

Fontys Paramedische Hogeschool

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Setup marges voor de bestraling van mammacarcinoom bij positieverificatie aan de hand van chirurgische clips

S.A.E. Draak

Studentnummer: 2209295

In opdracht van: Maastricht clinic, dr. L. Murrer

Begeleiders: dr. L. Murrer, B. Hanbeukers, T. Wijt, T. Branje

Januari 2016

Deze informatie en/of beeldmateriaal is eigendom van MAASTRO CLINIC, alle rechten zijn voorbehouden aan MAASTRO CLINIC. Niets van deze informatie en/of beeldmateriaal mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt via internet, door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van MAASTRO CLINIC.

Aan eventuele onjuistheden of onvolledigheden kunnen geen rechten ontleend worden. MAASTRO CLINIC kan evenmin aansprakelijk gesteld worden indien zich, door het gebruik van deze informatie en/of beeldmateriaal, bij de raadpleger schade zou voordoen van welke aard ook.

This information and/or images are the property of MAASTRO CLINIC. All rights are reserved for MAASTRO CLINIC. None of this information and/or images may be reproduced, stored in a retrieval system, transmitted or utilized in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, microfilm, internet or otherwise, without permission in writing from MAASTRO CLINIC.

MAASTRO CLINIC cannot be held responsible should a person making use of this information and/or images suffer loss or damage of whatever type or extent.

Voorwoord

Voor u ligt het onderzoeksverslag over setup marges voor de bestraling van mammacarcinoom met positieverificatie aan de hand van chirurgische clips. Dit onderzoeksverslag is geschreven in het kader van de afstudeerfase voor de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken aan de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven, in opdracht van Maastricht clinic te Maastricht.

Middels een prospectieve kwantitatieve meetstudie is onderzocht wat de benodigde setup marges voor mamma bestralingen zijn, bij positieverificatie aan de hand van chirurgische clips. De berekening van de setup marges is gemaakt aan de hand van een margerecept van Van Herk et al. (1). Door een meting van de setupfout (combinatie van de resterende setupfout en de intra-fractiebeweging) kan een inschatting gemaakt worden van de benodigde marges. Als kwaliteitsparameter is de inter-observer variabiliteit gemeten door vier observers per patiënt eenzelfde fractie te laten matchen.

Mijn dank gaat uit naar iedereen die mij heeft geholpen met het uitvoeren van het afstudeeronderzoek, zowel binnen Maastricht clinic, als binnen de Fontys Paramedische Hogeschool. In het bijzonder wil ik Lars Murrer, Bianca Hanbeukers, Tjinta Wijt en Tammy Branje bedanken voor de fijne samenwerking en de goede begeleiding gedurende mijn afstudeeronderzoek.

Hegelsom, januari 2016

Sanne Draak

Samenvatting

Inleiding In de westerse landen is het mammacarcinoom de meest voorkomende kwaadaardige aandoening bij de vrouw. Wanneer het een vroeg stadium betreft is mammasparende therapie (MST) een behandelingsmogelijkheid. MST is een lumpectomie doorgaans gevolgd door postoperatieve radiotherapie. Per 1 oktober 2015 is Maastric clinic over gegaan op positieverificatie aan de hand van chirurgische clips. Bij de overgang naar de positieverificatie met chirurgische clips zijn de setup marges niet gewijzigd. Het doel van dit onderzoek is om de benodigde setup marges te bepalen voor mamma bestralingen bij een positieverificatie aan de hand van chirurgische clips.

Methode Het betrof een prospectieve kwantitatieve meetstudie waarin 23 vrouwelijke patiënten zijn geïnccludeerd. Bij 20 patiënten is inzicht verkregen in de setupfout (combinatie van de resterende setupfout en de intra-fractiebeweging) door de meting van de positie van de patiënt na een bestralingsfractie. De inter-observer variabiliteit van de match tussen vier observers is bepaald als kwaliteitsparameter. De berekening van de setup marges is gemaakt aan de hand van een margerecept.

Resultaten De inter-observer variabiliteit is de gemiddelde standaarddeviatie (SD) van de matchwaardes. In de X-richting betrof dit 0,7 mm (range 0,2-1,9 mm), in de Y-richting 0,6 mm (range 0,2-1,5 mm) en in de Z-richting 0,7 mm (range 0,2-1,2 mm). Rekening houdend met een intekenonnauwkeurigheid van het doelgebied van 2 mm gaf de margeberekening een waarde van 7,6 mm in de X-richting, 7,4 mm in de Y-richting en 7,9 mm in de Z-richting.

Conclusie De benodigde setup marge voor mammapatiënten met een berekening aan de hand van het gebruikte margerecept is groter dan de huidige setup marge van 5 mm die gebruikt wordt binnen Maastric clinic. In de praktijk en middels vervolgonderzoek zal bekeken moeten worden of de huidige setup marge daadwerkelijk aangepast gaat worden.

Abstract

Background Breast cancer is the most common malignant disease among women in the western countries. In case of early-staged breast cancer is breast-conserving therapy a treatment option. Breast-conserving therapy is a lumpectomy usually followed by postoperative radiation therapy. From 1 October 2015 Maastricht clinic changed to position verification using surgical clips. The setup margins have not changed. The aim of this study is to determine the required setup margins for breast irradiation with position verification based on surgical clips.

Methods This prospective quantitative study included 23 female patients. 20 patients gave insight into the setup error (a combination of the remaining setup error and the intra-fraction motion) by the measurement of the position of the patient after a radiation fraction. The inter-observer variability of the match between four observers was defined as a quality parameter. The calculation of the setup margins is based on a margin recipe.

Results The inter-observer variability is the average standard deviation (SD) of the match values. This relates to 0.7 mm (range 0.2-1.9 mm) in the X-direction, 0.6 mm (range 0.2-1.5 mm) in the Y-direction and 0.7 mm (range 0.2-1.2 mm) in the Z-direction. Taking into account a delineation variation of the target volume of 2 mm, the calculation of the margin gave a value of 7.6 mm in the X-direction, 7.4 mm in the Y-direction, 7.9 mm in the Z-direction,

Conclusion The required setup margin for breast cancer patients, with a calculation based on the margin recipe, is greater than the current margin of 5 mm Maastricht clinic uses. It will be assessed in practice and through further research whether the current setup margin actually will be modified.

