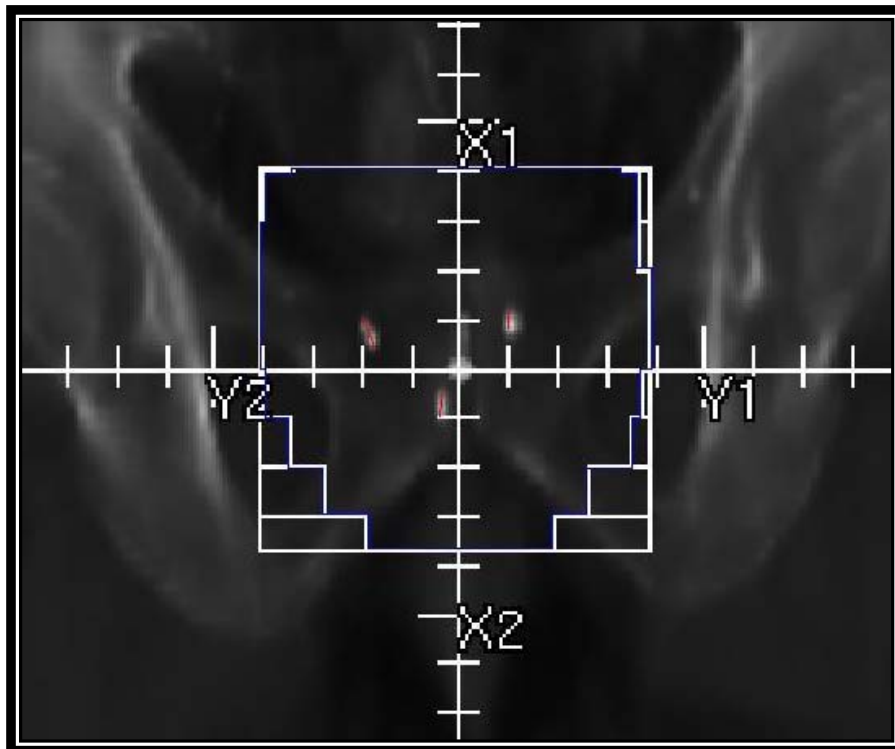




## Is een goudmarker een goedmaker voor de klachten van de patiënt bij de bestraling van prostaatkanker?



### Auteurs:

P. Klinker, P.G. Mulder, P. van der Ploeg

Juli 2011

# Is een goudmarker een goedmaker voor de klachten van de patiënt bij de bestraling van prostaatkanker?

Groningen, juli 2011

Afstudeerproject opleiding HBO-MBRT,  
Hanzehogeschool Groningen

**Auteurs:**

P. Klinker, 308122

P. G. Mulder, 291632

P. van der Ploeg, 309984

**Opdrachtgevers:**

Drs. W. Schaake, promovendus UMCG

Dr. A.C.M. van den Bergh, radiotherapeut UMCG

**Afstudeerdocent en co-beoordelaar:**

Dr. M. de Groot, docent MBRT

S. Tielenius Kruythoff, docent MBRT

## Voorwoord

---

Met trots presenteren wij u onze scriptie, die wij in het kader van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT), hebben gerealiseerd.

De afdeling radiotherapie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) heeft ons het onderwerp, het verschil in urogenitale- en gastro-intestinale toxiciteit tussen Intensity Modulated Radio Therapy (IMRT) en Image Guided Intensity Modulated Radio Therapy (IG-IMRT) bij de behandeling van patiënten met prostaatkanker, aangeboden. Dit onderwerp heeft de basis gevormd voor ons afstuderen.

Tijdens het afstuderen hebben verschillende mensen ons begeleid. Deze mensen willen wij graag in het bijzonder bedanken:

- Dr. A.C.M. van den Bergh, radiotherapeut oncoloog UMCG
- Drs. W. Schaake, promovendus afdeling radiotherapie UMCG, docent MBRT
- Dr. M. de Groot, afstudeerdocent MBRT
- S. Tielenius Kruythoff, co-beoordelaar MBRT

Tot slot willen wij graag de afdeling radiotherapie van het UMCG bedanken voor hun medewerking.

Groningen, juli 2011

P. Klinker

P. G. Mulder

P. van der Ploeg

## Samenvatting

---

**Inleiding:** Image Guided Intensity Modulated Radio Therapy (IG-IMRT) is een nauwkeurige manier van prostaatbestraling met gebruik van fiducial markers en een MRI-scan. Deze methode wordt in het UMCG toegepast vanaf 2009. In dit onderzoek wordt IG-IMRT vergeleken met Intensity Modulated Radio Therapy (IMRT), welke vanaf 2005 in gebruik was. Het doel van de studie is om het verschil in toxiciteit tussen de twee groepen in kaart te brengen.

