

Fontys Paramedische Hogeschool

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Analyse van de interfractie veranderingen van het CTV bij
bestraling van rectumcarcinomen ter bepaling van een
adequate PTV-marge

J.J.L.M. Mannens

Studentnummer: 2189146

Opdrachtgever: Maaïke Berbée

Begeleider: Tammy Branje

Versie 1
- juni 2015 -

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

Dit onderzoek is geschreven in het kader van het afstudeeronderzoek voor de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken en is uitgevoerd in opdracht van het radiotherapeutisch centrum MAASTRO CLINIC te Maastricht.

Middels een retrospectief, kwantitatief onderzoek zijn de interfractionerings veranderingen van het Clinical Target Volume (CTV) onderzocht. Deze interfractionerings veranderingen zijn onderzocht door analyse van de door de onderzoeker ingetekende cone-beam computertomografie scans. Vanuit de analyse van de interfractionerings veranderingen van het CTV is de adequaatheid van de huidige Planning Target Volume (PTV) marge van 1 cm onderzocht, waarna deze huidige PTV-marge is vergeleken met een vergrote PTV-marge.

Mijn dank gaat uit naar iedereen die dit project voorspoedig heeft laten verlopen, zowel binnen MAASTRO CLINIC als binnen de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven. In het bijzonder wil ik Maaike Berbée, Els Vreuls, Kirsten Kremer, Michel Oellers en Tammy Branje bedanken voor de fijne samenwerking en de goede begeleiding gedurende mijn afstudeeronderzoek.

Hoensbroek, juni 2015

Jolein Mannens

Samenvatting

Achtergrond In Nederland is volgens de Nederlandse Kankerregistratie een stijging van het aantal patiënten met een rectumcarcinoom zichtbaar. Preoperatieve radiotherapie wordt toegepast bij intermediair risico rectumcarcinomen. Het doelgebied bestaat uit het Gross Target Volume, het Clinical Target Volume (CTV) en het Planning Target Volume (PTV). De PTV-marge corrigeert voor de geometrische onzekerheden. Bij MAASTRO CLINIC bestond beperkt inzicht in de interfractie veranderingen van het CTV en daardoor was de adequaatheid van de huidige PTV-marge van 1 cm onduidelijk. Het doel van dit onderzoek was om door middel van het analyseren van de interfractie veranderingen van het CTV een adequate PTV-marge te adviseren.

Methode Het betrof een retrospectief, kwantitatief onderzoek waarin middels het intekenen van het CTV op 150 cone-beam computertomografie (CBCT)-scans van 30 patiënten de interfractie veranderingen van het CTV werden geanalyseerd. Patiënten die de preoperatieve radiotherapie hadden afgerond werden geïnccludeerd. Het huidige PTV van de plannings-CT werd gekopieerd naar de CBCT-scans, waarna de structuur 'CTV-PTV' werd aangemaakt van het gedeelte van het ingetekende CTV dat buiten het PTV viel. Het percentage van de structuur 'CTV-PTV' werd berekend. De PTV-marge was adequaat wanneer minimaal 90% van de gehele steekproef voldeed aan een 'CTV-PTV' percentage kleiner dan 1%. Bovenstaande procedure werd herhaald voor een vergrote PTV-marge, waarbij de huidige PTV-marge met 2 millimeter in de anterieure kwadranten werd vergroot.

Resultaten De structuren 'CTV-PTV', de afwijkingen, kwamen alle aan de anterieure zijde voor. Deze kwamen het vaakst in het craniaal-anterieure kwadrant voor. De afwijkingen in het craniaal-anterieure kwadrant waren daarentegen gemiddeld kleiner dan afwijkingen in het caudaal-anterieure kwadrant. Bij de huidige PTV-marge waren 15 CBCT-scans met een afwijking >1% zichtbaar en bij de vergrote PTV-marge 6 CBCT-scans.

Conclusie Bij de huidige PTV-marge van 1 cm voldeed 90% van de gehele steekproef. Besloten werd om deze huidige PTV-marge in de praktijk te handhaven.

Background According to the 'Nederlandse Kankerregistratie', an increase of the number of patients with rectal cancer is seen in the Netherlands. Preoperative radiotherapy is used at intermediate risk of rectal cancer. The target area consists of the Gross Target Volume, the Clinical Target Volume (CTV) and Planning Target Volume (PTV). The PTV margin corrects for geometric uncertainties. MAASTRO CLINIC had limited insight in the inter-fractional changes of the CTV and because of that the adequacy of the current PTV margin of 1 cm was unclear. The aim of this study was to advise an adequate PTV margin by analyzing the inter-fractional changes of the CTV.

Methods It was a retrospective, quantitative research in which by means of delineation the CTV on 150 cone-beam computed tomography (CBCT) scans of 30 patients, the inter-fractional changes of the CTV were analyzed. Patients who had completed the preoperative radiotherapy were included. The current PTV margin on the planning CT was copied to the CBCT-scans. After that the structure 'CTV-PTV' was created by the part of the CTV that fell outside the PTV. The percentage of the structure 'CTV-PTV' was calculated. The PTV margin was adequate when at least 90% of the whole sampling had a percentage less than 1%. The above-mentioned procedure was repeated for a larger PTV margin, where the current PTV margin in the anterior quadrants was increased with 2 mm.

Results The structures 'CTV-PTV', the deviations, were all seen on the anterior side of the CTV. They were most common in the cranial-anterior quadrant. On the other hand the deviations in the cranial-anterior quadrant were on average smaller than the deviations in the caudal-anterior quadrant. At the current PTV margin 15 CBCT-scans had a deviation above 1% and at the enlarged PTV margin 6 CBCT-scans.

Conclusion At the current PTV margin of 1 cm, 90% of the whole sampling met. It was decided to maintain the current PTV margin of 1 cm in practice.

Inhoudsopgave

Voorwoord.....	3
Samenvatting	4
Abstract.....	5
Inhoudsopgave	6
Inleiding.....	7
Methode	9
Onderzoeksontwerp.....	9
Deelnemers	9
Dataverzameling	9
Data-analyse	12
Ethische paragraaf	12
Resultaten	13
Deelnemers	13
Discussie & Aanbevelingen	16
Conclusie.....	20
Literatuurlijst	21
Bijlage	I
Bijlage I Samenwerkingsovereenkomst.....	I

