

Dosedekning til uterus i pasienter med cervix cancer som gjennomgår ekstern stråleterapi

VMAT vs. 4 felts boksteknikk

**Francisca Belen Correias
Vidaurre**

Master i fysikk og matematikk

Innlevert: juni 2013

Hovedveileder: Tore Lindmo, IFY

Medveileder: Signe Danielsen, St. Olavs Hospital
Anne Beate Langeland Marthinsen, St. Olavs Hospital

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Institutt for fysikk

Forord

Det presenterte arbeidet er skrevet som en masteroppgave i Biofysikk og medisinsk teknologi ved Norges Teknisk-Naturvitenskapelig Universitet, våren 2013. Oppgaven har blitt utført ved Kreftklinikken ved St. Olavs Hospital i Trondheim, under veiledning av medisinske fysikere Signe Danielsen, Anne Beate Langeland Marthinsen og Anne Dybdahl Wanderås, og professor Tore Lindmo ved Instituttet for fysikk NTNU.

I denne masteroppgaven har bevegelsen til uterus blitt analysert, og sett i sammenheng med valg av behandlingsteknikk i kvinnelige pasienter med diagnosen cervix cancer som gjennomgår ekstern stråleterapi. Oppgaven er en fortsettelse av prosjektoppgaven [1] skrevet ved St. Olavs Hospital høsten 2012. En del teori og metode er basert på prosjektoppgaven, og inkluderes her for å få helhet i oppgaven.

Jeg ønsker å takke veilederne mine ved St. Olavs Hospital, Signe Danielsen, Anne Beate Langeland Marthinsen og Anne Dybdahl Wanderås for innføring, oppfølging og kontinuerlig motivasjon underveis i prosessen. Jeg vil også benytte anledningen til å takke Tore Lindmo, som har hjulpet meg å se rapporten min fra et annet perspektiv og for hjelpen under skriveprosessen.

Francisca Correias Vidaurre
Trondheim
Juni, 2013

Sammendrag

Formålet med denne oppgaven var å undersøke den interfraksjonelle organbevegelsen av øvre del av uterus i pasienter med intakt uterus som gjennomgår ekstern stråleterapi som en del av den kurative behandlingen mot cervix cancer. Øvre del av uterus antas å være den mest mobile delen av organet.

Det kliniske målvolumet (CTV) for stråleterapi inneholder hele uterusvolumet. Organbevegelsen av den øvre delen av uterus kan dermed degradere nøyaktigheten av behandlingen avhengig av behandlingsteknikk. Det er ønskelig å bruke teknikker med høy grad av konformitet rundt PTV for å spare risikoorganer fra stråleskade. I dette arbeidet sammenlignes dosedekningen til CTV ved to behandlingsteknikker der den interfraksjonelle organbevegelsen blir tatt med i betraktningene.

Fem pasienter med en markør plasser i cavitas uteri gjennomgikk ekstern strålebehandling. Markøren ble brukt til å kartlegge bevegelsen av den øvre delen av uterus ved å analysere posisjonen til markøren ved flere tidspunkter i strålebehandlingsforløpet. Observasjonene brukt er gitt av planleggings-CT og XVI-bildeserier tatt av pasientene umiddelbart før enkelte av fraksjonene i behandlingen. Prediksjonsintervaller (90%) ble kalkulert for de tilgjengelige observasjonene til å gi en indikasjon på størrelsen på bevegelsen i en gitt retning. Markøren ble brukt til å konstruere en modell som skulle tilsvare det samme anatomisk volumet i alle observasjonene. Dosedekningen til dette volumet ble deretter analysert for to ulike behandlingsteknikker (4 felt boksteknikk og VMAT) og ulike valg av totalmarginer rundt modellen.

Organbevegelsen viste seg å være veldig pasientavhengig, og størst i anterior-posterior og kaudo-kranial retningene (2.3 cm i begge). Totalmarginene brukt i klinikken er ikke store nok til å omslutte den interfraksjonelle bevegelsen av fundus uteri i alle pasientene. Selv om totalmarginene ikke omsluttet den interfraksjonelle bevegelsen av fundus uteri så vil dosedekningen i det volumet være tilstrekkelig for de aller fleste pasientene når konvensjonelle behandlingsteknikker blir brukt. VMAT viste seg å gi uakseptabel dårlig dosedekning til CTV når bevegelsen av volumet ble tatt med i betraktning.

Stråledoser som gir tumorkontroll kan gå på bekostning av stråleskade til risikoorganer. VMAT evner å spare friskvev fra stråleskade på bekostning av redusert tumorkontroll når de nåværende totalmarginene brukes i planleggingen. Større totalmarginer er nødvendig for behandling av cervix cancer med VMAT om hele uterus er definert i det kliniske målvolumet.

Abstract

The purpose of this study was to investigate the interfractional organ movement of the upper part of the uterus in patients with intact uterus who undergoes external radiotherapy for the definitive treatment of cervical cancer. The upper part of the uterus is believed to be the most mobile part of that organ.

The clinical target volume (CTV) for radiotherapy comprises the whole uterus volume. Organ movement of the upper part of the uterus can compromise the local control due to geographical miss, depending on the used treatment technique. It is desirable to use techniques with high degree of conformity around the PTV to spare organs at risk from radiation damage. In this work, dose coverage in the CTV is going to be compared in two different treatment techniques taking into account interfractional organ motion.

Five patients with a marker placed in the uterine cavity underwent external radiotherapy. The marker was used to map the movement of the upper part of the uterus by analyzing its position at multiple time points during the radiotherapy course. The observations used were given by the planning CT and XVI images taken immediately before some of the treatment fractions in the patients. Prediction intervals (90 %) were calculated for the available observations to provide an indication of the size of the movement in a given direction. The marker was used to construct a model which would correspond to the same anatomical volume in all of the observations. The dose distribution in the volume was then analyzed in two different treatment techniques (four-field box technique and VMAT) with different choices of total margins around the model.

Organ movement was proved to be very patient dependent and greatest in anterior-posterior and caudo-cranial directions (2.3 cm in both). Total margins used in the clinic are not large enough to enclose for interfractional movement of the fundus uteri in all patients. Although total margins did not enclose the interfractional movement of the fundus uteri, the dose coverage in the volume will still be sufficient for most patients when conventional treatment techniques are used. VMAT proved to give unacceptably low dose coverage to the CTV when the movement of the volume was taken into account.

Radiation doses that provide tumor control can go on the expense of radiation damage to organs at risk. VMAT is able to spare normal tissue from radiation damage at the cost of reduced tumor control when the current margins from CTV to PTV are used. Larger total margins are necessary in the treatment of cervical cancer with VMAT if the whole uterus is include in the clinical target volume.

Innhold

1	Introduksjon	1
2	Teori	3
2.1	Livmor og livmorhalskreft	3
2.1.1	Livmoranatomi	3
2.1.2	Cervix cancer	5
2.2	Ekstern strålebehandling	6
2.2.1	Volumer ved ekstern strålebehandling	6
2.3	Behandlingsteknikker	10
2.3.1	4 felts boksteknikk	10
2.3.2	VMAT	11
2.4	Presisjonsnivå	12
2.5	Dose-volum analyse	14
2.5.1	Doserelaterte parametere	15
2.5.2	Dosefordelingsrelaterte parametere	16
2.6	Statistisk analyse	17
2.6.1	Students t-fordeling	17
2.6.2	Prediksjonsintervall, PI	18
2.6.3	Varianseanalyse	19
3	Materialer og metode	21
3.1	Studiedesign og pasientgruppe	21
3.2	Uteri-markør	22
3.3	Felles koordinatsystem	23
3.4	Uterusmodell	25
3.5	Statistisk analyse	27
3.6	Plananalyse	28
3.6.1	Valg av marginer	28
3.6.2	Planoppsett	30
3.7	Sammenligning av behandlingsplanene	31
4	Resultater	33

4.1	Interfraksjonell uterusbevegelse	33
4.2	Prediksjonsintervaller for bevegelsen av uterusmodellen	35
4.3	Sammenligning av behandlingsplaner	36
4.3.1	Homogenitetsindeks i PTV	36
4.3.2	Plankonformitet, Jaccardindeksen	37
4.3.3	Dosedekning til PTV	37
4.3.4	Dosen til normalvev	39
4.4	Dosedekning av det anatomiske volumet: “uterusmodell”	40
5	Diskusjon	45
5.1	Organbevegelse	45
5.2	Dosen til risikoorganer	46
5.3	Dosen til normalvevet	46
5.4	Konformiteten av behandlingsplanene	47
5.5	Dosedekning til PTV	48
5.6	Dosedekning til uterus	48
5.7	Tilnærminger for konform strålebehandling	49
6	Konklusjon	51
A	MatLabkoder	I
B	VMAT-innstillingene	V
C	Posisjoner av uterus	VII
D	Tabeller	IX
D.1	Prediksjonsintervaller	IX
D.2	Homogenitetsindekser, HI	X
D.3	Jaccardindeksen, J	XI
D.4	Dosedekning til PTV	XII
D.5	Dosevolumer til normalvev	XIII
D.6	Dosevolum $V_{95\%}$ til uterusmodell	XV
D.7	Sammenligning av VMAT-planene	XVI

1 Introduksjon

Hensikten med denne oppgaven er å analysere bevegelsen til den mest mobile delen av livmoren, fundus uteri, og hvordan denne bevegelsen påvirker den gitte dosen i dette volumet når pasienter med livmorhalskreft blir behandlet med ekstern stråleterapi.

Stråleterapi av bekkenområdet har en viktig funksjon i behandlingen av gynekologisk kreft, og er en standard del i behandlingen av avansert livmorhalskreft i pasienter med intakt uterus. Det er en kjent sak at stråleterapi av bekkenområdet ofte fører til mange komplikasjoner i andre organer i bekkenkaviteten. Spesielt når det er spredning til lymfeknutene langs bekkenveggen, resulterer dette i store volumer av tarm og rektum som blir bestrålt med høye doser hvis konvensjonelle behandlingsteknikker blir brukt [2].

Nyere behandlingsteknikker øker det terapeutiske vinduet ved å forme høye isodose til de inntegnede volumene som skal behandles i pasienten. Disse nyere teknikkene har bratte dosegradienter rundt tumorvolumet, som fører til at mye friskvev kan bli spart, og med det redusere strålebivirkninger i pasientene [2].

Nøyaktighet i stråleleveransen er en forutsetning i stråleterapi. Behandlingsplanene bør ta hensyn til usikkerhetsmomentene som er knyttet til behandlingen. Livmoren og livmorhalsen kan for eksempel gjennomgå vesentlige bevegelser og reduksjon av volumet underveis i strålebehandlingen [3]. Riktige marginer rundt de volumene som skal behandles bør sikre at det ikke oppstår underdoseringer som følge av organbevegelsene. Dette blir enda viktigere når de nyere teknikkene skal tas i bruk, hvor den høye graden av konformitet fort kan føre til utilstrekkelig dosedekningen av det anatomiske volumet som skal behandles.

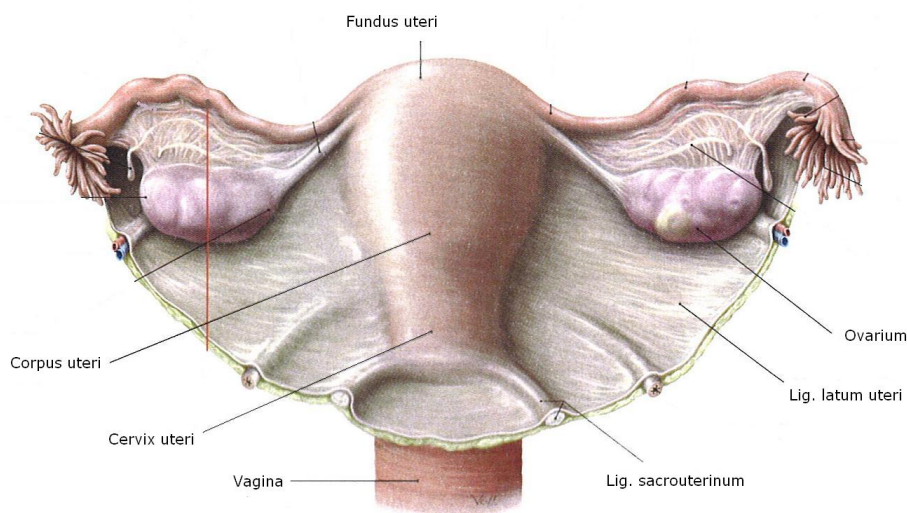
I prosjektoppgaven [1] ble bevegelsen av fundus uteri analysert i to pasienter med livmorhalskreft, og prediksjonsintervaller ble brukt til å kartlegge de nødvendige marginer som skulle sikre god dosedekning i det volumet. Siden bevegelsen av livmoren viste seg å være svært pasientavhengig, ble flere pasienter tatt med i denne oppgaven. Bevegelsen skal nå analyseres med hensyn til gitt dose i fundus uteri, ved bruk av ulike behandlingsteknikker. De to behandlingsteknikkene som skal sammenlignes er 4 felts boksteknikk, en konvensjonell behandlingsteknikk, og VMAT (Volumetric-Modulated Arc Therapy), en nyere teknikk som evner høy grad av konformitet rundt det volumet som skal behandles.

2 Teori

2.1 Livmor og livmorhalskreft

2.1.1 Livmoranatomi

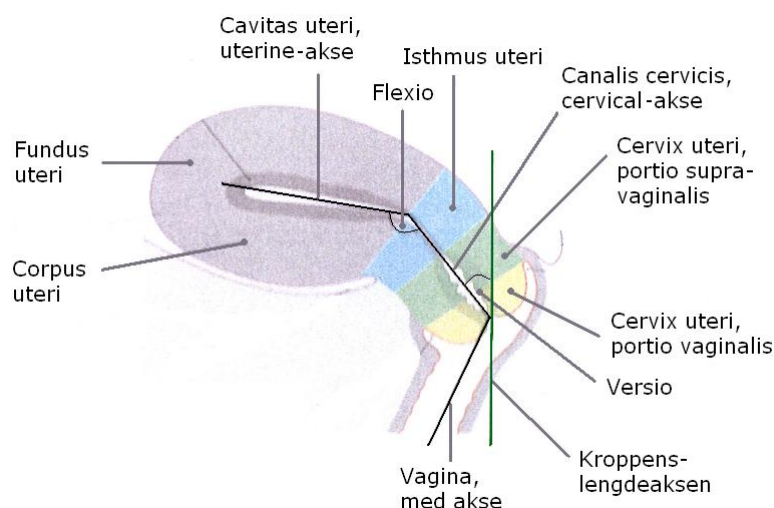
Livmoren er en del av kjønnsorganene hos kvinner og er plassert i midten av bekkenkaviteten, bak urinblæren og foran rektum. Livmoren, uterus, består av corpus uteri, inkludert fundus uteri og cervix uteri. Figuren 2.1.1 viser plassering av disse i forhold til hverandre. Cervix uteri, eller livmorhalsen, er den nederste delen av livmoren, og er separert fra resten av uterus ved et fibromuskulært knutepunkt som deler den fibrøse livmorhalsen fra den muskulære corpus uteri [4]. Livmorhalsen kobler sammen resten av uterus til vagina [5]. Lumen av uterus kalles for cavitas uteri (Fig. 2.1.2) og har en lengde på 7-8 cm [6].



Figur 2.1.1: Posterior skisse av uterus. Figuren viser delene uterus består av. Ligamentum latum uteri og ligamentum sacrouterinum er også vist i figuren. Hentet fra Thieme [6].

Uterus blir holdt på plass av ligamenter. I cervix uteri- delen av uterus finnes ligamentum sacrouterinum og ligamentum cardinale. Ligamentum sacrouterinum går fra den supravaginale delen av livmorhalsen og den øvre tredjedelen av vaginaen i posterior retning mot ryggvirvlene i korsbeinet. Disse ligamentene holder livmorhalsen i sin normale posisjon, inntil rektum, og med det forebygger de en framoverbøyd (anteverted) livmor. Ligament cardinale ligger i bunnen av ligament latum uteri og kobler sammen uterus til spina ischiadica i bekkenbenet. Disse sørger for hovedstøtten til livmorhalsen. (s.13-15 [4]). Det største ligamentet i uterus er ligamentum latum uteri(Fig. 2.1.1), et bredt lag av bukhinnen som kobler uterus og de laterale bekkenveggene.

Posisjoneringen av uterus i bekkenområdet kan beskrives med de latinske begrepene: versio¹, flexio² og positio [6]. Figur 2.1.2 viser vinklene flexio og versio.



Figur 2.1.2: Medianplan av uterus og øvre vagina, sett fra venstre side. Flexio og versio vinklene er vist. Hentet fra Thieme [6].

Versio beskriver cervixhellingen i bekkenkaviteten; definert ved vinkelen mellom cervicalaksen og kroppens lengdeaksen. Den normale tilstanden er anteversio. Flexio beskriver hellingen av corpus uteri relativt til cervix uteri; definert ved vinkelen mellom lengdeaksene av cervix og corpus uteri. Den normale tilstanden er anteflexio. Positio beskriver posisjonen av den nederste delen av cervix uteri (portio vaginalis) i bekkenkaviteten. Normalt sett skal cervix uteri portio vaginalis i nivå med en linje som kobler

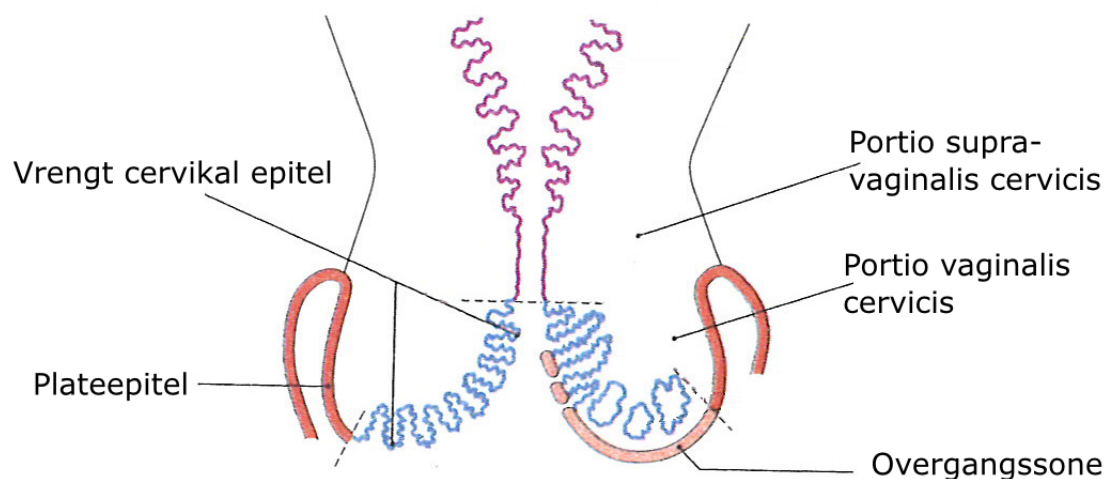
¹Versio er vinklingen av hele organet, enten framover eller bakover

²Flexio er selve bøyningen av uterus

spina ischiadica sammen. Uterus kan bevege seg fra denne posisjonen til venstre eller høyre (sinistropositio eller dextropositio) og kan også befinne seg over eller under spina ischiadica-planet (elevatio eller descensus) [6].

2.1.2 Cervix cancer

I cervix uteri, portio vaginalis, finnes overgangen mellom plateepitel (overflatevev i skjeden) og sylinderepitel (overflatevev i livmoren). Det er i denne overgangssonen at epitelet kan gjennomgå en malign transformasjon, og forårsake prekankrøse lesjoner, som kan utvikle seg til cervix karsinom [6]. Cervix cancer³ oppstår i 85% av tilfellene i denne overgangssonen [5].



Figur 2.1.3: Skjematisk fremstilling av cervix uteri og vagina sett forfra. I reproduktiv alder vrennes cervikal epitelet ut av canalis cervicis. Hos noen kvinner kan dette vrenge epitelet gjennomgå en metaplasi⁴. Overgangssonen er hvor metaplasi oppstår. Figuren er hentet fra Thieme [6]

Cervix cancer er den niende mest vanlige kreftformen hos kvinner [5]. Behandlingsformene ved cervix cancer-diagnose er kirurgi, stråleterapi og kjemoterapi. Type behandling eller kombinasjon av behandling bestemmes av hvilket stadie

³I denne oppgaven skal begrepet cervix cancer brukes om livmorhalskreft. Det korrekte begrepet burde være gynekologisk cervix cancer, eller cervix uteri cancer.

⁴Metaplasi betyr at vev omdannes til en annen (unormal) vevstype eller utvikler seg på en annen måte enn normalt.

(”stage”) kreften befinner seg. Det mest brukte staging-systemet for cervix cancer er FIGO, utviklet av ”International Federation of Gynecology and Obstetrics”. Dette systemet, ved tallene fra 0 til IV, representerer de ulike stadiene av kreften. Et høyere tall betyr at kreften er mer avansert og spredningen er større [4].

Ved stråleterapi av cervix cancer er det vanlig å kombinere ekstern behandling over større volumer med intrakavitærbrachyterapi. Intrakavitærbrachyterapi gir en inhomogen, stor dose til cervix, og sparer sensitive, nærliggende organer som urinblæren og rektum. Dette vil ikke beskrives i større detalj her.

2.2 Ekstern strålebehandling

Når det blir bestemt at en pasient skal få ekstern stråleterapi som en del av en kurativ behandling av kreft, er det en del prosedyrer som må gjennomgås før pasienten kan få behandling. Det første er å utføre en CT-scann av pasienten i det relevante området. Denne avbildingen av pasienten brukes til å definere relevante volumer, som behandlingsplanen skal ta hensyn til. Hvilke volumer defineres i dette bildet blir forklart i neste avsnitt.

En behandlingsplan blir satt opp etter legens anvisning. Dosefordelingen i pasienten blir kalkulert med utgangspunkt i CT-bildeserien tatt av pasienten. Planen optimaliseres slik at man oppnår ønsket dekning av det volumet man ønsker å behandle, og at dosen ikke overstiger gitte grenseverdier i de volumene som bør unngås. Behandlingen deles opp i daglige fraksjoner utover flere uker.