Inhoudsopgave

Inleiding	7
Methode	9
Onderzoeksdesign	9
Onderzoekspopulatie	9
Instrumenten	9
Dataverzameling	9
Inter-observer variabiliteit	10
Intekenonnauwkeurigheid	10
Setupfout	10
Data-analyse	11
Inter-observer variabiliteit	11
Setupfout	11
Margeberekening	12
Ethische aspecten	12
Resultaten	13
Onderzoekspopulatie	13
Inter-observer variabiliteit	13
Setupfout	13
Margeberekening	14
Discussie en conclusie	15
Literatuurlijst	18
Bijlagen	I
Bijlage I: Schematische weergave dataverzameling	I
Bijlage II: Protocol matchmethode mamma	II
Bijlage III: Toestemming IRB	III
Bijlage IV: Samenwerkingsovereenkomst	IV

Inleiding

In de westerse landen is het mammacarcinoom de meest voorkomende kwaadaardige aandoening bij de vrouw (2). Mammacarcinoom komt het meeste voor op leeftijden boven de 50 jaar (1-2). In Nederland wordt per jaar bij meer dan 14.000 vrouwen de diagnose invasief mammacarcinoom gesteld en bij ongeveer 1.900 een in situ carcinoom (3-4). Hierbij valt op dat het de laatste jaren steeds vaker vroegere stadia betreft, waardoor de prognose is verbeterd (5). Wanneer het een vroeg stadium betreft is mammasparende therapie (MST) een behandelingsmogelijkheid. MST is een lumpectomie doorgaans gevolgd door postoperatieve radiotherapie (6). Het doel van postoperatieve radiotherapie is het verminderen van de kans op een locoregionaal recidief (7). Bij de postoperatieve radiotherapie wordt er dosis gegeven op de gehele mamma, eventueel een extra dosis op het tumorbed en zo nodig dosis op de klierregio's (6).

Als voorbereiding op de bestraling wordt een planning Computed Tomography scan (CT-scan) van de patiënt in bestralingshouding gemaakt. Van de CT-scan dataset worden Digitally Reconstructed Radiographs (DRR's) gemaakt. Dit zijn röntgenbeelden waarop anatomie zoals botten en weke delen zichtbaar zijn. Ze dienen als visueel voorschrift voor de anatomische positie tijdens de bestraling. Bij een mamma bestraling worden na het positioneren van de patiënt twee orthogonale beelden gemaakt om de houding te kunnen verifiëren alvorens te gaan stralen. De op het bestralingstoestel gemaakte beelden worden vergeleken met de DRR's. Dit wordt matchen genoemd en is een vorm van positieverificatie. Voor gesignaleerde afwijkingen, ten opzichte van de uitgangspositie van de planning CT-scan, kan vervolgens gecorrigeerd worden. Deze afwijkingen kunnen onderverdeeld worden in systematische en random afwijkingen.

De systematische afwijking is een afwijking die iedere fractie terug komt. Dit wijst op een structureel verschil met de planning CT-scan. De random afwijkingen zijn willekeurige (dag-tot-dag) variaties die iedere fractie anders zijn (8). Beide variaties hebben invloed op de dosisverdeling in de patiënt. Om voor deze beide variaties te kunnen corrigeren wordt de online positieverificatie uitgevoerd. Met online positieverificatie kan echter niet worden gecorrigeerd voor variatie binnen een fractie. Bijvoorbeeld variatie door de gespannenheid van de patiënt die gedurende de behandeling afneemt en resulteert in houdingsverandering of door beweging in het algemeen. Om ondanks deze variaties het doelgebied voldoende te kunnen dekken met de gewenste dosis wordt op de planning CT-scan het Clinical Target Volume (CTV) uitgebreid tot het Planning Target Volume (PTV) met een geometrische setup marge. Deze marge zorgt er voor dat alle geometrische setup- en intekenennonnauwkeurigheden in de positie van het CTV worden opgevangen (8).

Een indicatie voor het bepalen van marges is beschreven in een margerecept van Van Herk et al. (1). Bij online positieverificatie wordt de setup marge bepaald aan de hand van de resterende setupfout. De resterende setupfout bevat alle factoren waarvoor je niet kunt corrigeren middels matchprocedures. Hieronder valt de intra-fractiebeweging van de patiënt en het niet volledig kunnen corrigeren voor setupafwijkingen veroorzaakt door rotaties en vervormingen. Het is belangrijk inzicht te krijgen in de

resterende setupfout om zo een correcte en zo klein mogelijke marge toe te passen. Het gebruik van kleine marges betekent kleinere bestralingsvolumes, wat resulteert in sparing van gezonde weefsels. Daarnaast geeft het een verbetering van het cosmetische resultaat en verkleining van het risico op late toxiciteit, zoals secundaire tumoren en cardiovasculaire schade (9). Bij een te kleine marge ontstaat mogelijk ongewenst onderdosering van het CTV (1,8).

Sinds 2009 is er bij Maastric clinic bij mammapatiënten gebruik gemaakt van positieverificatie met behulp van externe huidmarkers gecombineerd met anatomie, waarbij gebruik gemaakt werd van megavolt (MV) beeldvorming (10). De methode met de externe huidmarkers was tijdsintensief en zorgde voor huidreacties bij de patiënt (9). In 2012 is Maastric clinic overgegaan op de Truebeam™ bestralingstoestellen van Varian medical systems™. Hierdoor werd het mogelijk om de positieverificatie uit te voeren met kilovolt (kV) beeldvorming in plaats van MV-beeldvorming. De kV-beeldvorming heeft er toe geleid dat bij mamma bestralingen, zonder extra noemenswaardige stralenbelasting, bij elke fractie een positieverificatie kan worden uitgevoerd. De stralenbelasting is ± 1 millisievert (mSv) per fractie en dat is minimaal ten opzichte van de therapeutische dosis. Een ander voordeel is dat de beelden van een betere kwaliteit zijn en dat de clips, die rond de lumpectomieholte geplaatst zijn door de chirurg, beter zichtbaar worden.

Uit literatuur blijkt dat chirurgische clips geschikt zijn voor de positieverificatie van de mamma. De positie van de clips in de mamma is stabiel gebleken (11). Tevens zijn de clips effectief in het volgen van de verplaatsing van de lumpectomieholte tijdens de bestralingen (12). Door Van der Salm et al. (9) is aangetoond wat de invloed van matches op clips is op de dekking van de voorgeschreven dosis in de mamma. Hierbij is ook gekeken naar de zichtbaarheid en de migratie van de clips. De uitkomst van dit onderzoek was dat bij alle patiënten de clips zichtbaar waren en de migratie minimaal. Beide matchmethoden gaven eenzelfde dekking aan zowel het tumorbed als de gehele mamma (9). Op basis van dit onderzoek is binnen Maastric clinic besloten per 1 oktober 2015 over te gaan op de positieverificatie aan de hand van chirurgische clips. Aangenomen wordt dat dit kan bijdragen aan een lagere inter-observer variabiliteit bij het matchen, wat kan bijdragen aan het verlagen van de huidige setup marge van 5 mm.

Bij de overgang naar de positieverificatie met chirurgische clips zijn de setup marges niet gewijzigd. Mogelijk kunnen de marges aangepast worden. Naar aanleiding van bovenstaande informatie is de volgende onderzoeksvraag opgesteld:

“Wat zijn de benodigde setup marges voor mamma bestralingen bij een positieverificatie aan de hand van chirurgische clips?”