In Nederland is volgens de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) een stijging van het aantal patiënten met een rectumcarcinoom zichtbaar. Het aantal patiënten is gestegen van ruim 2.000 in het jaar 2000 naar 4.000 in het jaar 2013 (1, 2). Een rectumcarcinoom komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en de leeftijd van deze patiënten ligt voornamelijk tussen de 60 en 79 jaar (1). Patiënten met een rectumcarcinoom hebben over het algemeen een goede prognose (3). Wanneer bij een patiënt een resectabel rectumcarcinoom zonder metastasen op afstand is vastgesteld zijn drie soorten behandelingen mogelijk. De keuze van de behandeling is afhankelijk van het stadium van het rectumcarcinoom zoals dit op de MRI gediagnosticeerd is (4). De chirurgische behandeling 'Total Mesorectal Excision' (TME) wordt als standaard behandeling toegepast bij oppervlakkige en laag risico rectumcarcinomen. Chemoradiotherapie gevolgd door TME wordt toegepast bij hoog risico, lokaal gevorderde rectumcarcinomen (4). De neoadjuvante behandeling die toegepast wordt bij intermediair risico rectumcarcinomen, is preoperatieve radiotherapie met een fractioneringsschema van 5 x 5 Gy gevolgd door TME (5). Het doel van de preoperatieve radiotherapeutische behandeling bij intermediair risico rectumcarcinomen is het voorkómen van locoregionale recidieven. Recidieven komen voornamelijk voor in het presacrale (craniale) gedeelte van het vetschort (mesorectum) (6-7). In tegenstelling tot de vijf jaar follow-up wordt na tien jaar follow-up bij preoperatieve radiotherapie gevolgd door TME geen verbetering van de overlevingskans gezien ten opzichte van een TME behandeling zonder preoperatieve radiotherapie (5,8).

Bij preoperatieve radiotherapie van rectumcarcinomen wordt tegenwoordig gebruik gemaakt van de bestralingstechnieken Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) en Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) (9). Bij deze bestralingstechnieken wordt het doelgebied met een grote nauwkeurigheid bestraald. Het doelgebied ontvangt de gewenste voorgeschreven therapeutische dosis terwijl de Organs At Risk (OAR) zo veel mogelijk gespaard blijven (10-11). Door deze sparing treden na de behandeling minder complicaties op (2). Een eis voor het met hoge nauwkeurigheid toedienen van de dosis is het corrigeren voor geometrische onzekerheden (10-11). Onder de geometrische onzekerheden worden de 'patient set-up error' (positioneringsonzekerheid), de orgaanpositie (interne beweging) en de intekenonnauwkeurigheden van de radiotherapeut-oncologen verstaan (9).

De radiotherapeut-oncoloog tekent het doelgebied in op de vooraf gemaakte computertomografie (CT)-scan (plannings-CT). Dit doelgebied bestaat uit het gediagnosticeerde carcinoom, ook wel het Gross Target Volume (GTV) genoemd. Dit GTV wordt uitgebreid met een aantal 3D-marges, die vermeld staan in de International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Reports 50 en 62 (13). De 3D-marge rond het GTV bestaat uit microscopische uitlopers van het carcinoom en eventuele klierregio's (9). Het GTV inclusief deze marge is het Clinical Target Volume (CTV) (8-9).

Vervolgens wordt gecorrigeerd voor de geometrische onzekerheden door middel van een 3D-marge rond het CTV, hetgeen het Planning Target Volume (PTV) vormt (9-10). De PTV-marge, rond het CTV, bepaalt de uiteindelijke dosis in het CTV en in de OAR. Wanneer een kleine PTV-marge gebruikt wordt, zal de dosis in de OAR laag zijn (15). Bij een te kleine PTV-marge ontstaat mogelijk onderdosering van het CTV (16). Volgens Van Herk is een PTV-marge adequaat wanneer het CTV gedekt wordt door minimaal 95% van de voorgeschreven therapeutische dosis (95% isodoselij) bij 90% van de populatie (9,13). De PTV-marge kan verkleind worden wanneer de geometrische onzekerheden worden geminimaliseerd. Het gebruik van intekenprotocollen, blaasvullingsprotocollen en het corrigeren van de 'patient set-up error' middels een vooraf gemaakte cone-beam CT (CBCT)-scan dragen hier aan bij (12,16). Voor de correctie van de 'patient set-up error' wordt de plannings-CT vergeleken met de CBCT-scan. Het vergelijken en corrigeren middels een 4D-tafelverschuiving wordt online matching genoemd (11). De tafel corrigeert in 4 richtingen, namelijk longitudinaal, verticaal, lateraal en neemt daarnaast de rotatie mee. Bij rectumcarcinomen wordt gematcht op de omliggende botstructuren, omdat de structuren van het CTV vaak slecht zichtbaar zijn door de kwalitatief minder goede CBCT-scans ten opzichte van de plannings-CT. Door het matchen op bot in plaats van het matchen op het CTV is het onzeker of het CTV binnen het PTV valt (18).

Bij MAASTRO CLINIC wordt de bestralingstechniek 'VMAT' gebruikt bij preoperatieve radiotherapie van rectumcarcinomen. MAASTRO CLINIC heeft nog beperkt inzicht in de potentiële veranderingen in orgaanpositie bij rectumcarcinomen gedurende de radiotherapeutische behandeling. Met de orgaanpositie wordt zowel de interfractionele verandering van het CTV als de verandering van omliggende OAR bedoeld. De interfractionele veranderingen van het CTV treden mogelijk op door verschil in rectumvulling of door de verandering van de omliggende OAR, zoals bijvoorbeeld het verschil in blaasvulling (8, 12-13). De literatuur geeft veelvuldig aan dat het craniale gedeelte van het CTV aan de anterieure kant het meest varieert (14, 18-19-20). Het caudale gedeelte van het CTV varieert daarentegen nauwelijks (14,17). Aan de laterale en posterieure zijde van het CTV wordt geen variatie waargenomen omdat deze zijdes van het CTV stabiel liggen tegen omliggende botstructuren. Vanwege dit verschil in variatie adviseert de literatuur voornamelijk niet-uniforme marges (19). Aan de craniaal-antérieure kant worden marges tussen de 1 en 1,5 centimeter (cm) geadviseerd (7, 19, 22). Het beperkte inzicht in de interfractionele veranderingen van het CTV, en daarmee het beperkte inzicht in de adequaatheid van de huidige PTV-marge van 1 cm, kan bijdragen aan mogelijke recidieven na preoperatieve radiotherapie en TME (7-8).

Uit deze doelstelling is de volgende onderzoeksvraag geformuleerd:

'Wat is een adequate PTV-marge bij preoperatieve radiotherapie van patiënten met een rectumcarcinoom, zodat op basis van de CBCT-scans bij 90% van de patiënten de 95% isodoselij het CTV omsluit?'

Methode

Onderzoeksontwerp

Middels een retrospectief, kwantitatief onderzoek werden de interfractionele veranderingen van het CTV bij patiënten met een rectumcarcinoom onderzocht. Het betrof een observationeel onderzoek waarbij het CTV op de CBCT-scans bekeken werd ten opzichte van het PTV op de plannings-CT om een adequate PTV-marge te kunnen adviseren. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij het radiotherapeutisch centrum MAASTRO CLINIC te Maastricht.