Pasientenposisjoneringen er lik for behandlingplanlegging og behandlingutførelse. Posisjonen til pasienten verifiseres i hver fraksjon av behandlingen for å sikre at pasienten får den planlagte dosen.

I pasient posisjoneringssjekk kan det brukes en kV CT-scann som er montert på behandlingsapparatet. Avbildningen er gjennomført med en 360°scann av pasienten liggende på behandlingsbordet. Verifiseringen av posisjonen går ut på å matche beinstrukturen til pasienten i forhold til planleggingsCT-bildet. En slik korleksjon av posisjoneringen kalles for IGRT (Image Guided Radiotherapy). Bildeserien som dette scann genererer vil senere i denne oppgaven bli kalt for XVI (X-ray volume imaging).

2.2.1 Volumer ved ekstern strålebehandling

I den medisinske avbildningen som blir tatt av pasienten er det flere volumer som må defineres i det tredimensjonale rommet. Disse volumbegrepene må ha entydige definisjoner for å sikre rett forståelse av hva som skal behandles. Følgende volum- og margindefinisjoner er basert på Strålevern Rapport nr 2003:12 og 2012:9 [7] [8], som igjen refererer til ICRU50 og 62 samt NACP. Den nyeste rapporten referer

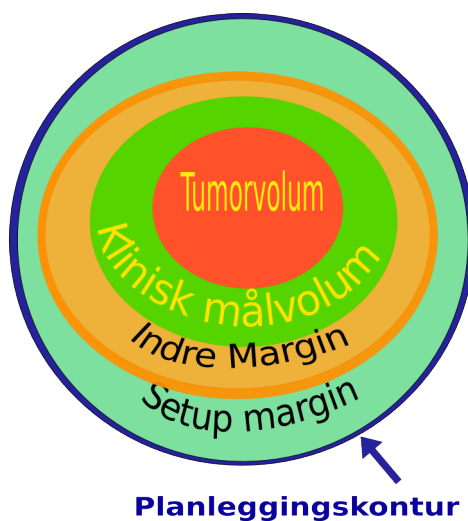
også til ICRU83. Rapporten er rettet mot IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy), men gjelder også enklere teknikker som 3D konform strålebehandling. Volumbegrepene er stor sett de samme i begge rapportene.

Rapportene er utviklet av arbeidsgruppen KVIST- *KValitetssikring I STRåle-terapi* ved Statens Strålevern, og tar for seg definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og rapportering av volumer og doser i stråleterapi. Slik dokumentasjon har som mål å bidra til bedre internkontroll og evaluering, og for enklere å kunne utveksle data og erfaringer mellom ulike sentra.

KVIST-arbeidsgruppen jobber også med å utarbeide en mal for enhetlig utforming av faglige anbefalinger ved ulike kreftdiagnoser. Den ferdige malen for primær radikal strålebehandling ved cervix cancer i Norge er fortsatt ikke publisert.

Tumorvolum GTV og klinisk målvolument

Tumorvolumet (farget rødt i fig. 2.2.1) eller **GTV** (Gross Tumor Volume) tegnes inn i det medisinske bildet der det er demonstrerbar utstrekning av malign vekst. Med demonstrerbar menes det at tumoren er palperbar eller synlig i bildet. GTV kan være en primærsvulst eller en metastase.



Figur 2.2.1: Skjematisk fremstilling av volumer

Klinisk målvolument (farget grønt i figur 2.2.1) eller **CTV** (Clinical Target Volume) er et anatomisk volum i det øyeblikksbildet der det er eller kan være subklinisk mikroskopisk malign sykdom. CTV trenger å inneholde GTV om denne eksisterer. Utstrekningen av CTV er avhengig av sannsynligheten for at det befinner seg mikroskopisk sykdom i ulike deler av vevet. Det finnes fastlagte strategier og protokoller for de enkelte sykdomsgruppene som blir brukt til bestemmelsen av

utstrekningen av CTV, men det er også rom for klinisk skjønn og erfaring. CTV er det anatomiske volumet man ønsker å gi én spesifisert dose.

Marginer (IM,SM,TM) og marginrelaterte volumer (ITV og PTV)

Det kliniske målvolumet er et statisk anatomisk volum basert på øyeblikksbildet. For å sikre rekvidert dose må det i tillegg til det kliniske målvolumet også tas med marginer for usikkerheter og variasjoner fra det som blir planlagt til det som blir gitt i pasienten. Disse variasjonene vil kunne sees innen både i en enkelt fraksjon (intrafraksjonelle) og mellom fraksjonene (interfraksjonelle).

ITV (Internal Target Volume), målvolum, inneholder CTV pluss en indre margin (**IM**) som tar hensyn til anatomiske endringer og bevegelser av CTV fra planleggingstidpunktet til siste fraksjon av behandling. Denne marginen skal også ta hensyn til usikkerhetene i selve inntegningen av volumet.

Bevegelsene og endringene av CTV kan skyldes fysiologiske forhold som pusting, peristaltikk, hjerteslag og blære- og rektumsfyllingsgrad. CTV endrer også størrelse og form over tid. Indre marginer er vanskelige å kontrollere, og de kan være ulike i forskjellige retninger.

ITV er et geometrisk volum i pasienten, definert i pasientkoordinatsystemet til forskjell fra CTV og GTV som er anatomiske volumer i pasienten.

En annen margin som må tas med i betraktning er Setup marginen (**SM**). Denne marginen tar hensyn til antatte pasientbevegelser, samt variasjoner i pasientopp- legging og feltinnstilling ved hver behandling. SM er definert i strålefeltets koor- dinatsystem og skal dekke alle eksterne usikkerheter og variasjoner i forhold til pasientens koordinatsystem. Slike tilfeldige eller systematiske feil kan skyldes po- sisjonering og interfraksjonelle bevegelser av pasient, behandlingsteknikk og dårlig justering av tilleggsutstyr.

Den endelige marginen på aktuelt klinisk målvolum, totalmarginen eller **TM** er en kombinasjon av setup marginen og den indre marginen. Disse to kan ikke summeres lineært, for det ville gitt en unødvendig stor margin. Hvis det antas at de er uavhengige av hverandre kan man rent matematisk uttrykke dette på følgende måte:

$$TM = \sqrt{IM^2 + SM^2} \quad (2.1)$$

Planleggingsvolum eller **PTV** (Planning Target Volume) er et geometrisk vo- lum som skal sikre at rekvidert dose med akseptabel sannsynlighet blir gitt til alle deler av CTV når det tas hensyn til geometriske usikkerheter som er inkludert i totalmarginen [8]. PTV er definert ut fra behandlingsapparatets koordinatsystem.

PTV genereres ved å legge til totalmarginen til CTV. Det er PTV som brukes til å definere feltform og størrelse i stråleterapi.

I tillegg til totalmarginen, må det legges til halvparten av penumbra-bredden som margin for å bestemme feltgrensen.

Risiko- og interessevolum

Ulike risikovolumer defineres etter samme prinsipper som målvolum.

Risikoorgan eller **OAR** (Organ at Risk) er anatomiske volumer av normalvev i øyeblikksbilde hvor strålefølsomheten signifikant kan påvirke planlegging og/eller revidert dose. Dette volumet er analogt til GTV.

Risikovolum eller **IRV** (Internal Risk Volume) er analogt til ITV. IRV inneholder OAR pluss en indre margin for bevegelser og forandringer av dette organet.

Volumer og marginer brukt i klinikken ved primær livmorhalskreft

Ved stråleterapiavdelingen, St. Olav Hospital, benyttes følgende retningslinjer for definisjon av volumer ved primær livmorhalskreft

- CTV: Klinisk målvolum for tumoren inneholder GTV-Tumor + hele uterus. I praksis er ofte lymfeknutestasjoner langs bekkenveggen og paraaortalt definert i CTV. Dette medfører at målvolumet får en konkav form og omslutter ofte en del tarm.
- PTV: For uterus CTV brukes det en totalmargin på 1.2 cm i alle retningene (avstand normalt fra overflaten av volumet). Lymfeknutene antas å være fiksert til bein og dermed har de CTV=IM. Totalmarginen på lymfeknutene er 0.7 cm.
- OAR: Tarm, urinblære og evt. spinalkanalen defineres.

Dosegenerert volum

Volumer kan defineres ut i fra dosenivå istedenfor anatomi. Treated Volume eller **TV**, er et volum innenfor en definert isodose som regnes som tilstrekkelig behandlingsdose ut i fra behandlingsintensjonen. Ved kurativ behandling av cervix cancer er TV bestemt til å være definert av 95% isodosen.

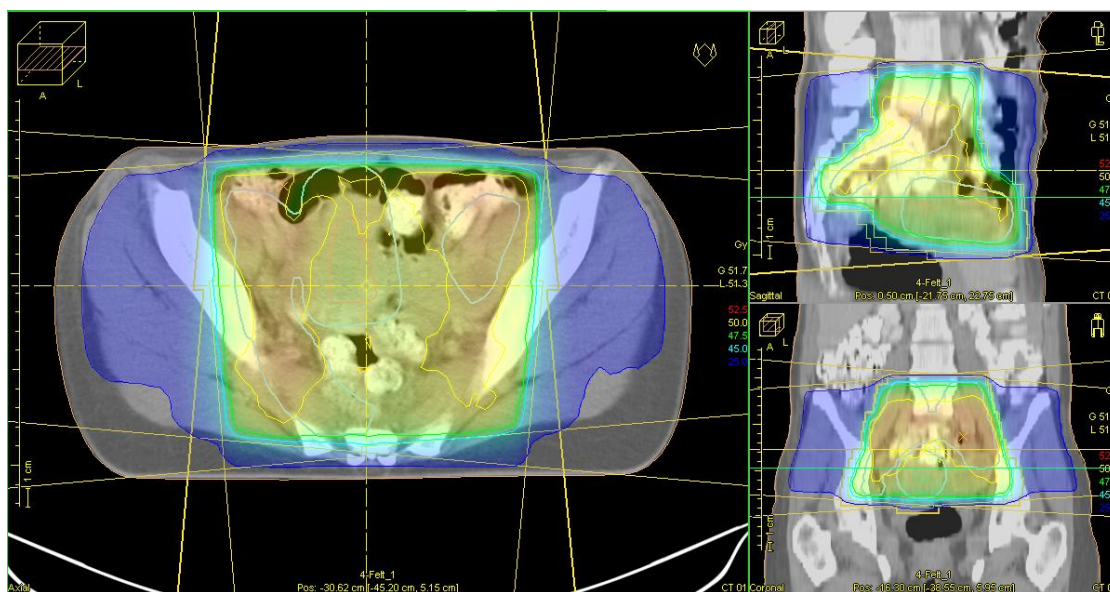
2.3 Behandlingsteknikker

2.3.1 4 felts boksteknikk

Denne teknikken benytter seg av foroverrettet doseplanlegging og er en type 3D konform teknikk. Foroverrettet doseplanlegging innebærer at brukeren bestemmer feltoppsett og feltegenskapene. Dosen kalkuleres av behandlingsplanleggingsprogrammet, og planen optimaliseres ut i fra det beregnede dosefordelingen. Dosen kalkuleres på nytt og planen endres fram til man oppnår en optimal dosefordeling i pasienten.

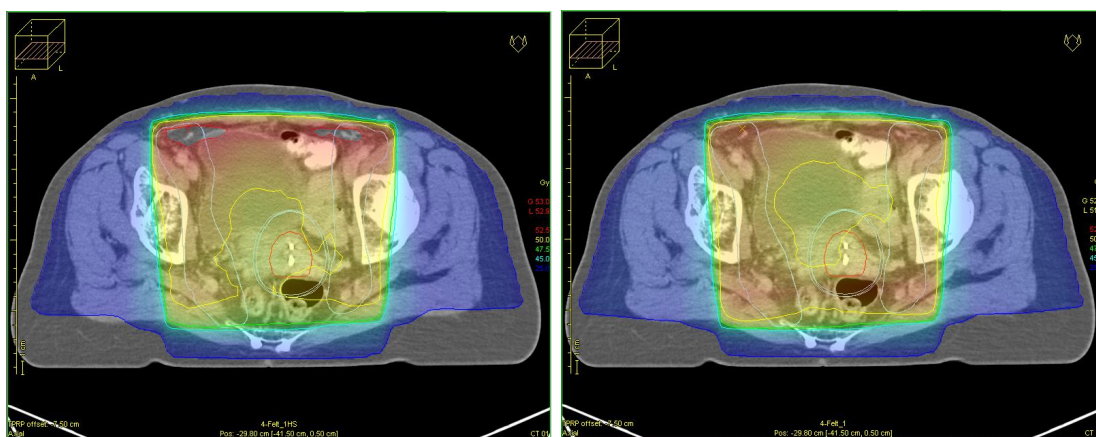
Boksteknikken (4 felter) blir ofte brukt i bekkenområdet ved ektern strålebehandling av cervix cancer. Teknikken består et anteriort, et posteriori og to laterale felter mot pasienten [9], som vist i figuren 2.3.1. Intensiteten i hvert strålefelt er homogen, og feltene blir formet av MLC-bladene.

Når motsatte felter blir brukt mot skrånede pasientoverflater, kan kiler brukes for å opprettholde en uniform dosefordeling perpendikulær til feltretningen [9]. I 4 felts boksteknikken kan det være aktuelt å ta i bruk kiler til å gradere de laterale feltene, og dermed kompensere for varierende tverrmål i pasienten.



Figur 2.3.1: Typisk dosefordeling med 4 felts boksteknikk. Fargen på isodosene er blå for 25 Gy, turkis for 45 Gy, grønn for 47.5 Gy, gul for 50 Gy og rød for 52.5 Gy.

For å oppnå en homogen dosefordeling i PTV kan man også bruke ulik vektning av feltene i forhold til hverandre avhengig av feltretningen. Et eksempel på dette er vist i figur 2.3.2 hvor det vises forskjellen mellom to identiske planer som har ulik vektning av feltet forfra (0°).



Figur 2.3.2: Ved å vekte ned feltet forfra kan man oppnå en mer homogen dosefordeling i PTV og unngå hotspots i pasienten. I dosefordelingen til venstre er alle feltene vektet likt. I dosefordelingen til høyre er feltet forfra gitt mindre vekt. Fargekoden på isodosene er som beskrevet i figur 2.3.1.

2.3.2 VMAT

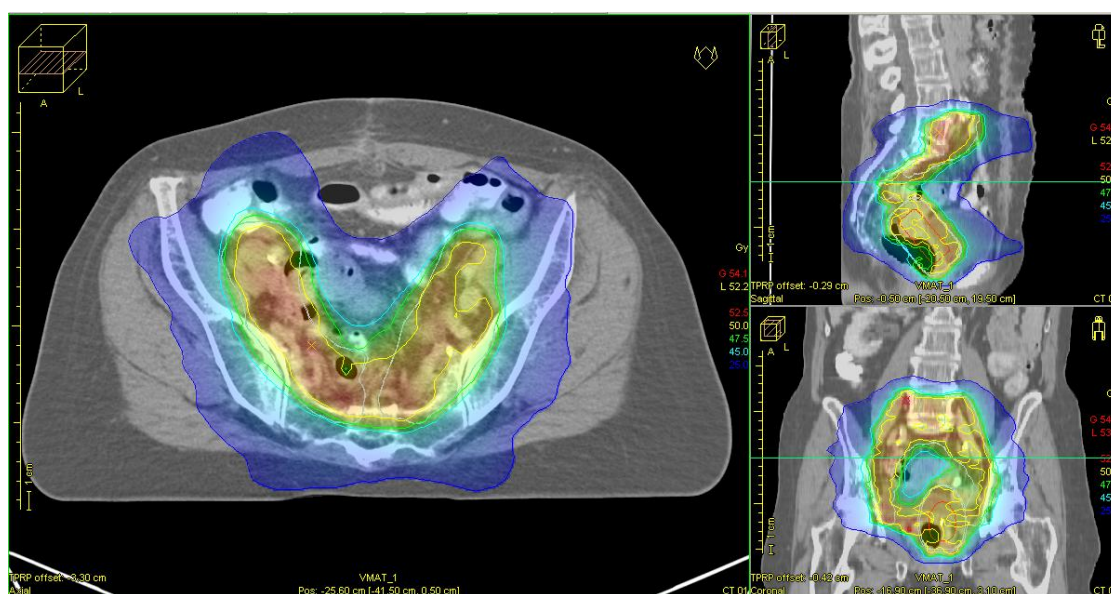
Volumetric-Modulated Arc Therapy (VMAT) er en nyere behandlingsteknikk i stråleterapi. VMAT er en type “arc” therapy implementert av Elekta som etablerer nye standarder for behandlingstider, og dosereduksjon til pasienten [10]. I VMAT vil et enkelt eller flere felt rotere rundt pasienten med strålingen kontinuerlig på. MLC-posisjonen, doseraten og rotasjonshastigheten til gantry er parametre som varierer kontinuerlig under bestrålingen, og dermed modulerer intensiteten til strålingen. VMAT gir en høy grad av konformitet rundt PTV, som vist i figur 2.3.3

Ved doseplanlegging av VMAT benytter man seg av invers doseplanlegging. Invers doseplanlegging innebærer at brukeren setter opp en sett med optimaliseringsparametre og deretter brukes det automatisert planoptimalisering. Optimaliseringsalgoritmene krever et numerisk mål, såkalt objektivfunksjon, til å føre beregningen mot en optimal løsning [11].

Utgangspunktet for en optimalisering er den planlagte dosen pasienten bør få. Dosevolum-mål og dosevolum-begrensinger, satt i inntegnede volumer i pasienten, skal beskrive legens anvisning og følge retningslinjene.

Et dosevolummål tilegges en vekt ut i fra hvor viktig det er at det gitte målet blir innfridd av planen. Optimaliseringen vil følge instruksjonene gitt av objektivfunksjonen: bare det som er eksplisitt bestemt vil optimaliseringen strebe etter å oppnå. Vanlige mål gitt til volumene er maksimaldose, minimumsdose, uniformdose og omliggende dose reduksjon.

VMAT-planen vil beskrive den dynamiske atferden av rotasjonen til gantryen, MLC-bladers bevegelse og forandringer i doseraten i flere kontrollpunkter.

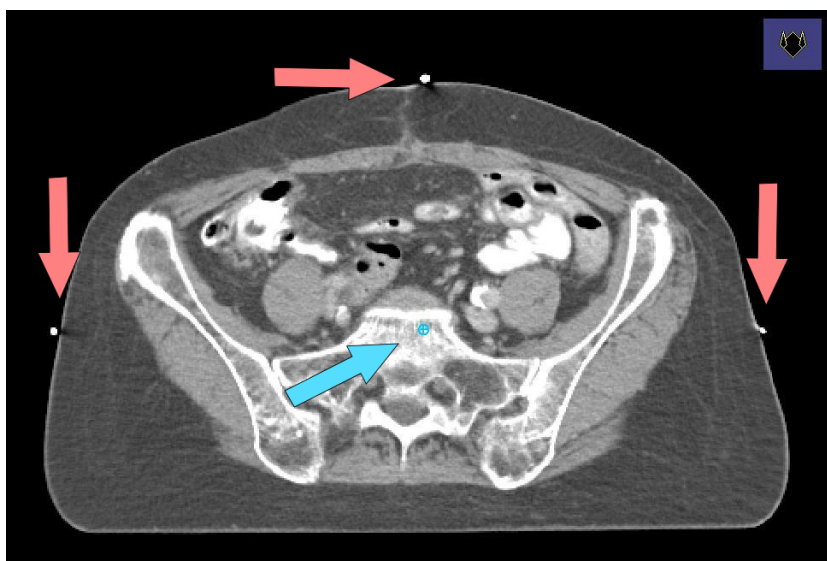


Figur 2.3.3: Typisk dosefordeling i en VMAT-plan. Aksialsnittet viser et område hvor PTV har en konkav form. Fargekoden på isodosene er som i figur 2.3.1

2.4 Presisjonsnivå

Stråleterapiteknikker med høy grad av konformitet, som f. eks VMAT, øker nødvendigheten av presis anatomisk konturtegning. Den bratte dosegradienten, tett inntil det inntegnende volumet gjør at alt vev som ikke er definert innenfor målvolum får langt mindre dose enn det som ligger innenfor målvolumet. Vev som inneholder maligne celler og som ligger utenfor de definerte målvolumene har derfor liten sannsynlighet for å få tilstrekkelig dose. På den andre siden kan risikovolumer som ikke har fått en volumdefinisjon få en uakseptabelt høy dose. Det er på grunn av dette at riktige volumdefinisjoner og valg av marginer er et viktig moment i ekstern stråleterapi.

Usikkerhetene ved behandlingen kan deles grovt inn i tre ulike hovedgrupper: kliniske, geometriske og dosimetrisk usikkerheter [8]. Geometriske usikkerheter er knyttet til bevegelser, pasientoppfølging og fikseringsutstyr. Anatomiavbildning i forkant av en fraksjon eller bruk av markører kan øke nøyaktigheten i plasseringen av behandlingsmaskinens isosenter i planlagt isosenter i pasienten. For å relatere pasienten og behandlingsplanen til behandlingsmaskinens koordinatsystem brukes det referansepunkter. Referansepunkter kan være både interne og eksterne. Eksterne referansepunkter er for eksempel påtegninger på huden som viser hvor behandlingsrommets akser skal treffe pasienten. Interne referansepunkter kan være anatomiske strukturer eller synlige landemerker på planleggingsbilder, som ekstrapoleres til et intern punkt (Fig. 2.4.1).



Figur 2.4.1: Aksialsnitt av pasient som viser tre eksterne referansepunkter, med blyhagler som markører. Ved ekstrapolering mellom punktene finnes det et indre referansepunkt. Origo i doseplansystemet defineres i dette anatomiske punktet

Rekonstruksjonen av CT-bilder gir det som kalles for Hounsfields-nummer, som er relatert til attenuasjonskoeffisientene i vevet. Hounsfield-nummer er gitt av likningen:

$$HU = \frac{\mu_{\text{vev}} - \mu_{\text{vann}}}{\mu_{\text{vann}}} \times 1000 \quad (2.2)$$

De normaliserte Hounsfield-numrene representerer en 0.1% forandring av attenuasjonskoeffisienten til vevet μ_{vev} i forhold til attenuasjonskoeffisienten til vann μ_{vann} [12]. Dette er relatert til elektrontettheten i vevet, men relasjonen er ikke lineær. Denne egenskapen gjør det mulig å beregne dosefordelingen i pasienten.