Methode

Onderzoeksdesign

Dit onderzoek betrof een prospectieve kwantitatieve meetstudie. In dit onderzoek is inzicht verkregen in de setupfout (combinatie van de resterende setupfout en de intra-fractiebeweging) door een meting van de positie van de patiënt na een bestralingsfractie. De inter-observer variabiliteit van de match tussen vier observers is bepaald als kwaliteitsparameter. Het onderzoek is uitgevoerd bij Maastricht clinic te Maastricht.

Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie omvatte 23 vrouwelijke patiënten met een mammacarcinoom, die met 16, 21 of 23 fracties postoperatief radiotherapeutisch zijn behandeld. Hierbij werd volgens protocol online een positieverificatie aan de hand van chirurgische clips uitgevoerd. Zowel patiënten waarbij de gehele mamma werd behandeld als patiënten met een boostgebied zijn geïnccludeerd. Uit een onderzoek van Brouwers et al. (13) is gebleken dat de setup data vergelijkbaar zijn bij patiënten die behandeld worden met vrije ademhaling en patiënten die behandeld worden met voluntary moderately deep inspiration breath hold (vmDIBH) (13). Om die reden was vmDIBH geen exclusie criterium. Patiënten die bestraald werden op de thoraxwand zijn geëxcludeerd in dit onderzoek, omdat deze patiënten in de regel geen chirurgische clips hebben.

Instrumenten

De DRR's zijn gecreëerd middels de CT-scan datasets die zijn gemaakt met de Siemens Somatom Sensation 10™ en de Siemens Somatom Sensation Open™ CT-scanner. De vervaardiging en het intekenen van de DRR's is uitgevoerd met het Eclipse™ Treatment Planning System. De kV-beelden zijn gemaakt met Truebeam™ bestralingstoestellen van Varian medical systems™ en online gematcht in Aria™. Eclipse™ en Aria™ zijn softwareprogramma's ontwikkeld door Varian medical systems™. In de module Offline review binnen Aria™ werden de op het bestralingstoestel verkregen kV-beelden en de match ervan bekeken. Ook was het in Offline review mogelijk de uitgevoerde match opnieuw te doen. Middels Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics, versie 21) is gecontroleerd of de data normaal verdeeld was. De analyse van de data is in Microsoft Office Excel 2013 uitgevoerd.

Dataverzameling

Figuur 3 in bijlage I is een schematische weergave van de dataverzameling. De patiënten werden geselecteerd nadat de planning CT-scan was vervaardigd. Wanneer een patiënt geïnccludeerd werd in het onderzoek, zorgde de onderzoeker ervoor dat in het elektronisch patiënten dossier (EPD) kwam te staan dat er extra kV-beelden na de bestraling moesten worden ingepland, om het meten van de combinatie van de resterende setupfout en de intra-fractiebeweging mogelijk te maken. De

planningslaborant plande aan de hand daarvan de extra kV-beelden in tijdens het maken van het bestralingsplan. In het EPD zijn de betreffende fracties door de onderzoeker vermeld, als ook bij de opmerkingen bij de patiënt in Aria™. Hierbij is vermeld dat de extra kV-beelden niet op het bestralingstoestel gematcht hoefden te worden. Deze opmerkingen werden altijd gelezen door de laboranten voordat ze een patiënt gingen bestralen, hierdoor waren de laboranten op de hoogte van het maken van de extra kV-beelden. De extra kV-beelden, gemaakt na de bestraling, zijn opgeslagen in Aria™ en waren achteraf voor data-analyse terug te zien.

Inter-observer variabiliteit

Een belangrijke parameter voor de kwaliteit van de match is de inter-observer variabiliteit. Hierbij is gekeken naar de verschillen in de match tussen vier observers. Ten tijde van de bepaling van de inter-observer variabiliteit was van 19 patiënten data beschikbaar. Per patiënt is random één fractie gekozen uit de kV-beelden, die door vier observers zijn gematcht. Het ging hierbij om de reguliere kV-beelden die vóór de bestraling zijn gemaakt. De eerste match was de online match ter positieverificatie op het bestralingstoestel, dit is uitgevoerd door de laborant die op dat moment de patiënt behandelde. Dezelfde match werd door drie observers, waaronder twee laboranten en de onderzoeker, herhaald in 'Offline review'. Alle matches zijn uitgevoerd volgens het protocol matchmethode mamma (bijlage II). Bij het matchen was het hoofddoel dat de clips zodanig zijn gepositioneerd dat ze binnen de ingetekende clipstructuren van de DRR vallen, vervolgens is de anatomie gecontroleerd. Bij kleine afwijkingen in de anatomie werd de match uitgemiddeld waarbij concessies voor clips en anatomie gedaan werden.

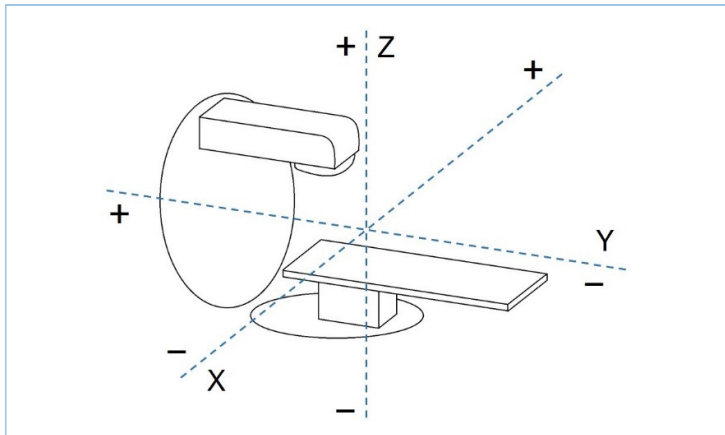
Intekenonnauwkeurigheid

Een onderdeel van het margerecept van Van Herk et al. (1) is de intekenonnauwkeurigheid. Hierbij gaat het om de intekenonnauwkeurigheid van het doelgebied, welke niet afzonderlijk bepaald werd in dit onderzoek. Voor het boostgebied is de intekenonnauwkeurigheid gebaseerd op literatuur met een gemiddelde waarde van 4,3 mm, een minimum waarde van 2,4 mm en een maximum waarde van 6,2 mm (14). Voor de intekenonnauwkeurigheid van de borstklier is een schatting gemaakt van 2 mm op basis van een subjectieve indruk van wat de mogelijke intekenafwijkingen in de praktijk zijn.

Setupfout

De setupfout, een combinatie van de resterende setupfout en de intra-fractiebeweging, is ook een onderdeel van het margerecept van Van Herk et al. (1). Om deze inzichtelijk te krijgen zijn er bij 20 patiënten bij fracties 2 tot en met 6 per patiënt extra orthogonale kV-beelden meteen na de bestraling gemaakt. Deze beelden zijn in dezelfde richting (anterior-posterior en lateraal) en met dezelfde parametersetting gemaakt als de reguliere kV-beelden. Bij patiënten die behandeld werden met vmDIBH zijn de extra kV-beelden ook met vmDIBH gemaakt. De kV-beelden van vóór de bestraling zijn online gematcht door de laboranten. Hiermee is gecorrigeerd voor het voor de bestraling corrigeerbare deel van de setupfout. De extra kV-beelden, die gemaakt zijn na de bestraling werden achteraf door de onderzoeker in 'Offline review' binnen Aria™ gematcht, wat resulteerde in een afwijking in de X-, Y- en

Z-richting (figuur 1). Door het matchen van de kV-beelden na de bestraling is de combinatie van de resterende setupfout en de intra-fractiebeweging bepaald.