**Achtergrond:** Bij IMRT wordt de patiënt met kleine velden vanuit verschillende richtingen bestraald, waardoor de bestraling nauwkeuriger kan plaats vinden ten opzichte van de conventionele methode. Verificatie vindt plaats aan de hand van botstructuren. IG-IMRT is een vervolg op IMRT. Men maakt hierbij een MRI-scan en implanteert fiducial markers in de prostaat. De MRI-beelden en de fiducial markers dienen als hulpmiddel om een preciezere en kleinere intekening van het doelvolumen te kunnen maken. De fiducial markers gebruikt men ook voor de verificatie.

**Methoden:** Het onderzoek is zowel retrospectief (IMRT) als prospectief (IG-IMRT). In totaal zijn 432 patiënten geïnccludeerd (IMRT n=197; IG-IMRT n=235). Alle patiënten ontvingen een dosis van 78 Gy en vulden voor, tijdens en na de behandeling toxiciteitsvragenlijsten in over het mictie- en defaecatiepatroon. Aan de hand van deze vragenlijsten werd een toxiciteitsgradering bepaald met behulp van de aangepaste versie van de CTCAE v3.0 criteria. Deze criteria zijn onderverdeeld in verschillende domeinen, welke ook afzonderlijk kunnen worden onderzocht. Daarnaast werden klinische- en behandelparameters bijgehouden.

**Resultaten:** De urogenitale- en gastro-intestinale begintoxiciteit (week 0 en 1) toont geen significante verschillen tussen IMRT en IG-IMRT. Ook de acute urogenitale- en gastro-intestinale toxiciteit (week 0-20) levert geen significante verschillen op. Het verloop van de urogenitale toxiciteit graad  $\geq 2$  is niet verschillend. Echter, patiënten welke bij de start een graad 0 hadden gescoord en deze gradering ook behielden gedurende de acute periode is 29.2% bij IMRT en 63.0% bij IG-IMRT. Het verloop van gastro-intestinale toxiciteit laat significant meer defaecatie incontinentie zien bij de IMRT groep in week 9-12 ( $p=0.035$ ). Een trans urethrale resectie van de prostaat blijkt een gunstige invloed te hebben op de urogenitale toxiciteit ( $p = 0.046$ ). Ook blijkt een significante relatie te bestaan tussen de urogenitale- en gastro-intestinale toxiciteit ( $p=0.003$ ), tussen de defaecatiepijn en de mictiepijn ( $p=0.001$ ) en tussen de defaecatie incontinentie en mictie incontinentie ( $p<0.001$ ).

**Conclusie:** Een hoger percentage IG-IMRT patiënten behoudt een graad 0 urogenitale toxiciteit gedurende de acute periode wanneer zij ook klachtenvrij zijn gestart. Op het gebied van defaecatie incontinentie ondervindt de IG-IMRT groep in week 9-12 significant minder klachten. Op lange termijn zal moeten blijken of de patiënten behandeld met IG-IMRT minder toxiciteit zullen ontwikkelen dan de patiënten behandeld met IMRT. Hieruit kan worden geconcludeerd dat IG-IMRT de mogelijk biedt om de toxiciteit bij patiënten te verlagen.

