTV, PTV, OAR). De dosimetrische impact is berekend en geanalyseerd. Op deze wijze is de robuustheid van VMAT plannen beoordeeld.

2.4.4 VMAT isocentrumverplaatsing

De dosimetrische variaties van de verschillende matchmethodes zijn gesimuleerd door het isocentrum (isoc) te verplaatsen op verschillende loodrechte afstanden van de originele positie. Het isocentrum is 0.6 cm en 1 cm naar craniaal (Z+), caudaal (Z-), ventraal (Y+), dorsaal (Y-), lateraal (X+) en mediaal (X-) verplaatst. De nieuwe plannen met verschoven isocentrum moeten hetzelfde aantal ME's krijgen als het origineel. Per plan zijn dezelfde dosisgegevens verzameld als bij de vormvariatie simulatie.

2.5 Data-analyse

De data is voornamelijk geanalyseerd in Excel 2013. De ICC en One-Sample T-test zijn middels IBM SPSS statistics 20 verricht. De resultaten uit dit onderzoek zijn beschreven middels beschrijvende statistiek. De normale verdeling is bepaald door de data visueel met behulp van histogram te beoordelen. De normaal verdeelde data is geanalyseerd met een gemiddelde en standaard deviatie (SD), mits van toepassing.

De afhankelijke variabelen in het eerste gedeelte van dit onderzoek zijn de verschillen tussen de matchmethodes en daarnaast de vormvariaties van het mammaweefsel. De onafhankelijke variabele van het eerste gedeelte is de matchmethode waarbij gevarieerd wordt tussen botmatch en clipmatch. In het tweede gedeelte van dit onderzoek is de afhankelijke variabele de dosisverdeling bij VMAT plannen. De onafhankelijke variabelen hierbij zijn de isocentrumverplaatsingen bij VMAT plannen die



het verschil in matchmethode simuleren. De andere onafhankelijke variabele is de geplaatste bolus bij VMAT plannen die vormvariaties van de mamma simuleren.

Bij de MV oedeemanalyse is van elke patiënt het gemiddelde verschil en standaard deviatie tussen de MV controlefoto's en de DRR van beide meetpunten berekend. De originele diameters, gemeten ter hoogte van X1 en X2, zijn van de gehele populatie in twee lijndiagrammen geplaatst. Van elke patiënt is een trendlijn bepaald. De trendlijnen van zowel meetpunt X1 als X2 staan vermeld in bijlage I. De trendlijnen die gedurende het patiënt-specifieke aantal fracties >0.5 cm stijgt zijn dikgedrukt en de trendlijnen die >0.5 cm gedaald zijn werden met streep-punt-streep aangeduid. De trendlijnen die geen >0.5 cm verschillen vertonen krijgen een smalle stippenlijn. Wanneer de trendlijn van een patiënt zowel craniaal in de mamma (X1) als centraal in de mamma (X2) een stijging van >0.5 cm vertoont, werd dit als oedeemvorming beschouwd. Wanneer een patiënt enkel craniaal, of enkel centraal een toename van >0.5 cm vertoont is dit als een vormvariatie beschouwd. Een daling van de trendlijn van >0.5 cm is ook als vormvariatie beschouwd. Daarnaast is het verschil in diameter en het aantal dagen tussen de DRR en de eerste fractie bepaald. Hiermee kan iets gezegd worden over de aanwezigheid van vormvariaties in de tijd tussen de pCT en de eerste fractie.

Het verschil tussen de botmatch en de clipmatch werd in X, Y en Z translatierichting in de min- of plus kant genoteerd. Het aantal patiënten met een gemiddelde afwijking in een X, Y of Z translatierichting van >0.5 cm is genoteerd. Van alle fracties zijn de X, Y en Z richtingen in zijn geheel per richting onderworpen aan een One-sample T-test, met als referentie 0 cm. Daarnaast is de inter-observervariatie bepaald door middel van een ICC, die de betrouwbaarheid van de matchgegevens weergeeft.

Voor de beoordeling van de impact van oedeemvorming en de verschillen tussen de matchmethodes op de VMAT plannen is de CTV coverage gebruikt als kwaliteitsparameter. Deze keuze berust op het feit dat de CTV-PTV marge van 0.5 cm in theorie moet zorgen voor de waarborging van de CTV coverage bij het optreden van vormvariaties of positieverificatie onzekerheden. De impact op de CTV coverage geeft de robuustheid van de VMAT plannen weer. Van de verkregen data wordt per CTV/OAR gekeken welke plannen de constraints niet behalen. Patiënten ontvangen vaak aanvullende velden op de axillaire klieren en parasternale klieren (internal mammary nodules IMN). Alle constraints staan vermeld in het gehanteerde mammaprotocol in bijlage II. Bij de translatierichtingen waarin het CTV een onderdosering vertoont met betrekking tot de matchmethode verschillen kan gekeken worden hoe vaak die afwijkingen voorkomen in de patiëntenpopulatie. Zo is het aantal fracties te berekenen dat daadwerkelijk de onderdosering bevatte. Hetzelfde geldt voor de oedeemsimulatie. Op deze manier is de impact op de dosisverdeling van de verschillende structuren bij oedeemvorming en bij verschillende matchmethodes beoordeeld.

2.6 Ethische aspecten

Dit onderzoek bevat een niet Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek (WMO) plichtig onderzoek. De gebruikte onderzoeksdata van de patiëntenpopulatie is anoniem verwerkt. De patiënten-data is beschikbaar gesteld door Instituut Verbeeten. Door de retrospectieve wijze heeft dit onderzoek geen invloed gehad op daadwerkelijke patiënten en/of behandelingen.



3 Resultaten

3.1 Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestaat uit twee patiëntengroepen. Bij de eerste patiëntengroep zijn de clipmatch en botmatch met elkaar vergeleken en oedeemvorming gedurende de behandeling geanalyseerd. Hier zijn twintig geïnccludeerde patiënten rechtszijdig bestraald en tien linkszijdig. Verdere demografische gegevens staan vermeld in tabel 1.

Bij de tweede patiëntenpopulatie zijn verschillen tussen de twee matchmethodes en oedeemvorming gesimuleerd op VMAT plannen. Dit betrof vier vrouwelijke patiënten die middels VMAT bestraald zijn aan de linker borst. Verdere demografische gegevens staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1 demografische gegevens

Demografische gegevens N=20	1	2
Re/Li bestraald	20/10	0/4
16 Fracties	20	4
21 Fracties	7	-
23 Fracties	3	-
Standaard planning	20	-
VMAT	-	4
Boost	10	2
Klieren	5	3
vmDIBH	9	-

SIB: Standard Integrated Boost. vmDIBH: voluntary moderately Deep Inspiration Breath Hold

1: Eerste onderzoekspopulatie.