Deelnemers

Voor dit onderzoek werden 30 patiënten, bij wie een intermediair risico rectumcarcinoom was vastgesteld waarna zij een preoperatieve radiotherapeutische behandeling hadden afgerond, willekeurig geselecteerd uit de database van MAASTRO CLINIC. Patiënten volgden een blaasvullingsprotocol waarbij na uitplassen een 0,5 liter water, 1 uur vooraf aan elke 5 fracties, gedronken moest worden. Patiënten die na 4 augustus 2014 zijn behandeld, werden in dit onderzoek geïnccludeerd. Patiënten werden geëxcludeerd wanneer op de CBCT-scan de structuren niet volledig ingetekend konden worden. De hoogte van het resectabel intermediair risico rectumcarcinoom, gezien vanaf de anus, varieert per patiënt (5). In dit onderzoek was de hoogte van het carcinoom niet relevant. De patiënten werden allen in rugligging bestraald.

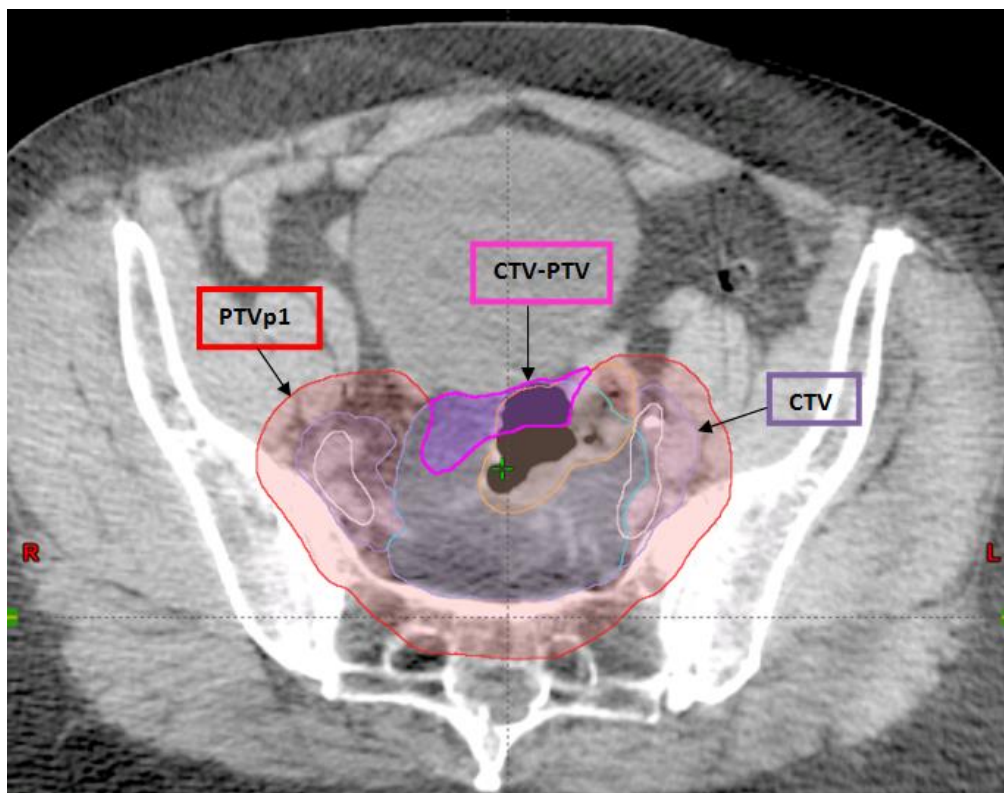
Dataverzameling

De plannings-CT was de referentiescan waarop het bestralingsplan gemaakt werd. Bij iedere fractie werd vooraf aan de bestraling, voor de correctie van de 'patient set-up error', een CBCT-scan gemaakt (Varian Truebeam). Dit leverde per patiënt een dataset van 1 plannings-CT en 5 CBCT-scans op. De CBCT-scans van de geselecteerde patiënten werden voor de dataverzameling en de data-analyse overgezonden naar de research stations van MAASTRO CLINIC.

Bij MAASTRO CLINIC wordt het planningssysteem ARIA Eclipse™ gebruikt. Op de research stations van ARIA Eclipse™ werden middels het intekenen van het CTV op de 150 CBCT-scans (30 patiënten x 5 CBCT-scans) de interfractionele veranderingen van het CTV geanalyseerd. De eerste CBCT-scans werden samen met de radiotherapeut-oncoloog ingetekend. Na deze training tekende de onderzoeker de overige CBCT-scans in. Deze tekeningen werden achteraf gecontroleerd door de radiotherapeut-oncoloog. Op de CBCT-scans werd ingetekend volgens het intekenprotocol van MAASTRO CLINIC. In dit intekenprotocol stond dat het GTV bij een rectumcarcinoom uit het gediagnosticeerde primaire rectumcarcinoom bestaat. Daarbij werd het Surgical Target Volume (STV), 3 centimeter in proximale en distale richting vanaf het carcinoom, ingetekend. De arterieën iliaca interna links en rechts werden ingetekend zodat de kliergebieden, die zich rond deze arterieën bevinden, werden meegenomen in

het doelgebied. Als laatste werd het mesorectum ingetekend. De bovengrens van het mesorectum werd ingetekend tot de overgang van het rectum naar het sigmoïd. De ondergrens werd ingetekend tot 4 cm beneden de caudale begrenzing van het GTV. Het GTV en beide arterieën iliaca interna werden vervolgens opgeblazen met een marge van 0,5 centimeter. Deze structuren werden samengevoegd met het mesorectum en het STV tot het uiteindelijke CTV. Tot slot werd het CTV aangepast aan de omliggende botstructuren.

