



instituut **Verbeeten**

FONTYS PARAMEDISCHE HOGESCHOOL EINDHOVEN
MEDISCH BEELDVORMENDE EN RADIOTHERAPEUTISCHE TECHNIEKEN

De invloed van intekening van de parasternale klieren op de SPECT-CT in vergelijking met de standaard CT-scan.

Onderzoeksverslag

Auteur : Kim van der Klugt

Studentnummer : 2183761

Begeleider : Maggie Klessens

Opdrachtgevers : Marion Essers, Willian Smits

Datum : 08-06-2015

Plaats : Tilburg

Afdeling, instituut : Radiotherapie, Instituut Verbeeten

Voorwoord

Dit onderzoek is uitgevoerd in het kader van de afstudeeropdracht van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken. Het onderzoek is in opdracht van Instituut Verbeeten te Tilburg uitgevoerd in de periode van februari tot juni 2015. Onderzoek is gedaan naar de invloed van de SPECT-CT bij het intekenen van de parasternale klieren in vergelijking met de standaard CT-scan.

Ik wil mijn dank betuigen aan de radiotherapeuten, klinisch fysicus en planningslaboranten van Instituut Verbeeten te Tilburg die meegewerkt hebben aan dit onderzoek. Speciale dank gaat uit naar Marion Essers, Sandra Hol en Willian Smits voor de goede begeleiding tijdens de afstudeerperiode. Ten slotte wil ik Maggie Klessens bedanken voor de fijne begeleiding vanuit de Fontys Paramedische Hogeschool.

Kim van der Klugt

Eindhoven, juni 2015

Aanleiding

Bestraling van parasternale klieren kan de prognose van de patiënt positief beïnvloeden. Een nadeel is het niet zichtbaar worden van de parasternale klieren op de Computed Tomography, waardoor de parasternale klieren worden ingetekend met behulp van de European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO). Door de Single Photon Emission Tomography - Computed Tomography (SPECT-CT) worden de parasternale klieren wel zichtbaar. Dit onderzoek toont aan welke invloed de SPECT-CT heeft voor intekening van parasternale klieren in vergelijking met de CT-scan en wat de consequenties in dosiswaarden voor het Plannings Target Volume (PTV) en de kritieke organen zijn.

Methode

Het geometrische verschil tussen de parasternale klieren ingetekend middels de SPECT-CT en ESTRO werd in transversale en longitudinale richting vergeleken. Voor de dosisvergelijking in het PTV werd de 90%-isodoselijns coverage in zowel de SPECT-CT als de ESTRO ingetekende parasternale klieren gemeten. Een nieuw bestralingsplan gebaseerd op de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT werd gecreëerd. Per bestralingsplan werd de dosis en het volumepercentage (V5 en V20) in de kritieke organen geanalyseerd met de mediaan en interkwartielafstand.

Resultaten

In longitudinale richting was in vergelijking met de ESTRO bij 5 van de 7 patiënten de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT één intercostaal ruimte korter. In transversale richting was een mediale en laterale verschuiving van de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT ten opzichte van de ESTRO zichtbaar. Het originele bestralingsplan vertoonde bij 5 van de 7 patiënten in de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT onderdosering. Tevens werd een dosisreductie van 43.00cGy in het hart en 7.4cGy in de longen geconstateerd.

Conclusie

Deze studie toont aan dat het gebruik van SPECT-CT zorgt voor nauwkeuriger intekenen van de parasternale klieren. Daarnaast was in de SPECT-CT bestralingsplannen een betere coverage van de parasternale klieren en minimale dosisreductie in het hart en de longen zichtbaar.

Background

Irradiation of internal mammary lymph nodes (IMN) can improve the prognosis of the patient. It is a disadvantage that the IMN are not visible on the Computed Tomography. Therefore the IMN are localized using the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) delineation atlas. However, on a Single Photon Emission Tomography – Computed Tomography (SPECT-CT) IMN are visible. This study examined what impact the SPECT-CT has on the localization of IMN and what the consequences are of dose values for the Planning Target Volume (PTV) and its critical organs.

Method

The geometric difference between the IMN was compared in transverse and longitudinal direction. The volume percentage of the 90%-isodose coverage was measured in the SPECT-CT and the ESTRO IMN for the dose comparison in the PTV. A new treatment plan based on the SPECT-CT localized IMN's was created for the dose comparison in the critical organs. The dose and the volume percentage in the critical organs were analyzed by the median and interquartile range for each irradiation plan.

Results

For 5 out of 7 patients the SPECT-CT caudal border of the IMN localized one intercostal space shorter in comparison with the ESTRO atlas. In transverse direction the SPECT-CT localized the IMN's medial or lateral in comparison with the ESTRO. In the original irradiation plan 5 of the 7 patients do not reach the 90%-isodose coverage in the IMN localized on the SPECT-CT. The SPECT-CT irradiation plans resulted in a small dose reduction of 43.00cGy in the heart and 7.4cGy in the lungs.

Conclusion

This study shows that the use of SPECT-CT allows for an accurate localization of the IMN. The SPECT-CT irradiation plans provides a better coverage of the IMN and a dose reduction at the heart and lungs.

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenvatting.....	3
Abstract.....	4
Inleiding	6
Methode.....	9
Participanten.....	9
Dataverzameling.....	10
Data analyse.....	13
Ethische aspecten	13
Resultaten.....	14
Discussie	18
Conclusie	24
Literatuurlijst	25
Bijlagen	28
Bijlage I ; Voorbeeld analysemethode van het geometrisch verschil tussen de parasternale klieren	29
Bijlage II ; Appendix geometrische verschil SPECT-CT parasternale klieren.....	30
Bijlage III ; DosisVolumeHistogram	32
Bijlage IV ; Positioneringsverschil parasternale klieren bij patiënten met een linkszijdig en rechtszijdig mammacarcinoom.....	33
Bijlage V; Fusie van de SPECT-CT met de standaard CT-scan.....	34
Bijlage VI; Vergelijking V5 en V20 van het hart en de longen	35

In Nederland wordt jaarlijks bij ruim 14.000 vrouwen de diagnose mammacarcinoom vastgesteld. Hiermee is het de meest voorkomende maligniteit bij Nederlandse vrouwen. Eén op de acht vrouwen in Nederland krijgt in de loop van haar leven borstkanker en met deze cijfers behoort Nederland tot de koplopers binnen Europa (1).

In 1990 is het landelijke bevolkingsonderzoek naar mammacarcinoom gestart voor vrouwen tussen de 50 en 75 jaar oud. Mammacarcinoom wordt in 70-75% van de gevallen gedetecteerd met behulp van de tweejaarlijkse mammografische controle. De ontwikkeling van het bevolkingsonderzoek en de verbeterde diagnosetechnieken hebben de prognose van mammacarcinoom verbeterd (2,3). De vijfjaarsoverleving was in de periode 1989-1993 gemiddeld 77%. Dit steeg met 10% in de periode van 2008-2012 (4). Daarnaast nam door het bevolkingsonderzoek de incidentie van mammacarcinoom toe. De hogere incidentie van mammacarcinoom resulteerde in signalering van kleinere tumoren, waardoor een regionale behandeling steeds vaker mogelijk was (1,2). De regionale behandeling van mammacarcinoom bestaat uit een ablatio mamma, waarbij de gehele borst chirurgisch wordt verwijderd, of de mamma sparende techniek (MST). Bij de MST vindt een tumor- en schildwachtklierexcisie plaats, gecombineerd met postoperatieve radiotherapie van het operatiegebied en/of de lymfeklieren (5).

Postoperatieve radiotherapie van de lymfeklieren is van belang om de kans op lokale recidieven te verkleinen en de prognose positief te beïnvloeden. Het studie van Huang et al. (6) concludeert dat de incidentie van regionale metastasen in de parasternale klieren bij T3 tumoren 25.4% bedraagt. Dit percentage kan oplopen tot 41% indien positieve schildwachtklieren aanwezig zijn (6). Postoperatieve radiotherapie van de parasternale klieren is geïndiceerd bij mediale of centrale locatie van de tumor, een T3 of T4 classificatie of een bevestigde positieve schildwachtklier (7–10).

P. Poortmans et al. onderzochten in de European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC) trial (12) de voor- en nadelen van bestraling van parasternale klieren. Het onderzoek stelt dat bestraling van lymfeklieren bij mammacarcinoom zelfs in een vroeg stadium de kans op overleving aanzienlijk vergroot (11,12). Een nadeel van bestraling van de parasternale klieren is een verhoogde dosis op de kritieke organen (13,14). Bij de bestraling van een mammacarcinoom zijn de kritieke organen het hart en de longen. Late cardiotoxiciteit en longschade zijn veel voorkomende bijwerkingen door radiotherapie. De kans op late cardiotoxiciteit wordt per gray (Gy) met 7.4% verhoogd, waardoor reductie van dosis in kritieke organen van groot belang is (15–17).

De intekening van structuren, die noodzakelijk zijn voor het maken van een bestralingsplan, is gebaseerd op de zichtbare anatomie op de Computed Tomography (CT). Parasternale klieren zijn niet zichtbaar op de CT-scan (18). Het Clinical Target Volume (CTV) van de parasternale klieren wordt daarom ingetekend met behulp van de European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) richtlijn gebaseerd op de omliggende anatomie (19).

Het studie van P. Poortmans et al. (12) heeft in verschillende instituten de dosisverdeling in bestralingsplannen vergeleken. Onderdosering door foutief intekenen van parasternale lymfeklieren middels de richtlijn bleek een veel voorkomend probleem (12,20). Andere studies concluderen dat de locatie van de lymfeklieren door de armpositie en conditie van een patiënt in dorsale en laterale richting varieert (21–23). Het bepalen van de precieze locatie van de parasternale klieren is volgens de ESTRO (19) noodzakelijk om de tienjaarsoverleving van de patiënten te verbeteren.

Wetenschappelijke studies hebben aangetoond dat (24,25) de Single Photon Emission Tomography - Computed Tomography (SPECT-CT) een steeds belangrijkere rol krijgt binnen de radiotherapie. Daarnaast wordt in de studies geconstateerd dat bij diverse tumorsoorten het Gross Target Volume (GTV) nauwkeuriger wordt bepaald met behulp van de SPECT-CT (24). Middels radioactief gelabeld colloïd kan het parasternale lymfestelsel op de SPECT-CT worden gevisualiseerd (18,26,27). Het nauwkeuriger bepalen van het GTV door de SPECT-CT wordt in de parasternale studies van Lerman et al. (28), Sergieva et al. (25) en van Roozendaal et al. (29) bevestigd. De studie van Lerman et al. (28) vergeleek de locatie van de parasternale klieren op de SPECT-CT met de standaard CT-scan bij patiënten met overgewicht. De studie toont aan dat de locatie van de parasternale bij patiënten met overgewicht (BMI 28.2) op de SPECT-CT in 75% van de gevallen correct is gelokaliseerd. Dit in vergelijking met de 46% correcte lokalisering op de standaard CT-scan. Sergieva et al. (25) concludeert daarentegen dat de SPECT-CT de locatie van de parasternale klieren in 82.2% correct visualiseert, dit in vergelijking met 73% van de standaard CT-scan. Roozendaal et al. (29) heeft door verwijdering van de lymfeklieren onderzocht of de SPECT-CT de locatie van de parasternale klieren preoperatief correct weergaf. Deze studie toont eveneens aan dat SPECT-CT de locatie van de parasternale klieren correct visualiseerde en een effectieve dosisverdeling in het bestralingsplan was zichtbaar.

Van der Ploeg et al. (30) en Sergieva et al. (25) stellen daarnaast dat de SPECT-CT zorgt voor een hogere sensitiviteit. In beide studies zorgt de SPECT-CT in vergelijking met de standaard CT-scan voor 17% meer gediagnosticeerde lymfeklieren met metastasen. De ESTRO (19) vermeldt tevens dat door de exacte plaatsbepaling van de parasternale klieren op de SPECT-CT een dosisreductie in de kritieke organen kan ontstaan. Deze dosisreductie is echter nooit aangetoond. In de diverse studies (24,25,29,30) wordt geadviseerd om de SPECT-CT te betrekken bij de lokalisering van de parasternale klieren.