Figuur 1 Richtingen X (lateraal), Y (longitudinaal) en Z (verticaal)

Data-analyse

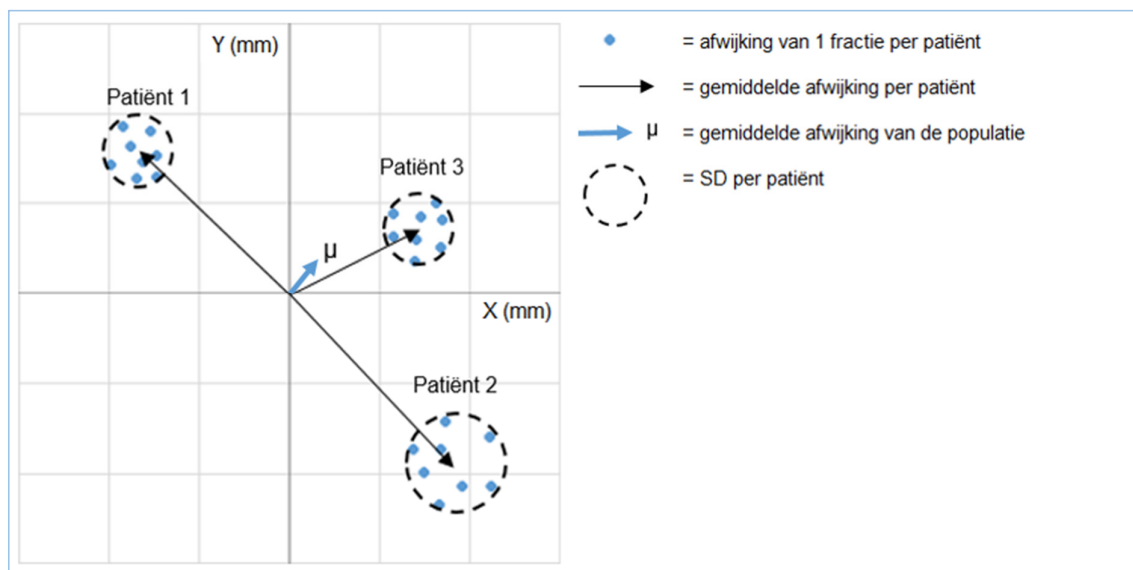
In figuur 3 in bijlage I is globaal te zien hoe de verkregen data voor analyse gebruikt is. De resultaten uit dit onderzoek zijn weergegeven middels beschrijvende statistiek. De onafhankelijke variabele in dit onderzoek is de positie van de patiënt na positionering door de laborant, de afhankelijke variabele is de combinatie van de resterende setupfout en de intra-fractiebeweging. Met behulp van histogrammen in SPSS is aangetoond dat zowel de matchwaardes voor de meting van de setupfout per richting X, Y en Z als de matchwaardes voor de meting van de inter-observer variabiliteit per richting X, Y en Z normaal verdeeld zijn. Daarom is de verzamelde data geanalyseerd met gemiddeldes en standaarddeviaties (SD) in mm.

Inter-observer variabiliteit

De inter-observer variabiliteit is bepaald door van de matches van vier observers, per patiënt, per richting (X, Y en Z) de SD te berekenen. Daarvan is per richting de gemiddelde SD van de populatie (n=19) berekend. Op voorhand is bepaald dat bij een gemiddelde waarde van 1 mm of kleiner de margeberekening als betrouwbaar kan worden beschouwd.

Setupfout

Om de setupfout (combinatie van de resterende setupfout en de intra-fractiebeweging) in de formule van Van Herk et al. (1) in te kunnen vullen is deze bij 20 patiënten gemeten. Per patiënt zijn de kV-beelden van na de bestraling bij fractie 2 tot en met 6 gematcht. Hieruit ontstonden afwijkingen in de X-, Y- en Z-richting. Figuur 2 is een voorbeeld van een 2D schematische weergave van afwijkingen en is vergelijkbaar met hoe deze in literatuur is weergegeven. Hierin is μ de gemiddelde afwijking van de populatie. μ komt niet voor in de formule van Van Herk et al. (1) maar deze waarde zou na een online matchprocedure dicht bij nul moeten liggen.



Figuur 2 Voorbeeld 2D schematische weergave van afwijkingen bij drie fictieve patiënten.

X = lateraal, Y = longitudinaal, SD = standaarddeviatie

Margeberekening

De formule van Van Herk et al. (1) luidt als volgt: $M_{x,y,z} = 2,5 \cdot \Sigma_{x,y,z} + 0,7 \cdot \sigma_{x,y,z}$

Per patiënt werden vijf matches uitgevoerd. Vanuit deze vijf matches is per patiënt een SD berekend (in figuur 2 weergegeven als (---)). Door van de gehele populatie (n=20) een gemiddelde van deze SD's te berekenen kan deze waarde als σ ingevuld worden in de formule.

Vanuit alle gemiddelde afwijkingen per patiënt (in figuur 2 aangewezen door $\longrightarrow$), kan de SD rondom de gemiddelde afwijking van de populatie (n=20) bepaald worden (Σ). Echter in de formule van Van Herk et al. (1) is Σ de samengestelde afwijking (Σ_{totaal}) en bestaat uit de setupfout en de intekenon nauwkeurigheid. Omdat de matchwaardes van de setupfout normaal verdeeld zijn, zijn ze kwadratisch opgeteld:

$$\Sigma_{\text{totaal}} = \sqrt{\Sigma_{\text{intekening}}^2 + \Sigma_{\text{setup}}^2}$$

Ethische aspecten

Het betrof een niet WMO-plichtig onderzoek (Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek). Het voorstel voor het afstudeeronderzoek is zonder opmerkingen goedgekeurd door het Institutional Review Board (IRB) van Maastric clinic (bijlage III). Alle persoonlijke gegevens van de patiënten zijn anoniem in dit onderzoek verwerkt. De onderzoeksdata zijn bij Maastric clinic bewaard onder patiëntnummer. Omdat het om een techniekverbetering ging is besloten het informed consent niet toe te voegen aan dit onderzoek. De samenwerkingsovereenkomst, inclusief geheimhoudingsplicht, is door zowel de onderzoeker als Maastric clinic ondertekend (bijlage IV).