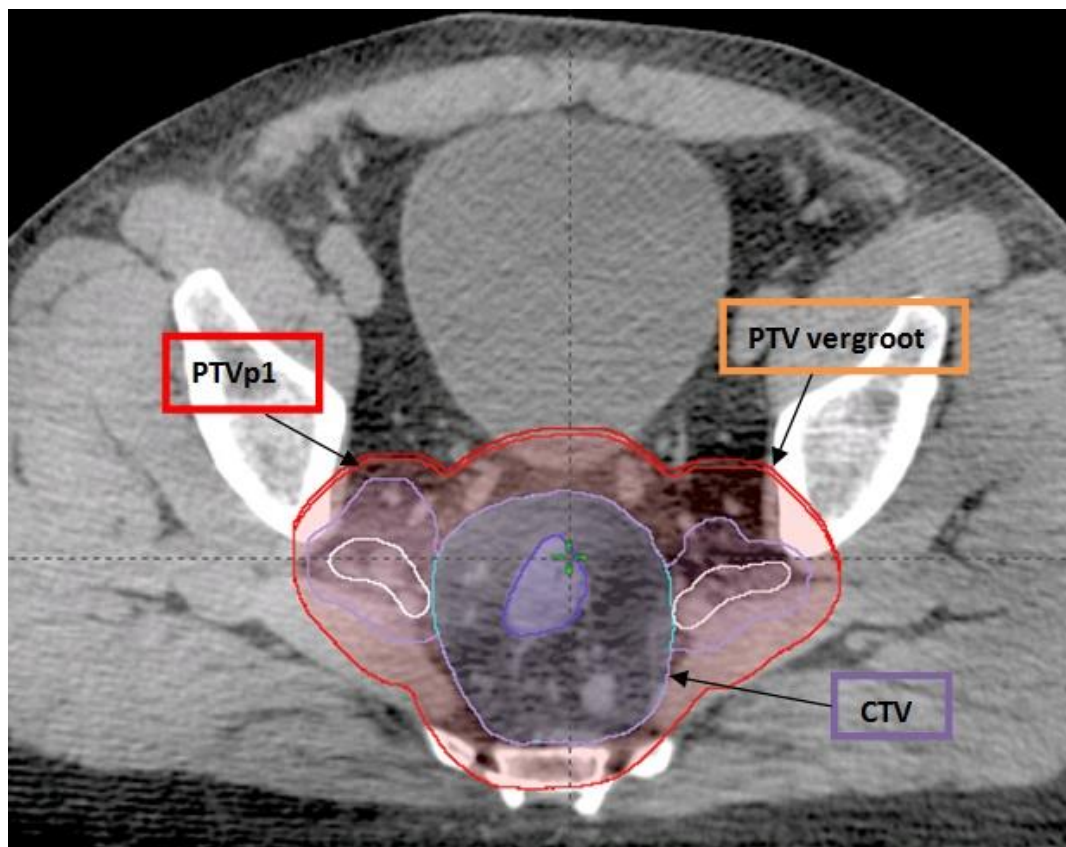
Het PTV met de huidige marge van 1 cm op de plannings-CT, zoals bij MAASTRO CLINIC toegepast wordt, werd vervolgens gekopieerd naar de 5 CBCT-scans. Wanneer de online 4D-gematchte positie van het bestralingstoestel beschikbaar was op de research stations van ARIA Eclipse™, werd deze gebruikt voor het kopiëren van het PTV naar de CBCT-scans. Wanneer deze niet beschikbaar was, werden de CBCT-scans door de onderzoeker 4D gematcht met de plannings-CT. Door het kopiëren van het PTV op de 4D-gematchte positie werd de 'patient set-up error' geminimaliseerd waardoor in dit onderzoek vrijwel alleen nog werd gekeken naar de interfraction veranderingen van het CTV. Het PTV op de CBCT-scan werd het 'PTVp1' genoemd. Dit werd bij alle 30 patiënten uitgevoerd. Met de functie 'Boolean Operators' kunnen structuren zowel samengevoegd als van elkaar afgetrokken worden. Bij alle 150 CBCT-scans werd een aparte structuur aangemaakt voor het gedeelte van het ingetekende CTV dat buiten het 'PTVp1' viel. De formule voor de structuur was $(CTV - PTVp1)$. Deze structuur kreeg de naam 'CTV-PTV', zoals in figuur 1 zichtbaar is.



Figuur 1. CBCT-scan met ingetekende structuren. PTV = huidige PTV-marge van 1 cm, CTV = ingetekende CTV door onderzoeker, CTV-PTV = gedeelte van het CTV dat buiten het huidige PTV valt.

Het aantal kubieke centimeter (cc) van zowel de structuur 'CTV-PTV' als het gehele CTV werd genoteerd om hiermee vervolgens het percentage van het CTV dat buiten het PTV viel te berekenen. Hiervoor werd de formule $((\text{CTV}-\text{PTV}) / \text{CTV}) \times 100\%$ toegepast. Als laatste werd het 'PTVp1' visueel in 4 kwadranten verdeeld namelijk craniaal-anterieur, craniaal-posterieur, caudaal-anterieur en caudaal-posterieur. De afwijking, de structuur 'CTV-PTV', werd visueel ingedeeld in het kwadrant waarin deze zich bevond. Door de afwijkingen in te delen in kwadranten kon wanneer noodzakelijk een niet-uniforme PTV-marge bepaald worden.

De huidige PTV-marge werd naderhand vergroot tot een niet-uniforme marge zodat de afname van de afwijkingen, zowel in grootte van de afwijkingen als in aantal CBCT-scans geanalyseerd kon worden. De huidige PTV-marge van 1 cm werd vergroot in de anterieure kwadranten met 2 millimeter (mm). Het huidige PTV werd voor alle PTV's op de afwijkende CBCT-scans vergroot, waarna opnieuw het percentage van het CTV dat buiten dit vergrote PTV viel werd berekend. Het verschil in grootte op de CBCT-scan tussen beide PTV-marges is zichtbaar in figuur 2.



Figuur 2. CBCT-scan met ingetekende structuren. PTV 1 cm = huidige PTV-marge van 1 cm, PTV vergroot = PTV-marge 1 cm met aan anterieure zijde 2 mm vergroting, CTV = ingetekende CTV door onderzoeker.

Data-analyse

De resultaten van het onderzoek werden beschreven middels beschrijvende statistiek en verwerkt met het programma IBM SPSS Statistics Version 20. De afhankelijke variabele in dit onderzoek was 'de interfractie variatie van het CTV' en de onafhankelijke variabele was de 'PTV-marge'.

Allereerst werd op nominaal niveau bekeken of op de CBCT-scan wel of geen afwijking zichtbaar was. De hoeveelheid CBCT-scans zonder afwijking werden geteld. Bij CBCT-scans waarop wel een afwijking zichtbaar was, werd de grootte van de afwijking, de structuur 'CTV-PTV', berekend. In dit onderzoek werd gekeken naar de structuur 'CTV-PTV', waardoor alleen de inter-fractie veranderingen van het CTV buiten het PTV geanalyseerd werden. De resultaten van de structuur 'CTV-PTV' werden procentueel vastgesteld, waardoor de vorm van de structuur 'CTV-PTV' en de maximale afwijking niet werden geanalyseerd.

In dit onderzoek werd aangenomen dat 99% van het PTV gedekt werd door gemiddeld 95% van de voorgeschreven dosis. Bij CBCT-scans waarbij het CTV binnen het PTV viel of waarbij de structuur 'CTV-PTV' kleiner was dan 1%, werd aangenomen dat het CTV werd gedekt door minimaal 95% van de voorgeschreven dosis (9,13). De grens van 1% werd gekozen omdat de 95% isodoselijne niet overal precies op het PTV loopt. Men spreekt van een adequate PTV-marge wanneer minimaal 90% van de gehele populatie voldoet aan een afwijking kleiner dan 1% (9).

Allereerst werd de adequaatheid van de huidige PTV-marge van 1 cm geanalyseerd. Het aantal CBCT-scans dat een afwijking groter dan 1% liet zien werd geteld, waarna een uitspraak werd gedaan over het percentage afwijkende CBCT-scans binnen de gehele steekproef. De gebruikte formule was $((\text{CBCT-scans met afwijking} > 1\% / \text{totaal aantal CBCT-scans}) \times 100\%)$. De afwijkingen werden bepaald voor zowel het gehele PTV als voor de afzonderlijke kwadranten. Voor de vergrote PTV-marge werd dezelfde procedure uitgevoerd, waarna de afwijkingen van beide PTV-marges met elkaar vergeleken werden.