In Instituut Verbeeten worden de parasternale klieren ingetekend op een standaard CT-scan. Het doel van dit onderzoek is om te bepalen welke invloed de SPECT-CT heeft op het intekenen en de bestraling van de parasternale klieren. Dit levert de volgende onderzoeksvraag op:

Welke invloed heeft het gebruik van SPECT-CT, in vergelijking met de standaard CT-scan, voor de intekening van parasternale klieren en wat zijn de consequenties in dosiswaarden voor het Plannings Target Volume (PTV) en de kritieke organen in het parasternale bestralingsplan?

Methode

Middels een retrospectief kwantitatief onderzoek werd de invloed van het intekenen van de parasternale klieren op de SPECT-CT onderzocht. Hierbij werd onderscheid gemaakt tussen een observationeel onderzoek en een planningsstudie. Er werd gekozen voor een observationeel onderzoek om het geometrische verschil in locatie tussen de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT en de ESTRO richtlijn te vergelijken. Een planningsstudie werd uitgevoerd voor de dosisvergelijking in het PTV en de kritieke organen.

Participanten

In de database was in totaal bij 10 patiënten een parasternale lymfescintigrafie op de SPECT-CT uitgevoerd. De selectie van de patiënten was gebaseerd op de onderstaande inclusiecriteria. Aan twee van de vijf opgestelde criteria moest worden voldaan om een patiënt geschikt te laten zijn voor een parasternale lymfescintigrafie op de SPECT-CT.

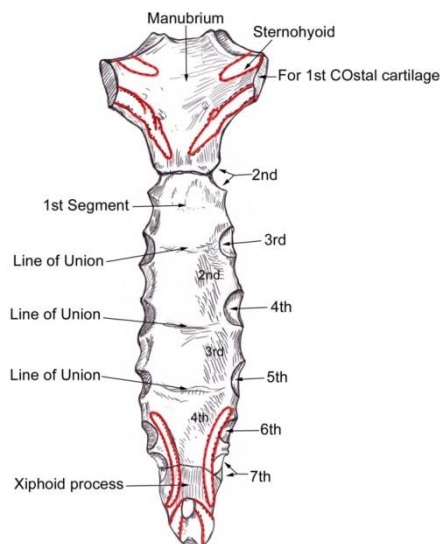
De inclusie criteria voor een parasternale lymfescintigrafie waren: de locatie van de primaire borsttumor was mediaal of centraal gelokaliseerd, meer dan drie aangetaste axillaire klieren waren aanwezig, een okseltop aantasting was aanwezig, een T3- of T4-stadiëring was geclassificeerd en een positieve parasternale schildwachtklier was gediagnosticeerd(32).

Patiënten waarbij na uitvoeren van de parasternale lymfescintigrafie de aanwezigheid van een zichtbaar parasternale lymfedrainage ontbrak, werden geëxcludeerd voor dit onderzoek. Dit waren in totaal 3 patiënten.

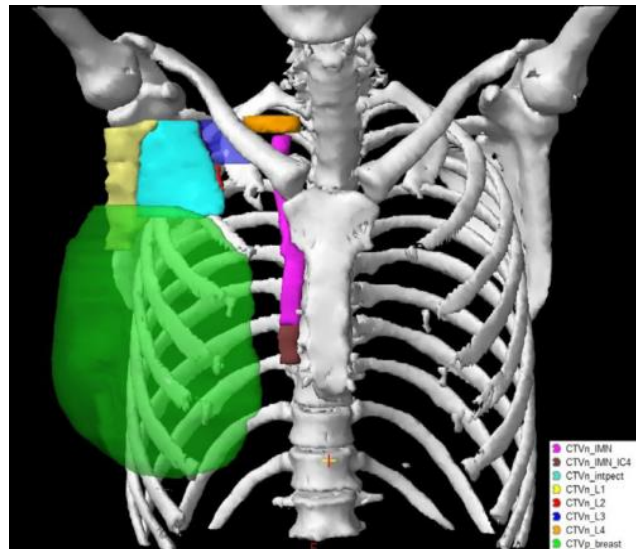
Dataverzameling

Voor dit onderzoek werd de SPECT-CT gefuseerd met de standaard CT-scan. Bij de fusie was het sternum prioriteit, aangezien de parasternale klieren zich in deze regio bevinden. De fusie werd gecontroleerd door een planningslaborant, radiotherapeut en klinisch fysicus.

De parasternale klieren op de standaard CT-scan werden middels de ESTRO richtlijn ingetekend door een radiotherapeut. Deze richtlijn beschrijft dat 5 millimeter (mm) in mediale en laterale richting rond de vena mammaria interna wordt ingetekend. Craniaal begint de intekening van de ESTRO richtlijn in axilla level 3/4, welke gelegen ligt tussen de eerste rib en de clavicula. Caudaal wordt intercostaal ruimte (IC) 3 aangehouden (figuur 1) (19). De intekening van de radiotherapeut werd daarnaast gecontroleerd door een tweede radiotherapeut.



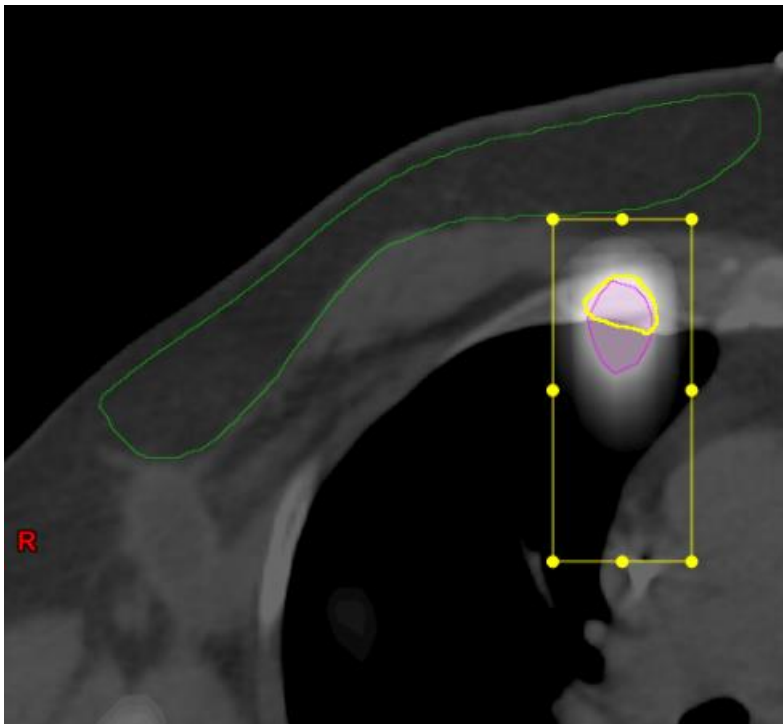
Figuur 1: Anatomie sternum.
Lengte ingetekende parasternale klier



Figuur 2: ESTRO richtlijn.
IMN: internal mammary node = parasternale klier (licht roze)

De onderzoeker tekende de parasternale klieren op de SPECT-CT in, middels het programma contouring. Van elke deelnemer werd de hoogste uptake van het radiofarmacon door het Eclipse Treatment planningssysteem berekend. Variabiliteit in intensiteit van de uptake zorgde ervoor dat definiëren van een drempelwaarde voor de intekening niet mogelijk was. In overleg met de radiotherapeut en nucleair geneeskundige werd ervoor gekozen om de 70 procentwaarde van de hoogste uptake van het radiofarmacon automatisch te laten intekenen. De 70 procentwaarde werd gekozen, aangezien bij een hogere waarde teveel verstrooiing van de primaire straling werd meegenomen in de intekening van de parasternale klieren op de SPECT-CT (31).

Ten slotte werd na het automatisch intekenen van de parasternale klieren gecorrigeerd voor het zichtbare longweefsel in het gefuseerde beeld (figuur 2).



Figuur 3: Automatisch intekenen van de parasternale klieren van de SPECT-CT met correctie van de long.

Rose: De parasternale klier automatisch ingetekend op basis van de 50 procentwaarde van de hoogste uptake.

Geel: De parasternale klier gecorrigeerd voor het longvolume.

Voor de analyse van het geometrische verschil in locatie tussen de parasternale klieren werd per patiënt de ESTRO richtlijn vergeleken met de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT. In de longitudinale richting werden de criteria; axilla level 3/4, lateraal van het manubrium, IC 1, IC 2 en IC 3 van de ESTRO richtlijn gebruikt voor de vergelijking. Per patiënt werd in longitudinale richting genoteerd of een zichtbare parasternale klier ingetekend op de SPECT-CT al dan niet overeen kwam met de criteria gebaseerd op de ESTRO richtlijn (bijlage I). In transversale richting werd een mediale of laterale verschuiving van de SPECT-CT ingetekende parasternale klier ten opzichte van de ESTRO richtlijn genoteerd (bijlage I). In dit onderzoek was het al dan niet aanwezig zijn van een geometrisch verschil tussen de parasternale klieren op de SPECT-CT en de ESTRO richtlijn van belang, waardoor concrete metingen niet zijn uitgevoerd.

Daarnaast werd per patiënt genoteerd of de tumor zich in de linker- of rechterborst bevond, een okselkliertoilet was toegepast bij de operatie en een zichtbare crossover van het radiofarmacon naar de contralaterale okselklier op de SPECT-CT aanwezig was (bijlage II).

Een nieuw bestralingsplan gebaseerd op de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT werd gecreëerd om de vergelijking met het originele bestralingsplan te kunnen uitvoeren. In het programma External Beamplanning werd het CTV, de parasternale klieren ingetekend middels de SPECT-CT, vergroot met 0.5 centimeter tot het PTV. Bij 5 patiënten werd een schampvelden bestralingstechniek toegepast, waardoor een nieuw bestralingsplan werd gemaakt door het bestralingsveld aan te passen aan het PTV gebaseerd op de SPECT-CT. Bij 2 patiënten was sprake van een RapidArc bestralingsplan waarbij voor het PTV van de SPECT-CT werd geoptimaliseerd. Het PTV van de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT moest in het nieuwe bestralingsplan worden gecoverd door de 90%-isodoselijn (V90%) (32). Daarentegen moest de 95% isodoselijn coverage (V95%) van het PTV van de borst tussen het originele en het SPECT-CT bestralingsplan vergelijkbaar blijven. Een planningslaborant en klinisch fysicus controleerden alle bestralingsplannen gecreëerd op de SPECT-CT.

De dosisvergelijking van het PTV werd in het originele bestralingsplan uitgevoerd om eventuele onderdosering te constateren. Hierbij werd de V90% van het PTV ingetekend op de SPECT-CT en de ESTRO richtlijn in de originele bestralingsplannen gemeten.

Voor de dosisvergelijking in de kritieke organen werd per bestralingsplan de dosiswaarden en volumepercentages gerelateerd aan de criteria van Instituut Verbeeten (32) genoteerd. Het hart en de longen werden beoordeeld op 3 criteria. Het volume van de longen dat 20Gy ontvangt, dient kleiner te zijn dan 20% ($V_{20}<20\%$). Daarnaast moest het volume van de longen dat 5Gy ontvangt kleiner zijn dan 40% ($V_5<40\%$). De Mean Lung Dose (MLD) dient onder de 10Gy te blijven. Voor het hart geldt het volume dat 5Gy ontvangt, kleiner moet zijn dan 20% ($V_5<20\%$) en het volume dat 20Gy ontvangt kleiner moet zijn dan 10% ($V_{20}<10\%$). De Mean Heart Dose (MHD) dient onder de 3Gy te blijven (32). Gebaseerd op het Dosis Volume Histogram (DVH) werd het verschil tussen het SPECT-CT en originele bestralingsplan in percentages en dosiswaarden vergeleken (bijlage III).

Data analyse

De resultaten van het geometrische verschil in locatie tussen de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT en de ESTRO richtlijn werden geanalyseerd middels beschrijvende statistiek. Bijlage II bevat per patiënt een uitgebreide beschrijving van de ingetekende parasternale klieren. Het gemiddelde verschil van de 7 patiënten werd in longitudinale en transversale richting beschreven.