Resultaten

Onderzoekspopulatie

Voor dit onderzoek werden vrouwen die gestart zijn met de bestraling tussen 3 november en 23 november 2015 geselecteerd voor het onderzoek. Dit resulteerde in 23 patiënten. Van deze 23 patiënten varieerde de leeftijd bij de start van de behandeling van 45 tot 81 jaar met een gemiddelde leeftijd van 62,4 jaar. 14 patiënten werden linkszijdig bestraald en 9 rechtszijdig. 14 patiënten werden bestraald met 16 fracties, 7 patiënten met 21 fracties en 2 patiënten met 23 fracties. 10 patiënten werden bestraald met vmDIBH en 13 patiënten in vrije ademhaling. Van deze 23 patiënten werden voor het meten van de inter-observer variabiliteit 19 patiënten geïnccludeerd, omdat op het moment van meten nog niet alle patiënten gestart waren met de bestraling. Voor het meten van de setupfout werden 20 van de 23 patiënten geïnccludeerd. Bij één patiënt waren de clips onvoldoende zichtbaar om mee te kunnen matchen en van twee patiënten waren onvoldoende extra kV-beelden na de bestraling aanwezig.

Inter-observer variabiliteit

Bij het bepalen van de inter-observer variabiliteit tussen 4 observers bij 19 patiënten was de gemiddelde SD van de richting X: 0,7 mm, Y: 0,6 mm en Z: 0,7 mm. In de X-richting werd de grootste range gezien (tabel 1).

Tabel 1 Inter-observer variabiliteit. Weergegeven is de gemiddelde SD per richting (n=19)

	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)
Gem. SD	0,7	0,6	0,7
Min. SD	0,2	0,2	0,2
Max. SD	1,9	1,5	1,2

X = lateraal, Y = longitudinaal, Z = verticaal, Gem. = gemiddelde, SD = standaarddeviatie, Min. = minimum, Max. = maximum

Setupfout

De μ , Σ en σ is per richting voor de populatie (n=20) bepaald en staat weergegeven in tabel 2. De μ in de Z-richting laat de grootste afwijking zien ten opzichte van nul.

Tabel 2 Setup data van alle patiënten (n=20)

	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)
μ	-0,2	0,1	1,6
Σ	1,7	1,5	1,6
σ	1,3	1,7	2,1

X = lateraal, Y = longitudinaal, Z = verticaal, μ = gemiddelde van het gemiddelde, Σ = SD van het gemiddelde, σ = gemiddelde van de SD

Margeberekening

Bij de berekening van de marge volgens het margerecept van Van Herk et al. (1) met daarbij de gemiddelde intekenonnauwkeurigheid van het boostgebied was de uitkomst voor de richting X: 12,5 mm, Y: 12,6 mm en Z: 13,0 mm. De uitkomst van de berekening met daarbij de intekenonnauwkeurigheid van de borstklier kwam uit op een waarde voor de richting X: 7,6 mm, Y: 7,4 mm en Z: 7,9 mm (tabel 3).

Tabel 3 Overzicht waardes margerecept volgens $M = 2,5 \cdot \Sigma_{totaal} + 0,7 \cdot \sigma$. De berekening is uitgevoerd met de waardes van de intekenonnauwkeurigheid van het boostgebied (gem. 4,3 mm, min. 2,4 mm, max. 6,2 mm) en van de borstklier (2 mm)

	X (mm)				Y (mm)				Z (mm)			
	boostgebied			borst-klier	boostgebied			borst-klier	boostgebied			borst-klier
	Gem.	Min.	Max.		Gem.	Min.	Max.		Gem.	Min.	Max.	
Σ_{totaal}	4,6	2,9	6,4	2,6	4,5	2,8	6,4	2,5	4,6	2,9	6,4	2,6
σ	1,3	1,3	1,3	1,3	1,7	1,7	1,7	1,7	2,1	2,1	2,1	2,1
Marge	12,5	8,2	17,0	7,6	12,6	8,3	17,1	7,4	13,0	8,7	17,5	7,9

X = lateraal, Y = longitudinaal, Z = verticaal, Gem. = gemiddelde, Min. = minimum, Max. = maximum,

$$\Sigma_{totaal} = \sqrt{\Sigma_{intekening}^2 + \Sigma_{setup}^2}, \sigma = \text{gemiddelde van de SD}$$

Discussie en conclusie

In dit onderzoek is gekeken naar wat de benodigde setup marges zijn voor de bestraling van mammacarcinoom bij positieverificatie aan de hand van chirurgische clips. De berekening van de setup marges in de X-, Y- en Z-richting is gemaakt aan de hand van een margerecept van Van Herk et al. (1). Door een meting van de setupfout (combinatie van de resterende setupfout en de intra-fractiebeweging) na een bestralingsfractie kon een inschatting worden gemaakt van de benodigde marges. Het doel was om de huidige setup marge te herevalueren. Als kwaliteitsparameter is de inter-observer variabiliteit in dit onderzoek gemeten.

De huidige setup marge die gebruikt wordt bij mammapatiënten binnen Maastricht clinic is een uniforme marge van 5 mm. De berekening van de marge in dit onderzoek, volgens het margerecept van Van Herk et al. (1), met daarbij de gemiddelde intekenonnauwkeurigheid van het boostgebied was voor de richting X: 12,5 mm, Y: 12,6 mm en Z: 13,0 mm. De uitkomst van de berekening met daarbij de intekenonnauwkeurigheid van de borstklier kwam uit op een waarde voor de richting X: 7,6 mm, Y: 7,4 mm en Z: 7,9 mm. De huidige setup marge van 5 mm is hierdoor krappert dan de uitkomst van de margeberekening in alle drie de richtingen (X, Y en Z). Wellicht kan middels vervolgonderzoek met dosisberekeningen worden aangetoond wat de invloed van de verschillende setup marges is op de dekking van de dosis op het doelgebied, maar ook wat dit voor invloed heeft op omliggende organen. Kleine marges resulteren in sparing van gezonde weefsels, verbetering van het cosmetische resultaat en verkleining van het risico op late toxiciteit (9). Maar bij een te kleine marge ontstaat mogelijk ongewenst onderdosering van het doelgebied (1,8).

Uit de meting van de inter-observer variabiliteit kwam een gemiddelde SD in de X-richting van 0,7 mm (range 0,2-1,9 mm), in de Y-richting 0,6 mm (range 0,2-1,5 mm) en in de Z-richting 0,7 mm (range 0,2-1,2 mm). Hieruit is gebleken dat de gemiddelde SD per richting X, Y en Z kleiner is dan 1 mm. De verkregen resultaten aan de hand van de matchgegevens werden hiermee als betrouwbaar beschouwd.

De intekenonnauwkeurigheid van het boostgebied en van de borstklier verschillen, dit resulteerde in verschillende uitkomsten bij de margeberekening. Het verschil in intekenonnauwkeurigheid ontstaat doordat de borstklier door de anatomische begrenzing makkelijker in te tekenen is dan het boostgebied (14-15). Hierdoor is de intekenonnauwkeurigheid voor het boostgebied groter, wat van invloed was op de berekende setup marges. De intekenonnauwkeurigheid van het boostgebied is gebaseerd op literatuur, echter de intekenonnauwkeurigheid van de borstklier niet. Dit was een inschatting op basis van een subjectieve indruk van wat de mogelijke intekenafwijkingen in de praktijk zijn. Dit is tevens ook een beperking van het onderzoek. In dit onderzoek is een waarde van 2 mm aangenomen, maar de correctheid en betrouwbaarheid hiervan zal in het vervolg nader uitgezocht moeten worden.