CT gir dermed dårlig kontrast mellom vev som har liknende elektrontetthet. Dette fører til dårlig kontrast i bløtvev, og vanskeliggjør definisjoner av målvolumer og risikoorganer. Kontrasten mellom ben og bløtvev er derimot høy. MRI gir ikke noe informasjon om elektrontettheten og kan derfor ikke brukes til å beregne dosefordelingen. MRI gir derimot god kontrast mellom ulike typer bløtvev, slik at ulike organer lett kan differensieres. MRI gir også økt kontrast mellom tumor og friskvev. En kombinasjon av CT og MRI kan hjelpe til å øke presisjonen ved inntegning av volumer.

2.5 Dose-volum analyse

I moderne stråleterapi blir dosen i pasienten beregnet av et program for 3D-behandlingsplanlegging. Beregningen tar utgangspunkt i en 3D-rekonstruksjon av en CT-bildeserie.

Den tredimensjonale dosefordelingen i pasienten blir ofte fremstilt som isodosekurver i adskilte plan. Den beregnede dosefordelingen inneholder store mengder med informasjon, og det er vanskelig å tolke og evaluere denne informasjonen med utgangspunkt i isodose-kurvene.

Det er viktig å kunne fremstille dosefordelingen på en måte som oppsummerer og analyserer 3D-dataene. Til dette formålet blir det brukt dose-volum histogrammer (DVH).

Et dose-volum histogram er en grafisk fremstilling av dosefordelingen i forhåndsdefinerte strukturer (ROI, Region of Interest) [9]. Den definerte strukturen kan være et målvolument, et risikoorgan eller en vilkårlig struktur. Histogrammene har størrelsen på volumet på den vertikale akse, og dosen på den horisontale akse, som vist i figuren 2.5.1. Både volumet og dosen kan fremstilles som absolutte eller som relative verdier. Det vanligste er å vise volumaksen i % og doseaksen i Gy.

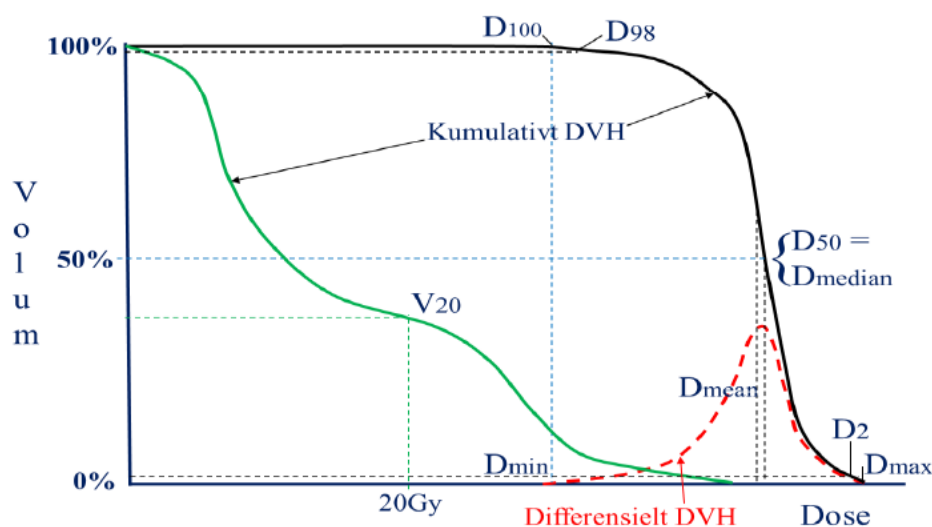
Det finnes to måter å visualisere DVH på, det differensiale og det kumulative DVH. Det differensiale DVH beskriver størrelsen på volumet som er gitt en dose D .

Det kumulative DVH beskriver størrelsen på volumet av en gitt ROI som er gitt en dose D eller høyere. Et kumulativt DVH blir beregnet ut i fra et differensielt DVH ved å integrere over det differensielle DVH fra en dose D og til uendelig.

$$DVH_{cumul}(D) = \int_D^{\infty} DVH_{diff}(D') dD' \quad (2.3)$$

Dose-volum histogrammer blir brukt under planleggingsfasen for å evaluere behandlingsplaner. Ut i fra DVHene kan man hente informasjon om hvor adekvat og uniform dosefordelingen er i et gitt volum, eller om et risikoorgan får uakseptabelt høy dose. Ved hjelp av DVH kan også ulike planer sammenlignes, for å finne den mest tilfredsstillende planen. Siden DVH ikke gir noen posisjons-informasjon om dosen, bør de ikke brukes som eneste evalueringsverktøy.

DVH representerer dosen til strukturene i øyeblikksbildet. Idet behandlingen settes igang og tiden går, vil anatomen i pasienten endre seg (f.eks pasienten slanker seg, tumoren krymper og/eller organene forandrer form). Dette medfører at det originale DVH vil miste validitet.



Figur 2.5.1: Skjematisk framstilling av kumulativt og differensielt dose-volum histogram (DVH). Bildet er hentet fra StrålevernRapport 2012:9 [8].

2.5.1 Doserelaterte parametere

Følgende definisjoner av doserelaterte parametre er hentet fra StrålevernRapport 2012:9, s.22-25 [8]

Punktdoser

Punktdoser angir dosen gitt til et punkt (voksel) innenfor et angitt volum. Vanlige punktdoser er:

D_{min} Laveste dose i angitt volum. Tilsvarende $D_{100\%}$ på et kumulativt DVH.

D_{max} Høyeste dose i angitt volum. Tilsvarende $D_{0\%}$ på et kumulativt DVH.

DVH-relaterte doser, D_V

Volumdoser har større klinisk relevans og er mer robuste enn punktdoser, da de ikke er så følsomme for variasjoner i inntegning, pasientanatomi, pasientbevegelse og dosematrisens plassering og oppløsning. Notasjonen for volumdoser er D_V , som angir dosen som er gitt til volumprosentet V . Vanlige volumdoser er:

D_{98} (Near Minimum Dose), er dosenivået som minst 98% av aktuelt volum får.

D_2 (Near Maximum Dose), er minimumsdose 2% av definert volum som får høyeste dose.

DVH-relaterte volumer, V_D

Dosevolumer angir hvor stor del av volumet som får over en viss dose. Notasjonen for dosevolumer er V_D , som angir hvor stor andel (%) av volumet som får over dosen D . F.eks vil $V_{47.5}$ angi hvor stor andel av volumet som får minst 47.5 Gy. Dette dosevolumet kan også skrives som $V_{95\%}$ når normeringsdosen er 50 Gy.

2.5.2 Dosefordelingsrelaterte parametere

Ulike indekser brukes stadig mer for å beskrive dosefordelingene. Indeksene som skal brukes i denne oppgaven er nevnt under.

Homogenitetsindeks, HI

Dose-homogeniteten i et volum kan evalueres ved bruk av homogenitetsindeksen, som er gitt av formelen:

$$HI = (D_{2\%} - D_{98\%})/D_{50\%} \quad (2.4)$$

En lav verdi (≈ 0) på HI indikerer en nesten homogen dosefordeling i volumet [8].

Konformitet

Konformiteten rundt PTV kan evalueres ved å se på konformitetsindeksen CI, som er gitt av formelen:

$$CI = TV/PTV = V_{TV}/V_{PTV} \quad (2.5)$$

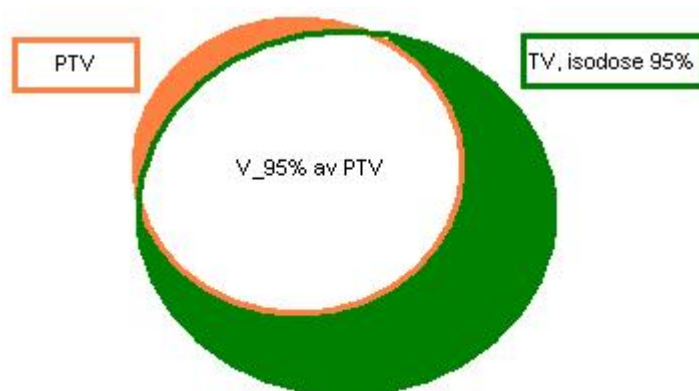
hvor V_{TV} er volumet av treated volume og V_{PTV} er volumet av planleggingsvolumet. Formelen ovenfor kan kun brukes når det ene volumet helt omslutter det andre. En verdi nær 1 indikerer god konformitet [8].

En generell utvidelse av konformitetsindeksen CI, er Jaccardindeksen (Jaccard similarity coefficient) J, gitt av formelen:

$$J = (PTV \cap TV)/(PTV \cup TV) \quad (2.6)$$

Når TV blir definert av 95% isodosen blir snittet mellom PTV og TV gitt av $V_{95\%}$ av PTV. Unionen mellom PTV og TV, som vist i figur 2.5.2, er gitt av:

$$(PTV \cup TV) = V_{PTV} + V_{TV} - V_{95\%,PTV} \quad (2.7)$$



Figur 2.5.2: Venndiagram av forholdet mellom PTV og TV.

Jaccardindeksen er dermed gitt av:

$$J = \frac{V_{95\%,PTV}}{V_{PTV} + V_{TV} - V_{95\%,PTV}} \quad (2.8)$$

når TV blir definert av 95% isodosen.

Jaccardindeksen kan taes i bruk når kravet om at det ene volumet skal omslutte det andre ikke er oppfylt. På samme måte som CI, vil en J-verdi nær 1 indikere god konformitet.

2.6 Statistisk analyse

Alle definisjonene i denne delen er hentet fra Probability & Statistics for Engineers & Scientists [13].

I statistikken utgjør alle forekomstene som er relevante for oss det vi kaller en populasjon. For å kunne dra konklusjoner om populasjonen, når det er umulig eller lite praktisk å observere det helhetlige settet av observasjoner som utgjør denne, er det nødvendig å basere seg på et tilfeldig utvalg av observasjoner. Denne prosessen kalles for statistisk induksjon.

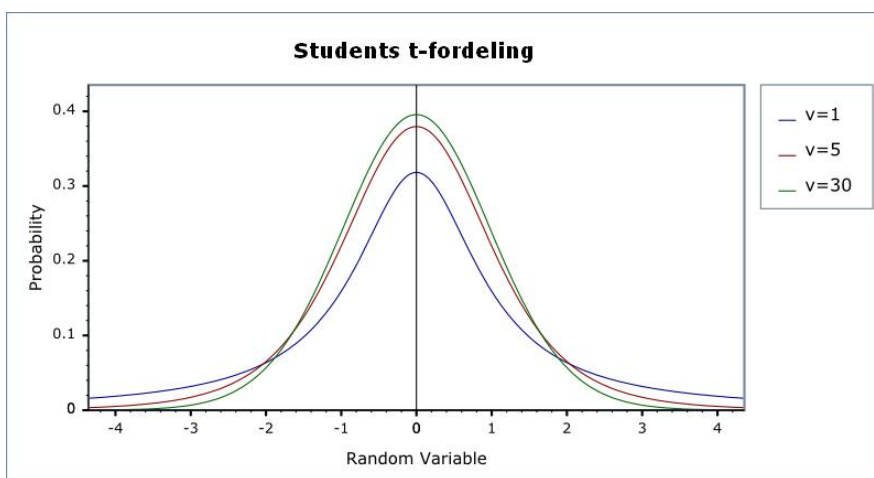
2.6.1 Students t-fordeling

Students t-fordelingen med $n - 1$ frihetsgrader er utvalgetsfordeling av t-verdien når utvalget består av n uavhengige identiske fordelte observasjoner fra en normalfordelte populasjon. T-verdien er gitt av:

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{s/\sqrt{n}} \quad (2.9)$$

hvor \bar{x} er utvalgets gjennomsnittet, s^2 er utvalgets empiriske varians og μ er forventningsverdien.

Students t-fordeling er en kontinuerlig sannsynlighetsfordeling. T-fordelingen er sammenlignbar med normalfordelingen ved at den er klokkeformet og er symmetrisk rundt gjennomsnittet. Variansen i t-fordelingen er avhengig av utvalgets størrelse n , med $v = n - 1$ frihetsgrader (Fig. 2.6.1). Etter hvert som antall observasjoner går mot uendelig, vil t-fordelingen gå mot en normalfordeling. Dette vises i figur 2.6.1, ettersom antall observasjoner øker blir variansen i t-fordelingen mindre.



Figur 2.6.1: Students t-fordelingskurver for $v = 1, 5$ og 30

2.6.2 Prediksjonsintervall, PI

Prediksjonsintervallet bruker det observerte utvalget for å kunne gi et godt estimat på posisjonen av en framtidig observasjon.

Prediksjonsintervallet for et t-fordelt utvalg med n observasjoner, som har ukjent forventningsverdi μ og ukjent standardavvik σ^2 :

En $(1 - \alpha)100\%$ prediksjonsintervall av en fremtidige observasjon, x_0 er gitt av:

$$\bar{x} - t_{\alpha/2, v} s \sqrt{1 + \frac{1}{n}} < x_0 < \bar{x} + t_{\alpha/2, v} s \sqrt{1 + \frac{1}{n}} \quad (2.10)$$

hvor $t_{\alpha/2}$ er den t -verdien med $v = n - 1$ frihetsgrader, som lar et areal av $\alpha/2$ til høyre i t-fordelingen [13].

2.6.3 Varianseanalyse

Varianseanalyse ANOVA er en statistiske metode som kan brukes for å teste likheten mellom to eller flere utvalg, der en eller flere faktorer gjør seg gjeldende. ANOVA er i de enkle situasjonene et alternativ til t-testene for å sammenligne gjennomsnittet i utvalgene: en ANOVA test vil kalkulere hva sannsynligheten er for at utvalgene har samme gjennomsnittsverdi.

En toveis ANOVA test kan brukes til å undersøke variasjoner mellom ulike grupper og variasjonene innad i en gruppe, utvalgene analyseres dermed med hensyn på flere faktorer. Hvis variasjonene mellom utvalgene er store, relativ til det variasjonen innad i utvalget, kan en signifikant forskjell detekteres mellom utvalgene. En toveis ANOVA sier også noe om det er signifikant interaksjonseffekt mellom faktorene som testes med en vis signifikansnivå.

Forutsetningene for å bruke en toveis ANOVA-test er at utvalgene må være normalfordelte, ha lik varians, og observasjonene må være uavhengige. ANOVA er likevel en robust test som tillater en vis grad av avvik fra forutsetningene.

3 Materialer og metode

3.1 Studiedesign og pasientgruppe

Fem pasienter med diagnosen cervix cancer er med i denne studien. Pasientene ble behandlet ved Stråleterapiavdelingen, St. Olavs Hospital i perioden 2007-2009. Pasientene i studien fikk stråleterapi som primær behandling, og denne besto av ekstern stråleterapi av bekkenområdet gitt i 25 fraksjoner a 2 Gy hver ($2\text{Gy} \times 25 = 50\text{ Gy}$) og eventuell ekstern boost. Total behandlingstid var på 5-7 uker. Pasientene fikk i tillegg gynekologisk brachyterapi mot tumor gitt i 4 fraksjoner a 5 Gy i løpet av de 2 siste ukene av den eksterne strålebehandlingen.

For hver pasient finnes den opprinnelige CT-bildeserien brukt ved behandlingsplanlegging og XVI-bildeserier tatt under pasientposisjoneringssjekk i forkant av enkelte av behandlingsfraksjonene. XVI-bildeseriene har dårlig kontrast i bløtvev og derfor var det nødvendig å introdusere en markør for å kunne kartlegge bevegelsen av uterus under strålebehandlingsforløpet. Pasientene fikk innlagt en intrauterin spiral i livmoren i forkant av CT-opptaket som dannet grunnlaget for doseplanleggingen av den eksterne strålebehandlingen. Spiralen som pasientene fikk plassert i cavitas uteri skal i denne oppgaven brukes som en markør for å kartlegge bevegelsen av uterus ved ulike tidspunkter i stråleterapiforløpet.

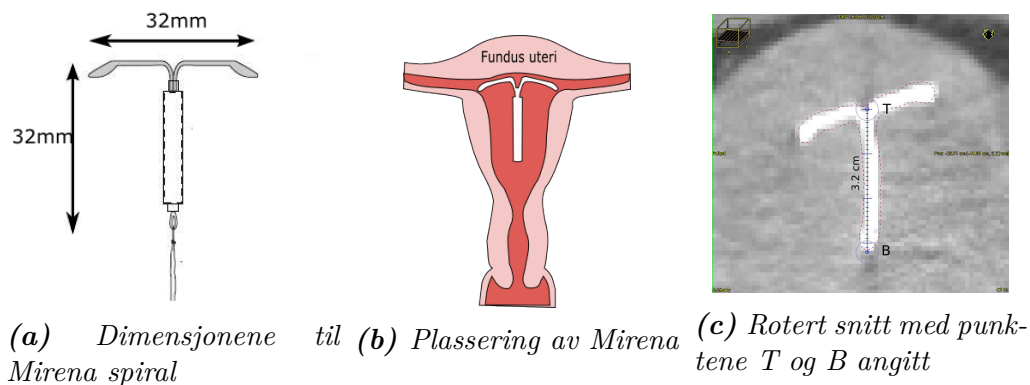
Antall XVI-bildeserier med spiralen innlagt, er i gjennomsnitt 7 stk per pasient. Pasienten som har færrest observasjoner har 3 XVI-bildeserier og pasienten som har flest observasjoner har 13 XVI-bildeserier. Spiralen ble fjernet ved oppstart av brachyterapi, som vanligvis er i starten av de to siste ukene av den eksterne behandlingen. XVI-opptakene tatt etter dette tidspunktet er derfor ikke med i denne oppgaven.

Voluminntegningen for klinisk målvolum og risikoorganer ble gjort av en erfaren gynekolog. Disse volumene er kun definert i planleggingsCT-bildet, og ikke i XVI-opptakene. Volumdefinisjon og behandlingsplanleggingen er gjennomført i Masterplan 3D-doseplansystem (*Oncentra® External Beam v4.1*, Nucletron B.V, 2010) med utgangspunkt i en 3D CT-bildeserie av bekkenområdet.

CT-bildeseriene er tatt med en snitt-tykkelse på 3 mm. Pasientposisjoneringen er lik for behandlingsplanlegging og behandlingsutførelse. Pasientene lå i ryggleie og med tømt blære.

3.2 Uteri-markør

Mirena spiral (Fig. 3.2.1) er produsert av Levanova og er en intrauterin enhet som plasseres i *cavitas uteri* for å forhindre graviditet. Det er en liten, fleksibel, T-formet plastramme som plasseres i livmoren av helsepersonell. Spiralen plasseres i *cavitas uteri* slik at den er i kontakt med fundus uteri, det øverste, kuppelformete avsnittet av uterus, som vist i figuren 3.2.1b. Tettheten av plastmaterialet spiralen er laget av er stor nok til at den er synlig på CT-bilder.



Figur 3.2.1: Mirena IUD

Selv om spiralen ikke gir noe informasjon om bevegelsen av den primære svulsten vil den her bli brukt som en uterusmarkør. I denne oppgaven skal spiralen brukes til å kartlegge bevegelsen av den øvre delen av uterus, som per definisjon er en del av målvolumet ved ekstern strålebehandling av cervix cancer. For å kunne bruke spiralen som markør blir det antatt at a) spiralen ligger i sin helhet i *cavitas uteri*, og b) spiralen har ingen bevegelse relativ til *cavitas uteri*, det er hele uterus som beveger seg.

For å kunne kartlegge bevegelsen av corpus uteri ble to spiralpunkter definert som “POI” (Point of Interest) i MasterPlan. Disse to punktene er toppgrensen T , og bunn grensen B av spiralen, som vist i figuren 3.2.1c. Punktene ble adressert på følgende måte: T_i og B_i , hvor i representerer den i -te bildeserien, og $i = 1$ tilsvarer planleggings-CT bildeserien.

For å minimalisere usikkerheten i stedsdefinisjonen av punktene T og B ble a) spiralen definert som et volum i alle bildeseriene; b) den 3D rekonstruksjonen av dette volumet ble brukt til å finne et plan i pasienten der spiralen kunne observeres som en ‘T’¹, som vist i figur 3.2.2; og c) Spiralpunktene T og B ble definert i dette planet slik at avstanden mellom punktene var 3.2 cm, som er spiralens fysiske mål.

¹Vinkelen mellom strekkene i T-en var ikke alltid 90°, som følge av fleksibiliteten i spiralen.



Figur 3.2.2: Til venstre: Det roterte planet definert av spiralen (spiral viser som en ‘T’ i det planet). Til høyre: Det roterte planet (grønn strek) skjærer spiralvolumet på midten.

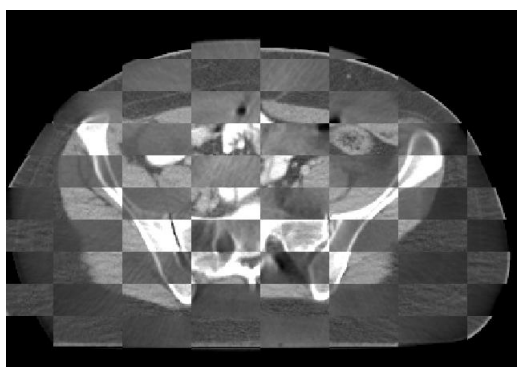
3.3 Felles koordinatsystem

Fokuset til studien er å analysere usikkerheten i avgitt stråleterapi som oppstår på grunn av organenes indre bevegelse. Bevegelsen og rotasjonen som er forårsaket av variasjonene i pasientposisjoneringen må derfor elimineres fra datasettene før videre analyse.