Ethische paragraaf

De analyse van reeds bestaande CBCT-scans is niet Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek (WMO)-plichtig. De CBCT-scans werden anoniem geanalyseerd door middel van gecodeerde patiënt nummers. Dit onderzoek had een mogelijke verbetering van de kwaliteit van toekomstige behandelingen tot gevolg, waardoor geen ethische paragraaf nodig was. Een samenwerkingsovereenkomst met geheimhoudingsplicht werd ondertekend, zie bijlage I.

Resultaten

Deelnemers

Alle 30 patiënten en 150 CBCT-scans werden geïncludeerd voor dit onderzoek. De verdeling tussen mannen en vrouwen was respectievelijk 19 en 11. Het merendeel van de patiënten die aan dit onderzoek meededen, had de behandeling met preoperatieve radiotherapie en TME afgerond. De rest van de patiënten werd voor een palliatieve indicatie volgens hetzelfde protocol bestraald. Zij ondergingen de radiotherapeutische bestraling zonder TME.

Interfractie veranderingen van het CTV in relatie tot het PTV

De gemiddelde afwijking bij de huidige PTV-marge was 0,479% (SD=0,700) met een maximale afwijking van 4,008% en bij de vergrote PTV-marge was de gemiddelde afwijking 0,378% (SD=0,540) met een maximale afwijking van 3,075%. Het uiteindelijke percentage van de CBCT-scans waarbij geen afwijking of een afwijking kleiner dan 1% voorkwam, was bij de huidige PTV-marge 90% en bij de vergrote PTV-marge 96%. De gemiddelde afwijking, de standaarddeviatie (SD) en de minimale en maximale afwijking van beide PTV-marges zijn weergegeven in tabel 1. In deze tabel gelden de resultaten per PTV-marge voor alle afwijkingen, omdat hierin geen onderscheid werd gemaakt tussen de kwadranten.

Tabel 1. Vergelijking PTV-marges

	PTV-marge huidig	PTV-marge vergroot
N totaal	150	150
N geen afwijking	75	90
Gem. afwijking (SD) (%)	0,479 (0,700)	0,378 (0,540)
Minimum afwijking (%)	0,001	0,002
Maximum afwijking (%)	4,008	3,075
Afwijking <1% (%)	90	96

N totaal = aantal CBCT-scans, N geen afwijking = aantal CBCT-scans zonder afwijking, gemid. afwijking = gemiddelde afwijking, SD = standaarddeviatie, afwijking <1% = het percentage van alle 150 CBCT-scans waarbij geen afwijking of een afwijking kleiner dan 1% voorkomt.

Bij de huidige PTV-marge waren in totaal 15 CBCT-scans zichtbaar met een afwijking groter dan 1%, verdeeld over 7 patiënten. Bij 60 CBCT-scans werd een afwijking kleiner dan 1% gezien. Bij 75 CBCT-scans, 50% van de gehele steekproef, werden geen afwijkingen gevonden. Bij de vergrote PTV-marge voldeed 96% van de steekproef. In totaal waren 6 afwijkende CBCT-scans zichtbaar, verdeeld over 5 patiënten. Bij 54 CBCT-scans werd een afwijking kleiner dan 1% gezien. Bij 90 CBCT-scans, 60% van de gehele steekproef, werden geen afwijkingen gevonden.

Afwijkingen per kwadrant per PTV-marge

De afwijkingen kwamen bij beide PTV-marges allen aan de anterieure zijde van het CTV voor. Aan de posterieure zijde van het CTV werden geen afwijkingen gezien. Wanneer gekeken werd naar het craniale en caudale gedeelte van het CTV, kwamen de afwijkingen vaker voor in het craniale gedeelte. Bij de huidige PTV-marge werden in het craniaal-anterieure kwadrant 47 CBCT-scans gezien waarbij een afwijking voorkwam. In het caudaal-anterieure kwadrant waren dit 18 CBCT-scans en het aantal CBCT-scans waarin in beide kwadranten een afwijking gezien werd, was 10. De afwijkingen groter dan 1% kwamen het vaakst in het craniaal-anterieure kwadrant voor. Bij de vergrote PTV-marge waren in het craniaal-anterieure kwadrant 38 CBCT-scans afwijkend, in het caudaal-anterieure kwadrant 14 CBCT-scans en het aantal CBCT-scans waarin in beide kwadranten een afwijking gezien werd, was 8. De afwijkingen groter dan 1% kwamen het vaakst in het caudaal-anterieure kwadrant voor.

Bij beide PTV-marges lieten de CBCT-scans met een afwijking in het craniaal-anterieure kwadrant een gemiddeld kleinere afwijking zien dan CBCT-scans met een afwijking in het caudaal-anterieure kwadrant. CBCT-scans met een afwijking in beide bovenstaande kwadranten lieten de grootste gemiddelde afwijking zien. Bij de huidige PTV-marge was de grootste afwijking in het craniaal-anterieure kwadrant 1,934%, in het caudaal-anterieure kwadrant 2,271% en op CBCT-scans met een afwijking in beide kwadranten 4,008%. Bij de vergrote PTV-marge was de grootste afwijking in het craniaal-anterieure kwadrant 1,398%, in het caudaal-anterieure kwadrant 1,622% en op CBCT-scans met een afwijking in beide kwadranten 3,075%. De afwijkingen per PTV-marge en per kwadrant zijn zichtbaar in tabel 2.

Tabel 2. Afwijkingen van het CTV per kwadrant per PTV-marge

Soort PTV-marge	Kwadrant	Aantal	Percentage	Gemiddelde (%)	SD	Min(%) – Max(%)	>1%
Huidige PTV-marge	Geen afwijking	75	50,0	-	-	-	-
	Craniaal-anterieur	47	31,3	0,351	0,491	0,002 – 1,934	8
	Craniaal-posterieur	0	0,0	-	-	-	-
	Caudaal-anterieur	18	12,0	0,514	0,689	0,001 – 2,271	3
	Caudaal-posterieur	0	0,0	-	-	-	-
	Craniaal-anterieur en Caudaal-anterieur	10	6,7	1,022	1,218	0,053 – 4,008	4
	Totaal	150	100,0				15
Vergrote PTV-marge	Geen afwijking	90	60,0	-	-	-	-
	Craniaal-anterieur	38	25,3	0,293	0,380	0,002 – 1,398	2
	Craniaal-posterieur	0	0,0	-	-	-	-
	Caudaal-anterieur	14	9,3	0,409	0,537	0,009 – 1,622	3
	Caudaal-posterieur	0	0,0	-	-	-	-
	Craniaal-anterieur en Caudaal-anterieur	8	5,3	0,724	0,989	0,003 – 3,075	1
	Totaal	150	100,0				6

Aantal = aantal CBCT-scans, percentage = het percentage CBCT-scans, gemiddelde (%) = gemiddelde percentage afwijking, SD = standaarddeviatie, min%-max% = minimale en maximale percentage afwijking, >1% = aantal CBCT-scans waarbij een afwijking groter dan 1% zichtbaar is.