## Inhoudsopgave

---

<b>Voorwoord</b>	<b>3</b>
<b>Samenvatting</b>	<b>4</b>
<b>Inhoudsopgave</b>	<b>6</b>
<b>1. Inleiding</b>	<b>7</b>
<b>2. Achtergrond</b>	<b>8</b>
2.1 Anatomie en fysiologie van de prostaat	8
2.2 Prostaatkanker	8
2.3 PSA-controle	9
2.4 Tumorstadia en Gleason somscore	9
2.5 Behandelmethoden	10
2.5.1 Chirurgie	11
2.5.2 Hormoontherapie	11
2.5.3 Chemotherapie	11
2.5.4 Brachytherapie	12
2.5.5 Uitwendige radiotherapie	12
<b>3. Methode</b>	<b>13</b>
3.1 Onderzoeksdesign	13
3.2 Onderzoeksgroep	13
3.3 Patiëntenzorg	13
3.4 Toxiciteitslijsten	14
3.5 Graderingssystemen	14
3.6 Co-morbiditeit en klinische gegevens	15
3.7 Behandeling	15
3.7.1 Bestralingstechnieken	15
3.7.2 Hormoontherapie	16
3.8 Statistische analyse	17
<b>4. Resultaten</b>	<b>18</b>
4.1 Begintoxiciteit	20
4.2 Acute toxiciteit	22
4.3 Verloop van de toxiciteit gedurende de acute fase	24
4.4 De invloed van klinische- en behandelparameters op de acute toxiciteit	26
4.5 De relatie tussen de urogenitale- en gastro-intestinale toxiciteit	27
<b>5. Conclusie</b>	<b>28</b>
<b>6. Discussie</b>	<b>29</b>
<b>Literatuurlijst</b>	<b>31</b>
<b>Bijlage 1 – TNM-classificatie</b>	<b>33</b>
<b>Bijlage 2 – Exclusieschema's</b>	<b>35</b>
<b>Bijlage 3 – Graderingssysteem CTCAE v3.0 aangepast</b>	<b>37</b>
<b>Bijlage 4 – PASW Statistics variabelen</b>	<b>39</b>
<b>Bijlage 5 – Protocol prostaatkanker IMRT</b>	<b>41</b>
<b>Bijlage 6 – Toxiciteitslijst</b>	<b>42</b>
<b>Bijlage 7 – Abstract</b>	<b>44</b>



## 1. Inleiding

---

Radiotherapie als behandeling voor prostaatkanker kan op verschillende manieren plaatsvinden. Twee van deze behandelmethoden zijn IMRT en IG-IMRT. Tijdens de behandeling met IMRT veranderen de eigenschappen van de stralenbundels doordat bijvoorbeeld de vorm van het bestralingsveld wordt aangepast. Het doel daarbij is een hogere dosis op de tumor en een zo laag mogelijke dosis op de gezonde omliggende weefsels en kritieke organen te geven.<sup>1</sup> Bij IG-IMRT wordt gebruik gemaakt van fiducial markers, welke voorafgaand aan de radiotherapie met behulp van echografie worden ingebracht in het prostaatweefsel. Deze techniek wordt vanaf 1993 toegepast.<sup>2,3</sup> De fiducial markers zijn een belangrijk hulpmiddel bij het intekenen van het prostaatweefsel, waarbij de beelden van de Computerised Tomography (CT) en de Magnetic Resonance Imaging (MRI) over elkaar heen geprojecteerd worden.<sup>4</sup> Het doelvolumen is op deze wijze beter te onderscheiden van de andere omliggende structuren, dit resulteert in een nauwkeurige intekening. Daarnaast zijn de fiducial markers van belang bij de verificatie. Ze zijn goed zichtbaar op de electronic portal images devices (EPID) en op de coupes van de CT. Bij de verificatie wordt de gemaakte EPID over de digital reconstruction radiograph (DRR) van de planning heen gelegd. Bij het verifiëren op de fiducial markers, kan men rekening houden met de beweeglijkheid van de prostaat zelf ten opzichte van de andere structuren. Vóór het gebruik van fiducial markers, verifieerde men op botstructuren, welke minder informatie gaven over de exacte locatie van de tumor. Echter, het implanteren van de fiducial markers kan ook toxiciteit met zich meebrengen.<sup>4,5</sup> In dit onderzoek wordt nagegaan in welke mate de toxiciteit verandert bij gebruik van fiducial markers, tijdens en tot twaalf weken na de behandeling van patiënten met prostaatkanker. De verschillende onderzoeksvragen hebben betrekking op de invloed van klinische- en behandelparameters en op de acute urogenitale- en gastro-intestinale toxiciteit. Daarnaast vindt onderzoek plaats naar het verloop van de toxiciteit gedurende de behandeling, het verschil in begintoxiciteit (0 en 1 week) en acute toxiciteit tussen de IMRT en IG-IMRT groep. Ook de relatie tussen de urogenitale- en gastro-intestinale toxiciteit wordt meegenomen. Uiteindelijk is het doel van het onderzoek, het in kaart brengen van het verschil in acute toxiciteit tussen IMRT en IG-IMRT bij de bestraling van prostaatkanker. Het doel van dit onderzoek is om het behandelprotocol voor prostaatkanker op de afdeling radiotherapie van het UMCG te evalueren en aanbevelingen te doen ter verbetering aan de hand van de resultaten van het onderzoek.

## 2. Achtergrond

### 2.1 Anatomie en fysiologie van de prostaat

De prostaat ligt tussen de symfyse en het rectum en caudaal van de blaas. Hier omsluit het een gedeelte van de urethra. Circa 30 % van de prostaat is opgebouwd uit spierweefsel en ongeveer 70 % uit klierweefsel.