2: Tweede onderzoekspopulatie

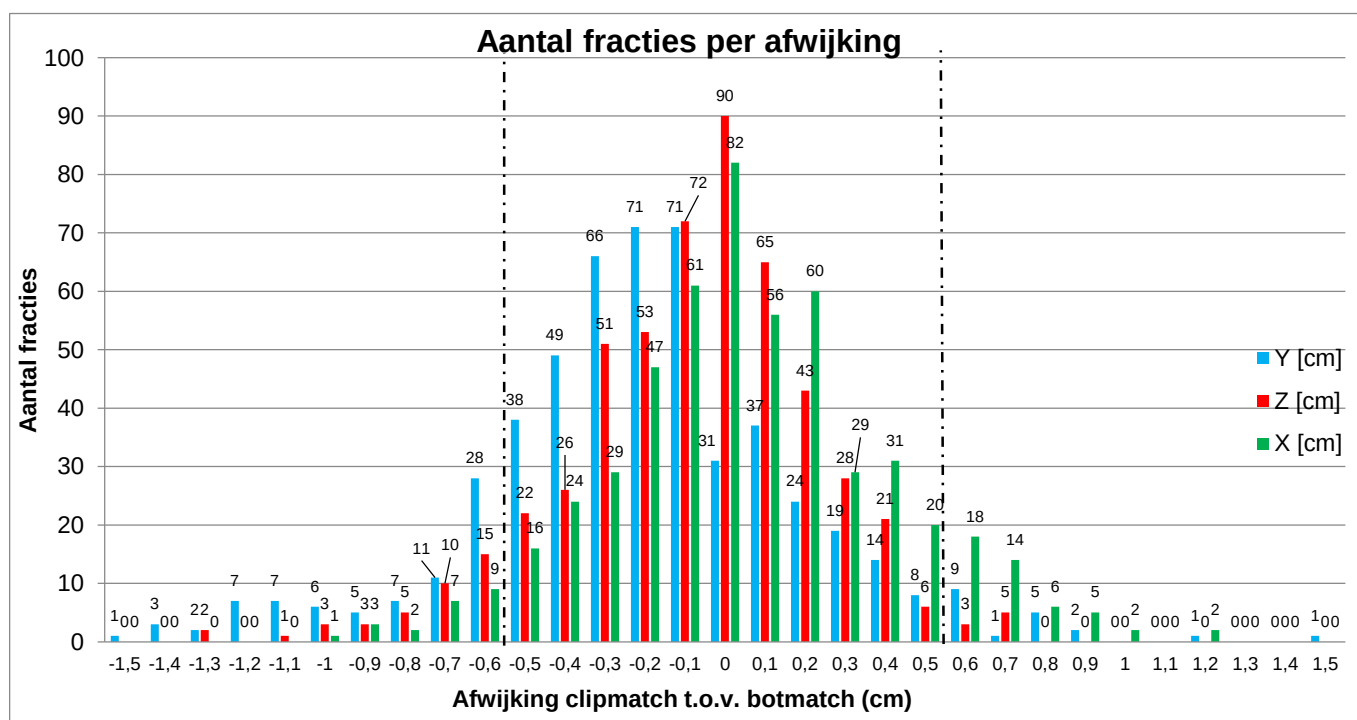
3.2 MV vormvariaties mamma

De tangentiële MV controlefoto's van 30 patiënten zijn geanalyseerd op vormvariaties. Bij 22 patiënten is om de 4 fracties een controlefoto genomen en bij 8 linkszijdig bestraalde patiënten dagelijks. In totaal zijn 268 controlefoto's geanalyseerd op vormvariaties. Het gemiddelde afstandsverschil tussen de DRR en de tangentiële MV controlefoto's gemeten over alle fracties, is 0.13 cm (SD: 0.27, range: -0.55 – 2.01 cm) voor meetpunt X1 en 0.21 cm (SD: 0.29, range: -0.36 – 1.12 cm) voor meetpunt X2. In bijlage I staan de lijndiagrammen van zowel het craniale meetpunt (X1) als het centrale meetpunt (X2). Hieruit blijkt dat drie patiënten (10%) craniaal in de mamma en vier patiënten (13%) centraal in de mamma een vormvariatie van >0.5 cm vertonen gedurende de behandeling. Twee patiënten (6.7%) vertonen zowel craniaal, als centraal in de mamma een toename, dat als oedeemvorming beschouwd is (betreft trendlijn geel en donkerblauw). Een afname van >0.5 cm komt craniaal slechts bij één patiënt (3%) voor en centraal in de mamma bij twee andere patiënten (6%). Gemiddeld zitten 6.2 dagen (SD: 2.5, 1 – 13 dagen) tussen de DRR en de eerste fractie. Twee patiënten vertonen tussen de DRR en de eerste fractie een verschil >0.5 cm (1 patiënt X1, 1 andere patiënt X2). Oedeemvorming komt voornamelijk voor bij patiënten met een grote originele diameter van de mamma (bijlage I).



3.3 kV clipmatch

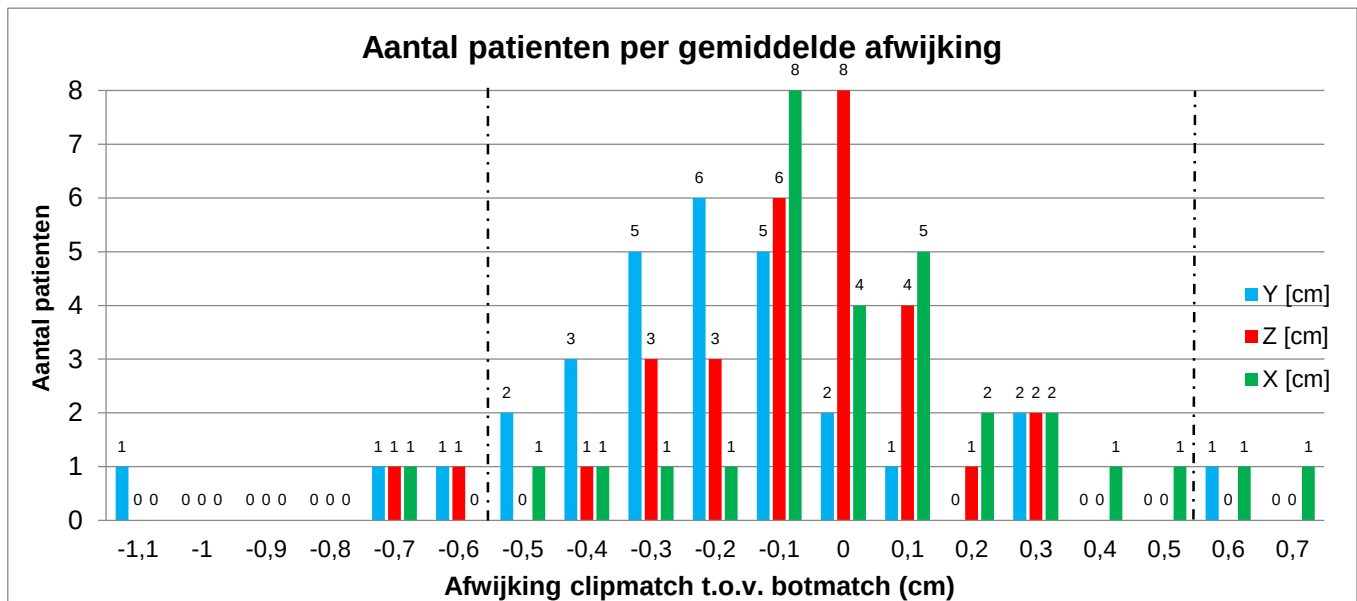
Bij de clipmatch zijn 11 fracties van de gehele populatie geëxcludeerd omdat deze gematcht zijn met behulp van MV beelden, waarop clips niet zichtbaar zijn. In totaal zijn 513 fracties gematcht op de clips, dit komt neer op een match in 1539 richtingen (513 keer X, Y, Z). In figuur 1 wordt de verdeling van het totaal aantal fracties per afwijking weergegeven in de X, Y en Z richting. Note: voor rechtszijdig bestraalde patiënten is de pluskant van de X translaterichting een mediale verschuiving, voor linkszijdig bestraalde patiënten is de pluskant een laterale verschuiving. Voor de rechtszijdig bestraalde patiënten geldt dat 22 fracties >0.5 cm naar zowel mediaal (X+) als lateraal (X-) voorkomen. Voor de linker mamma geldt dat 25 fracties >0.5 cm naar lateraal (X+) voorkomen en 0 fracties >0.5 naar mediaal (X-) voorkomen. Het totaal aantal verschuivingen in een X, Y of Z richting dat groter dan de CTV-PTV marge van 0.5 cm is waargenomen is 212 (14% van 1539 richtingen). In de dorsale richting (min-kant translaterichting Y) werden de meeste fracties met een >0.5 cm afwijking waargenomen. Dit betrof 77 fracties (15% van 513 fracties), waarvan 26 fracties (3%) >1.0 cm werd afgeweken. In figuur 2 wordt de verdeling van de patiëntgemiddelde afwijkingen in de X, Y en Z richting weergegeven. Negen patiënten (30%) vertonen minimaal één gemiddelde afwijking van >0.5 cm in een X, Y of Z richting. Slechts drie patiënten (10%) vertonen gedurende de behandeling geen enkele >0.5 cm afwijking. Clipmigratie van minimaal één clip is vastgesteld bij ten minste drie patiënten (10%). De One-sample T-test resulteerde in de Y-richting: $p < 0.001$, Z-richting: $p < 0.001$ en X-richting $p = 0.001$. De ICC resulteerde in de Y-richting: 0.984, Z-richting: 0.971 en in de X-richting: 0.974