Voor de analyse van het dosisverschil in het PTV van de parasternale klieren werden de originele bestralingsplannen van de 7 patiënten samengenomen. Een spreidingsgrafiek met als trendlijn de 90%-isodoselijne visualiseerde de V90% van het PTV ingetekend op de SPECT-CT en de ESTRO richtlijn in het originele bestralingsplan. Tijdens deze analyse werd onderscheid gemaakt tussen de patiënten met een linkszijdig of rechtszijdig mammacarcinoom.

Voor de analyse van de kritieke organen waren de afhankelijke variabelen de gemeten dosis en het volumepercentage. De onafhankelijke variabele was de scansoort. Beide afhankelijke variabelen werden apart bekeken ten opzichte van de onafhankelijke variabele. Vanwege het geringe aantal patiënten, werd een niet normale verdeling geconstateerd. Voor de kritieke organen is de mediaan met de interkwartielafstand (IQR) berekend.

Middels het programma Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS) Statistics 20 werden voor de MLD en MHD boxplotgrafieken gecreëerd met op de Y-as de MLD of MLD in centigray (cGy) en op de X-as de scansoort. De beoordelingen van het volumepercentage (V5 en V20) van het hart en de longen werden in boxplotgrafieken gevisualiseerd met op de Y-as het volumepercentage en op de X-as de scansoort. Bij de vergelijking werd onderscheid gemaakt tussen patiënten met een linkszijdig en rechtszijdig mammacarcinoom, hierbij werd eveneens de mediaan met interkwartielafstand berekend.

Ethische aspecten

Dit onderzoek betrof een retrospectief onderzoek, waardoor dit onderzoek niet-medisch wetenschappelijk (WMO-plichtig) was. Middels een informed-consent formulier werd na uitleg van de radiotherapeut door de patiënten destijds toestemming gegeven voor het SPECT-CT onderzoek. De patiëntengegevens werden geanonimiseerd zodat aan de geheimhoudingsplicht werd voldaan. De overdracht van data werd te allen tijde gecommuniceerd met de opdrachtgever.

Resultaten

10 patiënten zijn op basis van de gestelde criteria geïnccludeerd voor dit onderzoek. Bij 3 patiënten ontbrak op de SPECT-CT een zichtbare parasternale lymfedrainage. Deze patiënten werden geëxcludeerd voor dit onderzoek. 7 patiënten werden geanalyseerd, hiervan was bij 4 patiënten een linkszijdig mammacarcinoom en bij 3 patiënten een rechtszijdig mammacarcinoom geconstateerd. Bij de uitwerkingen betreft patiënt 1 tot en met 4 patiënten met een linkszijdig mammacarcinoom en patiënt 5 tot en met 7 patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom.

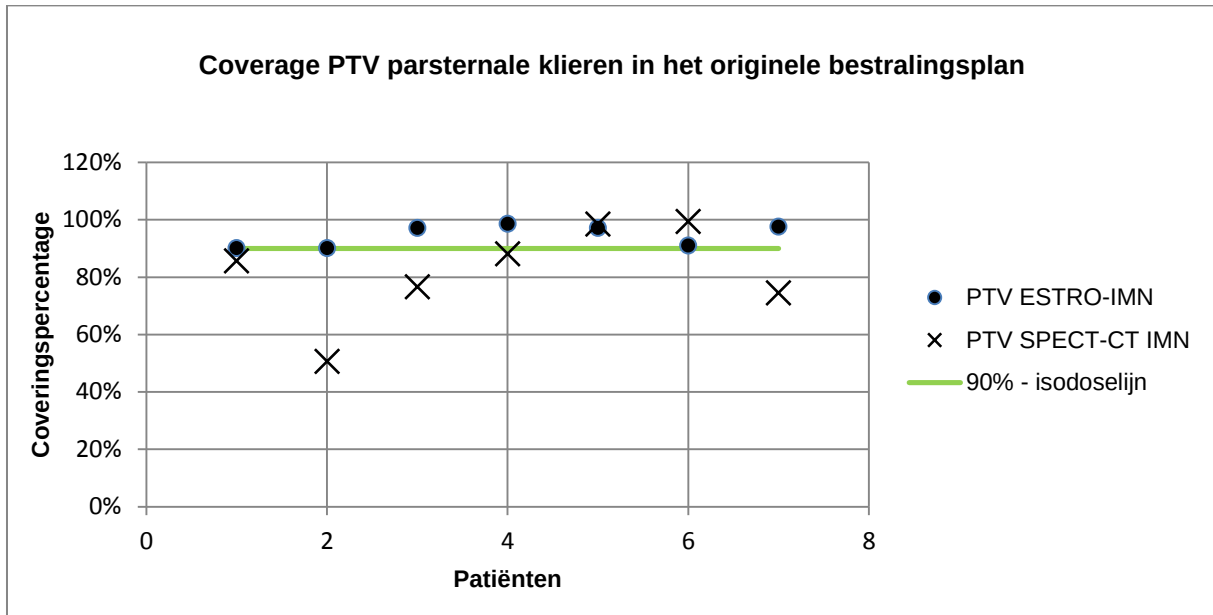
Een geometrisch verschil, in zowel transversale als longitudinale richting, tussen de ESTRO richtlijn en de parasternale klieren ingetekend middels de SPECT-CT was zichtbaar. In longitudinale richting begon de intekening van de parasternale klieren gebaseerd op de SPECT-CT bij 4 van de 7 patiënten vanaf het craniale criteria van de ESTRO richtlijn (axilla level 3/4). Bij de 3 overige patiënten was het craniale beginpunt van de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT bij één patiënt lateraal van het manubrium en bij twee patiënten IC 2. Caudaal eindigden de parasternale klieren op basis van de SPECT-CT bij 5 van de 7 patiënten in IC 2, waardoor dit één IC afweek met de ESTRO richtlijn. Bij de overige twee patiënten werd IC 3 wel ingetekend en was overlap met de ESTRO richtlijn zichtbaar (tabel 1). In transversale richting werd een verschil tussen patiënten met een linkszijdig en rechtszijdig mammacarcinoom geconstateerd. Bij de patiënten met een linkszijdig mammacarcinoom vertoonden de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT een overlap met of mediale verschuiving ten opzichte van de ESTRO richtlijn (bijlage IV en tabel 1). Bij de patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom was een laterale verschuiving van de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT zichtbaar in vergelijking met de ESTRO richtlijn (bijlage IV en tabel 1). Doordat géén fusieverschil van het sternum geconstateerd was tussen de SPECT-CT en de standaard CT-scan, werd aangenomen dat de vergelijking tussen de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT en de ESTRO richtlijn betrouwbaar was (bijlage V).

Tabel 1: De ingetekende parasternale klieren van de SPECT-CT in vergelijking met de ESTRO richtlijn.

Positie parasternale klier ingetekend op SPECT-CT	Mediaal t.o.v. ESTRO richtlijn	Lateraal t.o.v. ESTRO richtlijn	Overlap met de ESTRO richtlijn	Geen inkleuring SPECT-CT
Axilla level 3-4	0-0	1-0	1-2	2-1
Lateraal manubrium	2-1	0-1	0-0	2-1
IC 1	0-1	0-1	3-0	1-1
IC 2	2-0	0-3	2-0	0-0
IC 3	0-0	0-0	1-1	3-2

Het linker getal: aantal ingetekende parasternale klieren op de SPECT-CT bij patiënten met een linkszijdig mammacarcinoom. Het rechter getal: aantal ingetekende parasternale klieren op de SPECT-CT bij patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom.

In het originele bestralingsplan was bij 5 van de 7 patiënten onderdosering geconstateerd in het PTV van de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT (figuur 4).

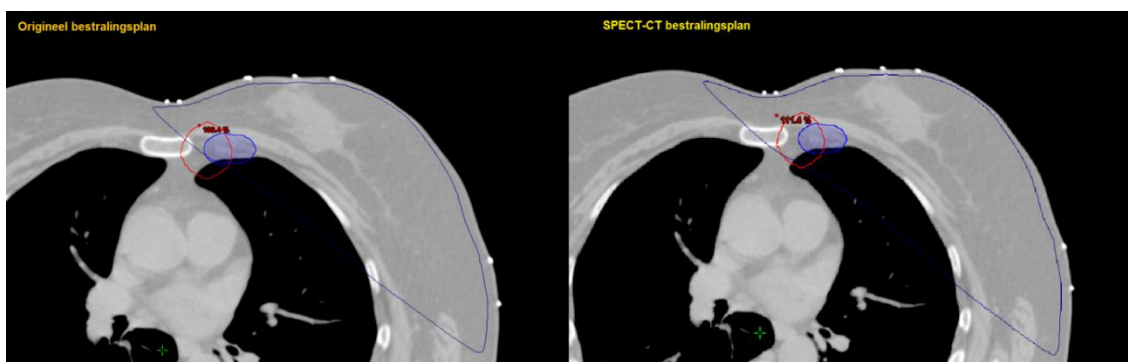


Figuur 4: De V90% van het PTV parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT en de ESTRO richtlijn in het originele bestralingsplan.

IMN: internal mammary lymph node = parasternale klier

De onderdosering betrof alle 4 de patiënten met een linkszijdig mammacarcinoom. De V90% van het PTV bij patiënt 1 en 4 varieerde slechts tussen de 85% en 88%. Daarentegen was bij patiënt 2 en 3 een forse onderdosering zichtbaar met een V90% van 50.61% (figuur 5) en 76.50%. Bij 2 van de 3 patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom was de V90% van het PTV minimaal 98.4%. Bij patiënt 7 was daarentegen een onderdosering zichtbaar, de V90% was hier 74.7%.

De V95% van het PTV van de borst varieerde gemiddeld tussen het SPECT-CT en originele bestralingsplan met 0.6%. Hierdoor bleven de bestralingsplannen vergelijkbaar.



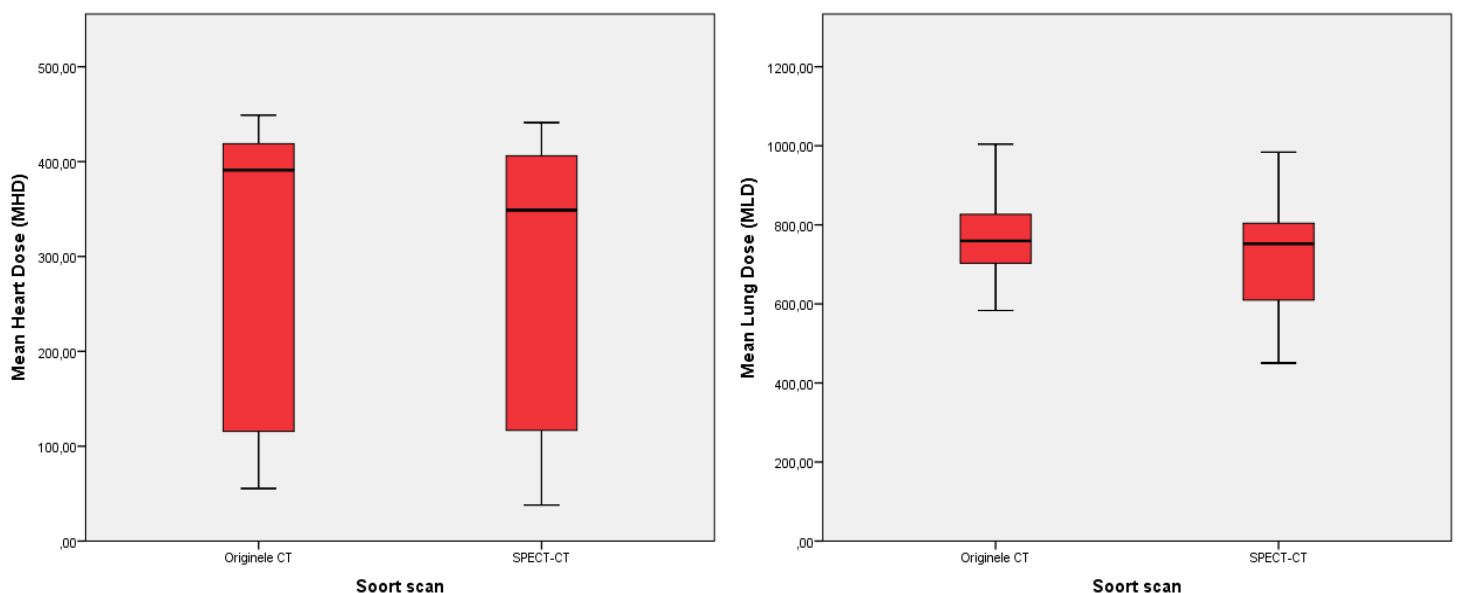
Figuur 5: De V90% in het PTV van de parasternale klieren in het SPECT-CT en originele bestralingsplan.