Uit een studie van Van Mourik et al. (14) is gebleken dat de inter-observer variabiliteit van de intekenonnauwkeurigheid van het doelgebied vermindert bij aanwezigheid van clips of seroom (14). Bij aanwezigheid van clips of seroom is de inter-observer variabiliteit minimaal 2,4 mm en maximaal 6,2

mm. Zonder aanwezigheid van clips of seroom is de inter-observer variabiliteit minimaal 2,4 mm en maximaal 12,2 mm (14). Dit geeft aan dat het gebruik van clips gunstig is voor de intekenonnauwkeurigheid en van invloed is op de margeberekening. Daarnaast is er in de studie van Van Mourik et al. (14) bij het intekenen van de doelgebieden gebruik gemaakt van beschikbare klinische informatie van de patiënten (14). Binnen Maastricht clinic wordt door de artsen bij het intekenen ook gebruik gemaakt van beschikbare klinische informatie zoals preoperatieve beeldvorming, lichamelijk onderzoek, operatieverslag (OK-verslag), pathologisch-anatomisch verslag (PA-verslag), en de zichtbare clips en/of lumpholte op de planning CT-scan.

Data van de setupfout laten zien dat μ in de Z-richting 1,6 mm is. Deze waarde zou in de buurt van 0 moeten liggen, wat bij de richting X (-0,2 mm) en Y (0,1 mm) wel het geval is. 1,6 mm in de Z-richting wil zeggen dat gemiddeld bij alle matches van de extra kV-beelden, na een bestralingsfractie gemaakt, de tafel 1,6 mm in hoogte veranderd zou moeten worden. In een onderzoek van Brouwers et al. (13) is setup verificatie en 2D electronic portal imaging device (EPID) dosimetrie bij mamma bestralingen met vmDIBH vergeleken met mamma bestralingen in vrije ademhaling (13). Hierin werd een μ in de X-, Y- en Z-richting gemeten variërend tussen -0,6 en 0,9 mm (13). Deze waarden wijken iets van nul af, maar volgens Froma et al. (8) zal μ over het algemeen met goede technische kwaliteitsbewaking tot beneden 1 mm kunnen worden gebracht (8). De μ in het onderzoek van Brouwers et al. (13) is hierin niet afwijkend en vergelijkbaar met de μ in de X- en Y-richting van dit huidige onderzoek. Wat opvallend is, is dat alleen de μ in de Z-richting in dit onderzoek hiervan afwijkt. Binnen dit huidige onderzoek is nog niet bekeken wat de oorzaak hiervan is, dit zal vervolgonderzoek moeten uitwijzen. Mogelijk is er een mechanische afwijking die middels kwaliteitscontroles kan worden ontdekt of heeft het te maken met een houdingsverandering van de patiënt gedurende een bestralingsfractie.

Een sterk punt in dit onderzoek is dat de onderzoekspopulatie een diverse selectie is uit de totale populatie mammapatiënten bij Maastricht clinic. De onderzoekspopulatie is daardoor mogelijk representatief voor de gehele populatie mammapatiënten van Maastricht clinic. Een ander sterk punt in dit onderzoek is dat een meting van de inter-observer variabiliteit is uitgevoerd. Bij het meten van de inter-observer variabiliteit is de eerste match door verschillende observers uitgevoerd, de overige drie matches zijn door drie vaste observers uitgevoerd. Doordat de eerste match uitgevoerd is door een groep laboranten die representatief is voor de laboranten van de afdeling en een goede overeenkomst laat zien met de overige drie observers, kan aangenomen worden dat de variabiliteit te generaliseren is.

Een beperking in dit onderzoek is dat de meting van de setupfout is uitgevoerd bij fractie 2 tot en met 6 van de patiënt. Wanneer de metingen over meerdere fracties verdeeld zouden zijn gedurende de gehele behandeling kan de uitkomst van de meting mogelijk anders zijn. Dit kan bijvoorbeeld komen door variatie in de gespannenheid van de patiënt gedurende de behandeling, maar ook door vervormingen van het weefsel zoals het kleiner worden van het doelgebied, migratie van clips of bijwerkingen van de bestraling. Om hier achter te komen kan het huidige onderzoek opnieuw worden uitgevoerd, met extra kV-beelden bij een aantal fracties verdeeld over de gehele behandeling.

Als aanbeveling voor de praktijk zal, zoals reeds eerder gesteld, bekeken moeten worden wat de gevolgen van de verschillende marges zijn op de dosis in het doelgebied en omliggende organen. Daarnaast zal de oorzaak van de grote μ in de Z-richting uitgezocht moeten worden. Als vervolgonderzoek kan gekeken worden naar de correctheid en betrouwbaarheid van de intekenonnauwkeurigheid van de borstklier. Tevens zal inzicht verkregen moeten worden of de gespannenheid van de patiënt varieert gedurende de behandeling en of deze samen met vervormingen van weefsel invloed hebben op de setup marge.