Figuur 1. Aantal fracties per afwijking

Y: Verticaal, Z: Longitudinaal, X: Lateraal. Verticale stippellijn duidt de CTV-PTV marge grens aan.





Figuur 2. Aantal patiënten per gemiddelde afwijking

Y: Verticaal, Z: Longitudinaal, X: Lateraal. Verticale stippellijn duidt de CTV-PTV marge grens aan.

3.4 VMAT oedeemsimulatie

Per patiënt zijn twee VMAT plannen gecreëerd. In zijn totaliteit zijn 12 VMAT plannen geanalyseerd en vergeleken, waarvan 8 met oedeemsimulatie. De coverage van het CTV is gebruikt als kwaliteitsparameter. Het gemiddelde V95 percentage van het CTV is bij de originele plannen $98.97\% \pm 1.1$. De 0.5 cm oedeemsimulatie vertoont enkel een onderdosering in het CTV van gemiddeld $92.05\% \pm 2.2$ en het CTV boost van gemiddeld $91.19\% \pm 11.4$. Verdere dosimetrische invloeden op de CTV IMN, CTV Axilla en de OAR's zijn minimaal. De 1.0 cm oedeemsimulatie heeft grote negatieve invloeden op de dosisverdeling van de doelgebieden. De gemiddelde V95 percentages van elk doelgebied behalen de gestelde constraint niet. Hier moet vermeld worden dat slechts 1 van de 3 patiënten de gestelde constraint bij de V95 axilla niet haalt, met een V95 percentage van 57.17%. Dit verklaart tevens de relatief hoge standaarddeviatie van dit gemiddelde. Oedeemvorming heeft de meeste impact op de V95 van het CTV en de CTV boost. De hoge standaarddeviatie van het CTV boost bij 1.0 cm oedeem werd veroorzaakt door de een V95 percentage van 36.84% van een individuele patiënt. Het CTV boost van de betreffende patiënt bevindt zich zeer mediaal in de borst, direct langs het sternum. De volledige gegevens staan vermeld in tabel 1

Oedeemvorming (>0.5 cm) is aangetoond bij 6.7% van de patiënten. Gesteld kan worden dat wanneer de volledige patiëntenpopulatie bestraald zou zijn middels VMAT, 6.7% van de populatie minimaal een V95 onderdosering van $92.05\% \pm 2.2$ zou vertonen in het CTV (tabel 1; 0.5 cm oedeem). Zowel craniaal (X1) als caudaal (X2) in de mamma is één trendlijn van >1.0 cm oedeem aanwezig, die de aanwezigheid van de negatieve impact van 1.0 cm oedeem aantonen. Dit is enkel van toepassing wanneer de patiënten middels VMAT bestraald zouden zijn.



Tabel 1 data VMAT oedeemsimulatie

	V95 CTV% N=4	V95 CTV boost (%) N=2	V95 CTV IMN (%) N=3	V95 CTV Axilla (%) N=3	Mean hart dosis (cGy) N=4	Mean long dosis (cGy) N=4	Mean C.L. mamma dosis (cGy) N=4
Origineel	98.97% ± 1.1	98.22% ± 2.5	97.53% ± 1.8	99.87% ± 0.1	428.3 ± 60.1	810.3 ± 168.8	506.3 ± 215.0
0.5 cm Oedeem	92.05% ± 2.2	91.19% ± 11.4	95.85% ± 3.2	99.33% ± 0.6	437.5 ± 68.5	802.4 ± 171.3	494.2 ± 199.4
1.0 cm Oedeem	76.03% ± 4.0	61.13% ± 34.4	91.42% ± 4.3	83.91% ± 23.2	440.0 ± 67.7	792.3 ± 170.5	484.6 ± 191.4

De rood aangeduide data behaald de gestelde constraint niet of resulteert in een aanzienlijk hogere dosis in een organ at risk (OAR).
CTV: Clinical Target Volume, IMN: Internal Mammary Nodes, C.L. mamma: Contralaterale mamma

3.5 VMAT isocentrumverplaatsing

Per patiënt zijn 12 plannen gecreëerd. In zijn totaliteit zijn 52 VMAT plannen geanalyseerd en vergeleken. De coverage van het CTV is gebruikt als kwaliteitsparameter. De gemiddelde V95 van de originele plannen is 98.97% ± 1.1. De gemiddelde V95 constraint werd in 4 van de 12 plannen niet behaald. Een 1.0 cm dorsale verschuiving vertoont gemiddeld de grootste negatieve invloed op het CTV met een V95 percentage van 84.82% ± 2.3. Enkel 0.6 cm caudaal heeft nauwelijks negatieve impact op de dosisverdeling. De volledige gegevens staan vermeld in tabel 2.

Twee patiënten werden op een boostgebied bestraald. Het CTV boost ligt zeer mediaal in de borst, direct langs het sternum bij patiënt 1 en meer naar lateraal, direct achter de tepel bij patiënt 2. De originele gemiddelde V95 van het CTV boost is 98.22% ± 2.5. De gemiddelde V95 constraint werd in 8 van de 12 plannen niet behaald. Een 1.0 cm dorsaal verschuiving vertoont de meeste negatieve invloed op het CTV boost met een V95 percentage van 80.89% ± 20.1. De volledige gegevens staan vermeld in tabel 2.

De IMN werden bestraald bij drie patiënten. De gemiddelde V95 van de originele plannen is 97.63% ± 1.8. De gemiddelde V95 constraint van de IMN werd in 9 van de 12 plannen niet behaald. De IMN blijken grote negatieve invloeden te vertonen als gevolg van de isocentrumverplaatsingen. Een 1.0 cm verschuiving naar ventraal vertoont de grootste negatieve invloed op de IMN, met een gemiddeld V95 percentage van 55.12% ± 14.5. De volledige gegevens staan vermeld in tabel 2.

Axillaire klieren werden bij drie patiënten bestraald. De gemiddelde V95 van de originele plannen is 98.8% ± 2.0. De gemiddelde V95 constraint van de axilla werd in 6 van de 12 plannen niet behaald. Een 1.0 cm verschuiving naar ventraal vertoont de grootste negatieve invloed, met een gemiddeld V95 percentage van 86.4% ± 2.7. De volledige gegevens staan vermeld in tabel 2.

De gemiddelde hartsdosis van de originele plannen is 428.33 cGy ± 60.1. De gemiddelde hartsdosis steeg met >100 cGy in 3 van de 12 plannen. De grootste negatieve invloed werd gekenmerkt bij een dorsale verschuiving van 1.0 cm, waarbij de gemiddelde hartsdosis steeg naar 659.7 cGy ± 73.6. De



volledige gegevens staan vermeld in tabel 2.