For å eliminere usikkerheten i pasientposisjoneringen blir hver enkelt XVI-bildeserie fusjonert med planleggings-CT med utgangspunkt i beinstrukturen til pasienten. Dette blir gjort i “Image Registration”-modulen i Oncentra MasterPlan ved å bruke *Landmark* som metode for samregistreringen. Denne metoden er anvendelig når man er i stand til å identifisere anatomiske referansepunkter, som i denne oppgaven er beinstrukturer. Ved å plassere merker i tilsvarende anatomiske punkter i bildeseriene beregnes det en korrelasjonsmatrise mellom disse.

Oncentra MasterPlan støtter kun transformasjoner av faste legemer og ikke deformasjoner, slik at korrelasjonsmatrisen som blir beregnet mellom bildeseriene kun er for translasjon og rotasjon av beinstrukturen. Om pasienten har ulik bøyning av ryggsoylen i bildeopptakene vil ikke samregistreringen bli vellykket. En måte å kontrollere dette på, er å se på verdien av det kvadratiske avviket i de valgte punktene. Hvis det etter gjentatte forsøk ikke lykkes å redusere det kvadratiske avviket mellom punktene, er det sannsynligvis en deformasjon av beinstrukturen som er årsaken til dette. I denne oppgave ble samregistreringene godtatt hvis og bare hvis gjennomsnittlig kvadratisk avvik var under 0.15 cm. Samregistreringene ble sjekket med både *spyglass*- og *checkerboard*-funksjonene (Fig. 3.3.1) for å se at beinstrukturen mellom de to fusjonerte bildeseriene overlappet tilfredsstillende.

Samregistreringen gjør det mulig å legge over definerte POI og ROI fra en bildeserie til en annen, og på denne måten kan man hente ut koordinatene for alle



Figur 3.3.1: Bildet viser hvordan funksjonen ‘checkerboard’ kan brukes til å evaluere samregistrering mellom to bildeserier

POI i et felles koordinatsystem. Koordinatene ble importert til Excel (Microsoft[®] Office Excel, Microsoft Corporation, Redmond, WA, 2003) for etterbehandling og kontroll av avstand mellom punktene.

Det felles koordinatsystemet (Fig. 3.3.2) er da det samme som ved det første CT-opptaket, med origo i det interne referansepunktet (se avsnitt 2.4):

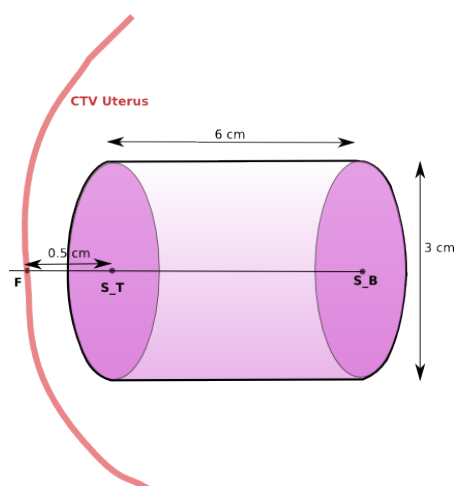
- x-aksen: fra høyre til venstre i pasienten, med positiv retning mot venstre (LR/Lateral retning).
- y-aksen: parallell til pasientbordet, med positiv retning i kranialretningen (CC, Kranio-kaudal retning).
- z-aksen: perpendikulær til bordoverflaten, med positiv retning i anteriorretningen (AP, Anterior-posterior retning).



Figur 3.3.2: Tredimensjonalt koordinatsystem for evaluering av interfraksjonell bevegelse av uterus under strålebehandling. Fra venstre: aksialplan (xz -plan), sagittalplan (zy -plan) og koronalplan (xy -plan). Forkortelser: RL= Lateral, CC= Kranio-kaudal, AP= Anterior-posterior.

3.4 Uterusmodell

Siden uterus kun er definert i planleggingsCT, ble det i denne oppgaven laget en forenklet modell av uterus. Denne uterusmodellen er basert på posisjonen til spiralen ved ulike tidspunkter under stråleterapiforløpet. Uterusmodellen består av en rett sylinder med lengdeaksen på uterinaksen. Uterinaksen er gitt av vektoren \overrightarrow{BT} mellom spiralpunktene T og B. Sylinderen har en lengde på 6 cm og en diameter på 3 cm som vist i figur 3.4.1.



Figur 3.4.1: Skjematisk fremstilling av plasseringen av uterusmodellen i uterus. Sylinderen har lengdeaksen på uterinaksen.

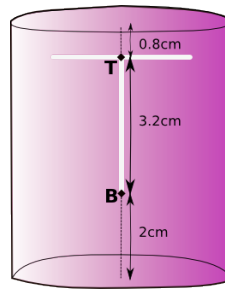
Det var ønskelig at modellen representerte tilsvarende anatomiske volumer i alle pasientene. Modellen ble derfor inntegnet slik at avstanden fra endeflaten av sylinderen til fundus uteri var konstant i alle pasientene. Punktet hvor uterinaksen skjærer den allerede inntegnede uterus CTV i pasientene ble kalt for punktet F . Modellen ble tegnet inn slik at avstanden fra sentrum av endeflaten på toppen av sylinderen (S_T) skulle ligge 0.5 cm unna punktet F i alle pasientene. På denne måten kan tilsvarende volumer tegnes inn i alle CT- og XVI-opptak.

I prosjektoppgaven [1] ble størrelsen av sylinder bestemt til å være slik den er vist i figuren 3.4.2.

Sylindermodellen tok utgangspunkt i følgende: Lengden på sylinderen måtte være mindre enn lengden på cavitas uteri (7-8 cm). Endeflaten på toppen av modellen skulle ligge over spiraltoppen for å dekke fundus uteri. Diameteren ble bestemt etter beste tilpasning til de allerede inntegnede uterus mål volumene.

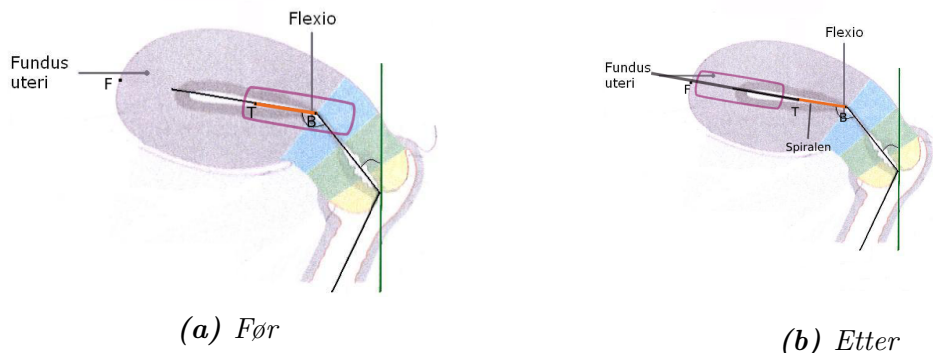
Når flere pasienter ble tatt med i denne oppgaven, kom det frem at *a)* diameteren på 5 cm var større enn det inntegnede uterusmål volumet i enkelte pasienter; og *b)* spiralen satt nærmere cervix uteri hos noen pasienter.

Med utgangspunkt i disse nye observasjoner ble den tidligere definisjonen av modellen endret i dette arbeidet. For at modellen skulle ligge innenfor uterus mål-



Figur 3.4.2: Skjematisk fremstilling av uterus-sylindermodellen som ble brukt i prosjektoppgaven. Sylinderen hadde en lengde på 6 cm, og en diameter på 5 cm. Lengdeaksen var plassert slik at det var 0.8 cm mellom punktet T og toppen av sylinderen, og 2 cm fra punktet B til bunnen av sylinderen.

volumet² ble diameteren på sylinderen redusert til 3 cm. For at uterusmodellen skulle representere det samme anatomiske volumet i alle pasientene ble modellen fra prosjektoppgaven flyttet en avstand f langs uterinaksen i retning mot fundus uteri (F).



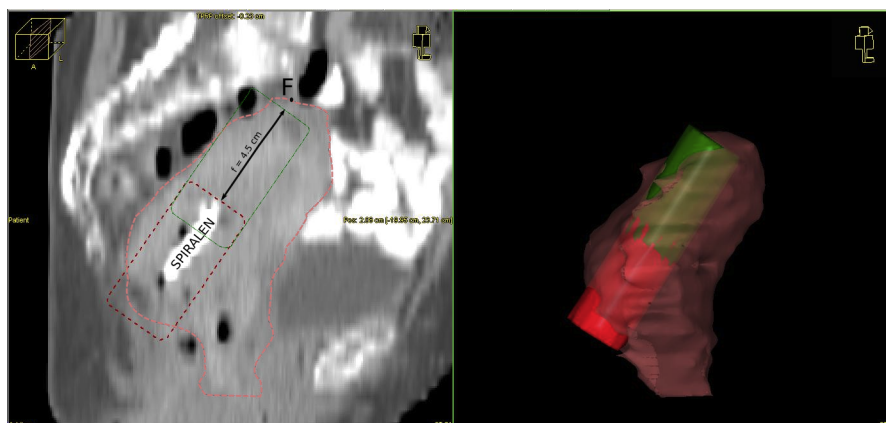
Figur 3.4.3: Skjematisk fremstilling av forflytningen av modellen i retningen mot fundus uteri. Punktet F er stedet hvor den uterine aksen krysser fundus uteri. Modellen skal tegnes inn slik at avstanden fra endeflaten på toppen av sylinderen ligger 0.5 cm unna punktet F i alle pasientene.

For å kunne definere de nye uterusmodellene i planleggings-CT bildeserien var det nødvendig å finne koordinatene til sentrum av endeflatene i sylinderne. Disse koordinatene ble beregnet ved hjelp av to egenkomponerte MatLabkoder (se appendiks A). Kodene bruker teori om vektorligninger for en linje [14] til å finne

²I enkelte pasienter er det en liten del av modellen som kommer utenfor det inntegnede målvolumet

sentrum av endeflatene i sylindere som er flyttet en avstand f langs uterineaksen i retning mot punktet F (Fig. 3.4.3).

Avstanden f ble bestemt ved å se posisjonen til sylindere slik den var plassert i prosjektoppgaven i forhold til uterusmålvolumet som var definert av legen. Avstanden f var i gjennomsnitt 1.3 cm for alle pasientene. Det mest ekstreme tilfellet var $f = 4.5$ cm som vist i figuren 3.4.4



Figur 3.4.4: Sagittalsnitt og 3D-bildet av det mest ekstreme tilfelle, hvor $f = 4.5$ cm. I rødt: Modellen plassert slik som beskrevet i prosjektoppgaven. I grønn: Modellen plassert slik at endeflaten ligger 0.5 cm unna fundus uteri

Uterusmodellene ble inntegnet i planleggings-CT ved hjelp av “Shapes” i Contour-verktøymenyen på MasterPlan. Fasongsdefinisjonen av endeflatene var en sirkel (12 vertex) med en radius på 1.5 cm. For å oppnå en rett sylinder ble endeflatene inntegnet i et snitt normalt på vektoren \vec{TB}

3.5 Statistisk analyse

Siden korreksjoner er tatt for å fjerne usikkerhetene forårsaket av setup og pasient-bevegelser, er alle de resterende posisjonsvariasjoner av spiralen antatt å gjenspeile indre bevegelser av organene mellom fraksjonene.

I videre statistisk analyse av de innsamlede data blir MatLab brukt (MATLAB R2010b, The MathWorks Inc., Natick, MA, 2010). Denne analyseteknikken er avledet fra metoden beskrevet av Chan *et al.* [15], og innebærer analyse av koordinatene til bestemte anatomiske punkter i pasientene.

Punktene som skal analyseres er sentrum av endeflatene i uterusmodellen, som her blir kalt for S_{Ti} , S_{Bi} , hvor i representerer den i -te bildeserien, og $i = 1$ tilsvarer planleggings-CT bildeserien. Forflytningen av punktene i en enkelt pasient blir evaluert ved å se på avvik fra gjennomsnittsestimatet ($S_{Ti} - \bar{S}_T$, og $S_{Bi} - \bar{S}_B$), og

standardavvikestimater av de nevnte punktene i hver retning, x, y og z. I videre analyse blir POI-koordinatene gitt av avviket fra gjennomsnittet.

Prediksjonsintervaller (PI), forklart i avsnitt 2.6.2, blir beregnet for å angi størrelsen for den indre marginen omkring gjennomsnittsposisjonen for hvert POI. Denne indre marginen skal være tilstrekkelig for å omslutte en fremtidig posisjon med en 90% sannsynlighet. Se appendiks A for MatLabkode. Det blir antatt at sannsynlighetsfordelingen for posisjonene av punktene følger en student-t sannsynlighetsfordeling. Denne antakelsen har tidligere vært brukt av Chan *et al.* (2008) [15].

3.6 Plananalyse

I denne oppgaven ble bevegelsen av fundus uteri kvantifisert. Videre analyse fokuserte på hvordan valg av marginer og type behandlingsteknikk kombinert påvirker den rekvirerte dosen i målvolumet.

Ulike behandlingsteknikker gir forskjellige dosefordelinger i pasienten. To ulike behandlingsteknikker ble sammenlignet med hensyn til rekvirert dose til målvolumet og dose til normalvevet. De to behandlingsteknikkene som ble sammenlignet er 4 felts boksteknikk og VMAT.

Pasientene i denne oppgaven har ulike målvolumdefinisjoner, og dermed ulike behandlingsplaner. For å kunne sammenligne resultatene pasientene i mellom er det nødvendig å introdusere et felles anatomisk målvolum. Det kliniske målvolumet blir her dermed definert til å være øvre del av uterus, gitt av uterusmodellen, og de allerede definerte lymfeknutestasjoner med subklinisk malign sykdom.

Normalvevsvolumet blir i denne oppgaven definert til å være hele pasientvolumet som er avbildet i CT-bildeserien, minus det kliniske målvolumet definert ovenfor med en margin på 0.5 cm.

3.6.1 Valg av marginer

Før behandlingsplanene settes opp må et geometrisk volum defineres ut i fra behandlingsapparatets koordinatsystem, og som er uavhengig av pasientens anatomi, da det er dette volumet som definerer både feltformen og størrelsen (se avsnitt 2.2.1).

Lymfeknutestasjonene antas å være fiksert til bein, og dermed har de $CTV = ITV$. Totalmarginen brukt i klinikken er 0.7 cm for lymfeknuter i bekkenområdet. Denne verdien ble brukt i denne oppgaven.

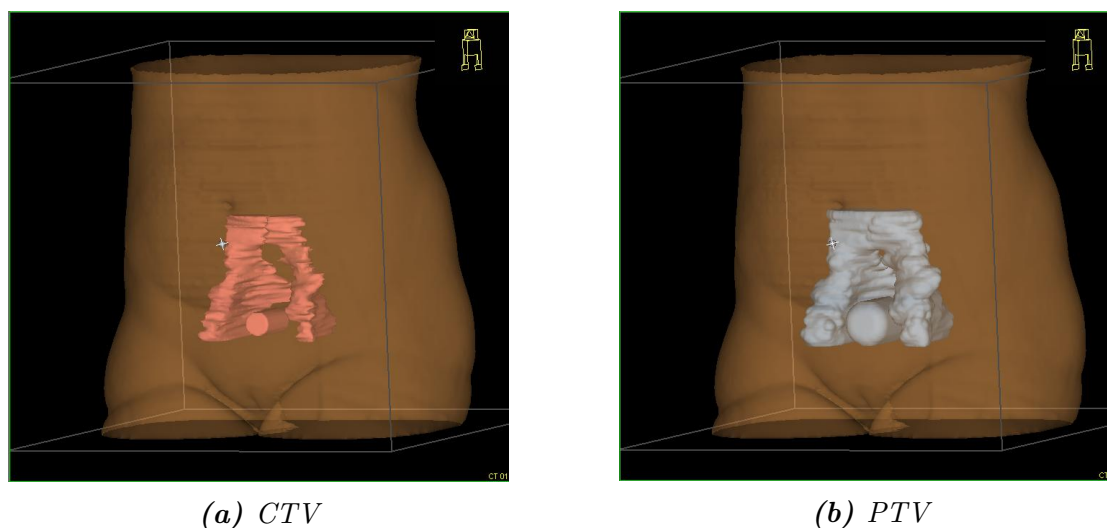
Uterus, og da spesielt fundus uteri, har en betydelig bevegelse relativ til beinstrukturen, og dermed relativ til lymfeknutene. Totalmarginen til uterusmålvolumet er derfor større enn totalmarginen til lymfeknutene. Tre ulike totalmarginer

ble testet på uterusmodellen. Bevegelsen, og følgelig marginene rundt uterus, er mindre i lateral retning enn i anterior-posterior og kranio-kaudal retning [16]. Valg av marginer ble derfor gjort slik at man kan oppdage i hvilken grad små forskjeller i kranio-kaudal retningen og anterior-posterior retningen påvirker dosedekningen av målvolument under behandlingen. Totalmarginene fra CTV til PTV som ble benyttet er angitt i tabell 3.1.

Tabell 3.1: Planleggingsvolum definisjoner, totalmargin fra CTV til PTV

	Lymfeknuter			Uterusmodell		
	RL (cm)	CC(cm)	AP(cm)	RL (cm)	CC (cm)	AP (cm)
PTV_1	0.7	0.7	0.7	1.2	1.2	1.2
PTV_2	0.7	0.7	0.7	1.0	1.0	1.2
PTV_3	0.7	0.7	0.7	1.0	1.2	1.0

Planleggingsvolumene, PTV, ble generert ved hjelp av “ROI Margin Drawing Tool” i Oncentra MasterPlan. Dette verktøy tillater å skape nye volumer med utgangspunkt i allerede eksisterende volumer. Marginer kan bestemmes i x-aksen, y-aksen og z-aksen. Marginen kan enten være i positiv eller negativ retning. Ved generering av PTV_i (for $i = 1, 2, 3$) skal marginene gjengitt i tabellen 3.1 skrives inn som positive verdier. Siden lymfeknutene og uterus målvolumentene har forskjellige marginer seg imellom genereres det et PTV for hvert av de kliniske målvolumentene. ROI-verktøyet “Union” ble deretter benyttet til å slå sammen PTVet for uterus og PTVet for lymfeknutene til PTV_i . I figuren 3.6.1 ser vi de ulike målvolumentene og det endelige planleggingsvolumet.



Figur 3.6.1: 3D-visualisering av CTV og PTV bestående av lymfeknuter og uterusmodellen.

3.6.2 Planoppsett

Behandlingsplaner ble laget for de to bestrålingsteknikkene som denne oppgaven tar for seg. Med utgangspunkt i de tre PTV_{*i*} (*i*=1,2,3) for hver pasient ble det laget tre konvensjonelle planer og tre VMAT-planer. Dette resulterte i totalt tretti planer, hvorav femten er konvensjonelle planer og femten er VMAT-planer. Alle planene ble laget i Oncentra MasterPlan.

Konvensjonell behandling, 4 felts boksteknikk

Fire felter med 15 MV fotonstråling ble satt opp og gantryvinkelen i feltene ble valgt å være henholdsvis 0°, 90°, 180° og 270°. Isosenteret ble valgt til å være i sentrum³ av gjeldende PTV_{*i*} og MLC ble innstilt til å ha konformitet rundt PTV_{*i*} med en feltgrensemargin på 0.5 cm. Dette ble gjort for samtlige felt.

Dosen ble beregnet med Collapsed-cone beregningsalgoritme som er den beregningsalgoritme som benyttes klinisk. Dosefordelingen ble normeret til $D_{mean} = 50$ Gy til PTV-union. Dosefordelingen ble visualisert ved hjelp av isodoselinjer i aksial-, sagittal- og koronalplanet. Planen ble analysert både visuelt og ved hjelp av dosevolumhistogrammer. Den visuelle analysen gikk ut på å se at 95% isodosen dekte PTV, og at dosefordelingen var homogen i PTV. Feltet forfra (0°) ble vektet ned om nødvendig.

VMAT

VMAT planen ble laget ved å sette opp to fotonfelter. MLC ble aktivert og kollimatorvinkelen ble valgt til 5° i begge feltene. Innstillingene for VMAT planen er gjengitt i apendiks B.

Doseparametrene brukt i optimaliseringen av VMATplanene er gjengitt i tabellen 3.2. Disse dosemålene ble brukt på samtlige planer for å øke sammenlignbarheten. Parametrene vist i tabellen ble angitt som dosemaal og ikke som dosebegrensning. På grunn av manglende dosedekning av den mest kaudale delen av lymfeknutene ble det nødvendig å tegne inn et ekstra dosevolum. Det ekstra volumet, "PTV_{*ekstra*}", inneholder de fem nederste snittene av PTV_{*lymfeknuter*}. PTV_{*uterusmodell*}, som er en del av PTV_{*i*}, tilegges ekstra dosemaal for å ikke risikere å ha dårlig dosedekning i det området. Dosemålene til disse ekstravolumene er dermed for å tvinge opp dosen i de volumene. Optimaliseringen ble kjørt fram til kravet om $D_{95} \geq 47.5$ Gy for PTV_{*i*} var oppfylt. Dosefordelingen ble deretter normeret til $D_{mean} = 50$ Gy til PTV-union på samme måte som ved konvensjonell behandling.

³MasterPlan beregner koordinatene for sentrum av det valgte PTV

Tabell 3.2: Doseparametre brukt ved optimalisering av VMAT-planer

Dosevolum	Type	Avstand [cm]	Dose [Gy]	Vekt
OAR-External	Maks dose	-	55	300
	Omliggende dose reduksjon	2.0	47.5 -25.5	100
PTV _{uterusmodell}	Min dose	-	47.5	1000
	Uniform dose	-	50	300
PTV _i	Min dose	-	47.5	1000
	Uniform dose	-	50	300
PTV _{ekstra}	Min dose	-	47.5	1000

Omliggende dose reduksjon (surrounding dose fall-off) sørger for bratt dose-gradient og høy konformitet av den høye isodosen rundt PTV. I optimaliseringen ble det ikke gitt noen dosemaal til de inntegnede risikoorganene siden de genererte behandlingsplanene tok ikke utgangspunkt i et reelt målvolum.