Blauw: PTV ingetekend op de ESTRO richtlijn. Rood: PTV ingetekend op SPECT-CT.

De bestralingsplannen gebaseerd op de intekeningen van de SPECT-CT vertoonden in vergelijking met de originele bestralingsplannen een dosisverschil in de kritieke organen. De MHD reduceerde bij 5 van de 7 patiënten in het SPECT-CT bestralingsplan. De mediaan toonde in de SPECT-CT bestralingsplannen een dosisreductie van 43.00cGy aan (figuur 6 en tabel 2). Bij patiënten met een linkszijdig mammacarcinoom was in de SPECT-CT bestralingsplannen een dosisreductie van 7.85cGy zichtbaar. Daarentegen vertoonden de patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom een dosistoename van 5.60cGy (tabel 2).

De MLD reduceerde eveneens bij 5 van de 7 patiënten in het SPECT-CT bestralingsplan. In de SPECT-CT bestralingsplannen was op basis van de mediaan een dosisreductie van 7.40cGy geconstateerd (figuur 6 en tabel 2). Bij patiënten met een linkszijdig mammacarcinoom was een dosisreductie van 39.85cGy zichtbaar. Daarentegen werd bij de patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom een dosistoename van 39.00cGy geconstateerd (tabel 2).

De interkwartielafstand was vanwege het aantal van 3 patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom niet te berekenen.



Figuur 6: Vergelijking MHD en MLD tussen het originele en SPECT-CT bestralingsplan

Bij 5 van de 7 patiënten reduceerde in de SPECT-CT bestralingsplannen de V5 van zowel het hart als de longen. Daarnaast reduceerde in de SPECT-CT bestralingsplannen de V20 van het hart bij alle 7 patiënten en de V20 van de longen bij 6 van de 7 patiënten. De mediaan van de V5 en V20 van het hart en de longen toonde een niet klinisch relevante dosisreductie aan. Deze dosisreductie is niet klinisch relevant aangezien het volumepercentage verschil niet groter is dan 2% (32) (bijlage VI en tabel 2). Bij de V5 en V20 van het hart werden geen verschillen tussen patiënten met een linkszijdig of rechtszijdig mammacarcinoom geconstateerd. Daarentegen was bij de V5 en V20 van de longen wel een verschil zichtbaar. Hierbij vertoonden de patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom een dosistoename en patiënten met een linkszijdig mammacarcinoom een dosisreductie (tabel 2).

Tabel 2: Het verschil in coveringspercentage en dosiswaarde tussen het SPECT-CT en originele bestralingsplan

		N	Origineel bestralingsplan		SPECT-CT bestralingsplan		Verschil (SPECT-CT – Origineel)	
			Mediaan	interkwarti elafstand	Mediaan	interkwarti elafstand	Mediaan	interkwarti elafstand
MHD (cGy)	Linkerborst	4	414.05	248.00	406.20	249.53	-7.85	1.53
	<u>Rechterborst</u>	<u>3</u>	<u>98.20</u>	<u>nvt</u>	<u>103.80</u>	<u>nvt</u>	<u>5.60</u>	<u>nvt</u>
	Totaal	7	391.00	338.90	348.00	334.20	-43.00	-4.70
MLD (cGy)	Linkerborst	4	776.45	327.63	736.60	372.20	-39.85	44.57
	<u>Rechterborst</u>	<u>3</u>	<u>759.40</u>	<u>nvt</u>	<u>798.40</u>	<u>nvt</u>	<u>39.00</u>	<u>nvt</u>
	Totaal	7	759.40	198.70	752.00	311.70	-7.40	113
V5 HART (%)	Linkerborst	4	13.01	9.63	13.17	9.20	0.16	-0.43
	<u>Rechterborst</u>	<u>3</u>	<u>1.67</u>	<u>nvt</u>	<u>1.65</u>	<u>nvt</u>	<u>-0.02</u>	<u>nvt</u>
	Totaal	7	12.39	14.39	12.33	12.78	-0.06	-1.61
V20 HART (%)	linkerborst	4	3.94	8.20	3.62	8.16	-0.32	-0.04
	<u>Rechterborst</u>	<u>3</u>	<u>0.00</u>	<u>nvt</u>	<u>0.00</u>	<u>nvt</u>	<u>0.00</u>	<u>nvt</u>
	Totaal	7	0.47	7.49	0.00	7.02	-0.47	-0.47
V5 Longen (%)	Linkerborst	4	23.87	27.90	23.41	29.55	-0.46	1.65
	<u>Rechterborst</u>	<u>3</u>	<u>27.41</u>	<u>nvt</u>	<u>29.01</u>	<u>nvt</u>	<u>1.60</u>	<u>nvt</u>
	Totaal	7	24.95	14.43	24.02	20.37	-0.47	5.94
V20 Longen (%)	Linkerborst	4	15.29	2.70	13.97	5.89	-1.32	3.19
	<u>Rechterborst</u>	<u>3</u>	<u>16.35</u>	<u>nvt</u>	<u>17.78</u>	<u>nvt</u>	<u>1.43</u>	<u>nvt</u>
	Totaal	7	15.47	2.31	13.68	7.32	-1.79	5.01

MHD: Mean Heart Dose , MLD = Mean Lung Dose

V5: volume van het hart of de longen dat 5Gy ontvangt , V20: volume van het hart of de longen dat 20Gy ontvangt

Nvt: niet van toepassing. De interkwartielafstand was door het aantal van 3 patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom niet te berekenen.

In dit onderzoek is onderzocht welke invloed het gebruik van SPECT-CT, in vergelijking met de standaard CT, heeft voor de intekening van parasternale klieren en wat de consequenties in dosiswaarden voor het PTV en de kritieke organen zijn. Bij 7 patiënten werden de parasternale klieren op de SPECT-CT ingetekend en werd een bijpassend bestralingsplan gecreëerd dat voldeed aan de criteria van Instituut Verbeeten. Vervolgens werd een vergelijking tussen het originele bestralingsplan (intekening volgens de ESTRO richtlijn) en het bestralingsplan gebaseerd op de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT uitgevoerd. Het geometrische verschil in de ligging van de parasternale klieren, de V90% in het PTV en het dosisverschil in het hart en de longen werden vergeleken.

Een geometrisch verschil in transversale richting tussen de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT en de ESTRO richtlijn was zichtbaar. Dit had daarnaast in het originele bestralingsplan gevolgen voor de V90% van het PTV (de parasternale klieren) ingetekend op basis van de SPECT-CT. Bij patiënten met een linkszijdig mammacarcinoom was een mediale verschuiving zichtbaar van de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT ten opzichte van de ESTRO richtlijn. Door de mediale verschuiving werd de V90% van het PTV ingetekend op de SPECT-CT bij alle 4 de patiënten met een linkszijdig mammacarcinoom niet behaald. Bij de patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom vertoonden de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT een verschuiving naar lateraal ten opzichte met de ESTRO richtlijn. Door de laterale verschuiving was bij 2 van de 3 patiënten de V90% van het PTV ingetekend op de SPECT-CT minimaal 98.4%. Bij patiënt 7 was de V90% van het PTV ingetekend op de SPECT-CT 74.7%. Deze onderdosering was te verklaren door een extreme retrosternale positie van een parasternale klier op basis van de SPECT-CT achter het manubrium. Ondanks het transversale verschil tussen de parasternale klieren, werd de ESTRO richtlijn (vena mammaria) bevestigd.

Diverse wetenschappelijke studies (27–30) tonen aan dat SPECT-CT voor een betere plaatsbepaling van de parasternale klieren zorgt. Van der Ploeg et al. (30) beschrijft dat SPECT-CT zorgt voor een exacte locatiebepaling van de parasternale klieren. Tevens toont de studie aan dat de sensitiviteit door de SPECT-CT wordt verhoogd, aangezien 17% van de tumorpositieve parasternale klieren zich alleen visualiseert op SPECT-CT. Twee onderzoeken van sergieve et al. (24,25) constateren dat SPECT-CT de locatie van de parasternale klieren in 82.2% van de gevallen correct lokaliseert, dit in vergelijking met 73% van de standaard CT-scan. Door de betere plaatsbepaling en hogere sensitiviteit werd de SPECT-CT in diverse onderzoeken (24,25,29,30) geadviseerd bij bestraling van de lymfeklieren. De studie van Huang et al. (6) stelt zelfs dat door het niet visualiseren van de parasternale klieren de effectieve dosis in de parasternale klieren in sommige gevallen niet wordt behaald.

De bevindingen van dit onderzoek worden door de literatuur bevestigd waarbij de SPECT-CT zorgt voor een specifiekere plaatsbepaling van de parasternale klieren in vergelijking met de standaard CT-scan. Daarnaast wordt de V90% in het PTV van de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT in het originele bestralingsplan bij 5 van de 7 patiënten niet behaald. Dit kan mogelijk resulteren in een verhoogde kans op lokale recidieven. Het bestralingsplan gebaseerd op de parasternale klieren van de SPECT-CT zorgde voor een volledige V90% coverage. Hierdoor kan mogelijk geconstateerd worden dat het visualiseren van de parasternale klieren middels de SPECT-CT zorgt voor een betere V90% coverage van de parasternale klieren in het bestralingsplan.

In longitudinale richting begonnen de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT bij 4 van de 7 patiënten vanaf het craniale beginpunt van de ESTRO richtlijn (axilla level 3). Bij de 3 overige patiënten begon de intekening van de parasternale klieren van de SPECT-CT meer caudaal in het lichaam. In het protocol van Instituut Verbeeten staat beschreven dat een supraclaviculair bestralingsveld altijd wordt toegevoegd bij de bestraling van parasternale klieren (32). Hierdoor heeft het craniale positioneringsverschil van de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT in vergelijking met de ESTRO richtlijn geen gevolgen voor het bestralingsplan (32).

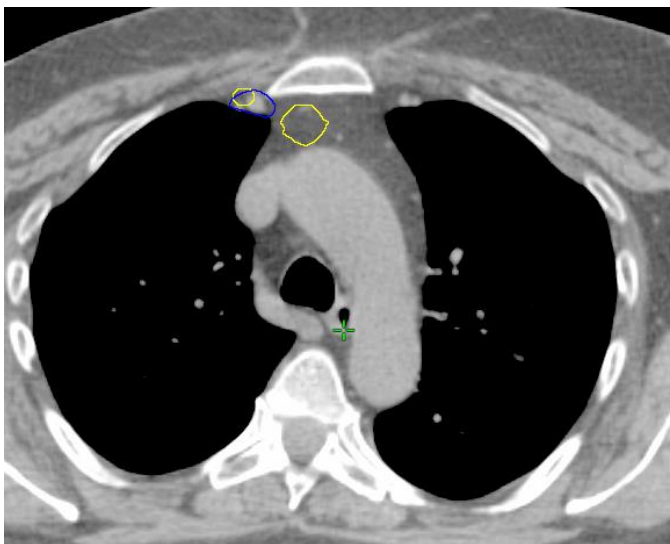
Het onderzoek van P. Poortmans et al. (12) en de ESTRO richtlijn (19) adviseren bij intekenen van parasternale klieren IC3 als caudale grens. De studie van Thorsen et al. (14) adviseert zelfs bij lager gelegen borsttumoren de intekeningen van de parasternale klieren tot IC 4 door te laten lopen. Op basis van de SPECT-CT werd bij 5 van de 7 patiënten IC 2 ingetekend als caudale grens. Door de betere plaatsbepaling van de parasternale klieren en hogere sensitiviteit op de SPECT-CT in vergelijking met de standaard CT-scan, wordt in dit onderzoek mogelijk aangetoond dat de ESTRO richtlijn (19) een te groot doelvolume van parasternale klieren intekent. Hierdoor werd op basis van de SPECT-CT bij 5 van de 7 patiënten IC 3 onnodig meegenomen in het originele bestralingsplan.