De gemiddelde longdosis van de originele plannen is $810.3 \text{ cGy} \pm 168.8$. Patiënt 3 werd niet op de IMN bestraald waardoor deze een veel lagere longdosis heeft. Dit leidt onder andere tot een verhoogde standaarddeviatie. De gemiddelde longdosis steeg met $>100 \text{ cGy}$ in 2 van de 12 plannen. De grootste verhoging van de gemiddelde dosis werd bij een 1.0 cm dorsale verschuiving gekenmerkt, waarbij de gemiddelde hartsdosis steeg tot $940.2 \text{ cGy} \pm 190.0$. De volledige gegevens staan vermeld in tabel 2.

De gemiddelde contralaterale mammadosis van de originele plannen is $506.3 \text{ cGy} \pm 215.0$. Patiënt 3 kenmerkt een bijna dubbel zo hoge dosis als de andere patiënten. Dit heeft waarschijnlijk te maken met een matige intekening van de structuur waardoor deze gedeeltelijk in het bestralingsveld valt. De gemiddelde contralaterale mammadosis steeg $>40 \text{ cGy}$ bij 3 van de 12 plannen. De grootste stijging van de gemiddelde dosis werd bij 1.0 cm naar mediaal vertoont, met een gemiddelde dosis van $574.3 \text{ cGy} \pm 222.6$. De volledige gegevens staan vermeld in tabel 2.

Bij de translaterichtingen waarin het CTV een onderdosering vertoont kan gekeken worden hoe vaak die afwijkingen voorkomen in de patiëntenpopulatie. Hieruit blijkt dat een onderdosering in het CTV van $\geq 1.0 \text{ cm}$ mediaal slechts bij 22 fracties (4.2%) voorkomen, ≥ 1.0 ventraal slechts bij 2 fracties (0.4%), $\geq 0.6 \text{ cm}$ dorsaal bij 77 fracties (15%) en $\geq 1.0 \text{ cm}$ dorsaal bij 26 fracties (5.1%). In totaal vertonen 127 fracties (24.8%) een onderdosering in het CTV als gevolg van de matchmethode verschillen. Dit geldt echter alleen wanneer de patiëntenpopulatie daadwerkelijk middels VMAT bestraald zou zijn.

Tabel 2 data VMAT isocentrumverplaatsingen

	V95 CTV% N= 4	V95 CTV boost (%) N=2	V95 CTV IMN (%) N=3	V95 CTV Axilla (%) N=3	Mean hart dosis (cGy) N=4	Mean long dosis (cGy) N=4	Mean C.L. mamma dosis (cGy) N=4
Origineel	$98.97\% \pm 0.01$	$98.22\% \pm 0.02$	$97.63\% \pm 0.02$	$98.80\% \pm 0.02$	428.3 ± 60.1	810.3 ± 168.8	506.3 ± 215.0
0.6 Med	$95.62\% \pm 0.02$	$94.37\% \pm 0.07$	$96.84\% \pm 0.04$	$95.12\% \pm 0.06$	488.4 ± 84.4	872.5 ± 188.1	545.4 ± 219.0
1.0 Med	$90.10\% \pm 0.02$	$83.63\% \pm 0.11$	$86.68\% \pm 0.10$	$88.81\% \pm 0.09$	537.9 ± 95.7	914.7 ± 201.6	574.3 ± 222.6
0.6 Lat	$98.80\% \pm 0.01$	$98.74\% \pm 0.02$	$87.10\% \pm 0.06$	$97.44\% \pm 0.02$	397.7 ± 58.1	759.7 ± 159.4	478.2 ± 205.4
1.0 Lat	$97.49\% \pm 0.01$	$95.15\% \pm 0.01$	$66.06\% \pm 0.14$	$92.71\% \pm 0.04$	382.2 ± 52.2	727.4 ± 153.6	460.2 ± 201.1
0.6 Cran	$97.91\% \pm 0.01$	$94.56\% \pm 0.08$	$88.56\% \pm 0.01$	$96.20\% \pm 0.02$	403.5 ± 57.5	779.4 ± 151.9	503.8 ± 214.6
1.0 Cran	$95.29\% \pm 0.01$	$84.90\% \pm 0.14$	$73.07\% \pm 0.07$	$88.39\% \pm 0.04$	391.6 ± 52.8	757.3 ± 140.3	500.3 ± 215.0
0.6 Caud	$98.25\% \pm 0.01$	$98.96\% \pm 0.01$	$97.34\% \pm 0.02$	$96.00\% \pm 0.05$	483.3 ± 87.2	845.8 ± 193.3	520.3 ± 196.8
1.0 Caud	$96.64\% \pm 0.02$	$93.60\% \pm 0.03$	$91.90\% \pm 0.04$	$88.21\% \pm 0.09$	531.0 ± 102.0	866.6 ± 208.6	520.3 ± 196.8
0.6 Vent	$97.96\% \pm 0.01$	$98.59\% \pm 0.02$	$82.22\% \pm 0.07$	$95.62\% \pm 0.01$	368.3 ± 65.8	739.8 ± 159.0	499.0 ± 222.2
1.0 Vent	$94.86\% \pm 0.02$	$93.55\% \pm 0.09$	$55.12\% \pm 0.14$	$86.42\% \pm 0.03$	339.3 ± 64.3	695.1 ± 151.4	496.4 ± 223.9
0.6 Dors	$92.96\% \pm 0.02$	$91.53\% \pm 0.11$	$97.50\% \pm 0.04$	$95.27\% \pm 0.06$	547.5 ± 72.8	889.6 ± 183.5	526.9 ± 194.1
1.0 Dors	$84.82\% \pm 0.02$	$80.89\% \pm 0.20$	$85.95\% \pm 0.06$	$87.24\% \pm 0.11$	659.7 ± 73.6	940.2 ± 190.0	543.2 ± 176.9

De rood aangegeven data behaald de gestelde constraint niet of resulteert in een aanzienlijk hogere dosis in een organ at risk (OAR).

CTV: Clinical Target Volume, IMN: Internal Mammary Nodes, C.L. mamma: Contralaterale mamma.

Med: Mediaal, Lat: Lateraal, Cran: Craniaal, Caud: Caudaal, Vent: Ventraal, Dors: Dorsaal



4.0 Discussie

Het doel van deze studie was de invloeden te evalueren van vormvariaties en de toegepaste positieverificatiemethode op de dosisverdeling bij VMAT mammabestralingen. Hierbij is vooral gekeken naar de coverage van het CTV en daarnaast de secundaire doelvolumes en de gemiddelde dosis van de OAR's. Allereerst is de incidentie van vormvariaties onderzocht en de dosimetrische invloed van oedeemvorming op VMAT plannen geëvalueerd. Daarnaast is het verschil tussen de botmatch en clipmatch beoordeeld en de dosimetrische impact hiervan op VMAT mammabestralingen geëvalueerd.

Oedeemvorming blijkt slechts in 6.7% van de onderzochte patiëntenpopulatie voor te komen. Zou deze patiëntenpopulatie middels VMAT bestraald zijn, dan kan geconcludeerd worden dat de V95 van het CTV in 6.7% van de gevallen $\leq 92.05\% \pm 2.2$ is.

Verschillen tussen de botmatch en clipmatch die groter zijn dan de protocolaire CTV-PTV marge van 0.5 cm komen voor in 14% van alle X, Y en Z verschuivingen. Onderdoseringen van het CTV komen voor in de afwijkingen naar mediaal, ventraal en dorsaal. Zou de eerste patiëntenpopulatie middels VMAT bestraald zijn, dan kan geconcludeerd worden dat 24.8% van de fracties CTV onderdoseringen bevatten als gevolg van verschillen tussen de botmatch en clipmatch.