Discussie & Aanbevelingen

Het doel van dit onderzoek was om door middel van het analyseren van de interfractie veranderingen van het CTV, een adequate PTV-marge te adviseren voor preoperatieve radiotherapie van rectumcarcinomen. Middels het intekenen van het CTV op 150 CBCT-scans werden de interfractie veranderingen van het CTV geanalyseerd. Allereerst werd de adequaatheid van de huidige PTV-marge van 1 cm geanalyseerd. De huidige PTV-marge werd naderhand met 2 mm aan de anterieure zijde vergroot tot een niet-uniforme marge zodat gekeken kon worden naar de afname van de afwijkingen, zowel in grootte van de afwijkingen als in aantal CBCT-scans. Bij de huidige PTV-marge liet 10% van de gehele steekproef een afwijking groter dan 1% zien, waardoor 90% van de gehele steekproef voldeed. Geconcludeerd werd dat de huidige PTV-marge van 1 cm adequaat is en daarbij werd geadviseerd deze PTV-marge te handhaven in de praktijk.

Per kwadrant werd bij de vergrote en de huidige PTV-marge de gemiddelde afwijking berekend. Bij beide PTV-marges lieten de CBCT-scans met een afwijking in het caudaal-anterieure kwadrant een gemiddeld grotere afwijking zien dan CBCT-scans met een afwijking in het craniaal-anterieure kwadrant. De grootste gemiddelde afwijking werd gezien op de CBCT-scans waarbij afwijkingen in beide kwadranten voorkwamen. Deze gemiddeld grotere afwijking was te verklaren doordat bij deze CBCT-scans de afwijking in het craniaal-anterieure en in het caudaal-anterieure kwadrant bij elkaar opgeteld werden. De standaarddeviaties waren groter dan de gemiddelde afwijkingen. De grotere standaarddeviatie was te verklaren vanuit de aanwezigheid van meerdere uitschieters. De meerderheid van het aantal CBCT-scans liet een afwijking kleiner dan 1% zien. Daarentegen bleek een minimaal aantal CBCT-scans met een afwijking boven 1% zichtbaar.

Door het vergroten van de huidige PTV-marge nam het aantal afwijkingen boven de 1% in het craniaal-anterieure gedeelte het meest af. In het caudaal-anterieure kwadrant bleef het aantal CBCT-scans met een afwijking boven de 1% gelijk. Dit gelijke aantal CBCT-scans is mogelijk te verklaren doordat de afwijkingen in het caudaal-anterieure kwadrant gemiddeld groter waren dan de afwijkingen in het craniaal-anterieure kwadrant. In het caudaal-anterieure kwadrant waren de afwijkingen dermate groot dat bij vergroting van de huidige PTV-marge de afwijking boven de 1% bleef.

In de literatuur werden evenals in dit huidige onderzoek de interfractie veranderingen van het CTV onderzocht om een adequate PTV-marge te kunnen adviseren (23). Het CTV in de literatuur werd in vergelijking met dit onderzoek niet verdeeld in kwadranten. Dit resulteerde in een uniforme marge. Het onderzoek concludeerde echter dat het noodzakelijk was om een niet-uniforme marge te gebruiken omdat het CTV niet aan elke zijde evenveel varieert zoals ook in het huidige onderzoek werd gevonden (23). In het huidige onderzoek kwamen alle afwijkingen van het CTV aan de anterieure zijde

voor. Aan de posterieure zijde werden geen afwijkingen gezien. In de literatuur werd gevonden dat de posterieure en laterale zijde van het CTV, vooral bij de kliergebieden, gering variëren door omliggende botstructuren. De PTV-marge aan de anterieure zijde werd hierdoor als de belangrijkste zijde beschouwd (19, 21). Om vast te stellen wat de invloed was van een vergroting van de PTV-marge in een van de anterieure kwadranten, werd de huidige PTV-marge vergroot. Bij de huidige PTV-marge van 1 cm werden in het craniaal-anterieure kwadrant de meeste afwijkingen gezien, waardoor de huidige PTV-marge alleen in dit afzonderlijke kwadrant vergroot moest worden. Bij de gebruikte indeling van kwadranten was dit in de praktijk echter niet mogelijk, waardoor de PTV-marge in beide anterieure kwadranten werd vergroot. Het onderzoek van Yamashita et al. (23) had ook de adequaatheid van meerdere PTV-marges met elkaar vergeleken. PTV-marges tussen de 0,8 en 1,5 cm werden geanalyseerd. Een uniforme PTV-marge tussen de 1 en 1,5 cm werd naar aanleiding van deze analyse geadviseerd (23). Door de geadviseerde PTV-marge tussen de 1 en 1,5 cm en de resultaten van het huidige onderzoek werd niet gekeken naar de invloed van een verkleining van de huidige PTV-marge.

Volgens dit onderzoek waren de vergrote en de huidige PTV-marge adequaat. Wanneer de vergrote PTV-marge in de praktijk wordt toegepast is de dosis in de OAR, zoals de blaas en de dunne darm nog onbekend. De dosis in de OAR zal hoger zijn bij de vergrote PTV-marge dan bij de huidige PTV-marge. In het algemeen geldt dat reductie van de PTV-marge zorgt voor een dosisreductie in de OAR (15). Daarnaast kon aangenomen worden dat geen recidieven ontstaan door de huidige PTV-marge, waardoor uiteindelijk werd besloten om de huidige PTV-marge van 1 cm te handhaven in de praktijk.

In de literatuur waren een aantal methoden bekend voor het analyseren van de interfractionele veranderingen van het CTV middels CBCT-scans (19, 20). Uit de literatuur bleek dat het analyseren van de interfractionele veranderingen van het CTV van groot belang is voor de uiteindelijke grootte van de PTV-marge (24). De eerste methode was het vergelijken van het CTV op de CBCT-scan met het CTV op de plannings-CT. Vormverschillen bestaan tussen beide CTV's waardoor deze niet precies op elkaar gelegd konden worden. Bij deze methode zal een te kleine PTV-marge geadviseerd worden. Bij de tweede methode werden de interfractionele veranderingen van het CTV onderzocht door middel van een meting van de afstand tussen het CTV en de omliggende botstructuren. Door deze meting kon het maximale verschil tussen de CTV's berekend worden (20). Voor deze methode werd niet gekozen omdat het constant meten op dezelfde hoogte niet te realiseren was. In het huidige onderzoek werd gekozen voor het bekijken van het CTV op de CBCT-scan ten opzichte van het huidige PTV op de plannings-CT. Daarbij werd het percentage van het gedeelte van het CTV dat buiten het PTV viel berekend. Voor deze methode werd gekozen omdat gekeken moest worden naar de adequaatheid van de huidige PTV-marge en de eventuele noodzaak voor vergroting. Door deze methode werden namelijk alleen de interfractionele veranderingen van het CTV die buiten de PTV-marge vielen geanalyseerd, waarbij dus geen uitspraak gedaan kon worden over de interfractionele veranderingen van

het CTV binnen het PTV. De resultaten werden procentueel vastgelegd, waardoor de vorm van de afwijking en de maximale afwijking niet meegenomen werden.