3.7 Sammenligning av behandlingsplanene

Doserelaterte parametre ble hentet fra dose-volumhistogrammene for å sammenligne de ulike behandlingsplanene. Planene ble sammenlignet med hensyn til:

- Dosehomogenitet i PTV_i
- Plankonformitet rundt PTV_i
- Dosedekning til PTV_i
- Dosen til normalvev
- Dosen til uterusmodellene ved ulike tidspunkter i strålebehandlingsforløpet

En lilliefors test (MatLab) ble gjort for å kontrollere at resultatene for doseparametrene var normalfordelte mellom pasientene. Om lillie testen ikke forkasta hypotesen om at dataen var normalfordelte med et 5% signifikansnivå ble det gjort en toveis ANOVA test. ANOVA testen beregnet sannsynligheten for at utvalgene hadde like gjennomsnitt. Toveis ANOVA sammenligner om det er noen signifikant forskjell mellom de ulike behandlingsteknikkene, og mellom de ulike PTV_i. Om ANOVA testen returnerte $p < 0.05$ ble det bestemt at det var en signifikant forskjell mellom utvalgene.

I utgangspunktet burde dataene ha hatt lik varians for å gjennomføre ANOVA-testen. I denne oppgaven ble ANOVA-testen gjennomført selv om det var stor variasjon mellom standardavvikene i dataene.

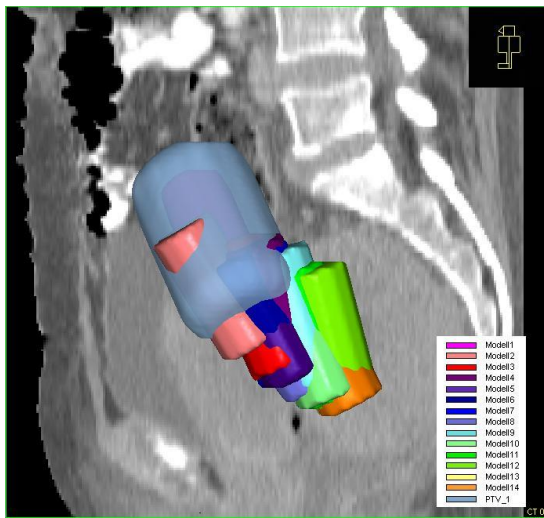
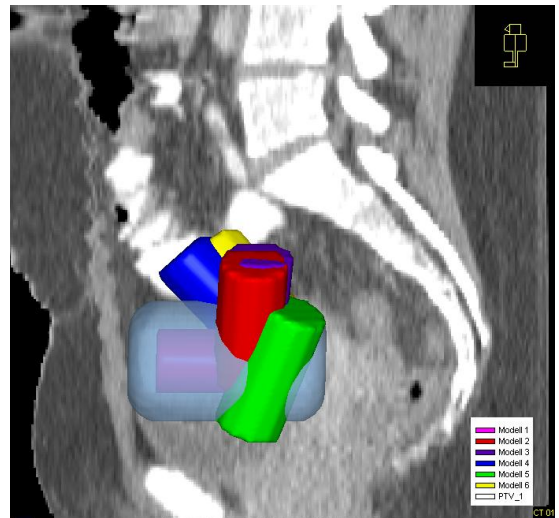
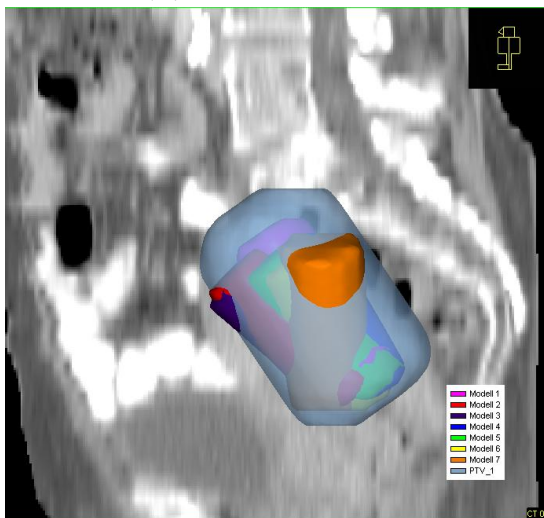
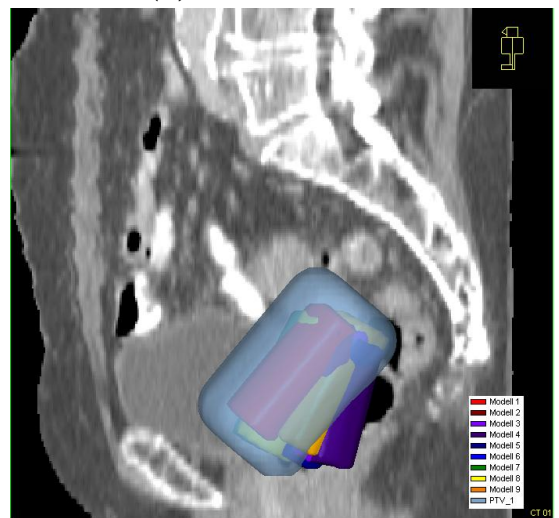
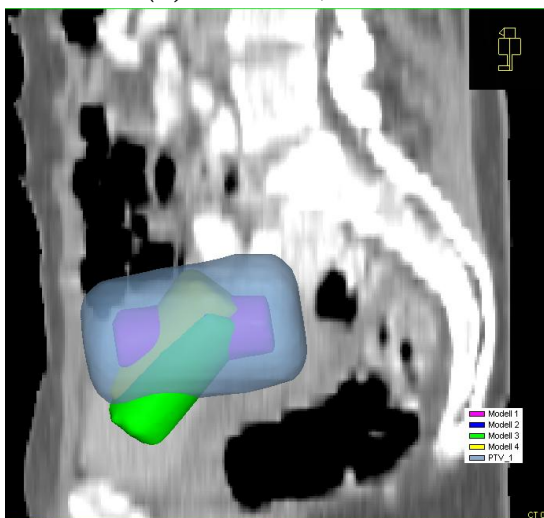
4 Resultater

4.1 Interfraksjonell uterusbevegelse

Uterusmodellene ble tegnet inn i de tilgjengelige bildeseriene hvor spiralen var synlig slik som beskrevet i avsnitt 3.4. Uterusmodellene som ble tegnet inn i XVI-bildeseriene ble lagt over i planleggingsCT. Den 3D-rekonstruksjonen av alle uterusmodellene i pasientene er vist i figuren 4.1.1.

Figurene viser at PTV_1 , som er det største av de PTVene som ble brukt i denne oppgaven, er ikke stor nok til å dekke for bevegelsen av uterus. Det er store variasjoner i bevegelsesmønsteret fra pasient til pasient. I appendiks C kan man se de ulike posisjonene uterus kan ha. Posisjonen til den øvre delen av uterus var som følge i pasientene:

- Pasient 1: Uterusmodellen var plassert ganske høyt oppe i bekken caviteten ved planleggingsCT. Den øvre delen av uterus bevegde seg stadig i kaudal retning. Dette kan tyde på en reduksjon av tumorvolumet som følge av strålebehandlingen.
- Pasient 2: Uterusmodellen befant seg i en anteverted posisjon ved planleggingsCT. Den øvre delen av uterus pekte i forskjellige retninger ved senere observasjoner, uten noe bestemt mønster for bevegelsen.
- Pasient 3: Uterusmodellen hadde en normal posisjon ved planleggingsCT. Den øvre delen av uterus viste lite bevegelse ved senere observasjoner. De aller fleste observasjonene ligger innenfor PTV_1 .
- Pasient 4: Uterusmodellen befant seg i en retroverted posisjon ved planleggingsCT. Ved senere observasjoner hadde uterusmodellen fortsatt en retroverted posisjon. Lite bevegelse av den øvre delen av uterus ble observert.
- Pasient 5: Uterusmodellen befant seg i en anteverted posisjon ved planleggingsCT. Senere observasjoner kan tyde på en vis grad av framoverbøyning (anteflexion) av uterus.

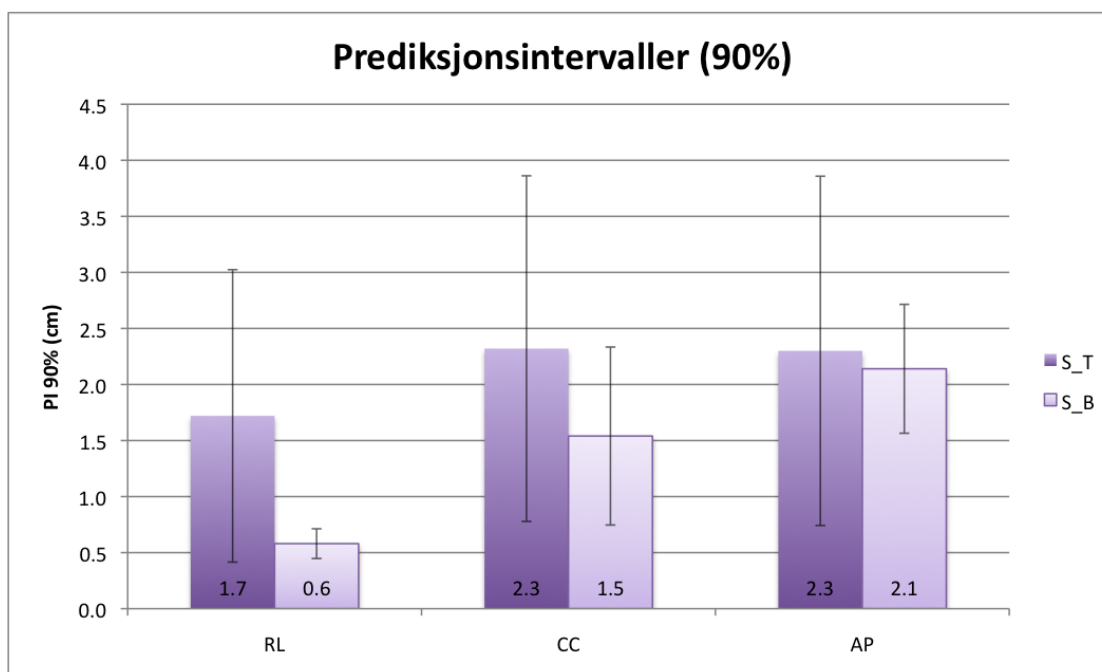
(a) Pasient 1, PTV_1 (b) Pasient 2, PTV_1 (c) Pasient 3, PTV_1 (d) Pasient 4, PTV_1 (e) Pasient 5, PTV_1

Figur 4.1.1: 3D-rekonstruksjon av alle observasjonene av uterusmodellene i pasientene. Et sagittalsnitt fra planleggings-CT vises i bakgrunnen. PTV_1 er vist i halvgjennomsiktig blåfarge. Uterusmodellene er listet opp i kronologisk rekkefølge.

4.2 Prediksjonsintervaller for bevegelsen av uterusmodellen

Bevegelsen til uterus ble analysert ved å beregne prediksjonsintervaller for posisjonen til en framtidig observasjon av uterus basert på de tilgjengelige observasjoner. Figuren 4.2.1 viser gjennomsnittsverdier og standardavvik til de beregnede 90% prediksjonsintervallene for sentrum av endeflatene i uterusmodellene i pasientene. Punktene som sammenlignes i figuren er S_T og S_B , hvor det første er sentrum av endeflaten av uterusmodellen som ligger nærmest fundus uteri, og den andre er sentrum av endeflaten av uterusmodellen som ligger nærmest cervix uteri. Fullstendig oversikt over prediksjonsintervallene i pasientene er oppført i appendiks D.1.

Ut i fra grafen er det tydelig at prediksjonsintervallene er mindre for punktet S_B enn for punktet S_T , og da spesielt i lateral retning (RL). Prediksjonsintervallene i lateral retning er betydelig større i punktet S_T (i gjennomsnitt 1.7 cm), men fortsatt mindre enn prediksjonsintervallene i kaudokranial og anteriorposterior retningene i det punktet, som er 2.3 cm i begge retningene.



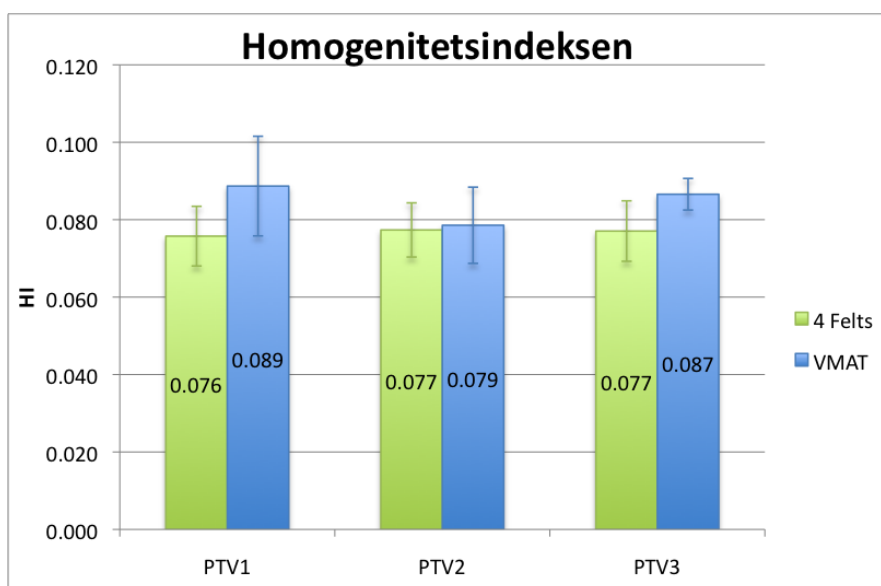
Figur 4.2.1: Gjennomsnitt av 90% prediksjonsintervaller med standardavvik, i RL-, CC- og AP-retningene for punktene S_T og S_B .

4.3 Sammenligning av behandlingsplaner

For å kunne se hvordan bevegelsen av uterus påvirker den gitte dosen i målvolu-
met ble behandlingsplanene analysert både med hensyn til øyeblikksbildet og med
hensyn til observasjonene underveis i behandlingen.

4.3.1 Homogenitetsindeks i PTV

Dosehomogeniteten til PTV ble evaluert ved hjelp av homogenitetsindeksen (HI)
gitt av ligningen 2.4 slik som beskrevet i avsnittet 2.5.2. Til dette ble verdiene til
volumdosene $D_{2\%}$, $D_{98\%}$ og $D_{50\%}$ hentet ut fra dose-volumhistogrammene. Alle ver-
diene er listet i appendiks D.2. Figur 4.3.1 viser gjennomsnittverdier for kalkulerte
HI i de ulike planene.

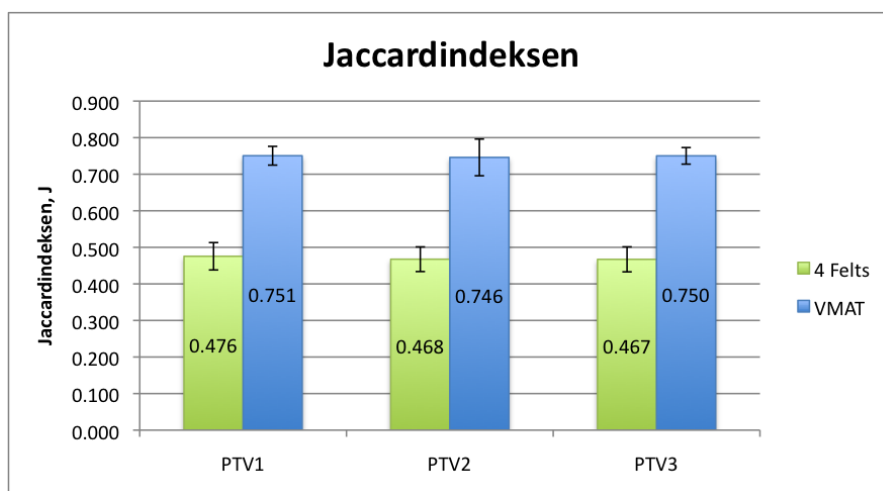


Figur 4.3.1: Gjennomsnittsverdier og standardavvik for homogenitetsindeksen i pasi-
entene. HI-verdiene for de tre konvensjonelle planene og de tre VMAT-planene for de
ulike PTV_i er vist i figuren.

Homogenitetsindeksen for de konvensjonelle planene var signifikant lavere enn
HI for VMAT-planene (p-verdi= 0.02). Dette medfører at de konvensjonelle pla-
nene gir en mer homogen dosefordeling i PTV. Det ble ikke funnet noe signifikant
forskjell i HI som følge av ulike PTV_i (p-verdi= 0.49).

4.3.2 Plankonformitet, Jaccardindeksen

Plankonformiteten ble evaluert ved å se på Jaccardindeksen i planene som beskrevet i avsnittet 2.5.2. Konformitetsindeksen CI kunne ikke brukes siden TV ikke omsluttet PTV i sin helhet. TV ble definert til å være volumet innenfor 95% isodosen siden det er det som brukes i klinikken som tilstrekkelig behandlingsdose ved kurativ behandling av cervix cancer. De beregnede Jaccardindeksene er vist i figur 4.3.2. Fullstendig oversikt over verdiene finnes i appendiks D.3.

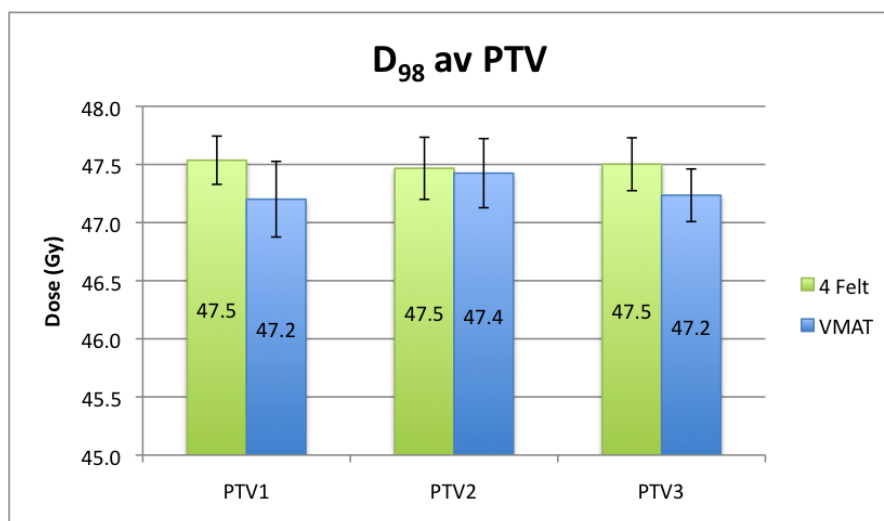


Figur 4.3.2: Gjennomsnittsverdier og standardavvik for Jaccardsindeksen i de tre konvensjonelle planene og de tre VMAT-planene.

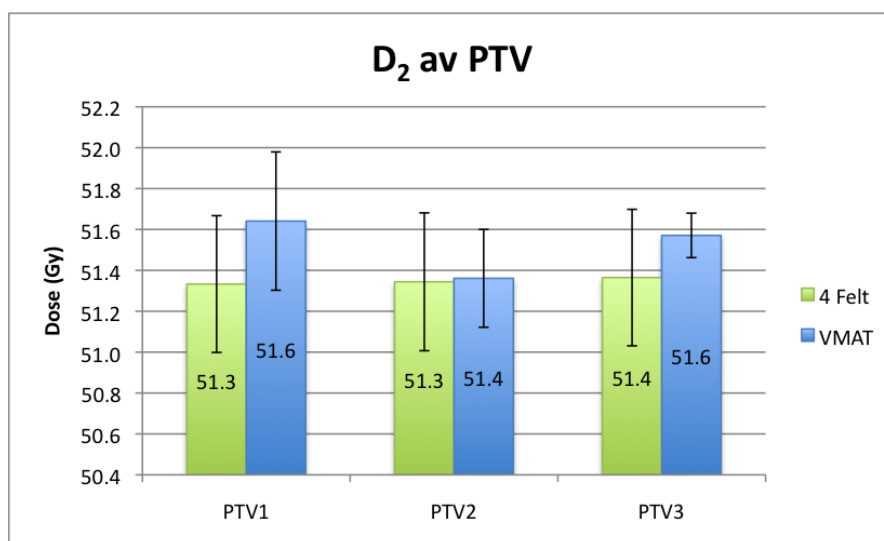
VMAT-planene har en signifikant høyere J-verdi enn de konvensjonelle planene (p -verdi=0.00), og dermed bedre konformitet rundt PTV. Dette medfører at i VMAT-planene er det mindre normalvev som bestråles med måldosen. Det ble ikke funnet noe signifikant forskjell i Jaccardsindeksen mellom de ulike PTV_{*i*} (p -verdi= 0.95).

4.3.3 Dosedekning til PTV

Siden dosen ble normalisert til 50 Gy til PTV, er det 50 Gy som er gjennomsnittsdosen i PTV i alle planene. Dosen til PTV ble evaluert ved å se på parametrene D_{98} , D_2 og $V_{95\%}$. Resultatene er vist i figurene 4.3.3, 4.3.4 og 4.3.5. Fullstendig oversikt over dataene er vist i appendiks D.4

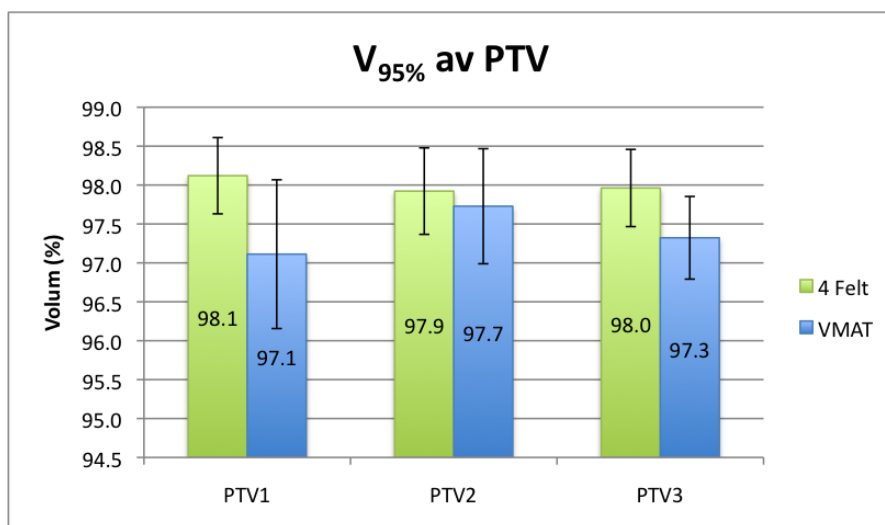


Figur 4.3.3: Gjennomsnittsverdier og standardavvik for nær min. dosen D_{98} av PTV hentet fra DVH for de ulike planene.