In de onderzochte patiëntenpopulatie van 30 personen blijkt dat 10% van de patiënten craniaal in de mamma en 13% centraal in de mamma >0.5 cm toenames vertonen van de mammediameter. Bij 6.7% van de patiënten wordt op beide posities grote toenames waargenomen, dat als oedeemvorming gekenmerkt wordt. In het artikel van Pooja et al. (19) worden middels CBCT dagelijkse opnames gemaakt. Van elke CBCT is het PTV volume gemeten. Hieruit blijken twee patiënten (20%) een volumetoename van $>15\%$ te vertonen. Trog et al. (20) heeft volumeveranderingen onderzocht middels pre- en post-treatment CT. Hieruit blijkt dat 20% van de populatie een volumetoename van $>15\%$ van het PTV vertoont en 6% een volumetoename van $>30\%$. De gevonden percentages uit de bovenstaande artikelen komen niet overeen met de gevonden resultaten uit het huidige onderzoek. In bovengenoemde artikelen zijn volumescans vervaardigd en vervolgens mammavolumes gemeten. Verschillen zijn waarschijnlijk te wijten aan het gebruik van PTV in plaats van CTV, een verschil in participanten, methode van beeldvorming en methode van volumetoenames berekenen. Geconcludeerd kan worden dat forse oedeemvorming relatief weinig voorkomt bij mammabestralingen.

De twee patiënten (6.7%) die zowel craniaal als centraal in de mamma oedeemvorming vertonen hebben tevens een >0.5 cm verschil tussen de pCT en het MV controlebeeld van de eerste fractie. Bij een van deze patiënten (patiënt 16) zitten 13 dagen tussen de pCT en het MV controlebeeld, bij de andere patiënt (patiënt 20) maar 2 dagen. Gemiddeld zitten 6.2 dagen tussen de pCT en het eerste MV controlebeeld. Bij patiënt 16 blijkt een open wond tijdens de CT aanwezig te zijn van de eerdere lumpectomie. Een mogelijkheid bestaat dat deze is gaan ontsteken of opzwellen gedurende de periode tussen de pCT en de eerste fractie. Daarnaast kan een verschil in de positie van de mamma of arm van de patiënt een andere oorzaak zijn. Met zulke verschillen tussen het moment van de pCT



en het moment van start van de behandeling zal een her-CT overwogen moeten worden omdat het gebruikte plan met de weefselposities niet meer representatief is.

Oedeemvorming kan een negatieve impact hebben op de dosisverdeling. Een lichte vorm van oedeem (0.5 cm) laat bij VMAT een CTV coverage van $92,05\% \pm 2.2$ zien, waarbij het CTV boost een coverage van $91.19\% \pm 11.43$ ontvangt. De overige structuren vertonen minimale invloed. Forse oedeemvorming (>1.0 cm) heeft echter forse negatieve invloed op het CTV, met een gemiddeld V95 percentage van $76.03\% \pm 4.0$. Geen van de CTV doelvolumes behaalde de gestelde constraints bij forse oedeemvorming. De robuustheid van VMAT plannen blijkt erg matig te zijn wanneer oedeemvorming optreedt, voornamelijk bij het CTV en CTV boost ontstaan snel onderdoseringen. Extreme gevallen van >1.0 cm oedeemvorming is in de geanalyseerde patiëntenpopulatie slechts bij één patiënt (3%) voorgekomen. In het artikel van Glogia et al. (21) is op een vergelijkbare manier gekeken naar de invloeden van oedeemvorming op de VMAT dosisverdeling. Echter wordt in dit artikel het PTV gebruikt als evaluatiestructuur. Bij 0.5 cm oedeemsimulatie neemt het PTV V95 percentage van $96\% \pm 0.6$ af naar $90.6\% \pm 2.3$. Bij 1.0 cm neemt deze af naar $74.2\% \pm 3.8$. Logischerwijs bemerkt het PTV eerder een onderdosering dan het CTV. Door het feit dat in dit artikel ook een CTV-PTV marge van 0.5 cm gehanteerd is kunnen de verwachte CTV percentages in dit artikel vergelijkbaar worden geacht met de verkregen resultaten uit de huidige studie. De verkregen resultaten uit de VMAT oedeemsimulatie uit het huidige onderzoek zijn enkel representatief voor de werkelijkheid wanneer vanuit gegaan wordt dat andere onzekerheden, zoals positieverificatie fouten, als niet aanwezig worden geacht. In de praktijk kunnen echter dosimetrische invloeden van de positieverificatiemethode ontstaan door oedeemvorming. Dit heeft als gevolg dat negatieve dosimetrische invloeden van zowel de positieverificatiemethode als oedeemvorming mee kunnen spelen in de uiteindelijke dosisverdeling.

Borstweefsel kan erg flexibel en vormvariabel zijn. Volgens verschillende artikelen, is de positieverificatie met behulp van clips een stabiele, representatieve positieverificatiemethode (5, 10, 13, 17). Dit komt doordat de clips borstweefsel beter kunnen volgen dan botstructuren, wat uiteindelijk een hogere nauwkeurigheid van weefsellokalisering kan geven. Weed et al. (10) stelt dat middels de clipmatch de CTV-PTV marge van 10 mm naar 5 mm gebracht kan worden. Dit betekent dat de huidige CTV-PTV marge die gebruikt wordt in Instituut Verbeeten (0.5 cm) voldoende zou zijn om op clips te matchen. Wanneer vanuit gegaan wordt dat de clipmatch de betere matchmethode is, vertonen 14% van de afzonderlijke X, Y of Z translatierichting verschuivingen van botmatch naar clipmatch een afwijking die groter is dan de gehanteerde CTV-PTV marge. Daarnaast vertoont 30% van de patiënten een gemiddelde afwijking die groter is dan de CTV-PTV marge in minimaal één translatierichting. Het grootste gedeelte van de afwijkingen in de dorsale richting die >1.0 cm zijn werden gemeten bij één patiënt, namelijk 15 van de 26 fracties. Wanneer de vier patiënten (13%) met de grootste gemiddelde afwijkingen in een X, Y of Z translatierichting buiten beschouwing worden gelaten komen grote afwijkingen slechts sporadisch en willekeurig voor. Overige grote verschillen kunnen te wijten zijn aan de beweeglijkheid van de borst, draaiingen van het lichaam tijdens kV opname of ademvariaties. Slechts 10% van de patiënten hebben de gehele behandelperiode geen



grote afwijkingen vertoont. Hieruit blijkt dat een aanzienlijk verschil aanwezig is tussen de twee manieren van matchen.

De afwijkingen naar voornamelijk mediaal en dorsaal vertonen veel ernstige onderdoseringen van de doelvolumes en overdoseringen van OAR's bij VMAT plannen. De dosisverdeling van het 0.6 cm dorsale VMAT simulatieplan geeft de minimale negatieve impact weer van de >0.5 cm verschillen tussen de botmatch en clipmatch. Drie patiënten vertonen een gemiddelde dorsale afwijking van >0.5 cm gedurende de behandeling en 15% van het totale aantal fracties vertoont een >0.5 cm dorsale afwijking. Dit betekent dat drie patiënten en 15% van de totale fracties onderdoseringen bevatten. De dosimetrische impact is het grootst bij een dorsale afwijking van 1.0 cm, dat de gemiddelde afwijking is van één patiënt. Daarnaast bevat 5% van de fracties een dorsale afwijking van >1.0 cm. Dit betekent dat één patiënt en 5% van de totale fracties onacceptabele onderdosering op de doelvolumes en ernstige overdoseringen op de OAR's ontvangen.

Het feit dat de CTV boost en CTV IMN in veel gevallen snel en veel onderdosering ontvangen komt waarschijnlijk doordat het slechts kleine structuren zijn waardoor ze relatief snel beïnvloedbaar zijn.