Dit onderzoek kent een aantal sterke punten. Allereerst werden de 150 CTV-intekeningen van de onderzoeker op de CBCT-scans gecontroleerd door de radiotherapeut-oncoloog. Hierdoor werd aangenomen dat het verschil van het CTV op de CBCT-scans in vergelijking met het CTV op de plannings-CT niet berustte op het verkeerd intekenen van het CTV door de onderzoeker. Daarnaast werd in overleg met de klinisch fysicus vastgesteld dat de huidige PTV-marge adequaat was. De resultaten van dit onderzoek werden met de klinisch fysicus besproken en vervolgens vertaald naar de praktijk. De klinisch fysicus houdt zich in het dagelijkse vakgebied bezig met de fysische-technische aspecten van de bestraling. Ten derde werd voor het kopiëren van het PTV naar de CBCT-scan een 4D-match gebruikt in plaats van een 6D-match. Gekozen werd voor de 4D-match waardoor een situatie, gelijk aan de praktijksituatie werd gecreëerd. In de praktijksituatie kon de bestralingstafel namelijk alleen in 4 richtingen corrigeren. Niet kijkende naar de praktijksituatie zou de 6D-match beter volstaan omdat de 6D-match de 'patient set-up error' in 6 richtingen corrigeert. In deze situatie zouden alleen de interfraction veranderingen van het CTV geanalyseerd worden. Door de 4D-match werden zowel de interfraction veranderingen van het CTV als de 2 richtingen, waarvoor de bestralingstafel niet kon corrigeren, meegenomen in de analyse van de PTV-marges. Tot slot werden de resultaten procentueel vastgesteld, waardoor de data van de 30 patiënten met elkaar vergeleken en geanalyseerd konden worden.

Dit onderzoek kent een aantal zwakke punten. In dit onderzoek was een grote variatie in kwaliteit tussen de CBCT-scans zichtbaar. De kwaliteit van de CBCT-scans ten opzichte van de plannings-CT was minder waardoor bij de intekening van het CTV het mesorectum en het STV vaak niet goed te zien waren (9). De beperkte kwaliteit op de CBCT-scan wordt onder andere veroorzaakt door scatter als gevolg van lucht in de darmen (23). Wanneer een optimale kwaliteit bereikt wordt kan behalve op bot ook op het CTV gematched worden. Door op het CTV te matchen kan met zekerheid aangenomen worden dat het CTV binnen het PTV valt (19). Ten tweede komt bij de intekening van de CBCT-scans het partiel volume effect voor, waardoor een verschil ontstond tussen het volume van het CTV op de plannings-CT en het CTV op de CBCT-scan (9). Het CTV verschilt aan de craniale en caudale kant een aantal millimeter ten opzichte van elkaar, waardoor de kans bestond dat het CTV buiten het PTV viel. Ten derde werd het CTV op de CBCT-scans visueel in 4 kwadranten verdeeld maar niet ieder kwadrant begon bij iedere patiënt op dezelfde hoogte. Dit kwam doordat het craniale en caudale gedeelte van het mesorectum niet bij iedere patiënt op dezelfde hoogte lag. Hierdoor bestaat de mogelijkheid dat afwijkingen in het verkeerde anterieure kwadrant werden geplaatst, waardoor de aantallen per kwadrant kunnen verschillen. Daarnaast had het CTV beter verdeeld kunnen worden in de componenten anterieur, posterieur en lateraal. Deze componenten kunnen in de praktijk wel afzonderlijk vergroot worden. Ten vierde was het aantal mannen en vrouwen in dit onderzoek niet

gelijk aan elkaar. In de literatuur werd gevonden dat het rectum van de man afwijkt van dat van de vrouw. Mannen hebben in het algemeen een korter rectum dan vrouwen (22). De huidige PTV-marge geldt voor beide geslachten terwijl de kans bestaat dat voor beide geslachten afzonderlijk een PTV-marge noodzakelijk is. Om inzicht te krijgen in het verschil tussen mannen en vrouwen wordt vervolgonderzoek aanbevolen waarbij deze twee groepen apart van elkaar geanalyseerd worden. Ten vijfde kan het voorkómen dat bij sommige fracties 95% van de voorgeschreven dosis minder dan 99% van het PTV dekt, waardoor de grens van de structuur 'CTV-PTV', die 1% bedraagt, niet gold. De oorzaak van de mindere dekking, een andere dosisverdeling, wordt bijvoorbeeld veroorzaakt door een bepaalde hoeveelheid lucht in de darmen. Vervolgonderzoek wordt geadviseerd waarbij de originele bestralingsplannen berekend worden op de CBCT-scans, zodat met zekerheid kan worden gezegd dat bovenstaande aangenomen grens relevant is. Tot slot waren bij de huidige PTV-marge 15 CBCT-scans met een afwijking groter dan 1% zichtbaar. Deze afwijkingen waren verdeeld over 7 patiënten. Tijdens dit onderzoek werden de oorzaken van de interfractie veranderingen van het CTV niet onderzocht. Het is belangrijk om bij deze groep patiënten de oorzaak van de interfractie veranderingen van het CTV en daarmee ook de oorzaak van de afwijking te analyseren. Tijdens het 4D-matchen van de CBCT-scan met de plannings-CT werd gezien dat de botstructuren, voornamelijk het sacrum en het SI-gewricht, vaak niet volledig overeenkwamen. Dit verschil werd veroorzaakt door een verschil in kanteling van het bekken. Het is evident dat de interfractie verandering van het CTV in zijn geheel complex is en mede afhankelijk is van de ligging van het SI-gewricht (19). Daarbij liet de literatuur zien dat de vormverandering van het mesorectum in de meerderheid van de gevallen veroorzaakt wordt door verschil in rectumvulling (20). De interfractie veranderingen van het CTV zijn daarentegen onafhankelijk van de verschillen in blaasvulling (20). Door bij vervolgonderzoek de oorzaken van de interfractie veranderingen van het CTV te onderzoeken kan middels protocollen de kans dat het CTV buiten het PTV valt verkleind worden (6). Door bijvoorbeeld de invloed van een andere ligging van het sacrum en het SI-gewricht te onderzoeken kan een matchprotocol ontwikkeld worden waarin een maximale afwijking bij het matchen op bot tussen de CBCT-scans en de plannings-CT wordt geaccepteerd, waardoor de kans dat het CTV buiten het PTV valt wordt verminderd. Als laatst wordt aanbevolen om het dosisverschil in de OAR tussen de huidige en de vergrote PTV-marge te berekenen. Wanneer dit dosisverschil klinisch niet relevant is, zal alsnog gekozen kunnen worden voor de vergrote PTV-marge waardoor een groter aantal CBCT-scans in de steekproef voldoet.