Figur 4.3.4: Gjennomsnittsverdier og standardavvik for nær max dosen D_2 av PTV hentet fra DVH for de ulike planene.

Nær maks dosen, D_2 , er litt høyere i VMAT-planene enn i de konvensjonelle boksteknikk planene, likevel er differansen mellom D_2 for de ulike teknikkene under 1% av normeringsdosen og forskjellen antas å ikke være signifikant (p -verdi=0.11). Nær min. dosen, D_{98} er signifikant mindre i VMAT-planene enn i de konvensjonelle planene (p -verdi=0.03), men igjen er differansen i D_{98} mellom planene er ikke større



Figur 4.3.5: Gjennomsnittsverdier og standardavvik for dosevolumet $V_{95\%}$ av PTV hentet fra DVH for de ulike planene.

enn 1% av normeringsdosen. Volumet av PTV som får over 47.5 Gy er signifikant forskjellig mellom de ulike behandlingsteknikkene (p-verdi=0.02). V_{95} av PTV_i er mellom 0.5% og 2% større ved bruk av konvensjonell boksteknikk. Alle planene innfrir kravet om at minst 95% av volumet skal få en dose på 47.5 Gy eller høyere.

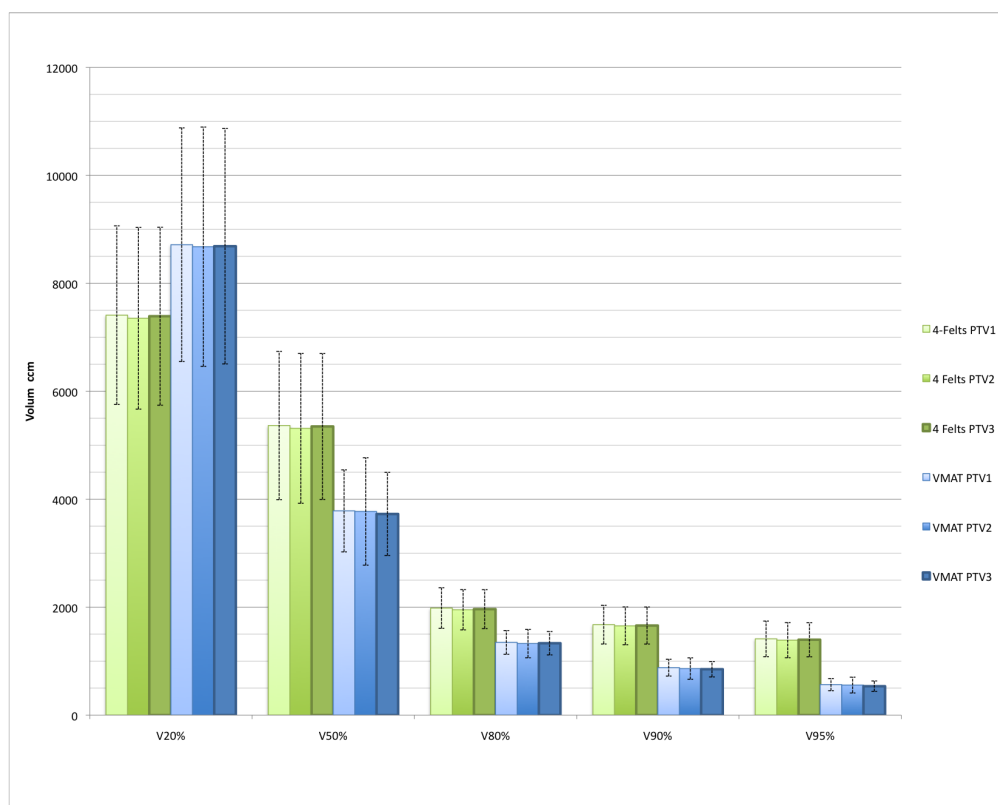
Det ble ikke funnet noe signifikant forskjell i hverken D_{98} , D_2 og $V_{95\%}$ med hensyn på de ulike PTV_i (p-verdi hhv. 0.75, 0.55 og 0.73).

4.3.4 Dosen til normalvev

Dosen til normalvevsvolumet ble evaluert ved å se på dosevolumene $V_{20\%}$, $V_{50\%}$, $V_{80\%}$, $V_{90\%}$ og $V_{95\%}$, som tilsvarer volumene av normalvevet som får en dose på henholdsvis minst 10 Gy, 25 Gy, 40 Gy, 45 Gy og 47.5 Gy. Figur 4.3.6 viser gjennomsnittsverdiene og standardavviket til dosevolumene i de ulike planene. Fullstendig oversikt over verdiene finnes i appendiks D.5.

VMAT-planene er signifikant bedre enn de konvensjonelle planene når det gjelder mengde friskvev som blir bestrålet med høye doser (p-verdi på 0.00). Dette stemmer overens med resultatene for jaccardindeksen, som viste at VMAT-planene hadde større grad av konformitet rundt PTV enn de konvensjonelle planene.

Når det gjelder bestråling av friskvev med lave doser (10 Gy) er det de konvensjonelle planene som har gjennomsnittlig mindre dosevolumer enn VMAT-planene. Forskjellen mellom disse er derimot ikke signifikant (p-verdi = 0.077). Forskjellen mellom de ulike PTV_i er ikke signifikant i de gitte dosevolumene (p-verdier 0.97-0.99).



Figur 4.3.6: Gjennomsnittsverdier og standardavvik av dosevolumene $V_{20\%}$, $V_{50\%}$, $V_{80\%}$, $V_{90\%}$ og $V_{95\%}$ for normalvevet.

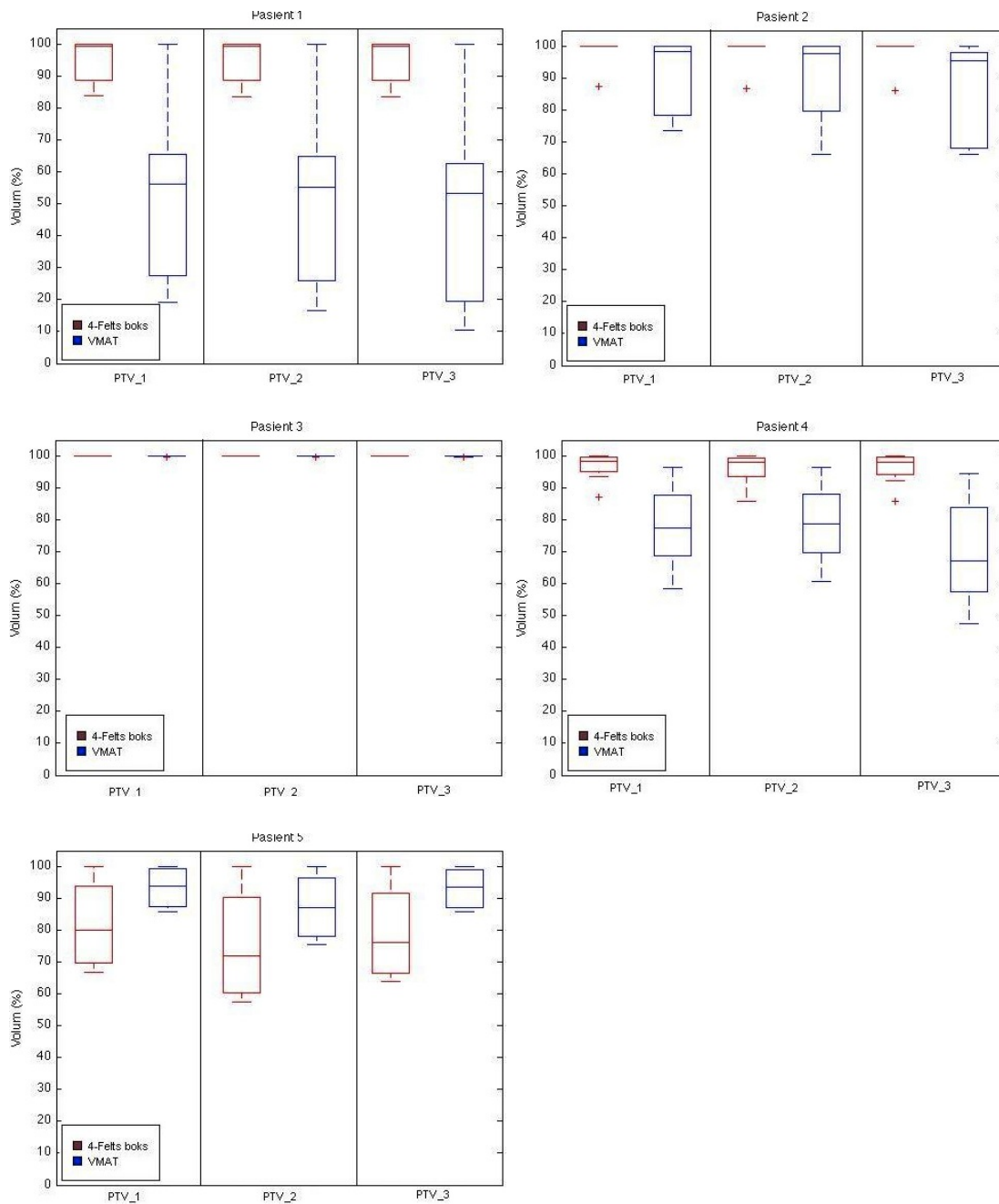
4.4 Dosedekning av det anatomiske volumet: “uterusmodell”

Dosedekningen av uterusmodellen¹ ble evaluert i de ulike planene. Til dette ble dosevolumet $V_{95\%}$ hentet for alle observasjonene av uterusmodellen i hver pasient. Resultatene er vist ved hjelp av boksplokker² i figur 4.4.1. Alle verdiene er oppført i appendiks D.6. Boksplokkene viser at dosevolumene av uterusmodellen som regnes som behandlet volum er svært avhengig av pasient og behandlingsteknikk.

Det kommer også frem fra boksplokkene at verdiene av dosevolumene ikke er normalfordelt; om resultatene hadde vært normalfordelte ville medianen ligge omtrent midt i boksen og værharene hadde gått like langt ut på begge sider av boksen.

¹Ut i fra antakelsene gjort i denne oppgaven skal uterusmodellen representere et anatomisk volum i pasientene.

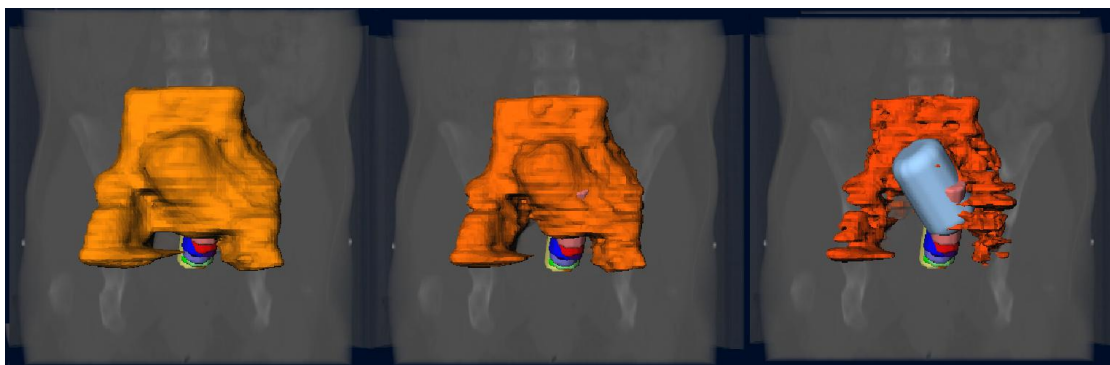
²Boksplokker viser ulikheter mellom populasjoner uavhengig av den underliggende statistiske fordelingen i dataene; boksplokker er fordelingsfri [17].



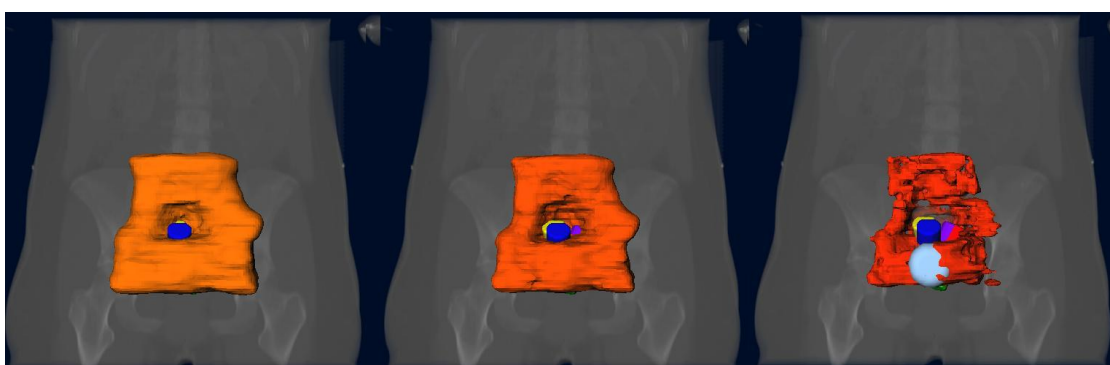
Figur 4.4.1: Boksplotter av dosevolumet $V_{95\%}$ for hver observasjon av uterusmodellen i pasientene gitt ulike planer. I hvert plot vises medianen ved en tverrlinje, spredningen av dataen gitt av 25 og 75 persentil (kantene i boksene), mest ekstreme verdier som ikke blir vurdert som utliggere (værhårene), og utliggere indikert med "+" (uvanlige verdier som ligger >3 standardavvik fra gjennomsnittet).

Figurene 4.4.2 og 4.4.3 viser dosegenererte volumer i pasient 1 og pasient 2 i VMAT-planene med PTV_1 som planleggingsvolum. Selv om pasient 2 hadde store bevegelser i uterus (se fig. 4.1.1) så får pasienten bedre dosedekning av uterusmodellene enn pasient 1. Uterusmodellen i pasient 1 hadde en bevegelse i kaudalretning som gjorde at mer og mer av uterusmodellen havnet utenfor 95% isodosen. Dette tyder på at retningen til bevegelsen er særdeles viktig.

Bevegelsen i posterior retningen har også stor betydning for dosedekningen av uterusmodellene. Figuren 4.4.1 viser at dosedekningen av VMAT-planene var heller ikke optimale i pasient 4. Selv om pasient 4 opplevde “lite” bevegelse i uterusmodellen, havnet noen av observasjonene utenfor PTV i posterior retningen (se fig. 4.1.1).



Figur 4.4.2: Dosegenererte volumer fra $VMAT_{PTV1}$ -planen i pasient 1 sett forfra. Fra venstre: 45 Gy (90%), 47.5 Gy (95%), og 50 Gy (100%).



Figur 4.4.3: Dosegenererte volumer fra $VMAT_{PTV1}$ -planen i pasient 2 sett forfra. Fra venstre: 45 Gy (90%), 47.5 Gy (95%), og 50 Gy (100%).

Sammenligning av behandlingsteknikk: VMAT vs. 4 felts boksteknikk

Tabell 4.1 oppsummerer antall observasjoner av uterusmodellen hvor kravet om at 95% av dosen skal dekke 95% av volumet ikke er oppfylt.

Tabell 4.1: Antall observasjoner og prosentantall, hvor dosekravet om at 95% av dosen skal dekke 95% av uterusmodellvolumet ikke er oppfylt. For pasient 1, pasient 2 og pasient 3 er dette tallet likt, uavhengig av hvilken PTV som ligger til grunn for planen. Pasient 4: 4 Felts- PTV2 står oppført i parentes. Pasient 5: VMAT-PTV2 står oppført i parentes.

	Tot. antall	4 Felts		VMAT	
		Antall	Prosent	Antall	Prosent
Pasient 1	14	5	36%	13	93%
Pasient 2	6	1	17%	2	33%
Pasient 3	7	0	0%	0	0%
Pasient 4	9	2(3)	22% (33%)	8	89%
Pasient 5	4	3	75%	2(3)	50% (75%)

Pasient 3 er den eneste pasienten hvor dosekravet blir oppfylt for alle fraksjoner uavhengig av behandlingsteknikk. Pasientene 1, 2 og 4 får alle større dosedekning i uterusmodellen av de konvensjonelle planene enn av VMAT-planene. Pasient 5 har motstridende resultater i forhold til de andre pasientene. Grunnen til denne anomalien kan være at pasient 5 har kun 4 observasjoner, og dermed lite solid grunnlag til å dra konklusjoner. Uterusmodellen i pasient 5 bevegde seg i kaudal retning, og utenfor nedre feltgrense av de konvensjonelle planene.

Både boksploottene og tabellen ovenfor viser at den akkumulerte dosen i det anatomiske volumet representert av uterusmodellen er svært følsom for organbevegelsen når VMAT blir brukt som behandlingsteknikk. Videre ble VMAT planene sammenlignet mot hverandre for å finne ut hvordan endringene i totalmarginene påvirket dosedekningen til uterusmodellen.

Sammenligning av totalmarginer: PTV₁ vs. PTV₂, PTV₁ vs. PTV₃

I denne oppgaven, har tre ulike PTVer ligget til grunn for behandlingsplanene. Totalmarginene fra kliniske målvolumet til PTV ble valgt slik at man kunne oppdage i hvilken grad små forskjeller i kranio-kaudal retningen og anterior-posterior retningen påvirker dosedekningen av målvolumet (se avsnitt 3.6.1).

Det er ingen betydelig differanse i boksploottene (fig. 4.4.1) av $V_{95\%}$ dosevolumet for uterusmodellen blant de konvensjonelle planene for samme pasient. Derfor har kun VMAT-planene blitt analysert i forhold til hverandre, med hensyn til valg av marginer.

Tabellen 4.2 oppsummerer differansen i $V_{95\%}$ av uterusmodellene mellom VMAT-planene PTV_1 og PTV_2 , og mellom VMAT-planene PTV_1 og PTV_3 .

Tabell 4.2: Gjennomsnittsverdier og stadardavviket for den relative differansen i $V_{95\%}$ for uterusmodellene i VMAT-planene PTV_2 og PTV_3 i forhold til VMAT PTV_1 . Alle verdiene står oppført i appendiks D.7

	PTV ₁ vs. PTV ₂		PTV ₁ vs. PTV ₃	
	Rel.diff (%)	Std.avvik	Rel. diff(%)	Std.avvik
Pasient 1	-3.47	4.47	-14.55	14.98
Pasient 2	-1.58	4.16	-5.09	5.94
Pasient 3	-0.03	0.05	-0.05	0.08
Pasient 4	1.25	1.41	-11.02	6.34
Pasient 5	-6.76	5.27	-0.25	0.19

I tabellen kommer det frem at en reduksjon av totalmarginen i anterior-posterior retningen vil gi større utslag i reduksjonen av dosevolumet $V_{95\%}$ for uterusmodellen enn en tilsvarende reduksjon i kaudal-kranial retningen.

5 Diskusjon

5.1 Organbevegelse

Organbevegelse i den øvre delen av uterus har blitt analysert ved å se på to punkter langs uterinaksen. Posisjonen til disse anatomiske punkter ble bestemt ved hjelp av en spiral plassert i lumen av uterus som definerte retningsvektoren for uterinaksen. Det ble antatt at posisjonen til punktene fulgte en student t-fordeling, og prediksjonsintervaller ble beregnet i lateral, kaudo-kranial, og anterior-posterior retning. Prediksjonsintervaller bruker det observerte utvalget for å kunne gi en estimat på posisjonen av en fremtidig observasjon. Resultatene for 90%prediksjonsintervallene viste at bevegelsen i det punktet på uterinaksen som lå 0.5 cm unna punktet F¹ i fundusuteri hadde enn betydelig større bevegelse enn det punktet på uterinaksen som lå 6.5 cm unna punktet F. Dette stemmer overens med det som er beskrevet om anatomen i avsnittet 2.1.1, hvor vinklene flexio og versio blir presentert.

De beregnede prediksjonsintervallene som har blitt presentert i denne oppgaven, ble beregnet ut i fra punktenes gjennomsnittsposisjon i en gitt retning. I en reel behandlingssituasjon vil en tilfeldig posisjon av uterus, og dermed en tilfeldig posisjon av punktene, være grunnlaget i definisjonen av PTV. De beregnede prediksjonsintervaller kan dermed ikke tolkes direkte som nødvendige indremarginer rundt CTV. Allikevel vil disse beregnede verdier gi en indikasjon på hvor stor bevegelsen i uterus faktisk er i disse pasientene.

I det siste har det blitt publisert studier [15, 16] som dokumenterer den interfraksjonelle organbevegelsen av uterus og cervix, relatert både til tumorregresjonen og til fyllingsgraden av enkelte risikoorganer som blære og rektum. Disse studiene kommer med anbefalinger om nødvendige totalmarginer som skal sikre 95% dekning av målvolument. Chan *et al.* [15] anbefaler marginer² i fundus uteri på 40 mm i CC-retningen og 20 mm i AP-retningen, mens Taylor *et al.* [16] anbefaler marginer i fundus uteri på 25 mm i CC-retningen, 30 mm i AP-retningen og 8 mm i lateral

¹Posisjonen til punktet F er gitt av skjæringspunktet mellom uterineaksen og det definerte uterusmålvolumet.

²Denne artikkelen analyserer ikke organbevegelsen i lateralretningen.

retningen. Begge disse studiene konkluderer med at marginer på 15 mm i både AP- og CC-retningene er nok for å sikre dekningen av cervix med en sikkerhet på 95%.

Prediksjonsintervallene som denne oppgaven kommer frem til av 2.3 cm i både CC og AP retningene for punktet nærmest fundus uteri stemmer godt overens med disse anbefalinger, både når det gjelder de store bevegelser i anterior-posterior og kaudo-kranial retningene og den reduserte bevegelsen i lateralretning.