Botmatch-clipmatch afwijkingen kunnen vormvariatie-gerelateerd zijn. Oedeemvorming kan afwijkingen opleveren tussen de dagelijkse positie en de referentiepositie van clips. De afwijkingen vertonen zich voornamelijk naar dorsaal, caudaal en lateraal, wat verwacht wordt bij oedeemvorming. Een specifieke patiënt (patiënt 20) vertoont forse oedeemvorming en blijkt, voornamelijk later in het behandeltraject, ook forse botmatch-clipmatch afwijkingen te vertonen richting dorsaal en caudaal. Voor deze patiënt zijn de negatieve dosimetrische invloeden van zowel oedeemvorming als de gehanteerde matchmethode van toepassing. Het is van uiterste noodzaak dat bij dergelijke patiënten een her-CT en een nieuw bestralingsplan gemaakt wordt om een adequate dosisverdeling te garanderen.

De beoordeling van vormvariëaties middels tangentiële MV opnames kan enige onzekerheden met zich meebrengen doordat de opname erg variabel is. Een kleine variatie in ademhaling of rotatie kan al veel invloed hebben op de uiteindelijke meting. Daarnaast worden de MV opnames slechts vanuit één richting genomen. Hierdoor kan een vertekend beeld ontstaan. Daarom is in deze studie gebruik gemaakt van trendlijnen. Trendlijnen zijn minder gevoelig voor kleine variaties waardoor deze betrouwbaarder zijn dan de individuele dagelijkse metingen. Voor een nauwkeurige beoordeling van oedeemvorming of andere vormvariëaties dienen CBCT's gemaakt te worden gedurende het behandeltraject.

Alle gemaakte matches zijn per richting onderworpen aan een One-sample T-test. Hiermee is de statistische significantie van het verschil tussen botmatch en clipmatch getoetst. Dit resulteerde in een statistisch significant verschil in elke translatierichting (X: $p = 0.001$, Y: $p < 0.001$, Z: $p < 0.001$). Daarnaast is de betrouwbaarheid van de gemaakte matches van de onderzoeker onderzocht middels een ICC. Van de kV clipmatches zijn 3 fracties van 5 patiënten ook door een gespecialiseerde laborant gematcht. Deze gegevens zijn per X, Y en Z richting onderworpen aan een ICC. De ICC in de X-richting was 0.974, in de Y-richting 0.984, en in de Z-richting 0.971. Dit betekent een uitstekende overeenkomst in alle drie de translatierichtingen.



Een sterk punt in dit onderzoek is de random selectie patiënten uit de totale patiëntenpopulatie die een mammabestraling ondergaat in Instituut Verbeeten. Jaarlijks ontvangen ongeveer 300 patiënten een mammabestraling in Instituut Verbeeten, waardoor de patiëntenpopulatie in het huidige onderzoek ongeveer 10% bedraagt op jaarbasis. Hierdoor kunnen de conclusies enigszins gegeneraliseerd worden naar de volledige patiëntenpopulatie van Instituut Verbeeten. Een ander sterk punt is de gemeten inter-observer variabiliteit bij het matchen van de clips, waarbij de ICC uitkwam op een bijna uitstekende overeenkomst.

Daarnaast zijn in dit onderzoek de X, Y, en Z waardes van de clipmatch statistisch getoetst. Hieruit is geconcludeerd dat de verschillen tussen de botmatch en clipmatch statistisch significant zijn. Ook zijn de gemaakte matches onderworpen aan een ICC voor de inter-observervariatie. Hieruit blijkt een uitstekende overeenkomst aanwezig in het matchen op clips tussen de matches van de onderzoeker en de matches van een gespecialiseerde laborant.

Een beperking in dit onderzoek is het beperkte aantal geïnccludeerde VMAT plannen van de tweede onderzoekspopulatie (N=4). Hierdoor zijn de resultaten van de VMAT plannen eerder beschrijvend te noemen dan representatief voor de gehele populatie. De patiëntenpopulatie van de VMAT plannen bestaat enkel uit linkszijdig bestraalde patiënten. Hierdoor is de voorspelling over invloeden op de hartsdosis voor rechtszijdig bestraalde patiënten niet mogelijk. Daarnaast is de onderzoekspopulatie waarbij de incidentie van oedeemvorming en het verschil tussen matchmethodes onderzocht is niet bestraald met VMAT. Hierdoor zijn de conclusies mogelijk niet representatief zijn voor deze patiëntengroep.

Als aanbeveling voor in de praktijk zal een werkwijze samengesteld moeten worden die de clips in het totale positieverificatieproces betrekken. Dit kan de nauwkeurigheid van de positieverificatie bevorderen. Vooral wanneer de Simultaneous Integrated Boost-techniek (SIB) wordt toegepast kan hier winst behaald worden omdat de clips zich in de meeste gevallen in het boostgebied bevinden. Wanneer clips betrokken worden in de positieverificatie kunnen grote afwijkingen bemerkt worden tussen posities van de botstructuren en de clips. Dit kan in principe al een reden zijn om een herpositionering, of uiteindelijk een her-CT te overwegen door anatomische verschillen ten opzichte van de CT-scan. De aanbeveling zal een werkwijze zijn waarin bij SIB technieken de clips prioriteit zijn en botstructuren secundaire hulpstructuren. Echter, wanneer een verschil van +/- 0.5 cm tussen de clips en de secundaire botstructuren aanwezig is, zal een oorzaak nader onderzocht moeten worden. Ten eerste zal de patiënt opnieuw gepositioneerd moeten worden. Wanneer dit niet helpt zal her-CT overwogen moeten worden.

Een andere aanbeveling voor de in de praktijk is, om gedurende de bestralingsserie, grotere tangentiële MV beelden te maken. Op de huidige wijze wordt slechts een gedeelte van de mamma afgebeeld waardoor oedeemvorming alsnog gemist kan worden. Daarnaast dient een referentielijn toegevoegd te worden aan deze vergrote tangentiële MV beelden om de dagelijkse vormvariaties gemakkelijk op te merken. Eerst dient gematcht te worden volgens de thoraxwand, vervolgens wordt het verkregen beeld vergeleken met de referentielijn. Een suggestie over de positie van deze lijn is 0.5 cm buiten de mammacontour van de DRR. Op deze manier kan minimaal 0.5 cm oedeem visueel



opgemerkt worden. Bij 0.5 cm oedeem vermindert de coverage van het CTV al aanzienlijk. Op deze manier kunnen vormvariëaties, in combinatie met een grote afwijking tussen botstructuren en clips bij de positionering een assumptie van oedeemvorming geven. Hierdoor wordt oedeem mogelijk eerder ontdekt en kan een her-CT een optimaal bestralingsplan verzorgen. Zo worden negatieve dosimetrische invloeden van zowel oedeemvorming als positieverificatie fouten vermeden.

Daarnaast wordt onderzoek aanbevolen naar de klinische toepasbaarheid en meerwaarde van enkele CBCT's gedurende het behandeltraject bij mammapatiënten. CBCT's kunnen gebruikt worden om de nauwkeurigheid van onder andere SIB bestralingen te vergroten, zoals beschreven in het artikel van Donovan et al. (22). Een CBCT kan tevens vervaardigd worden op het moment dat oedeem mogelijk aanwezig is, of wanneer een verschil van >0.5 cm tussen de clipmatch en botmatch aanwezig is. Op deze manier ontstaat een duidelijke en nauwkeurige positieverificatiemethode die meer klinische informatie biedt en minder tijd en geld kost dan een her-CT.