Bij de bestraling van de parasternale klieren neemt de dosis in de kritieke organen in vergelijking met een bestralingsplan zonder parasternale klieren toe. De studie van Thorsen et al. (14) concludeert dat de MHD bij de bestraling van de parasternale klieren toeneemt met 4.8Gy en de V20 met 8.9% stijgt. Door de verhoogde dosis in het hart en de longen bij bestraling van parasternale klieren neemt de kans op overlijden aan cardiotoxiciteit en longschade toe (6,14).

De ESTRO (19) en P. Poortmans et al. (12) vermelden dat precieze bepaling van de parasternale klieren hoogstwaarschijnlijk zorgt voor een dosisreductie in de kritieke organen. Deze dosisreductie is echter in beide onderzoeken nooit aangetoond. De bevindingen van dit onderzoek bevestigen de verwachtingen van de ESTRO (19) en P. Poortmans et al. (12). De bestralingsplannen gebaseerd op de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT vertoonde namelijk een dosisreductie in zowel de MHD als de MLD. Hierbij reduceerde kijkende naar de mediaan de MHD met 43.00cGy bij 5 van de 7 patiënten en de MLD met 7.40cGy bij 5 van de 7 patiënten.

Echter werd wel een groot verschil tussen patiënten met een linkszijdig of rechtszijdig mammacarcinoom geconstateerd. Bij patiënten met een linkszijdig mammacarcinoom vertoonde de MHD een dosisreductie van 7.85cGy, terwijl bij patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom een dosistoename van 5.60cGy zichtbaar was. De MLD reduceerde met 39.85cGy bij patiënten met een linkszijdig mammacarcinoom, maar ook hierbij was een dosistoename van 39.00cGy zichtbaar bij patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom.

De dosistoename in het SPECT-CT bestralingsplan bij de patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom is te verklaren door patiënt 7 (figuur 7). Bij patiënt 7 was op basis van de SPECT-CT een parasternale klier ingetekend retrosternaal achter het sternum. De parasternale klier ingetekend op de SPECT-CT was retrosternaal extreem mediaal en dorsaal verschoven ten opzichte van de ESTRO richtlijn. Om het nieuwe bestralingsplan aan de V90% PTV parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT te laten voldoen moest de effectieve dosis meer naar mediaal en dorsaal worden verplaatst. Dit had als gevolg dat meer longweefsel werd mee bestraald en de afstand tussen de parasternale klier en het hart kleiner werd, wat resulteerde in een verhoogde dosis in de kritieke organen.



Figuur 7: Patiënt 7 met de retrosternale parasternale klier ingetekend op basis van de SPECT-CT.

Geel: Parasternale klier ingetekend op basis van de SPECT-CT

Blauw: Parasternale klier ingetekend op basis van de ESTRO richtlijn

Doordat de berekening van de mediaan bij de patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom was gebaseerd op 3 patiënten werd de dosisreductie bij de 2 andere patiënten met rechtszijdig mammacarcinoom niet meer zichtbaar. De dosisreductie in de MHD van patiënten met een linkszijdig mammacarcinoom was 7.85cGy, dit in vergelijking met de totale dosisreductie van 43.00cGy. Hieruit is zichtbaar dat de 2 andere patiënten met rechtszijdig mammacarcinoom door de laterale verschuiving van de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT ten opzichte van de ESTRO richtlijn zorgde voor de hoogste dosisreductie in de MHD.

In het SPECT-CT bestralingsplan was in de MLD geen dosisreductie zichtbaar bij de 2 patiënten waarbij de caudale grens op basis van de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT niet afweek van de ESTRO richtlijn (IC 3). Hieruit kan mogelijk geconcludeerd worden dat de dosisreductie van 7.40cGy in de MLD vooral wordt veroorzaakt door het caudale verschil van één IC ruimte ten opzichte van de ESTRO richtlijn.

Door deze redenen is in twijfel te nemen of de vergelijking tussen patiënten met een linkszijdig en rechtszijdig mammacarcinoom betrouwbaar is. Voor een hogere betrouwbaarheid bij splitsing van de patiënten met een linkszijdig en rechtszijdig mammacarcinoom is uitbreiding van de patiëntengroep noodzakelijk.

Dit onderzoek kenmerkt zich door een aantal sterke punten. Ten eerste heeft de radiotherapeut de intekening van de parasternale klieren uitgevoerd aan de hand van de ESTRO richtlijn. Een tweede radiotherapeut heeft de intekeningen gebaseerd op de ESTRO richtlijn gecontroleerd. De controle had een positief effect op de betrouwbaarheid van de intekening, waardoor de vergelijking met de literatuur mogelijk was.

Ten tweede was gedurende dit onderzoek een intensieve controle aanwezig. De fusie van de SPECT-CT met de originele CT-scan, intekeningen en bestralingsplannen op basis van de ESTRO richtlijn en de SPECT-CT werden allen gecontroleerd door een radiotherapeut, klinisch fysicus en planningslaborant.

De SPECT-CT bewees tijdens dit onderzoek nog twee extra sterke punten die niet werden meegenomen in de resultaten. Uit een gesprek met de radiotherapeut over het intekenen van de parasternale klieren blijkt dat het intekenen van de parasternale klieren als moeilijk wordt ervaren. De reden hiervoor is ten eerste de geringe incidentie van postoperatieve radiotherapie van de parasternale klieren. Ten tweede zorgt het ontbreken van de structuur op de standaard CT-scan voor een slechte consistentie op de afdeling. Volgens de radiotherapeut zorgt het zichtbaar maken van de parasternale klieren op de SPECT-CT voor makkelijker intekenen van de parasternale klieren wat mogelijk resulteert in een betere consistentie op de afdeling.

De SPECT-CT zorgde vervolgens voor een extra controle. Bij 3 van de 7 patiënten werd crossover naar de contralaterale okselklier geconstateerd. Bij 2 van de 3 patiënten was een okselkliertoilet aan de desbetreffende kant uitgevoerd, waardoor de crossover fysiologisch verklaarbaar was. Bij één patiënt was echter geen okselkliertoilet uitgevoerd maar wel een crossover zichtbaar, waardoor dit als afwijkend werd beschouwd. Op basis van de SPECT-CT kon het contralaterale okselklierweefsel, vanwege deelname aan de parasternale drainage, microscopisch op metastasen worden onderzocht. Dit kan mogelijk zorgen voor een betere regionale controle.

Een drietal beperkingen van dit onderzoek zijn te benoemen. Het onderzoek is gebaseerd op een totaal van 7 geïncludeerde patiënten. De variatie zichtbaar in de afhankelijke variabelen resulteerde in een grote interkwartielafstand (tabel 2). Dit is te verklaren door het gebruik van 2 soorten bestralingstechnieken en de variatie tussen patiënten met een linkszijdig en rechtszijdig mammacarcinoom. Daarentegen was door het geringe aantal patiënten de scheiding tussen patiënten met een linkszijdig en rechtszijdig mammacarcinoom bij de analyse van de kritieke organen in twijfel te brengen. Patiënten met een rechtszijdig mammacarcinoom was een aantal van 3 patiënten waardoor de interkwartielafstand niet te berekenen viel.

Daarnaast werd de mislukte SPECT-CT scan bij 3 van de 10 patiënten als een beperking gezien. Vanwege het niet correct intramusculair injecteren van het radiofarmacon in de rectus abdominalis ontbrak een zichtbaar parasternale lymfedrainage. De lymfescintigrafie op de SPECT-CT wordt als een intensief onderzoek gezien, aangezien patiënten belast worden met een verhoogde dosis van gemiddeld 2.5 mGy. Daarnaast moeten patiënten na het toedienen van het radiofarmacon 1 à 2 uur wachten voordat de SPECT-CT plaatsvindt.

Ten slotte was de fusie van de SPECT-CT met de standaard CT-scan door het positioneringsverschil van de patiënten een beperking in dit onderzoek. Tijdens de standaard CT-scan lagen de patiënten gepositioneerd op een mammaplank. Bij de SPECT-CT was de positionering niet op de mammaplank, maar op een zachte tafel met het hoofd op een kussen. Bij patiënten met een linkszijdig mammacarcinoom werd een groter fusieverschil geconstateerd (bijlage V). Dit fusieverschil is mogelijk te verklaren door de Voluntary Moderate Deep Inspiration Breath Hold (vmDIBH) techniek die wordt toegepast op de standaard CT-scan bij patiënten met een linkszijdig mammacarcinoom (15). De fusieafwijking was niet zichtbaar bij het sternum, waardoor het geen invloed had op de positie van de parasternale klieren. Geadviseerd wordt om bij vervolgonderzoek de positionering van de SPECT-CT vergelijkbaar te maken aan de plannings-CT, zodat het fusieverschil nog meer wordt geminimaliseerd.

Voor een hogere betrouwbaarheid van de resultaten is vervolgonderzoek met een grotere patiëntengroep noodzakelijk. Een grotere patiëntengroep kan gerealiseerd worden door patiënten die niet voldoen aan de inclusiecriteria van postoperatieve radiotherapie van de parasternale klieren toch te includeren voor het onderzoek. Een nadeel hiervan is dat de patiënten toestemming moeten geven voor een extra lymfescintigrafie op de SPECT-CT en de radiotherapeut de parasternale klieren van de ESTRO richtlijn extra moet intekenen voor de studie. Voor de vergelijking moet vervolgens een parasternaal bestralingsplan gebaseerd op de SPECT-CT ingetekende parasternale klieren en de ESTRO richtlijn worden gecreëerd.

Door uitbreiding van de patiëntengroep wordt het mogelijk om de patiënten met een linkszijdig en rechtszijdig mammacarcinoom te splitsen en de bestralingstechnieken per vergelijking identiek te houden. De voordelen hiervan zijn dat de bestralingstechnieken beter met elkaar te vergelijken zijn en eventueel een normale verdeling geconstateerd wordt. Dit zal de betrouwbaarheid en vergelijking met de literatuur in dit onderzoek bevorderen.

Het extra pluspunt van de betere continuïteit bij intekenen van parasternale klieren op de SPECT-CT is tevens een geadviseerd onderwerp voor vervolgonderzoek. De continuïteit kan onderzocht worden door de interobserver variatie tussen de radiotherapeuten bij de intekeningen van de parasternale klieren op de SPECT-CT te vergelijken met de intekeningen van de ESTRO richtlijn. Hierbij kan tevens worden meegenomen of het nut van de SPECT-CT opweegt tegen de nadelen van de verhoogde dosis en het percentage niet succesvolle lymfescintigrafie scans op de SPECT-CT.

Door de bevindingen van dit onderzoek wordt mogelijk geconstateerd dat SPECT-CT door het nauwkeuriger intekenen van de parasternale klieren zorgt voor een betere V90% van het PTV en dosisreductie in het hart en de longen. Het betrekken van de SPECT-CT bij postoperatieve radiotherapie van de parasternale klieren wordt op basis van dit onderzoek geadviseerd. Daarentegen is door het gering aantal geïnccludeerde patiënten vervolgonderzoek noodzakelijk om een duidelijkere conclusie te trekken of de SPECT-CT de standaard CT-scan daadwerkelijk moet vervangen voor bepaling van de parasternale klieren.

Conclusie

Dit onderzoek toont aan dat het gebruik van de SPECT-CT zorgt voor nauwkeuriger intekenen van de parasternale klieren. Ten opzichte van de ESTRO richtlijn kunnen de parasternale klieren gebaseerd op de SPECT-CT bij 5 van de 7 patiënten tot IC 2 worden ingetekend, in plaats van IC 3. Daarnaast zorgde het SPECT-CT bestralingsplan voor een betere V90% van het PTV. Een minimale dosisreductie in zowel het hart als de longen is zichtbaar bij de SPECT-CT bestralingsplannen. Door deze bevindingen wordt geconstateerd dat de SPECT-CT in vergelijking met de standaard CT-scan een positieve invloed heeft op het parasternale bestralingsplan.