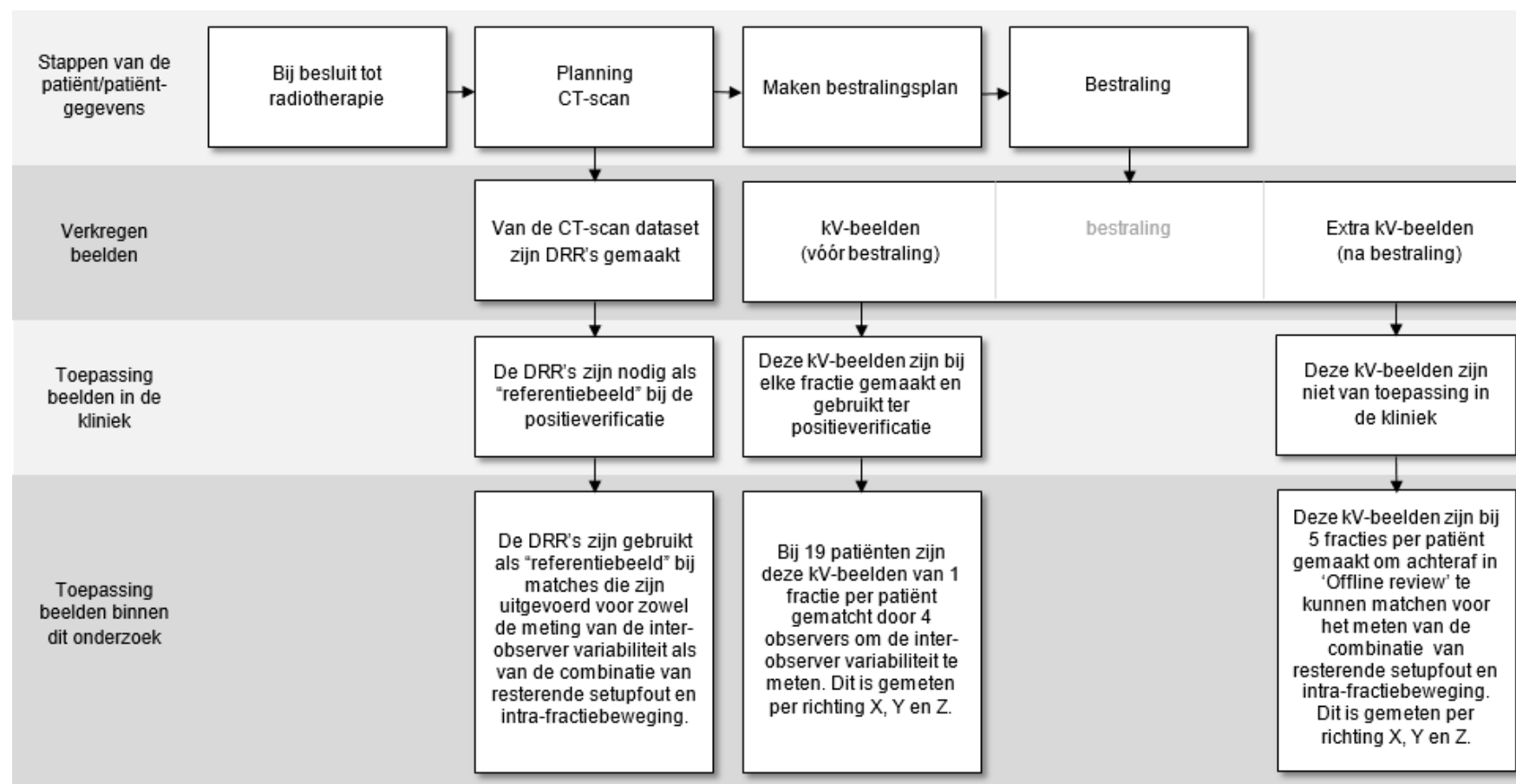
Naar aanleiding van dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat de benodigde setup marge voor mammapatiënten met een berekening aan de hand van het gebruikte margerecept groter is dan de huidige setup marge van 5 mm die gebruikt wordt binnen Maastricht clinic. In de praktijk en middels vervolgonderzoek zal bekeken moeten worden of de huidige setup marge daadwerkelijk aangepast gaat worden.

Literatuurlijst

1. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):1121–35.
2. Hegeman JAM, Froma AA, De Ru VJ, Keus RB, Dolsma WV. Radiotherapie bij de oncologische patiënt. Amsterdam: Elsevier gezondheidszorg; 2010. p. 59.
3. Martini FH, Bartholomew EF. Anatomie en fysiologie. Amsterdam: Pearson Benelux; 2012. p. 785-786.
4. Integraal Kankercentrum Nederland. Mammacarcinoom. 2015; Beschikbaar via: <http://oncoline.nl/mammacarcinoom>. Geraadpleegd op 2015 september 16.
5. Siesling S, Sonke G, de Raaf A, Jansen M. Kankerzorg in beeld. Integraal kankercentrum Nederland; 2014. p. 1-126.
6. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer.* 2001;91(8):1679–87.
7. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn behandeling van het mammacarcinoom. Utrecht; 2004. p. 1-158.
8. Froma A, Mast M, Welleweerd H. Techniek in de radiotherapie. Amsterdam: Elsevier gezondheidszorg; 2010. p. 413-453.
9. Van der Salm A, Steenbakkers I, Murrer L, Houben R, Boersma L. Position verification in post-operative radiotherapy treatment of breast cancer patients: surgical clips compared to skin markers. 2012.
10. Van der Salm A, Strijbos J, Dijcks C, Murrer L, Borger J, Boersma L. Use of skin markers and electronic portal imaging to improve verification of tangential breast irradiation. *Radiother Oncol.* 2009;90(1):106–9.
11. Penninkhof J, Quint S, de Boer H, Mens JW, Heijmen B, Dirks M. Surgical clips for position verification and correction of non-rigid breast tissue in simultaneously integrated boost (SIB) treatments. *Radiother Oncol.* 2009;90(1):110–5.
12. Weed D, Yan D, Martinezz AA, Vicini FA, Wilkinson TJ, Wong J. The validity of surgical clips as a radiographic surrogate for the lumpectomy cavity in image-guided accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(2):484–92.
13. 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. *Pract Radiat Oncol.* 2014;5(3):135–41.
14. Van Mourik AM, Elkhuisen PHM, Minkema D, Duppen JC, van Vliet-Vroegindeweij C. Multiinstitutional study on target volume delineation variation in breast radiotherapy in the presence of guidelines. *Radiother Oncol.* 2010;94(3):286–91.
15. Petersen RP, Truong PT, Kader HA, Berthelet E, Lee JC, Hilts ML, et al. Target volume delineation for partial breast radiotherapy planning: clinical characteristics associated with low interobserver concordance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:41–8.

Bijlagen

Bijlage I: Schematische weergave dataverzameling



Figuur 3 Schematische weergave van de dataverzameling

CT-scan = Computed Tomography scan, DRR = Digitally Reconstructed Radiograph, kV = kilovolt, X = lateraal, Y = longitudinaal, Z = verticaal

[<< Hoofdpagina](#)

Mamma Setup-velden

Stap 1

[Stoplicht procedure](#)

Patient correct gepositioneerd

Voer de Delta Couch uit of ga naar de vaste tafelpositie

Maak Set Up opnames in 2 Orthogonale richtingen

- 1. Belichting;**
 - klik op de AP Set Up opname, selecteer bij Anatomy; Mamma AP Normaal postuur 50 Kv, 3,2 mAs. Fors postuur 100Kv, 1,2mAs
 - Herhaal deze stappen voor de LAT Set Up opname, selecteer Mamma LAT Normaal postuur 45Kv 4mAs, fors postuur 100Kv 1,2mAs
 - Structuren;**
 - Vink alle ingetekende clips en structuren aan.
- 2. Imager en Blades;**
 - Verschuif de imager zodat alle clips en structuren binnen de imager vallen
 - Pas de blades in alle richtingen zodanig aan dat alle clips en structuren binnen de blades vallen. >>

[<< Hoofdpagina](#)

Set-up velden Mamma

Match de Set-up velden handmatig

Stap 2

Matchmethode handmatige match

Zet de clips en anatomie aan om te matchen

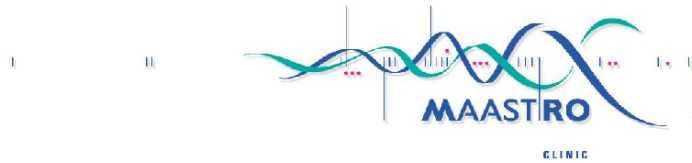
Positioneer de Clips zodanig dat deze binnen de ingetekende Clipstructuren vallen, controleer vervolgens de anatomie.