De laatste aanbeveling voor vervolgonderzoek is onderzoek naar het verbeteren van de robuustheid van VMAT plannen. Hierbij kan de methode van Giorgia et al. (21) onderzocht worden. Deze planningsmethode kan mogelijk de totale robuustheid van VMAT plannen vergroten. Het artikel van Giorgia et al. (21) beschrijft een planningsstrategie om vormvariëaties en andere afwijkingen op te vangen bij VMAT plannen. In dit artikel wordt een methode beschreven die VMAT plannen optimaliseert op CT-datasets met een virtuele bolus al geïncorporeerd. Hier komt naar voren dat de robuustheid van VMAT plannen verhoogd wordt door bestralingsplannen te calculeren op een uitgebreide CT dataset. Dit heeft verwaarloosbare gevolgen voor de dosisverdeling. Wanneer daadwerkelijk gedurende het behandeltraject oedeemvorming optreedt, vangt dit geoptimaliseerde VMAT plan deze veranderingen op omdat deze daar al voor gecalculeerd is. De V95 van het PTV verandert hierdoor van 95.5% naar 94.8% bij 0.5 cm oedeemvorming en in 92.8% bij een extreem geval van 1.0 cm oedeemvorming. In het huidige onderzoek verandert het gemiddelde V95 percentage van het CTV na 0.5 cm oedeem al in $92.05\% \pm 2.2$ en in een extreem geval van 1.0 cm in $76.03\% \pm 4.0$. De robuustheid van de VMAT plannen zou dus baat hebben bij deze vorm van therapieplannen.



5.0 Conclusie

In 14% van de translatierichtingen waarin gematcht wordt van botmatch naar clipmatch ontstaan grotere afwijkingen dan de gehanteerde CTV-PTV marge van 0.5 cm. De toegepaste botmatch vertoont een onderdosering van het CTV in 24.8% van de fracties, als gevolg van het verschil met de clipmatch. De grote afwijkingen tussen de botmatch en clipmatch in voornamelijk de translatierichting mediaal, ventraal en dorsaal veroorzaken de grootste negatieve dosimetrische gevolgen bij VMAT plannen. Deze afwijkingen hebben het grootste effect op het CTV, CTV boost (afhankelijk van de ligging), hart- en de longdosis.

Oedeemvorming komt voor in 6.7% van de patiëntenpopulatie van Instituut Verbeeten. Wanneer oedeemvorming wordt gesimuleerd op VMAT plannen blijkt dit nauwelijks negatieve effecten te hebben op OAR's. Echter, het CTV en het mediaal gelegen CTV boost-structuur blijken niet robuust te zijn tegen oedeem en vertonen bij 0.5 cm oedeem al onderdoseringen. Het CTV IMN en CTV Axilla vertonen pas onderdoseringen na 1.0 cm oedeemvorming.



Literatuur

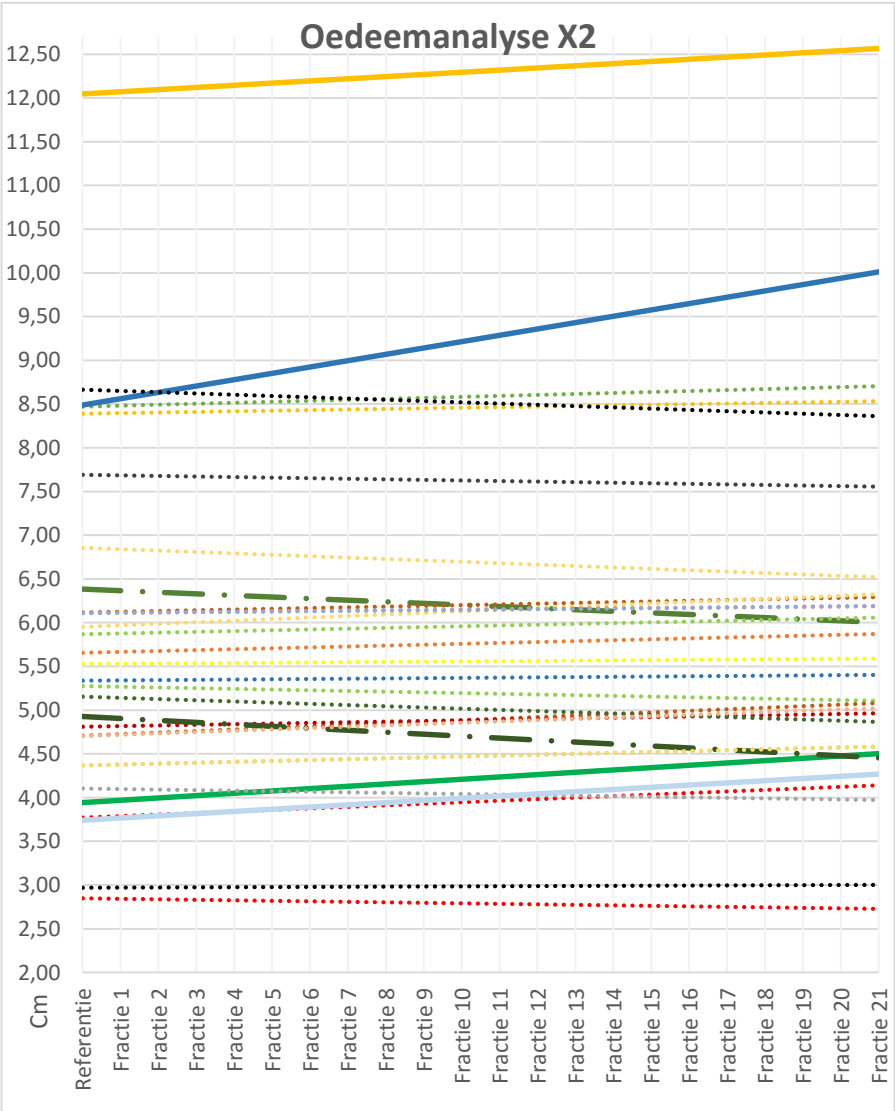
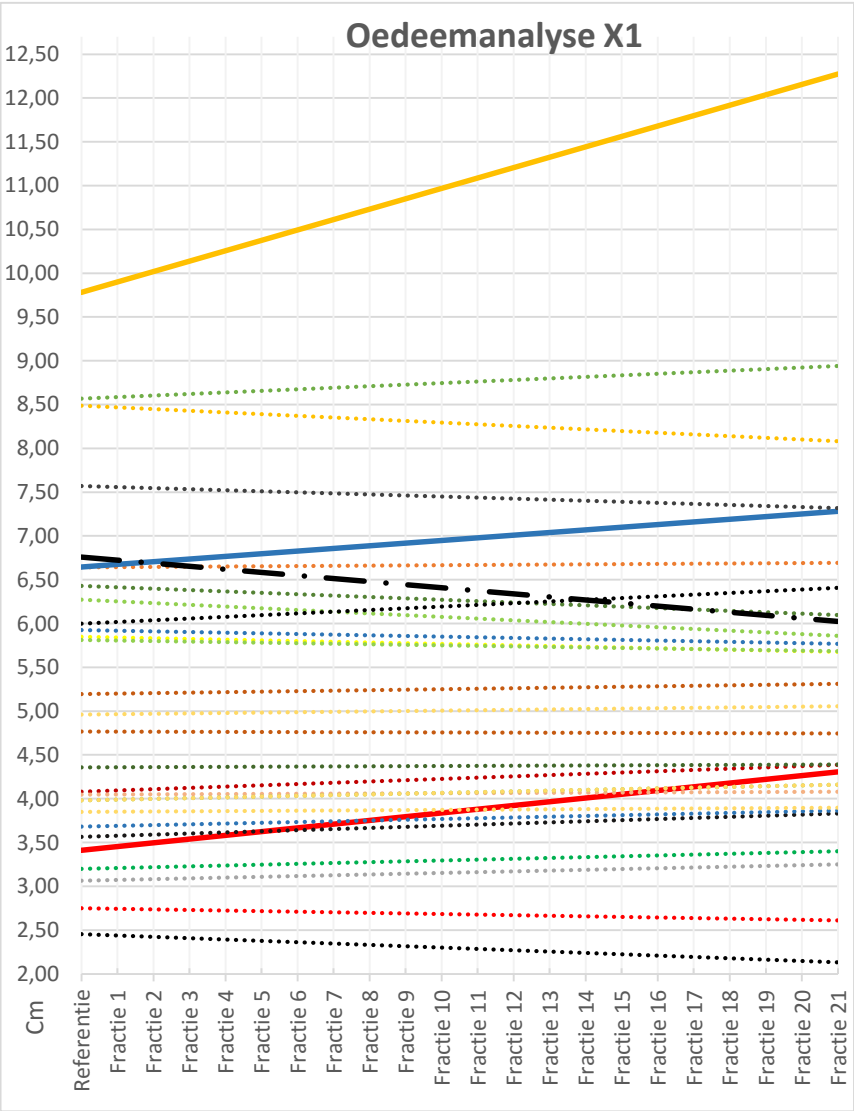
1. integraal kankercentrum nederland. Oncoline mammacarcinoom: NABON. Available from: <http://www.oncoline.nl/mammacarcinoom>.
2. Velde v, Graaf v, Krieken v. Oncologie 2011 p. 431.
3. IKNL. Cijfersoverkanker.nl 2016. Available from: www.cijfersoverkanker.nl.
4. J Hegeman, A Froma, V de Ru, Keus R. Radiotherapie bij de oncologische patient: Elsevier; 2010 p. 60-80.
5. Coles CE, Wilson CB, Cumming J, Benson JR, Forouhi P, Wilkinson JS, et al. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery – Audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2009;35(6):578-82.
6. Morrow N, Carver M, Ahunbay E, White J, Wilson J, Li X, editors. Interfractional Breast Shape Variation and Dosimetric Consequences in Whole Breast Irradiation 2010.
7. Jacobson G, Betts V, Smith B. Change in volume of lumpectomy cavity during external-beam irradiation of the intact breast. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;65(4):1161.
8. Kader HA, Truong PT, Pai R, Panades M, Jones S, Ansbacher W, et al. When is CT-based postoperative seroma most useful to plan partial breast radiotherapy? Evaluation of clinical factors affecting seroma volume and clarity. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;72(4):1064.
9. Oh KS, Kong FM, Griffith KA, Yanke B, Pierce LJ. Planning the breast tumor bed boost: changes in the excision cavity volume and surgical scar location after breast-conserving surgery and whole-breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(3):680-6.
10. Weed D, Yan D, Martinez A, Vicini F, Wilkinson T, Wong J. The validity of surgical clips as a radiographic surrogate for the lumpectomy cavity in image-guided accelerated partial breast irradiation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;60(2).
11. Alderliesten T, den Hollander S, Yang T-IJ, Elkhuisen PHM, van Mourik AM, Hurkmans C, et al. Dosimetric impact of post-operative seroma reduction during radiotherapy after breast-conserving surgery. Radiotherapy and Oncology. 2011;100(2):265-70.
12. Yue NJ, Haffty BG, Kearney T, Kirstein L, Chen S, Goyal S. Tracking the dynamic seroma cavity using fiducial markers in patients treated with accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiotherapy. Medical Physics. 2013;40(2):021717-.
13. Latifi K, Pritz J, Zhang GG, Moros EG, Harris EER. Fiducial-based image-guided radiotherapy for whole breast irradiation. Journal of Radiation Oncology. 2013;2(2):185-90.
14. Penninkhof J, Quint S, Boer Hd, Mens JW, Heijmen B, Dirks M. Surgical clips for position verification and correction of non-rigid breast tissue in simultaneously integrated boost (SIB) treatments. Radiotherapy and Oncology. 2009;90(1):110-5.
15. Huiting Christine Feng BS, Emily Gerry, Steven J. Chmura, M.D., Ph.D., Yasmin Hasan, M.D. aHAA-H, Ph.D. An image-guided study of setup reproducibility of post- mastectomy breast cancer patients treated with inverse-planned intensity-modulated radiation therapy (IMRT). 2015.