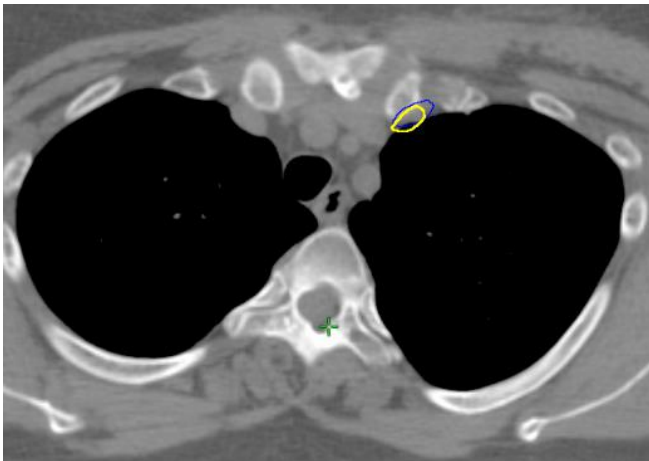
1. Bijlsma R, van der Wall E, Witkamp A. De behandeling van borstkanker. Huisarts Wet. 2011;54(6):328–332.
2. Rutgers E, Tuur M, van Asperen C, Beex L, Benraadt J, Beex LVAM, et al. Mammacarcinoom: screening en diagnostiek 1. Kwaliteitsinstituut voor Gezondheidszorg CBO. 1999, (90-75141-94-7):9 -31.
3. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the Breast. Fourth Edi. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2010.
4. Nederlandse Kankerregistratie beheerd door IKNL. *Cijfers over kanker*. (2015). verkregen via de URL: http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=34705&richtlijn_id=828 . (27 maart 2015).
5. Hegeman J, Froma A, de Ru V, Keus R, Dolsma W. Radiotherapie bij de oncologische patiënt. Derde herziende druk. Amsterdam: Elsevier gezondheidszorg; 2007. 59-80
6. Huang O, Wang L, Shen K, Lin H, Hu Z, Liu G, et al. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: Analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy. Breast Cancer Res Treat. 2008;107(3):379–387.
7. Elkhuizen P, Boerma L. Radiotherapie voor mammacarcinoom; overzicht en nieuwe ontwikkelingen. Ned Tijdschr voor Oncol. 2010, 7(4):154–160.
8. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. Medical Knowledge that matters. 2004;170(10.1503/cmaj.1030944): 983-994
9. Oncoline richtlijnen oncologische zorg. *locoregionaal recidief mammacarcinoom*. (2015). verkregen via de URL: http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=34758&richtlijn_id=828 (30 maart 2015)
10. Van de Velde C, Leer J. De betekenis van de regionale lymfeklierstations bij de metastasering van het mammacarcinoom en implicaties voor behandeling. Ned Tijdschr voor Oncol.1985;129(39): 1866-1869.
11. De Telegraaf. *uitzaaiing kanker aanpakken bij de bron*. (2013). verkregen via de URL: http://www.telegraaf.nl/gezondheid/actueel/21933446/___Uitzaaiing_kanker_aanpakken_bij_de_bron___.html (30 maart 2015)
12. Poortmans PM, Kouloulis V, van Tienhoven G, Collette L, Struikmans H, van den Bogaart W, et al. Quality Assurance in the EORTC Randomized Trial 22922/10925 Investigating the Role of Irradiation of the Internal Mammary and Medial Supraclavicular Lymph Node Chain Works. Strahlentherapie und Onkol. 2006;182(10):576–582.
13. Killander F, Anderson H, Kjellén E, Malmström P. Increased cardio and cerebrovascular mortality in breast cancer patients treated with postmastectomy radiotherapy-25 year follow-up of a randomised trial from South Sweden Breast Cancer. European Journal of Cancer. 2014;50(13).

14. Thorsen LBJ, Thomsen MS, Berg M, Jensen I, Josipovic M, Overgaard M, et al. CT-planned internal mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study: Benefit versus potentially harmful effects. *Acta Oncologica*. 2014, 53(1027–34): 1028-1034.
15. Osman SOS, Hol S, Poortmans PM, Essers M. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. *Radiotherapy and Oncology*. 2014, (10.1016): 1-6.
16. Mast M, van der Klein J, van Geen S, Jacobs M, van Wingerden J, Petoukhova A, et al. techniek bij vrouwen met links- zijdige borstkanker : de resultaten van 4 jaar ervaring in Radiotherapiecentrum West. *Ned Tijdschr voor Oncol*. 2012, 6: 270–276.
17. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2013,368(11):987–998.
18. Hakkert M, Tempelman G, Dam T, Dol-jansen J, Geers-van Gemeren S. Computertomografie techniek, onderzoek en stralingshygiëne. Amsterdam: Elsevier gezondheidszorg; 2010. 39-40.
19. Offersen B V, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiotherapie and Oncology* 2015, 114(1): 3–10.
20. Froma A, Mast M, Welleweerd H. Techniek in de radiotherapie. Tweede druk. Amsterdam: Reed Business Education; 2014. 257-261
21. Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CPJ, Lagendijk JJ, Battermann JJ, Hillen B. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: Delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiotherapy and Oncology*. 2004, 71(3) :287–295.
22. Kirova YM, Servois V, Campana F, Dendale R, Bollet M a, Laki F, et al. CT-scan based localization of the internal mammary chain and supra clavicular nodes for breast cancer radiation therapy planning. *Radiotherapy and Oncology*. 2006, 79(3) :310–315.
23. Mansur DB, El Naqa I, Kong F, Klein EE, Taylor ME, Zoberi I, et al. Localization of internal mammary lymph nodes by CT simulation: Implications for breast radiation therapy planning. *Radiotherapy and Oncology*. 2004, 73(3):355–357.
24. Sergieva S, Mihailova I, Zahariev Z, Dimcheva M. Role of SPECT-CT in radiotherapy. *Department of Nuclear Medicine*. 2014, 19 (3):831–835.
25. Sergieva S, Alexandrova E, Baitchev G, Parvanova V. SPECT-CT in breast cancer. *Arch Oncol*. 2012, 20(3-4):127–131.
26. Van den Broek W, Barneveld P, Lemstra C, van Urk P. *Nucleaire Geneeskunde*. derde druk. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2008. 495-525
27. Manca G, Volterrani D, Mazzarri S, Duce V, Svirydenka A, Giuliano A, et al. Sentinel lymph node mapping in breast cancer: a critical reappraisal of the internal mammary chain issue. *Reg Cent Nucl Med Univ Pisa*. 2014;58(2):114-126.
28. Lerman H, Lievshits G, Zak O, Metser U, Schneebaum S, Even-Sapir E. Improved Sentinel Node Identification by SPECT/CT in Overweight Patients with Breast cancer. *Department of Nuclear Medicine*. 2007, 48 (2) : 201-206

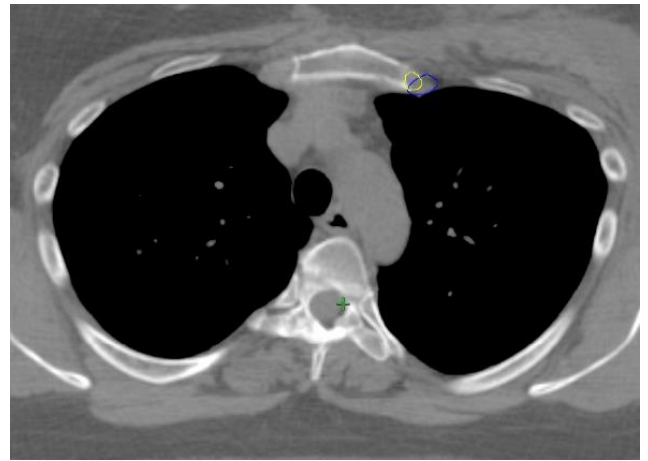
29. Van Roozendaal LM, Schipper R-J, Smit LHM, Brans BT, Beets-Tan RGH, Lobbes MBI, et al. Three-Dimensional Breast Radiotherapy and the Elective Radiation Dose at the Sentinel Lymph Node Site in Breast Cancer. *Surgical Oncology*. 2015, 10.1245 (s10434-015-4413-7): 1-7
30. Van Der Ploeg IMC, Valdés Olmos R a, Kroon BBR, Nieweg OE. The hybrid SPECT/CT as an additional lymphatic mapping tool in patients with breast cancer. *World Journal of Surgery*. 2008,32:1930–1934.
31. Zanzonico PB, Bigler RE, Sgouros G, Strauss A. *Seminars in Nuclear Medicine*. New York: Elsevier; 1989. 47-61.
32. Verbeeten Instituut. *Richtlijn Radiotherapie Mamma*. Iprova. geraadpleegd via de URL: <http://iprova/Portal/Skin/Default.aspx?Target=MySP&FromLogin=1> (01 april 2015).

Bijlagen

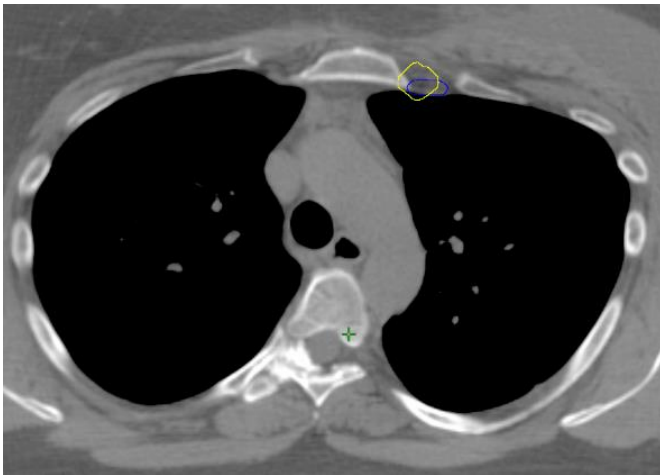
Bijlage I Voorbeeld analysemethode van het geometrisch verschil tussen de parasternale klieren



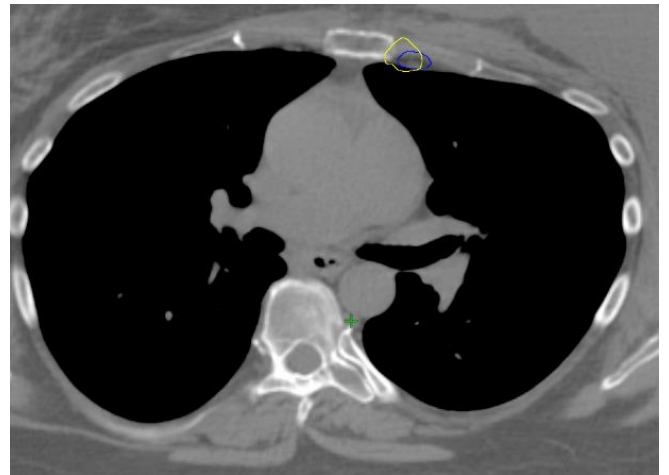
Figuur 8: Level 3-4 axilla, gelegen tussen de clavicula en eerste rib



Figuur 9: Lateraal manubrium



Figuur 10: Intercostaal ruimte 1 (IC)



Figuur 11: intercostaal ruimte 2 (IC)



Figuur 12: Intercostaal ruimte 3 (IC)

Blauw: parasternale klieren ingetekend met behulp van de ESTRO richtlijn
Geel: parasternale klieren ingetekend met behulp van de SPECT-CT

In longitudinale richting zijn de parasternale klieren van de SPECT-CT ingetekend in level 3-4 axilla, lateraal manubrium, IC 1 en IC 2.

In transversale richting ligt de parasternale klier ingetekend op de SPECT-CT minimaal mediaal gepositioneerd ten opzichte van de ESTRO richtlijn.
Deze vergelijking werd bij elke patiënt uitgevoerd.