5.2 Dosen til risikoorganer

Pasientene som er med i denne studien hadde definerte volumer for risikoorganene som var blitt inntegnet av en erfaren gynekolog i pasientenes planleggings-CT. Risikoorganene i pasienter med gynekologisk kreft er i hovedsak tynntarm, blære og rektum. I denne oppgaven ble det valgt å ikke analysere dosen til disse volumene siden de genererte behandlingsplanene ikke tok utgangspunkt i et reelt målvolum.

Målvolumet som dannet grunnlag for behandlingsplanene var definert kun av lymfeknutene og uterusmodellen, gitt av posisjonen til spiralen i planleggings-CT (se avsnitt 3.4). I praksis vil målvolumet være større enn det som ble brukt i denne oppgaven; målvolumet vil strekke seg ned til øvre del av vagina, og inneholde det anatomiske volumet hvor det kan være mikroskopisk malign sykdom. Det reelle målvolumet vil derfor komme nærmere risikoorganer og eventuelt overlappe disse. Dermed er det lite relevant å se på dosen i de definerte risikoorganene i lys av de ulike behandlingsteknikkene og de ulike planleggingsvolumene som her har blitt presentert.

Det var likevel ønskelig å analysere dosen som blir avlevert utenfor målvolumet, uten å skille mellom frisk/normalvev og risikoorganer.

5.3 Dosen til normalvevet

I denne oppgaven har normalvevet blitt definert som hele det avbildede pasientvolumet minus målvolumene for lymfeknutene og uterusmodellen med en margin på 0.5 cm. Normalvevet inneholdt dermed friskvev, som risikoorganene også er en del av, og anatomiske volumer hvor det i realiteten er det malign syksom³.

Dosen som blir avlevert til normalvevet ble analysert ved å se på dosevolumene $V_{20\%}$, $V_{50\%}$, $V_{80\%}$, $V_{90\%}$ og $V_{95\%}$ som tilsvarer volumene av normalvevet som får en dose på minst 10 Gy, 25 Gy, 40 Gy, 45 Gy og 47.5 Gy. For å kunne sammenlikne

³Selve tumorvolumet ligger i cervix uteri, som i denne oppgave ligger utenfor det definerte målvolumet.

dosevolumene mellom pasientene, ble dosevolumene hentet ut som absoluttverdier, slik at ulikhetene i pasientenes totale volum ikke skulle påvirke resultatene.

Resultatene antyder at bruken av VMAT som behandlingsteknikk, sammenliknet med 4 felts boksteknikk, er en effektiv måte å redusere størrelsen på normalvevsvolumet som blir bestrålt med høye doser. Størrelsen på normalvevsvolumet som blir gitt normeringsdosen blit redusert med over 50 %. Det legges merke til at fordelene som oppstår i dosereduksjonen til normalvevet ved bruken av VMAT gjelder hovedsakelig for dosevolumene som er over 25 Gy. Ved lave doser viser det seg at VMAT-planene gir en svak økning i mengden normalvev som blir bestrålt sammenliknet med konvensjonell behandlingsteknikk, uten at denne forskjellen er signifikant.

Flere studier [2] [18] har forsket på det potensialet IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) har til å redusere dosen til risikoorganene i pasienter med gynekologisk kreft, og dermed redusere pasientenes akutte og kroniske toksisitet. Mundt *et al.* [2] konkluderer med at IMRT har en enestående evne til å behandle målvolumene, samtidig spare de omliggende organer, og dermed redusere risikoen for strålerelatert toksisitet. Roeske *et al.* [18] viser at IMRT reduserer volumet av tynntarm som blir bestrålt med normeringsdosen med 50 %, mens volumet av både rektum og blære reduseres med 23% i pasienter som mottar strålebehandling av hele bekkenområdet, inkludert lymfeknutestasjonene. Behandlingsplaner generert med VMAT optimalisering har dosefordelinger som er tilsvarende eller bedre enn dosefordelingene som planer generert med IMRT optimalisering har [19]. Det er derfor forventet at VMAT-planer evner liknende resultater for sparing av risikoorganer og friskvev, som vist i denne oppgave.

5.4 Konformiteten av behandlingsplanene

Konformiteten behandlingsplanene har rundt PTV ble analysert ved hjelp av Jaccardindeksen. Resultatene viser en signifikant forskjell mellom de to ulike behandlingsteknikkene (p -verdi = 0.00). Det viste seg at VMAT-planene hadde en konformitet rundt PTV som var 60% høyere enn konformiteten til de konvensjonelle planene.

Resultatene for Jaccardindeksen stemmer overens med den observerte reduksjonen av størrelsen på dosevolumene av normalvevet som får høye doser når VMAT blir brukt som behandlingsteknikk. VMAT evner å forme den høye isodosen rundt det U-formede PTV bestående av lymfeknutene og uterusmodellen.

Høy grad av konformitet i behandlingsplanene er ikke bare ønskelig fordi det gir mindre dose til risikoorganer; den tillater også en eskalering av dosen uten å øke toksisiteten i normalvevet. Dette kan være nyttig i gynekologiske pasienter som ikke er i stand til å få brachyterapi som en del av strålebehandlingen [20].

Tumorvolumet i cervix kan dermed ”boostes” uten å øke dosen gitt til nærliggende organer. Samme prinsippet gjelder for pasienter med dokumentert spredning til lymfeknutestasjonene, hvor det er ønskelig med høyere doser i akkurat det volumet [21].

5.5 Dosedekning til PTV

Dosedekningen (95% PTV) var bra ved bruk av begge teknikkene: 98.0%(4F), 97.4%(VMAT). Resultatene viste likevel en signifikant forskjell mellom teknikkene. Denne forskjellen kunne vært unngått ved å ha hatt strengere dosekrav til VMAT-planene, som i denne oppgaven ble godkjent om 95% av PTV fikk 95% av normeringsdosen.

Det ble ikke funnet signifikant forskjeller i nær maks volumdosene D_2 mellom teknikkene. Dette er en positiv resultat, siden det ikke er ønskelig med hot spots i PTV, da disse kan ha alvorlige konsekvenser for normalvevet ved geometrisk miss av PTV.

Homogeniteten i dosefordelingen var signifikant forskjellig mellom behandlingsteknikkene. VMAT hadde litt dårligere homogenitet enn de konvensjonelle planene. Om det hadde vært ønskelig, kunne også homogeniteten i VMAT planene økes ved å endre på vekten til uniform dose i dosemålene til PTV. I denne oppgaven var ikke hensiktet å oppnå like bra dosehomogenitet i PTV mellom behandlingsteknikkene, og den oppnåede dosehomogenitet i PTV var tilstrekkelig for både de konvensjonelle planene og VMAT-planene.

5.6 Dosedekning til uterus

I denne oppgaven ble to behandlingsteknikker sammenliknet med hensyn til dosen til normalvev, plankonformitet, dosehomogenitet og dosedekning til planleggingsvolumet. Fra planleggingssituasjonen kan det konkluderes med at VMAT ga like bra dosedekning til PTV som 4 felts boksteknikken, samtidig som den evnet å spare normalvev fra å motta høye doser.

Formålet til oppgaven var å sammenligne disse behandlingsteknikker med hensyn på dosedekningen til det ganske så mobile uterusvolumet. Bevegelsen av dette anatomiske volumet vil påvirke dosen i volumet. For å analysere dette ble det laget en uterusmodell som tok utgangspunkt i en spiral plassert i cavitas uteri. Dosevolumet $V_{95\%}$ av uterusmodellen ble hentet for alle de tilgjengelige observasjonene i hver pasient og for alle de genererte behandlingsplanene.

Resultatene viste at verken de konvensjonelle eller VMAT-planene innfridde kravet om at “95% av dosen skal dekke 95% av volumet” i alle pasientene, og i

alle observasjonene. Resultatene var ekstremt pasientavhengig; pasient 3 hadde tilstrekkelig dosedekning av uterusmodellen, uavhengig av behandlingsteknikk, mens dosedekningen i pasient 1 innfridde ikke dette kravet i 36% og 93% av observasjonene i henholdsvis de konvensjonelle og VMAT-planene.

Resultatene tyder på at dosedekningen i VMAT-planene er veldig følsom for bevegelse, og ikke bare størrelsen på denne, men også retningen. Ut i fra det observerte i denne oppgaven kan det tyde på at bevegelsen i kaudal og i anterior-posterior retning har større utslag på den gitte dosen i det anatomiske volumet definert av uterusmodellen. Grunnen til dette er den høye konformitetsgraden som VMAT planene har. Med en gang det anatomiske volumet beveger seg ut av den høye isodosen, synker dosen drastisk og forårsaker underdosering av målvolumet.

I en reel situasjon vil bevegelsen av fundus uteri i kaudal-retning ha mindre utslag på den gitte dosen enn det som her ble kalkulert. Grunnen til dette er at bevegelsen i kaudal-retningen er tilsynelatende forårsaket av en reduksjon i tumorvolumet. Fundus uteri vil da bevege seg i retning mot tumorvolumet, og mest sannsynlig innenfor en høy isodose.

5.7 Tilnærminger for konform strålebehandling

I teorien, IGRT (Imaged Guided Radiation Therapy) kan forbedre den daglige lokaliseringen av tumorvolumet. Problemet med denne løsningen er at pasienter med cervix cancer behøver behandling av både cervix, uterus og lymfeknutestasjonene i bekkenområdet. Lymfeknutene er relativt fiksert til bekkenbenet, dermed posisjonstilpassinger gjort for variasjonene i posisjonen av cervix og uterus kan føre til underdoseringer i lymfeknutene. I tillegg til dette kommer regresjonen av tumorvolumet underveis i behandlingen. Daglig avbildning av pasienten kan derfor ikke overkomme begrensningene av økt konformitet uten revidering av tumorvolumet og behandlingsplanen.

En økning i størrelsen på marginene rundt det kliniske målvolumet kan også kompensere for organbevegelse. Dette vil imidlertid komme på bekostning av en økning i ekponeringen av normalvev og risikoorganer. Flere studier viser at fordelene ved f.eks IMRT ovenfor 4 felt boksteknikk er avhengig av størrelsen på marginene [22]; en økning av marginene vil redusere fordelene som teknikkene med høy grad av konformitet har. Forrest *et al.* [23] har presentert et studie som tar opp nettopp denne problemstillingen. Forrest *et al.* sammenliknet fordelene som IMRT har ovenfor 4 felts boksteknikken når passende marginer blir brukt rundt uterus og cervix. Marginene som ble brukt var på størrelsen med de marginene som ble anbefalte av Chan *et al.* og Taylor *et al.* [15, 16] og er beregnet til å kompensere for 95% av bevegelsen i uterus og cervix. Resultatene fra denne studien viste at IMRT kan redusere dosen til risikoorganer i de aller fleste pasientene selv om “store”

marginer, som oppretholder dosedekningen av tumorvolumet, blir brukt.

Målvolumdefinisjonen er en annen diskusjonsområdet når det gjelder valg av marginer. Det ble vist i denne oppgaven at de marginene som brukes i klinikken dekker ikke for all bevegelse av fundus uteri, som er det mest mobile delen av uterus. Selv om tumoren sitter i cervix uteri, så blir hele uterus definert i det kliniske målvolumet. Totalmarginene bør da klare å dekker for alle posisjonene som uterus kan befinner seg i under strålebehandlingsforløpet. Lim *et al.* [24] setter spørsmål til hvorvidt det er hensiktsmessig å definere hele uterus i målvolumet, siden fundus uteri er den mest mobile delen av uterus og kan dermed bidra til en overdreven totalmargin om det ikke er spredning til det området.

Det er ønskelig å kunne kartlegge ulike faktorer som kan hjelpe å forutsi hvor mye bevegelsen en pasient vil ha. Det er ønskelig med studier som kan se om et er en korrelasjon mellom organbevegelse og f. eks alder, BMI og størrelsen på tumorvolumet.

6 Konklusjon

Bevegelsen til den øvre delen av uterus ved ulike tidspunkt i et stråleterapiforløp, ble funnet å være størst i anterior-posterior retning og i kaudo-kranial retning. Totalmarginen rundt uterus som brukes i klinikken ved St. Olavs Hospital dekker ikke den interfraksjonelle organbevegelse av den øvre delen av dette organet i alle pasientene. I tillegg til usikkerhetene knyttet til organbevegelsen kommer setup usikkerhetene, som ikke er tatt hensyn til i denne oppgaven, men som totalmarginen også burde dekke for.

Dosedekningen av den øvre delen av uterus gitt av de konvensjonelle planene innfrir i de aller fleste observasjonene kravet om at 95% av volumet skal få minst 95% av dosen, mens dosedekningen i VMAT-planene er mye mer avhengig av organbevegelsen i pasienten. Bruk av VMAT i behandling av cervix cancer viser seg å ha store fordeler når det gjelder dosereduksjon til risikoorganene og normalvevet, men i praksis er det vanskelig å forutsi hvor mye organbevegelse det vil være i hver enkel pasient som kan føre til underdosering i målvolumet.

I en reel behandlingssituasjon kan et passende valg av marginer være tilstrekkelig for å oppnå ønsket dosedekning i målvolumet ved bruk av VMAT. Tumorregresjon vil også bidra å redusere underdoseringen som er forårsaket av organbevegelsen. Om VMAT skal innføres i behandlingen av cervix cancer burde pasientene følges opp nøye for å kunne fange opp en eventuelt underdosering av målvolumet.

Det er også viktig å ta hensyn til at stor organbevegelse ikke bare vil kunne føre til en underdosering av målvolumet, det vil også kunne ha som konsekvens uakseptable høye doser til risikoorganer eller til normalvevet.

Bibliografi

- [1] FC Vidaurre. Interfraksjonell organbevegelse i pasienter med intakt cervix cancer. hvor store marginer behøves? Prosjektoppgave TFY4500, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU), 2012.
- [2] AJ Mundt, AE Lujan, J Rotmensch, SE Waggoner, SD Yamada, G Fleming, and JC Roeske. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*, 52:1330 – 1337, 2002.
- [3] L Bunt, IM Jurgentliemk-Schulz, GAP Kort, JM Roesink, R Tersteeg, and U Heide. Motion and deformation of the target volumes during IMRT for cervical cancer: What margins do we need? *Radiotherapy and Oncology*, 88:233–240, 2008.
- [4] JA Jordan and A Singer. *The cervix*. Blackwell, Hoboken, NJ, USA, 2nd edition, 2009.
- [5] Oncolex. <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Livmorhals>. Sist sett 14.05.2013.
- [6] M Schuenke, E Schulte, and U Schumacher. *Atlas of Anatomy, Neck and Internal Organs*. Thieme, 2011.
- [7] SG Levernes and DC Johannesen. Volum og doser ved strålebehandling: definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og rapportering. Technical report, Norwegian Radiation Protection Authority, 2003.
- [8] SG Levernes. Volum og doser i ekstern stråleterapi. Technical report, Norwegian Radiation Protection Authority, 2012.
- [9] P Mayles, A Nahum, and JC Rosenwald, editors. *Handbook of Radiotherapy Physics*. Taylor and Francis, 2007.

-
- [10] Elekta VMAT. http://www.elekta.com/healthcare-professionals/products/elekta-oncology/treatment-techniques/delivery-techniques/elekta-vmat.html?utm_source=vmat&utm_medium=redirect&utm_campaign=redirects. Sist sett 14.05.2013.
- [11] *Oncentra® External Beam v4.1. Manual: Physics and Algorithms*.
- [12] FM Khan. *The Physics of Radiation Therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 1994.
- [13] S Myers R Walpole, R Myers. *Probability & Statistics for Engenieers and Scientists*. Pearson Education International, 2002.
- [14] J Hass, MD Weir, and GB Thomas Jr. *Calculus, Part 2*. Pearson Custom Publishing, 2008. Compiled from University Calculus.
- [15] P Chan, R Dinniwell, MA Haider, YB Cho, D Jaffray, G Lockwood, W Levin, L Manchul, A Fyles, and M Milosevic. Inter- and intrafractional tumor and organ movement in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy: A cinematic-MRI point-of-interest study. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 70:1507–1515, 2008.
- [16] A Taylor and MEB Powell. An assessment of interfraction uterine and cervical motion: implications for radiotherapy target volume definition in gynecological cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 88:250–240, 2008.
- [17] Wikipedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Box_plot. Sist sett 14.05.2013.
- [18] JC Roeske, A Lujan, J Rotmensch, SE Waggoner, D Yamada, and AJ Mundt. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 48(5):1613 – 1621, 2000.
- [19] K Otto. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Medical Physics*, 35:310–317, 2008.
- [20] M Guerrero, XA Li, L Ma, J Linder, C Deyoung, and B Erickson. Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer: radiobiological and dosimetric considerations. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 62:933–939, 2005.
- [21] AE Lujan, JC Roeske, and AJ Mundt. Sequential versus simultaneous integrated boost in the female pelvis using intensity-modulated radiation therapy (abstr). *Medical Physics*, 28:1262, 2001.

-
- [22] A Ahamad, W D'Souza, and M Salehpour. Intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy: Comparison with conventional treatment and sensitivity of the normal-tissue sparing effect to margin size. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 62:1117–1124, 2005.
- [23] J Forrest, J Presutti, M Davidson, P Hamilton, A Kiss, and G Thomas. A dosimetric planning study comparing intensity-modulated radiotherapy with four-field conformal pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervical carcinoma. *Clinical Oncology*, 24:e63–e70, 2012.
- [24] K Lim, V Kelly, J Stewart, J Xie, YB Cho, J Moseley, K Brock, A Fyles, A Lundin, H Rehbinder, and M Milosevic. Pelvic radiotherapy for cancer of the cervix: Is what you plan actually what you deliver? *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 74:304 – 312, 2009.
- [25] <http://bedahunmuh.files.wordpress.com/2010/05/uterus-variations-in-position.jpg>. Sist sett 15.06.2013.

Tillegg A MatLabkoder

Retningsvektor

```
1 function [directionvector] = DirectionVector(T,B)
2 %input: T mx3 matrise med koordinater for punkt T
3 %B mx3 matrise med koordinater for punkt B
4 %Output: Retningsvektor fra punkt T til punkt B
5
6 [a,b]= size (T);
7
8 for n= 1: a
9     for i=1:3
10        directionvector(n,i)= B(n,i)- T(n,i);
11    end
12 end
13
14 return
15
16 end
```

Koordinater for sentrum av endeflatene av sylind- deren

```
1 function Spiral_stopp = FindPointBak(Dv,T,B,f)
2 %Input: Dv (retningsvektor-matrise, mx3),
3 %T (mx3, matrise med koordinater for punktet T),
4 %B (mx3, matrise med koordinater for punktet B)
5 %f (forflytning i cm).
6 % Output er da en mx3 matrise med koordinater for sentrum av ...
   endeflaten av sylindringen.
7
8 [a,b]= size(T);
9
10 for i=1:a
11     x= pdist([T(i,:);B(i,:)]);
12     t=(5.2-f)/x;
13     Spiral_stopp(i,:)= ...
        [T(i,1)+Dv(i,1)*t,T(i,2)+Dv(i,2)*t,T(i,3)+Dv(i,3)*t];
14 end
15 return
16 end
```

```
1 function Spiral_stopp = FindPointFront(Dv,T,B,f)
2
3 %Input: Dv (retningsvektor-matrise, mx3),
4 %T (mx3, matrise med koordinater for punktet T),
5 %B (mx3, matrise med koordinater for punktet B)
6 %f (forflytning i cm).
7 % Output er da en mx3 matrise med koordinater for sentrum av ...
   endeflaten av sylindringen.
8
9 [a,b]= size(T);
10
11 for i=1:a
12     x= pdist([T(i,:);B(i,:)]);
13     t=(-0.8-f)/x;
14     Spiral_stopp(i,:)= ...
        [T(i,1)+Dv(i,1)*t,T(i,2)+Dv(i,2)*t,T(i,3)+Dv(i,3)*t];
15
16 end
17
18 return
19 end
```

Avvik fra gjennomsnittsposisjon

```
1 function N = Normalize(POI)
2 %funksjonen finner avviket fra gjennomsnittet for hver ...
   observasjon og i hver retning
3
4 Mean = mean(POI);
5
6 for i=1:size(POI,1)
7     N(i,1)= POI(i,1)-Mean(1);
8     N(i,2)= POI(i,2)-Mean(2);
9     N(i,3)= POI(i,3)-Mean(3);
10 end
11
12 return
13 end
```

Prediksjonsintervallet

```
1 function [PI, Std, Margin]= Prediction_interval(POI,S)
2
3 %input POI er en nx3 matrise med koordinater for det aktuelle POI.
4 %Kolonnene er forskjellige retninger (x,y,z) mens radene er ulike
5 %obserbasjoner.
6 % S - prosent for intervallet (90 % blir brukt)
7
8 Std= std(POI); %standaravvik
9 alpha= 1-S/100; %alfa verdien
10 v=size(POI,1)-1; %frihetsgrader
11
12 t=tinv(alpha/2,v)*-1; %henter t-verdien fra "student's ...
   t-distribution"
13 c=sqrt(1+1/size(POI,1));
14 PI =[-t*Std(1)*c          -t*Std(2)*c          -t*Std(3)*c]
15
16 format bank
17 return
18 end
```


Tillegg B VMAT-innstillingene

The figure displays three screenshots of the VMAT optimization settings interface, with red circles highlighting specific user-defined parameters.