16. Willis DJ, Kron T, Chua B. An optimized online verification imaging procedure for external beam partial breast irradiation. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists* 2011;36(2):171.
17. Park C, Pritz J, Zhang G. Validating fiducial markers for image-guided radiation therapy for accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(3).
18. Brouwers PJAM, Lustberg T, Borger JH, van Baardwijk AAW, Jager JJ, Murrer LHP, et al. Set-up verification and 2-dimensional electronic portal imaging device dosimetry during breath hold compared with free breathing in breast cancer radiation therapy. *Practical radiation oncology*. 2015;5(3):e135.
19. Jain P, Marchant T, Green M, Watkins G, Davies J, McCarthy C, et al. Inter-fraction motion and dosimetric consequences during breast intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Radiotherapy and Oncology*. 2009;90(1):93-8.
20. Trog D, Garbe S, Lutterbey G, Lütter C, Barwig P, Boldt† I, et al. Volumetric Changes of the Breast during Radiotherapy. Is a Replanning Necessary for the Electron Boost? *Strahlentherapie und Onkologie*. 2005;181(4):255-9.
21. Giorgia N, Antonella F, Alessandro C, Eugenio V, Luca C. Planning strategies in volumetric modulated are therapy for breast. *Medical Physics*. 2011;38(7):4025-31.
22. Donovan EM, Castellano I, Eagle S, Harris E. Clinical implementation of kilovoltage cone beam CT for the verification of sequential and integrated photon boost treatments for breast cancer patients. *The British journal of radiology*. 2012;85(1019):e1051-e7.



Bijlage I lijndiagrammen vormvarianties X1 & X2



Bijlage II mammaprotocol Instituut Verbeeten

Streefconstraints:

- PTV coverage mamma: 95% isodoselijns moet voor 95% coveren
- CTV coverage: 95% isodoselijns moet voor 95% coveren
- PTV coverage Axilla: 90% isodoselijns moet voor 95% coveren
- CTV coverage Axilla: 95% isodoselijns moet voor 95% coveren
- PTV IMN: 90% isodoselijns moet voor 90% coveren
- CTV IMN: 95% isodoselijns moet voor 95% coveren

Longen (beide samen):

- V20Gy: <10% bij borst/thoraxwand +/- boost
- V20Gy: <15% bij borst/thoraxwand + supraclav + nodes +/- boost
- V20Gy: <20% bij borst/thoraxwand + supraclav en parasternaal + nodes/boost
- Mean Lung Dose (MLD): <5 Gy bij borst/thoraxwand +/- boost
- MLD: < 7.5 Gy bij borst/thoraxwand + supraclav. LN +/- boost
- MLD: < 10 Gy bij borst/ thoraxwand + supraclav. en parast. LN +/- boost

Hart

- V20Gy: $\leq 10\%$ (streven naar $\leq 5\%$)
- V10Gy: $\leq 15\%$ (streven naar $\leq 10\%$)
- V5Gy: $\leq 20\%$ (streven naar $\leq 15\%$)
- Mean Heart Dose (MHD) Max 3Gy (streven naar $\leq 1\text{Gy}$)

Contralaterale mamma

- Dient buiten bestralingsvelden te blijven; indien onvermijdelijk kan een klein stuk van de (sub)cutis mediaal binnen de tangentiële velden vallen
- Leeftijd ≤ 40 jaar: zo laag mogelijk; streven naar $\leq 1\text{Gy}$ gemiddeld en $\leq 5\text{Gy}$ maximaal
- Leeftijd ≥ 40 jaar: streven naar zo laag mogelijk; om hart- en/of longconstraints te halen mag afgeweken worden van constraints conform hierboven