Conclusie

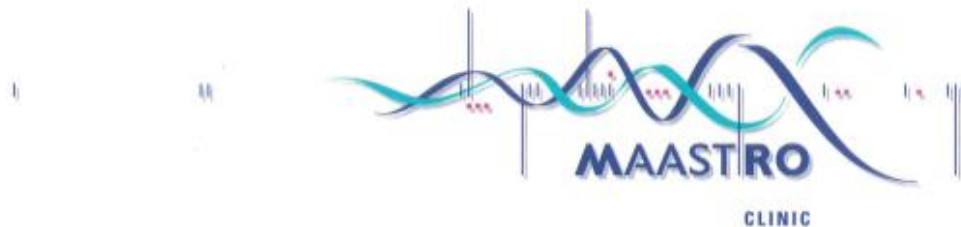
Geconcludeerd werd dat de huidige PTV-marge van 1 cm adequaat is. Bij de huidige PTV-marge voldeed namelijk 90% van de gehele steekproef aan een minimale CTV dekking van 95% van de voorgeschreven dosis. De huidige PTV-marge werd vergeleken met een vergrote PTV-marge, waarbij de huidige PTV-marge aan de anterieure zijde met 2 mm vergroot werd. Bij de vergrote PTV-marge voldeed 96% van de gehele steekproef. In het algemeen geldt dat reductie van de PTV-marge zorgt voor een dosisreductie in de OAR, waardoor besloten werd om de huidige PTV-marge van 1 cm te handhaven in de praktijk (15).

Literatuurlijst

1. Integraal Kankercentrum Nederland. Overleving endeldarmkanker. kanker.nl. 2014. Beschikbaar via: <https://www.kanker.nl/bibliotheek/endeldarmkanker/wat-is/1503-overleving-endeldarmkanker>. Geraadpleegd op 2015 februari 11.
2. Claassen-Janssen F, Chin Loon O. Overzicht van patiëntspecifieke kwaliteitscontroles binnen de radiotherapie in Nederland. Integraal. 2013. p. 2–4. Beschikbaar via: <http://www.mtintegraal.nl/?p=80&editie=20&articleId=138>. Geraadpleegd op 2015 februari 11.
3. Med-Info. Rectumcarcinoom. Med-Info Groep. 2011. Beschikbaar via: http://www.med-info.nl/Afwijking_Onco_GE_rectumcarcinoom.html. Geraadpleegd op 2015 februari 13.
4. Integraal Kankercentrum Nederland. Colorectaalcarcinoom. 2015.
5. Integraal Kankercentrum Nederland. Rectumcarcinoom. 2012.
6. Ippolito E, Mertens I, Haustermans K, Gambacorta MA, Pasini D, Valentini V. IGRT in rectal cancer. *Acta Oncol.* 2008;47(7):1317–24.
7. Kusters M, Marijnen C a M, van de Velde CJH, Rutten HJT, Lahaye MJ, Kim JH, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Elsevier.* 2010;36(5):470–6.
8. Van Gijn W, Marijnen C a M, Nagtegaal ID, Kranenbarg EMK, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Elsevier.* 2011;12(6):575–82.
9. Van Herk M. Errors and Margins in Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(1):52–64.
10. Bortfeld T, Jiang SB, Rietzel E. Effects of Motion on the Total Dose Distribution. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(1):41–51.
11. Van Herk M. Different Styles of Image-Guided Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(4):258–67.
12. Tournel K, De Ridder M, Engels B, Bijdekerke P, Fierens Y, Duchateau M, et al. Assessment of Intrafractional Movement and Internal Motion in Radiotherapy of Rectal Cancer Using Megavoltage Computed Tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(3):934–9.
13. Stroom JC, Heijmen BJM. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiother Oncol.* 2002;64:75–83.
14. Purdy J a. Current ICRU Definitions of Volumes: Limitations and Future Directions. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(1):27–40.
15. Nijkamp J, Marijnen C, Van Herk M, Van Triest B, Sonke JJ. Adaptive radiotherapy for long course neo-adjuvant treatment of rectal cancer. *Elsevier Ireland.* 2012;103(3):353–9.
16. Shang J, Kong W, Wang Y, Ding Z, Yan G, Zhe H. VMAT planning study in rectal cancer patients. *Radiat Oncol.* 2014;1–7.
17. Gordon JJ, Siebers J V. Coverage-based treatment planning: optimizing the IMRT PTV to meet a CTV coverage criterion. *Med Phys.* 2009;36:961–73.

18. Nijkamp J, de Jong R, Sonke JJ, van Vliet C, Marijnen C. Target volume shape variation during irradiation of rectal cancer patients in supine position: Comparison with prone position. Elsevier Ireland. 2009;93(2):285–92.
19. Brierley JD, Dawson L a., Sampson E, Bayley A, Scott S, Moseley JL, et al. Rectal motion in patients receiving preoperative radiotherapy for carcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(1):97–102.
20. Chong I, Hawkins M, Hansen V, Thomas K, McNair H, O'Neill B, et al. Quantification of organ motion during chemoradiotherapy of rectal cancer using cone-beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):431–8.
21. Nuyttens JJ, Robertson JM, Yan D, Martinez A. The variability of the clinical target volume for rectal cancer due to internal organ motion during adjuvant treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(2):497–503.
22. Nijkamp J, de Jong R, Sonke J-J, Remeijer P, van Vliet C, Marijnen C. Target volume shape variation during hypo-fractionated preoperative irradiation of rectal cancer patients. Elsevier Ireland Ltd; 2009;92(2):202–9.
23. Yamashita H, Takenaka R, Sakumi A, Haga A, Otomo K, Nakagawa K. Analysis of motion of the rectum during preoperative intensity modulated radiation therapy for rectal cancer using cone-beam computed tomography. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):1–7.
24. Langen KM, Jones DTL. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(1):265–78.

Bijlage I 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: Mannens, Jolein Jeanne Lucia Maria
Adres en woonplaats: Wilhelminastraat 94 te Hoensbroek
Geboren op: 07 oktober 1992 te Brunssum
Student aan: Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven verder te noemen student, en
Onderwijsinstelling: Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven verder te noemen, onderwijsinstelling.

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

Artikel 1. Doel van de samenwerkingsovereenkomst

Mbrt afstudeeronderzoek

Artikel 2. De begeleiding door MAASTRO

MAASTRO wijst mevrouw Wilma Bos aan als contactpersoon, die verantwoordelijk is voor de opdracht en de begeleiding van de student.

Artikel 3. Tijdsduur en plaats van de opdracht

De student start met ingang van 9 februari 2015 tot en met 6 juli 2015 (voor gemiddeld 36 uur p/wk). Binnen de instelling wordt een 36-urige werkweek gehanteerd.

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.

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, 23 februari 2015.

Personeelszaken Maastricht	Student/werkende	Contact Maastricht (voor gezien)
mevr. M. Jung	mevr. J. Mannens	mevr. C. Offerman
		