(Kies het "content" filter voor betere beelden)

[<< Terug](#)

[Door naar uitvoering >>](#)

Bijlage III: Toestemming IRB



Aan de directie van
MAASTRO CLINIC

Maastricht, 21 oktober 2015
RH/NM 2015-53

Geachte directie,

De Institutional Review Board heeft in haar vergadering van 21 oktober 2015 aangegeven akkoord te gaan met het projectplan Setup marges voor de bestraling van mammacarcinoom met positionering op chirurgische clips. LOKAAL: 15-47-21/10-intern.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. Ph. Lambin
Voorzitter Institutional Review Board
MAASTRO CLINIC

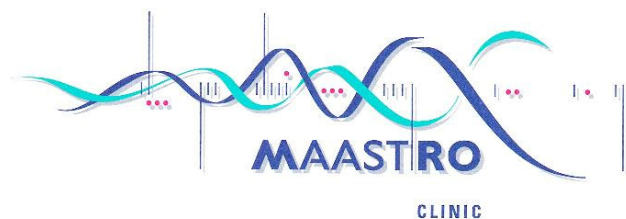
m.a.a.
dr. Ir. L. Murrer (coördinator)
onderzoeker: Sanne Draak (MBRT student)
Dr. K. Smits (hoofd datamanagement)
Secretariaat RvB

E-mail: info@maastro.nl

Dr. Tanslaan 12
6229 ET MAASTRICHT
T: +31 (0)88 44 55 666
F: +31 (0)88 44 55 667

Postbus 5800
6202 AZ MAASTRICHT

Bijlage IV: Samenwerkingsovereenkomst



SAMENWERKINGSOVEREENKOMST

Ondergetekenden, Stichting MAASTRO CLINIC, te Maastricht, Dr. Tanslaan 12, rechtsgeldig vertegenwoordigd door mevrouw drs M.J.G. Jacobs, Raad van Bestuur, verder te noemen, MAASTRO en

Naam en voornamen: Draak, Sanne Antonia Elisa
Adres en woonplaats: Reysenbeckstraat 10, 5963 AH Hegelsom
Geboren op: 9 januari 1991 te Venray
Student aan/werkend bij: Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven
verder te noemen student/werkende.

verklaren hierbij een samenwerkingsovereenkomst te zijn aangegaan onder de volgende voorwaarden:

Artikel 1. Doel van de samenwerkingsovereenkomst

MBRT afstudeerstage

Artikel 2. De begeleiding door MAASTRO

MAASTRO wijst mevrouw C. Offermann aan als contactpersoon, die verantwoordelijk is voor de opdracht en de begeleiding van de student/werkende.

Artikel 3. Tijdsduur en plaats van de opdracht

De student/werkende start 24 augustus 2015 tot en met 31 januari 2016.

Artikel 4. Medische verklaring

De student dient, indien er sprake is van direct patiëntencontact, vóór aanvang van de opdracht een "verklaring van geen TBC" te overleggen. Deze verklaring mag niet ouder zijn dan 6 maanden. (peildatum: 6 maanden voor aanvang van de werkzaamheden binnen MAASTRO). Indien deze verklaring niet overlegd wordt, wordt deze overeenkomst ontbonden. De kosten van de verklaring worden op declaratiebasis gedragen door MAASTRO.

Artikel 5. Vergoedingen

Aan de student/werkende wordt door MAASTRO geen geldelijke beloning gegeven.

Artikel 6. ID-card

De student ontvangt een ID badge van Maastricht clinic voor de periode dat hij/zij hier werkzaam/aanwezig is en verleent daarbij Maastricht clinic eenmalige machtiging om het bedrag van € 50,- af te schrijven van bovengenoemd rekeningnummer indien de ID badge aan het einde van de samenwerking en/of aanwezigheid niet, binnen uiterlijk 1 week, geretourneerd wordt.

Artikel 7. Verzekeringen

MAASTRO sluit voor de student/werkende een verzekering af tegen het risico van aansprakelijkheid.

E-MAIL: info@maastro.nl

Dr. Tanslaan 12
6229 ET Maastricht
T: +31 (0)88 44 55 666
F: +31 (0)88 44 55 667

Postbus 3035
6202 NA Maastricht



Artikel 8. Informatiebeveiliging

Inzake het omgaan met vertrouwelijke gegevens is medewerker gehouden aan het beleid ten aanzien van informatiebeveiliging van MAASTRO CLINIC.

Het openbaar maken van onderzoeksgegevens en onderzoeksresultaten uit het afstudeerproject, zoals vermeld in de scriptie, artikel e.d. is alleen mogelijk na toestemming van de begeleider van MAASTRO CLINIC.

Artikel 9. Overige bepalingen

- De student/werkende is verplicht tot geheimhouding van hetgeen hem ter kennis komt, voor zover die verplichting uit de aard der zaak volgt of hem uitdrukkelijk is opgelegd. Deze verplichting geldt ook na beëindiging van de opdracht.
- De student/werkende houdt zich aan de in MAASTRO geldende voorschriften omtrent geheimhouding en de voor de desbetreffende beroepsbeoefenaren geldende beroepsethiekregels. Ter verzekering van de geheimhouding en met inachtneming van de beroepsethiek, heeft MAASTRO het recht zich op de hoogte te stellen van alle schriftelijke stukken of op andere wijze opgeslagen informatie die door de student/werkende in het kader van de opdracht wordt opgesteld en niet uitsluitend voor eigen gebruik dient.
- De student/werkende houdt zich aan de in MAASTRO geldende voorschriften op het gebied van orde, veiligheid en gezondheid en volgt de aanwijzingen van gerechtigd personeel van MAASTRO.
- Ziekteverzuim dient voor 9 uur te worden gemeld bij de contactpersoon.

Artikel 10. Slotbepalingen

- Wijziging of aanvulling van deze overeenkomst is slechts mogelijk voor zover door de wijziging of aanvulling niet in strijd wordt gehandeld met de gesloten samenwerkingsovereenkomst en betrokken partijen hiermee instemmen.
- De overeenkomst eindigt:
 - a. na afloop van de onder artikel 3 bepaalde tijd;
 - b. na schriftelijke aanzegging door een der partijen indien:
 1. de wederpartij niet of op onvoldoende wijze de verplichtingen nakomt die voor hem uit deze overeenkomst voortvloeien;
 2. zich zodanige omstandigheden voordoen, dat van de andere partij redelijkerwijs niet verlangd kan worden, dat hij de overeenkomst voortzet.
- Deze overeenkomst is geen arbeidsovereenkomst in de zin van artikel 7:610 van het Burgerlijk Wetboek en is ook niet als zodanig bedoeld.

Overeengekomen en in tweevoud opgemaakt en ondertekend te Maastricht, 17 augustus 2015.

Personeelszaken Maastricht	Student/werkende	Contact Maastricht (voor gezien)
mevr. M. Jung	mevr. S. Draak	mevr. C. Offermann
		