Bijlage II Appendix geometrische verschil SPECT-CT parasternale klieren

Tabel 3: karakteristieke gegevens patiënten

	Locatie	SPECT-CT parasternale klier	Verschuiving SPECT-CT parasternale klieren ten opzichte van ESTRO richtlijn
Patiënt 1	Links	IC2, IC3	Overlap
Patiënt 2	Links	Level 3-4 axilla, IC1, IC2	Mediaal
Patiënt 3	Links	Achter manubrium, IC1, IC2	Mediaal
Patiënt 4	Links	Level 3 axilla, lateraal manubrium, IC1, IC2	Mediaal
Patiënt 5	Rechts	Level 3-4 axilla, lateraal manubrium, IC1, IC2	Lateraal
Patiënt 6	Rechts	IC2	Lateraal
Patiënt 7	Rechts	Level 3 axilla, lateraal manubrium, IC1, IC2, IC3	Craniaal Mediaal Caudaal Lateraal

IC: intercostaal ruimte

Per patiënt wordt weergegeven welke parasternale klieren op de SPECT-CT in longitudinale richting werden afgebeeld

Patiënt 1: Achter de 2^{de} rib zit een klier, in IC 2 en een kleine parasternale klier op de SPECT-CT is zichtbaar in IC 3. Alle klieren die volgens de ESTRO richtlijn zijn ingetekend zijn bij deze patiënt ook meegenomen op basis van de SPECT-CT. De parasternale klieren van de SPECT-CT overlappen in transversale richting de ESTRO richtlijn, waardoor 5 mm om de venen en niet de arteriën moet worden ingetekend. Okselkliertoilet is bij de patiënt uitgevoerd, maar geen crossover was zichtbaar.

Patiënt 2: Op de SPECT-CT is een grote klier zichtbaar in axilla level 3, tussen de 1^e rib en het clavicula. In zowel IC 1 en IC 2 zijn parasternale klieren op de SPECT-CT zichtbaar. De parasternale klieren van de SPECT-CT zijn mediaal verschoven ten opzichte van de ESTRO richtlijn, waardoor het originele bestralingsplan op basis van de ESTRO richtlijn een gedeelte mist. Tevens is IC 3 op de SPECT-CT niet ingetekend, maar wel bij de ESTRO richtlijn.

Patiënt 3: Op de SPECT-CT zijn in IC 1 en IC 2 parasternale klieren zichtbaar. Tevens een parasternale klier retrosternaal, dus hoog achter het manubrium. De parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT liggen mediaal gelegen ten opzichte van de ESTRO richtlijn, waardoor in het originele bestralingsplan dit doelgebied wordt. Geen okselkliertoilet is uitgevoerd bij de patiënt, wel een crossover op de SPECT-CT zichtbaar naar de andere oksel, dit wordt als afwijkend beschouwd. IC 3 was tevens bij deze patiënt niet meegenomen in de intekening gebaseerd op SPECT-CT.

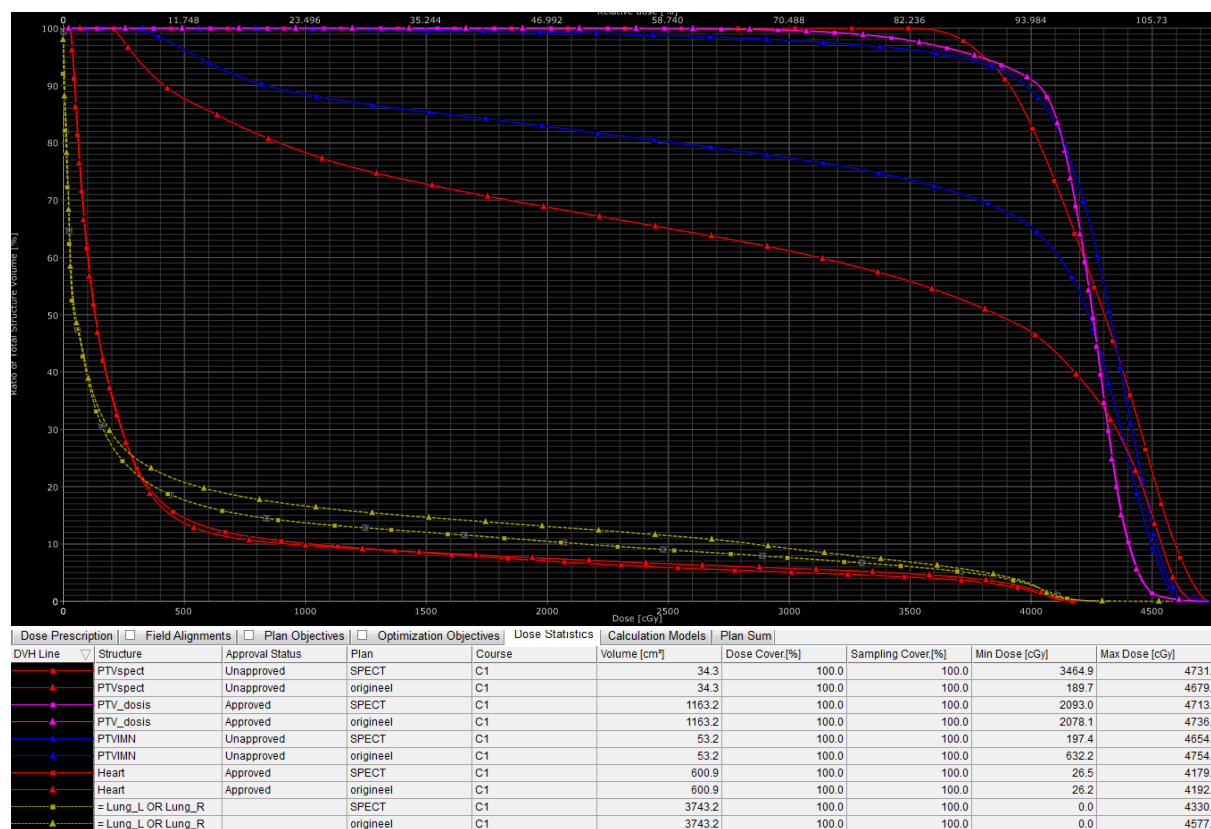
Patiënt 4: Parasternale klieren op de SPECT-CT zijn zichtbaar in level 3 axilla, IC 1 en IC2. De parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT liggen mediaal gelegen ten opzichte van de ESTRO richtlijn. IC 3 was tevens bij deze patiënt niet meegenomen in de intekening gebaseerd op de SPECT-CT. Een okselkliertoilet is bij deze patiënt uitgevoerd, waarbij nog veel seroom zichtbaar was.

Patiënt 5: Op de SPECT-CT zijn de parasternale klieren zichtbaar in level 3-4 axilla, IC 1 en IC 2. De gehele intekening van de SPECT-CT is lateraal gelegen ten opzichte van de ESTRO richtlijn. Caudaal IC 3 niet meegenomen in de intekeningen op basis van de SPECT-CT. Een crossover naar de andere oksel is zichtbaar op de SPECT-CT, maar bij deze patiënt te verklaren door uitgevoerde okselkliertoilet.

Patiënt 6: Op de SPECT-CT is maar één parasternale klier zichtbaar in IC 2. Een minimaal lateraal verschil met de ESTRO richtlijn werd aangetoond. Caudaal en craniaal vertonen de parasternale klieren op de SPECT-CT een grote afwijking ten opzichte van de ESTRO richtlijn. De klieren liggen in het geheel lateraal gelegen, waardoor weer wordt bevestigd dat 5mm om de venen moeten worden ingetekend en niet arteriën. Tevens een crossover naar de andere oksel zichtbaar op de SPECT-CT, maar bij deze patiënten is een okselkliertoilet uitgevoerd.

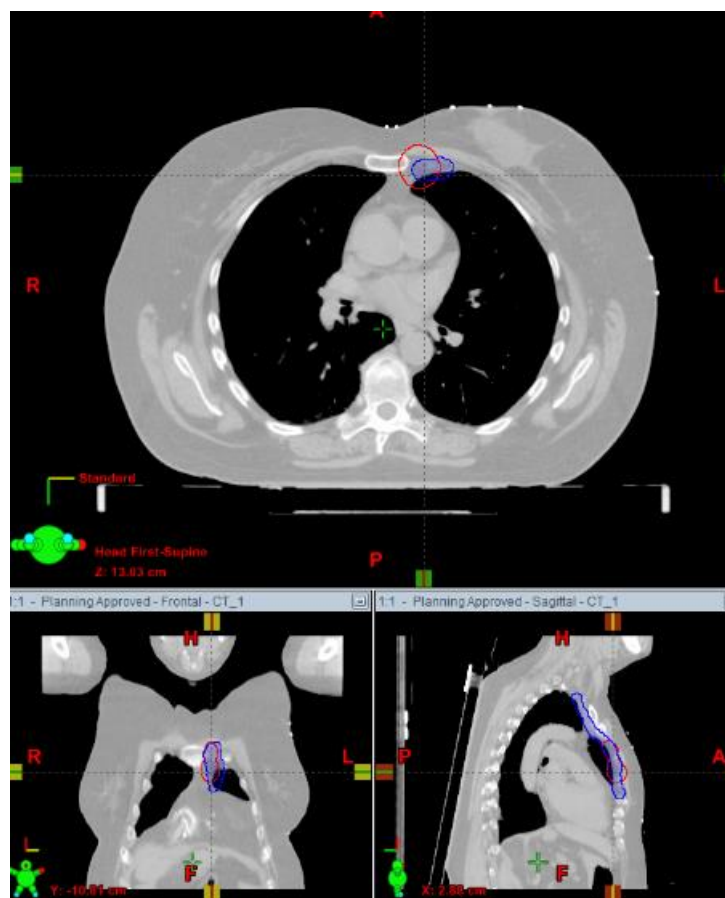
Patiënt 7: Op de SPECT-CT zijn de parasternale klieren op level 3 axilla, achter het manubrium, IC 1, IC 2 en IC 3 zichtbaar. De parasternale klieren van de SPECT-CT lagen craniaal retrosternaal en dus mediaal gepositioneerd ten opzichte van de ESTRO richtlijn. Bij IC 1 en IC 2 was een laterale positionering van de parasternale klieren op de SPECT-CT ten opzichte van de ESTRO richtlijn zichtbaar. Het bestralingsplan volgens de ESTRO richtlijn heeft door de mediale positionerings een gedeelte gemist. Tevens een crossover op de SPECT-CT zichtbaar, maar ook bij deze patiënt een okselkliertoilet uitgevoerd.

Bijlage III DosisVolumeHistogram

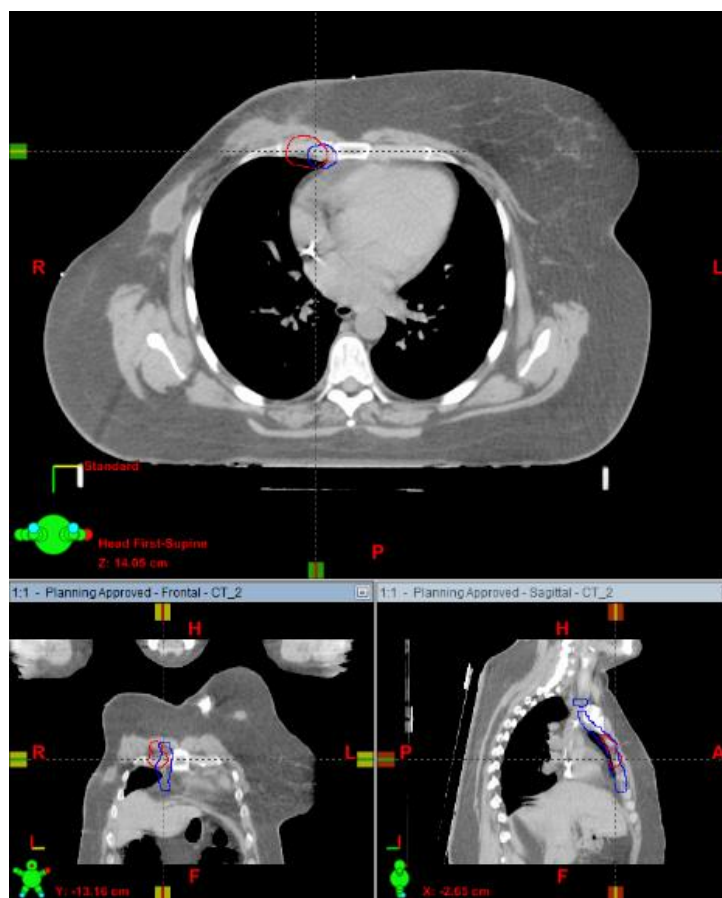


Figuur 13: De Dosisvolumehistogram vergelijking die per patiënt werd uitgevoerd tussen het SPECT-CT en originele bestrahlingsplan.