Screenshot 1: VMAT beam settings

Beam name	Not Optimized	Beam Weight	Intensity Modulation	Direct S&S	VMAT	Gantry angle
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

Screenshot 2: Dose and Fluence settings

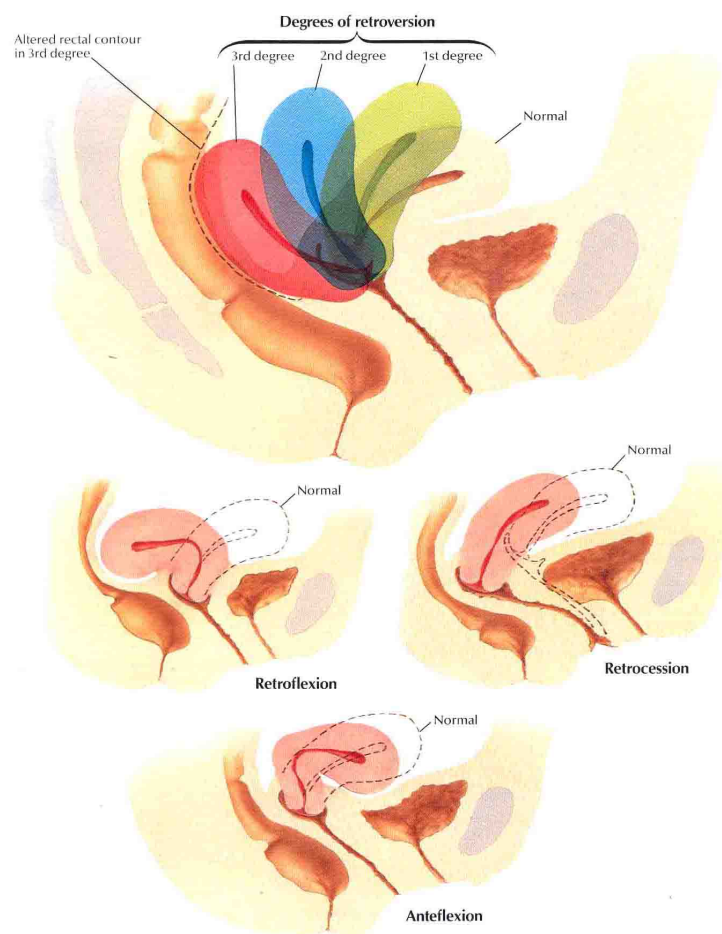
- VMAT Conversion: After 10 iterations
- Fluence calculation: Enhanced
- Accurate dose algorithm: Pencil beam
- Final dose algorithm: **Collapsed cone (GPU)**
- Stop criteria: Optimality tolerance: 0.01, Max number of iterations: 50
- Tumor overlap: Use tumor overlap fraction, Tumor overlap fraction [%]: 0.00
- Fractions: Number of fractions: **25**
- Dose and Fluence settings: Fluence matrix X res. (cm): **0.60**, Target margin (cm): 0.50
- Optimization dose grid resolution (cm): X: 0.30, **Y: 0.30**, Z: 0.30

Screenshot 3: Gantry angle settings

Beam name	Start angle (deg)	Arc length (deg)	Rotation direction	Gantry spacing (deg)	Max delivery time (s)	Number of arcs
1	178.0	356.0	Counter clockwise	4.0	250.0	Dual arc

Figur B.0.1: Optimaliseringsinnstillinger for VMAT brukt i denne oppgaven. Markert i rødt er det som ikke var forhåndsdefinert. 1) VMAT for alle feltene. 2) Collapsed cone som beregningsalgoritme med GPU-grafikkort for raskere beregning. 3) Behandlingen består av 25 fraksjoner. 4) Fluensmatrisen velges til 0.60 cm. 5) Dosegitteroppløsningen i y-retningen velges til å være den samme som snittykkelsen på CTbildeserien. 6) Startvinkelen velges 178°, med en buelengde på 356° i retning mot klokka. 7) Dual arc teknikk velges.

Tillegg C Posisjoner av uterus



Figur C.0.1: Skjematisk fremstilling av bøyningene av livmoren. Bildet er hentet fra [25]

Tillegg D Tabeller

D.1 Prediksjonsintervaller

Tabell D.1: Beregnede 90% prediksjonsintervallene for sentrum av endeflatene i uterusmodellen

	S_T			S_B		
	RL	CC	AP	RL	CC	AP
	cm	cm	cm	cm	cm	cm
90 % PI Pasient 1	1.5	2.0	3.0	0.8	2.3	2.7
90 % PI Pasient 2	4.2	4.2	4.9	0.6	2.6	2.3
90 % PI Pasient 3	1.5	1.0	2.1	0.4	0.6	1.1
90 % PI Pasient 4	0.4	0.4	0.9	0.6	0.8	2.0
90 % PI Pasient 5	1.0	4.0	0.6	0.5	1.4	2.6
Gjennomsnitt	1.7	2.3	2.3	0.6	1.5	2.1
Std.avvik	1.3	1.5	1.6	0.1	0.8	0.6

Prediksjonsintervaller(PI) i RL-, CC- og AP-retningene, for punktene S_T og S_B .

D.2 Homogenitetsindekser, HI

Tabell D.2: Beregnede homogenitetsindekser HI for alle behandlingsplanene brukt i denne oppgaven. HI er gitt ved ligning (2.4).

4 Felts PTV1					VMAT PTV1				
	D2% (Gy)	D98% (Gy)	D50% (Gy)	HI	D2% (Gy)	D98% (Gy)	D50% (Gy)	HI	
Pasient 1	51.6	47.8	50.0	0.076	51.5	47.1	50.1	0.088	
Pasient 2	51.7	47.5	50.1	0.083	51.5	47.4	50.1	0.082	
Pasient 3	50.8	47.7	50.1	0.063	52.2	46.8	50.0	0.108	
Pasient 4	51.4	47.4	50.1	0.079	51.6	47.0	50.1	0.092	
Pasient 5	51.2	47.3	50.2	0.078	51.3	47.7	50.1	0.073	
Gjennomsnitt				0.076				0.089	
Std.avvik				0.008				0.013	

4 Felts PTV2					VMAT PTV2				
	D2% (Gy)	D98% (Gy)	D50% (Gy)	HI	D2% (Gy)	D98% (Gy)	D50% (Gy)	HI	
Pasient 1	51.6	47.8	50.0	0.077	51.5	47.3	50.1	0.084	
Pasient 2	51.7	47.5	50.1	0.082	51.7	47.2	50.1	0.089	
Pasient 3	50.8	47.5	50.1	0.066	51.2	47.4	50.1	0.075	
Pasient 4	51.4	47.5	50.1	0.078	51.3	47.2	50.1	0.081	
Pasient 5	51.2	47.0	50.3	0.083	51.1	47.9	50.1	0.064	
Gjennomsnitt				0.077				0.079	
Std.avvik				0.007				0.010	

4 Felts PTV3					VMAT PTV3				
	D2% (Gy)	D98% (Gy)	D50% (Gy)	HI	D2% (Gy)	D98% (Gy)	D50% (Gy)	HI	
Pasient 1	51.6	47.8	50.0	0.077	51.6	47.2	50.1	0.087	
Pasient 2	51.7	47.5	50.1	0.084	51.7	47.2	50.1	0.089	
Pasient 3	50.8	47.6	50.1	0.064	51.7	47.2	50.1	0.090	
Pasient 4	51.4	47.5	50.1	0.078	51.4	47.0	50.2	0.088	
Pasient 5	51.3	47.2	50.2	0.083	51.6	47.6	50.0	0.080	
Gjennomsnitt				0.077				0.087	
Std.avvik				0.008				0.004	

D.3 Jaccardindeksen, J

Tabell D.3: Beregnede jaccardindeksener (J) for behandlingsplanene brukt i denne oppgaven. Jaccardindeksen er gitt ved ligningen (2.8). Absolutte volumverdier ble brukt til å beregne indeksene for å kunne sammenligne resultatene pasientene imellom. $V_{95\%}$ i tabellen tilsvarer volumet av PTV som får minst 95% av dosen. TV er definert av 95% isodosen.

		4 Felts PTV1			VMAT PTV1		
	PTV cm ³	V_95 cm ³	TV cm ³	J	V_95 cm ³	TV cm ³	J
Pasient 1	1211	1196	2741	0.434	1173	1470	0.778
Pasient 2	1235	1212	2421	0.496	1208	1671	0.712
Pasient 3	874	862	1780	0.481	840	1073	0.759
Pasient 4	1093	1071	2394	0.443	1057	1348	0.763
Pasient 5	914	893	1681	0.524	901	1204	0.740
Gjennomsnitt				0.476			0.751
Std.avvik				0.037			0.026

		4-felts PTV2			VMAT PTV2		
	PTV cm ³	V_95 cm ³	TV cm ³	J	V_95 cm ³	TV cm ³	J
Pasient 1	1181	1164	2692	0.430	1151	1463	0.771
Pasient 2	1209	1187	2420	0.486	1175	1715	0.672
Pasient 3	858	842	1769	0.472	840	1039	0.795
Pasient 4	1069	1048	2367	0.439	1041	1319	0.773
Pasient 5	877	852	1642	0.512	870	1204	0.718
Gjennomsnitt				0.468			0.746
Std.avvik				0.034			0.050

		4-felts PTV3			VMAT PTV3		
	PTV cm ³	V_95 cm ³	TV cm ³	J	V_95 cm ³	TV cm ³	J
Pasient 1	1178	1162	2682	0.431	1145	1450	0.772
Pasient 2	1216	1191	2422	0.487	1182	1598	0.725
Pasient 3	856	842	1776	0.470	832	1048	0.776
Pasient 4	1071	1050	2386	0.436	1040	1344	0.757
Pasient 5	888	866	1668	0.512	875	1187	0.729
Gjennomsnitt				0.467			0.752
Std.avvik				0.034			0.024

D.4 Dosedekning til PTV

Tabell D.4: Gjennomsnittsverdier og standardavvik for doseparametrene $D_{98\%}$, $D_{2\%}$ og $V_{95\%}$ av PTV_i i pasientene er gjennnitt for de ulike behandlingsplanene.

4Felts PTV1				VMAT PTV1		
	D98 (Gy)	D2 (Gy)	V95 (%)	D98 (Gy)	D2 (Gy)	V95 (%)
Pasient 1	47.3	50.8	98.7	47.1	51.5	96.8
Pasient 2	47.4	51.2	98.0	47.4	51.5	97.7
Pasient 3	47.5	51.4	98.5	46.8	52.2	96.0
Pasient 4	47.7	51.6	97.9	47.0	51.6	96.6
Pasient 5	47.8	51.7	97.5	47.7	51.3	98.4
Gjennomsnitt	47.5	51.3	98.1	47.2	51.6	97.1
Std.avvik	0.2	0.3	0.5	0.3	0.3	1.0

4 Felts PTV2				VMAT PTV2		
	D98 (Gy)	D2 (Gy)	V95 (%)	D98 (Gy)	D2 (Gy)	V95 (%)
Pasient 1	47.0	50.8	98.5	47.3	51.5	97.4
Pasient 2	47.5	51.2	98.1	47.2	51.7	97.1
Pasient 3	47.5	51.4	98.1	47.4	51.2	97.7
Pasient 4	47.5	51.6	97.9	47.2	51.3	97.4
Pasient 5	47.8	51.7	97.0	47.9	51.1	99.0
Gjennomsnitt	47.5	51.3	97.9	47.4	51.4	97.7
Std.avvik	0.3	0.3	0.6	0.3	0.2	0.7

4 Felts PTV3				VMAT PTV3		
	D98 (Gy)	D2 (Gy)	V95 (%)	D98 (Gy)	D2 (Gy)	V95 (%)
Pasient 1	47.8	51.6	98.6	47.2	51.6	97.1
Pasient 2	47.5	51.7	97.9	47.2	51.7	97.1
Pasient 3	47.6	50.8	98.3	47.2	51.7	97.0
Pasient 4	47.5	51.4	97.9	47.0	51.4	97.1
Pasient 5	47.2	51.3	97.2	47.6	51.6	98.3
Gjennomsnitt	47.5	51.4	98.0	47.2	51.6	97.3
Std.avvik	0.2	0.3	0.5	0.2	0.1	0.5

D.5 Dosevolumer til normalvev

Tabell D.5: Dosevolumene $V_{20\%}$, $V_{50\%}$, $V_{80\%}$, $V_{90\%}$ og $V_{95\%}$ av normalvevet, som tilsvarer volumene av normalvevet som får en dose på henholdvis minst 10 Gy, 25 Gy, 40 Gy, 45 Gy og 47.5 Gy i 4 felts boksteknikk-planene

	4 Felts PTV1				
	$V_{20\%}$ (ccm)	$V_{50\%}$ (ccm)	$V_{80\%}$ (ccm)	$V_{90\%}$ (ccm)	$V_{95\%}$ (ccm)
Pasient 1	7807	5740	2439	2115	1828
Pasient 2	9538	7133	2130	1786	1483
Pasient 3	5627	3933	1609	1354	1126
Pasient 4	8222	6005	2158	1859	1590
Pasient 5	5854	4014	1578	1262	1033
Gjennomsnitt	7409	5365	1983	1675	1412
Standardavvik	1654	1374	376	358	330

	4 Felts PTV2				
	$V_{20\%}$ (ccm)	$V_{50\%}$ (ccm)	$V_{80\%}$ (ccm)	$V_{90\%}$ (ccm)	$V_{95\%}$ (ccm)
Pasient 1	7768	5669	2385	2067	1784
Pasient 2	9540	7128	2126	1785	1484
Pasient 3	5608	3922	1595	1346	1117
Pasient 4	8135	5937	2123	1834	1564
Pasient 5	5706	3909	1527	1234	994
Gjennomsnitt	7352	5313	1951	1653	1389
Standardavvik	1683	1389	373	351	326

	4 Felts PTV3				
	$V_{20\%}$ (ccm)	$V_{50\%}$ (ccm)	$V_{80\%}$ (ccm)	$V_{90\%}$ (ccm)	$V_{95\%}$ (ccm)
Pasient 1	7762	5662	2373	2056	1774
Pasient 2	9532	7115	2126	1786	1485
Pasient 3	5629	3932	1607	1352	1123
Pasient 4	8188	5980	2148	1850	1582
Pasient 5	5838	4050	1560	1252	1020
Gjennomsnitt	7390	5348	1963	1659	1397
Standardavvik	1649	1352	360	343	317

Tabell D.6: Dosevolumene $V_{20\%}$, $V_{50\%}$, $V_{80\%}$, $V_{90\%}$ og $V_{95\%}$ av normalvevet, som tilsvarer volumene av normalvevet som får en dose på henholdsvis minst 10 Gy, 25 Gy, 40 Gy, 45 Gy og 47.5 Gy i VMAT-planene

	VMAT PTV 1				
	$V_{20\%}$ (ccm)	$V_{50\%}$ (ccm)	$V_{80\%}$ (ccm)	$V_{90\%}$ (ccm)	$V_{95\%}$ (ccm)
Pasient 1	8877	4215	1504	924	563
Pasient 2	11603	4757	1589	1094	736
Pasient 3	6543	2897	1049	667	422
Pasient 4	9898	3883	1389	887	545
Pasient 5	6651	3167	1202	820	556
Gjennomsnitt	8715	3784	1347	879	564
Standardavvik	2165	760	221	156	112

	VMAT PTV2				
	$V_{20\%}$ (ccm)	$V_{50\%}$ (ccm)	$V_{80\%}$ (ccm)	$V_{90\%}$ (ccm)	$V_{95\%}$ (ccm)
Pasient 1	8843	4197	1464	898	552
Pasient 2	11809	5210	1663	1155	786
Pasient 3	6493	2614	963	601	378
Pasient 4	9611	3676	1323	838	513
Pasient 5	6631	3168	1212	816	554
Gjennomsnitt	8677	3773	1325	862	556
Standardavvik	2217	995	263	199	147

	VMAT PTV3				
	$V_{20\%}$ (ccm)	$V_{50\%}$ (ccm)	$V_{80\%}$ (ccm)	$V_{90\%}$ (ccm)	$V_{95\%}$ (ccm)
Pasient 1	8816	4245	1495	904	540
Pasient 2	11798	4636	1536	1021	665
Pasient 3	6496	2748	1017	633	391
Pasient 4	9572	3838	1401	881	540
Pasient 5	6752	3164	1210	810	539
Gjennomsnitt	8687	3726	1332	850	535
Standardavvik	2181	772	216	143	97

D.6 Dosevolum $V_{95\%}$ til uterusmodell

Tabell D.7: Dosevolumet $V_{95\%}$ av uterusmodellen, for hver observasjon av uterusmodellen i pasientene, gitt ulike planer.

		PTV 1		PTV 2		PTV 3	
		4 Felts	VMAT	4 Felts	VMAT	4 Felts	VMAT
		V95 (%)	V95 (%)	V95 (%)	V95 (%)	V95 (%)	V95 (%)
Pasient 1	Model 1	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Model 2	100.00	91.93	100.00	89.99	100.00	90.52
	Model 3	100.00	71.45	100.00	70.16	100.00	68.97
	Model 4	100.00	65.69	100.00	64.82	100.00	62.55
	Model 5	99.49	62.25	99.49	61.12	99.49	59.56
	Model 6	99.69	63.77	99.69	62.63	99.69	61.15
	Model 7	99.83	62.43	99.83	61.49	99.83	59.15
	Model 8	95.99	50.15	95.99	49.07	95.99	47.29
	Model 9	99.23	49.40	99.23	48.21	99.23	42.34
	Model 10	88.66	32.34	88.65	31.41	88.62	25.33
	Model 11	89.75	27.51	89.73	26.05	89.75	19.55
	Model 12	88.78	20.18	88.71	16.49	88.71	10.48
	Model 13	84.92	21.89	84.75	21.34	84.61	16.04
	Model 14	83.87	19.14	83.56	18.24	83.48	12.48
Pasient 2	Model 1	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Model 2	100.00	99.90	100.00	99.97	100.00	98.01
	Model 3	100.00	98.62	100.00	98.64	100.00	92.97
	Model 4	100.00	73.52	100.00	66.28	100.00	68.10
	Model 5	87.39	97.87	86.92	96.58	86.18	97.86
	Model 6	100.00	78.39	100.00	79.65	100.00	66.22
Pasient 3	Model 1	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Model 2	100.00	99.95	100.00	99.86	100.00	99.83
	Model 3	100.00	99.78	100.00	99.67	100.00	99.57
	Model 4	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Model 5	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Model 6	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Model 7	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	99.99
Pasient 4	Model 1	100.00	96.50	100.00	96.52	100.00	94.67
	Model 2	93.44	66.63	92.42	68.36	92.32	57.61
	Model 3	96.27	69.75	95.12	71.06	95.42	58.77
	Model 4	87.10	58.60	85.73	60.87	85.79	47.48
	Model 5	95.62	69.38	93.93	70.25	95.02	56.82
	Model 6	99.76	81.39	99.31	81.34	99.73	74.49
	Model 7	99.89	88.68	99.76	88.39	99.86	84.71
	Model 8	99.70	87.62	99.36	87.90	99.70	83.60
	Model 9	98.34	77.54	97.93	78.85	98.05	67.13
Pasient 5	Model 1	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Model 2	72.32	89.09	63.29	80.89	69.17	88.73
	Model 3	66.92	85.96	57.52	75.42	64.03	85.77
	Model 4	87.98	98.66	80.46	93.16	83.45	98.29

D.7 Sammenligning av VMAT-planene

Tabell D.8: Differanse i $V_{95\%}$ for uterusmodellene mellom $VMAT_{PTV1}$ og $VMAT_{PTV2}$, og mellom $VMAT_{PTV1}$ og $VMAT_{PTV3}$.

		PTV1 vs PTV2		PTV 1 vs PTV3	
		Diff.	Rel. Diff. (%)	Diff.	Rel. diff. (%)
Pasient 1	Model 1	0.0	0.0	0.0	0.0
	Model 2	-1.9	-2.1	-1.4	-1.5
	Model 3	-1.3	-1.8	-2.5	-3.5
	Model 4	-0.9	-1.3	-3.1	-4.8
	Model 5	-1.1	-1.8	-2.7	-4.3
	Model 6	-1.1	-1.8	-2.6	-4.1
	Model 7	-0.9	-1.5	-3.3	-5.3
	Model 8	-1.1	-2.2	-2.9	-5.7
	Model 9	-1.2	-2.4	-7.1	-14.3
	Model 10	-0.9	-2.9	-7.0	-21.7
	Model 11	-1.5	-5.3	-8.0	-28.9
	Model 12	-3.7	-18.3	-9.7	-48.1
	Model 13	-0.6	-2.5	-5.9	-26.7
	Model 14	-0.9	-4.7	-6.7	-34.8
		Gjennomsnitt	-1.2	-3.5	-4.5
	Std.avvik	0.8	4.5	2.8	15.0
Pasient 2	Model 1	0.0	0.0	0.0	0.0
	Model 2	0.1	0.1	-1.9	-1.9
	Model 3	0.0	0.0	-5.7	-5.7
	Model 4	-7.2	-9.8	-5.4	-7.4
	Model 5	-1.3	-1.3	0.0	0.0
	Model 6	1.3	1.6	-12.2	-15.5
		Gjennomsnitt	-1.2	-1.6	-4.2
	Std.avvik	3.1	4.2	4.6	5.9
Pasient 3	Model 1	0.0	0.0	0.0	0.0
	Model 2	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1
	Model 3	-0.1	-0.1	-0.2	-0.2
	Model 4	0.0	0.0	0.0	0.0
	Model 5	0.0	0.0	0.0	0.0
	Model 6	0.0	0.0	0.0	0.0
	Model 7	0.0	0.0	0.0	0.0
		Gjennomsnitt	0.0	0.0	0.0
	Std.avvik	0.0	0.0	0.1	0.1

		PTV1 vs PTV2		PTV 1 vs PTV3	
		Diff.	Rel. Diff. (%)	Differan:	Rel. diff. (%)
Pasient 4	Model 1	0.0	0.0	-1.8	-1.9
	Model 2	1.7	2.6	-9.0	-13.5
	Model 3	1.3	1.9	-11.0	-15.7
	Model 4	2.3	3.9	-11.1	-19.0
	Model 5	0.9	1.3	-12.6	-18.1
	Model 6	0.0	-0.1	-6.9	-8.5
	Model 7	-0.3	-0.3	-4.0	-4.5
	Model 8	0.3	0.3	-4.0	-4.6
	Model 9	1.3	1.7	-10.4	-13.4
		Gjennomsnitt	0.8	1.2	-7.9
	Std.avvik	0.9	1.4	3.8	6.3
Pasient 5	Model 1	0.0	0.0	0.0	0.0
	Model 2	-8.2	-9.2	-0.4	-0.4
	Model 3	-10.5	-12.3	-0.2	-0.2
	Model 4	-5.5	-5.6	-0.4	-0.4
		Gjennomsnitt	-6.1	-6.8	-0.2
	Std.avvik	4.5	5.3	0.2	0.2