Bijlage IV Positioneringsverschil parasternale klieren bij patiënten met een linkszijdig en rechtszijdig mammacarcinoom



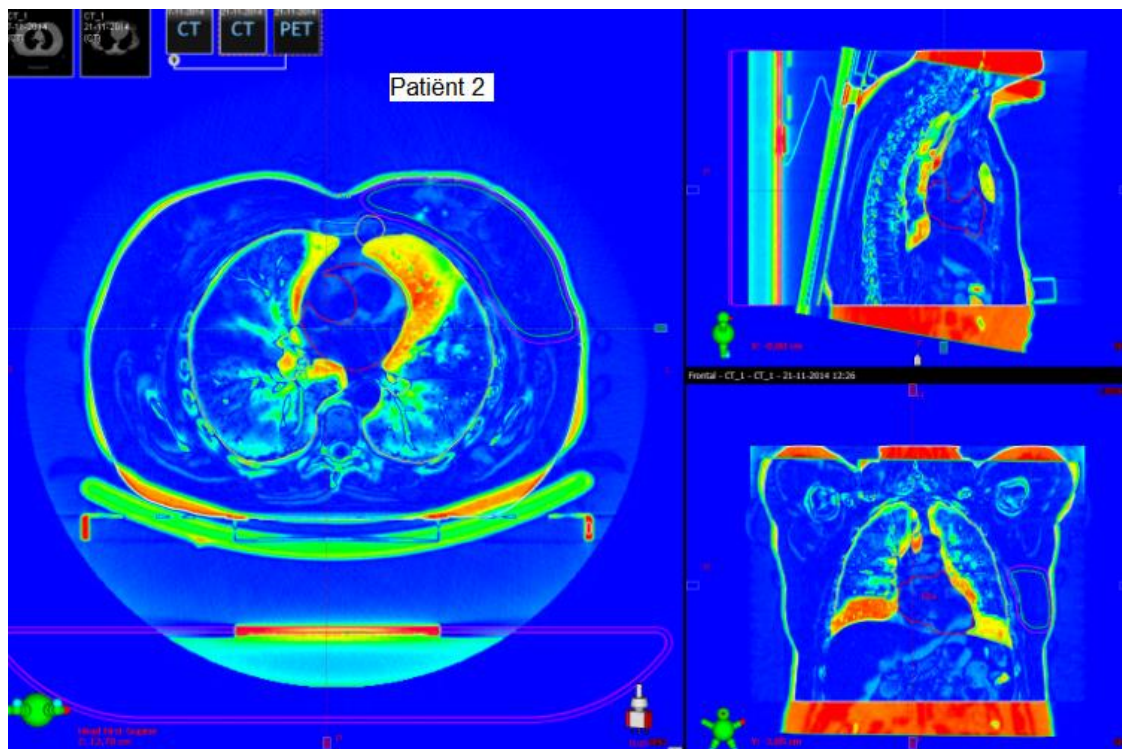
Figuur 14: mediale verschuiving van de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT ten opzichte van de ESTRO richtlijn bij patiënt 2 met een linkszijdig mammacarcinoom



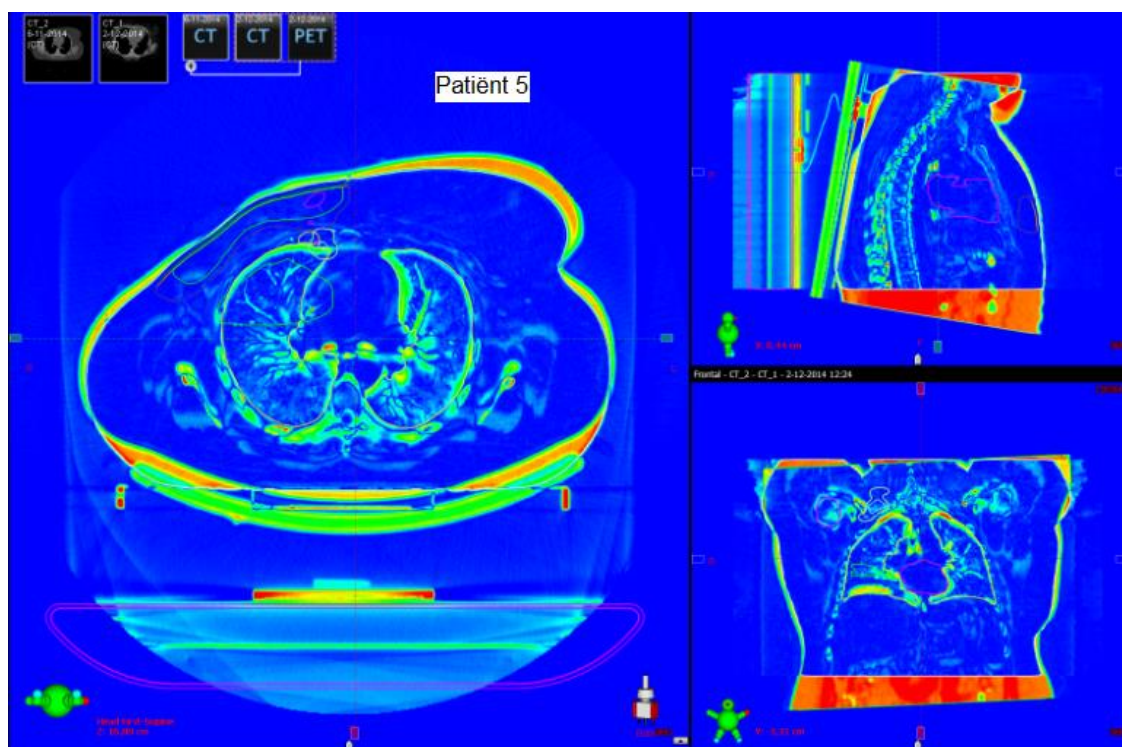
Figuur 15: laterale verschuiving van de parasternale klieren ingetekend op de SPECT-CT ten opzichte van de ESTRO richtlijn bij patiënt 5 met een rechtszijdig mammacarcinoom.

Blauwe = parasternale klieren ingetekend met behulp van de ESTRO richtlijn
 Rood = parasternale klieren ingetekend met behulp van de SPECT-CT

Bijlage V Fusie van de SPECT-CT met de standaard CT-scan



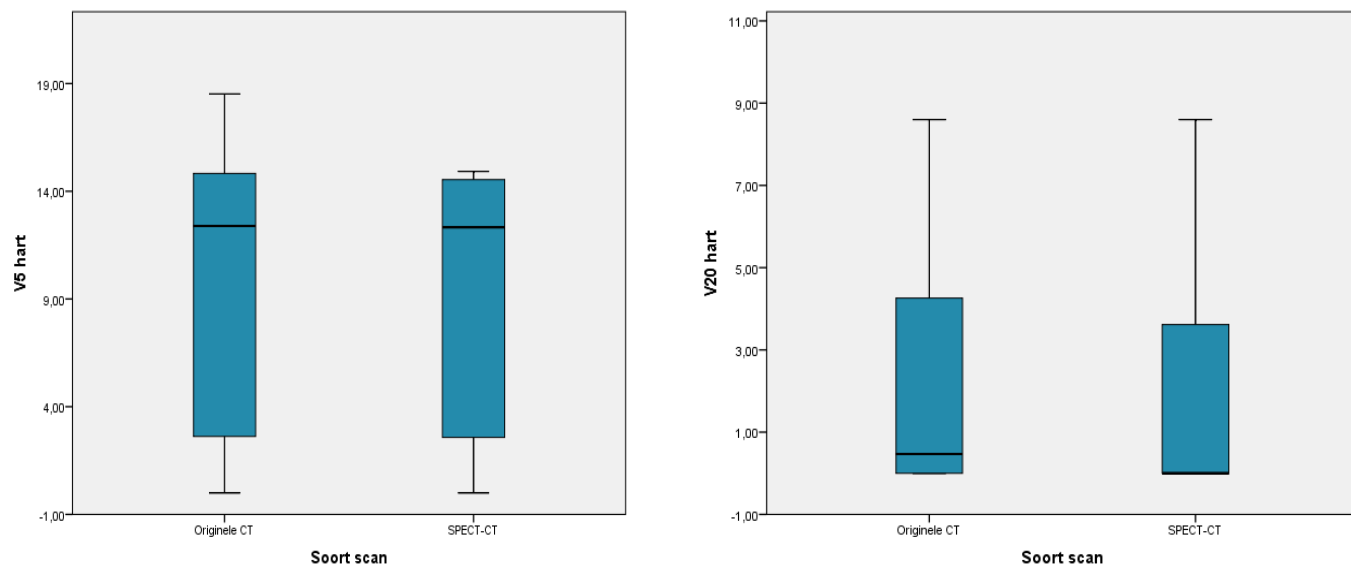
Figuur 16: Fusie patiënt 2 met een linkszijdig mammacarcinoom



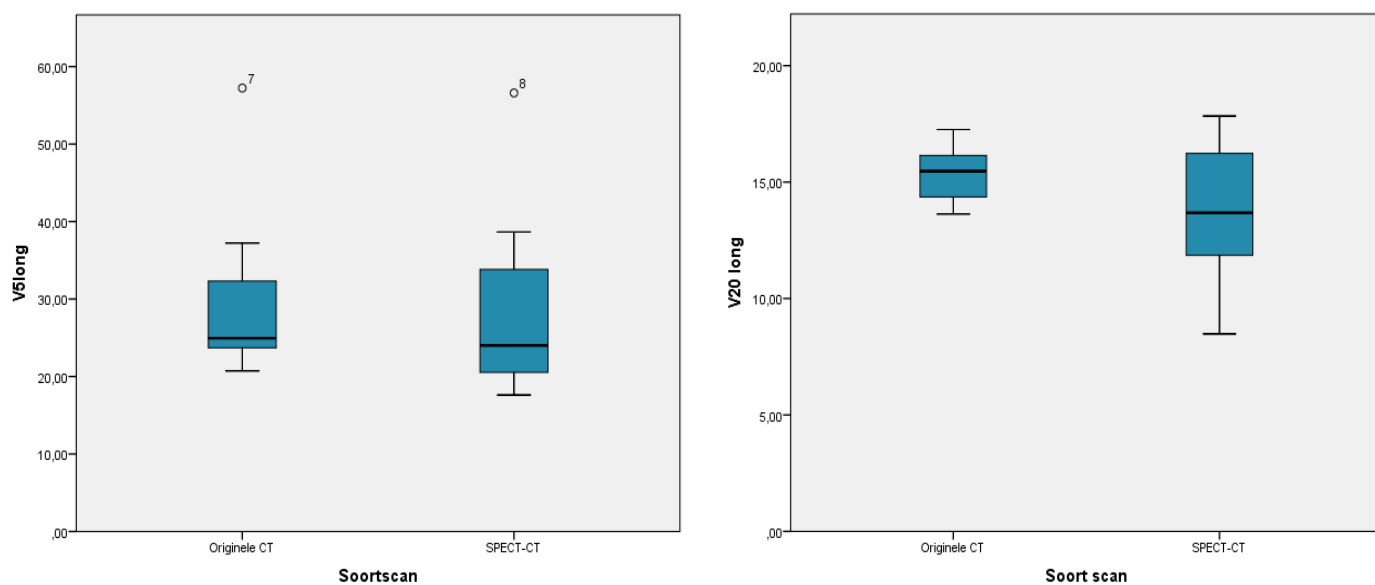
Figuur 17: Fusie patiënt 5 met een rechtszijdig mammacarcinoom

De rode gedeeltes in de afbeeldingen geven het fusieverschil aan. Een groter fusieverschil is zichtbaar bij de patiënten met linkszijdig mammacarcinoom. Bij het sternum (criterium fusie parasternale klieren) wordt geen fusieverschil aangetoond.

Bijlage VI Vergelijking V5 en V20 van het hart en de longen



Figuur 18: Volumepercentage van de V5 en V20 in het hart vergeleken tussen het SPECT-CT en originele bestralingsplan



Figuur 19: Volumepercentage van de V5 en V20 van de longen vergeleken tussen het SPECT-CT en originele bestralingsplan

V5: volume van de longen dat 5 Gy ontvangt
V20: volume van de longen dat 20Gy ontvangt