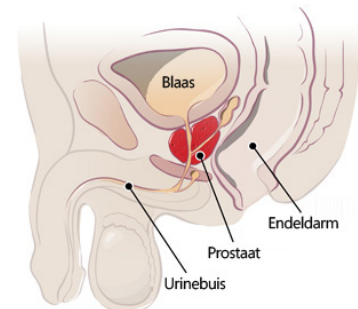
De prostaat is te verdelen in verschillende lobben:

*Lobus anterior:* komt veelal overeen met het gedeelte van de prostaat dat om het proximale deel van de urethra gelegen is.

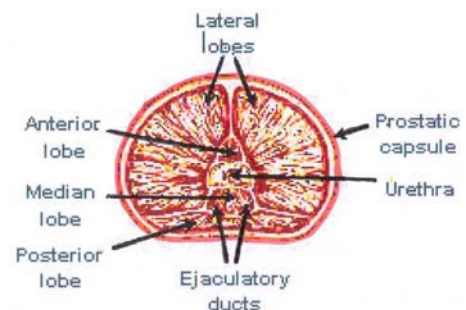
*Lobus posterior:* komt veelal overeen met de onderzijde van het prostaatweefsel en ligt om het distale gedeelte van de urethra in de prostaat.

*Lobus medialis:* komt veelal overeen met het gedeelte van de prostaat dat om de ductus ejaculatorius heen ligt.

*Lobus lateralis:* omsluit alle lobben.



**Figuur 1** Anatomie  
[www.davincisurgery.com](http://www.davincisurgery.com)



**Figuur 2** Prostaatindeling in lobben

De prostaat produceert prostaatvocht en regelt het transport van de zaadcellen. Het prostaatvocht fungeert bij de ejaculatie als voedings- en begeleidingsvloeistof en zorgt ervoor dat de zaadcellen in leven blijven wanneer ze in de vagina terecht komen. Onder invloed van het mannelijk geslachtshormoon testosteron gaat de prostaat vanaf de puberteit groeien. Ook de zaadcelproductie wordt door testosteron gestimuleerd. Rond het vijftigste levensjaar kan de groei van de prostaat voor problemen gaan zorgen.

### 2.2 Prostaatkanker

Prostaatkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. Volgens het RIVM hadden op 1 januari 2007 55900 mannen prostaatkanker. Dit houdt in dat van de 1000 mannen, ongeveer 7 mannen prostaatkanker hadden. In 2007 is bij ongeveer 9800 mannen prostaatkanker gediagnosticeerd.

Uiteindelijk zijn in 2007 2425 mannen overleden aan prostaatkanker. Het aantal nieuwe prostaatkankerpatiënten neemt sterk toe boven de 50 jaar. Hiervan is ongeveer de helft ouder dan 75 jaar.



Volgens de KWF kankerbestrijding is de natuurlijke groei van de prostaat waarschijnlijk het gevolg van een langdurige inwerking van testosteron op het prostaatweefsel. Dit kan leiden tot benigne- of maligne afwijkingen aan de prostaat. Een abnormale prostaatvergroting, wordt ook wel benigne prostaat hyperplasie (BPH) genoemd. Hierbij gaat het om een toename van klierbuisjes, bindweefsel en spierweefsel. BPH begint vaak in de anterior gelegen lobus. Prostaatkanker daarentegen, begint in 70 % van de gevallen in de posterior gelegen lobus. In sommige gevallen heeft een patiënt zowel benigne- als maligne afwijkingen.

De mogelijke oorzaken van prostaatkanker zijn nog niet wetenschappelijk onderbouwd. Er is echter wel geconstateerd dat de ziekte vaker voorkomt bij mannen in de Verenigde Staten en West-Europa. Ook binnen bepaalde families komt het vaker voor, alleen het gen wat hiervoor verantwoordelijk is, is nog onbekend. Wetenschappelijk onderzoek zal in de toekomst eventueel nog aantonen of bepaalde voedingsstoffen een mogelijke rol spelen bij het ontstaan van prostaatkanker.

Prostaatkanker wordt in het beginstadium vaak niet opgemerkt vanwege de geringe klachten. In enkele gevallen hebben patiënten helemaal geen klachten en hoeven zij ook niet altijd behandeld te worden. De klachten die op kunnen treden zijn mictieproblemen en veranderingen in het sperma. Prostaatkanker wordt veelal gediagnosticeerd door middel van een combinatie van onderzoeken. Het rectaal toucher en het nemen van bipten zijn hier onderdeel van. Daarnaast is de PSA-waarde een factor bij het stellen van de diagnose.

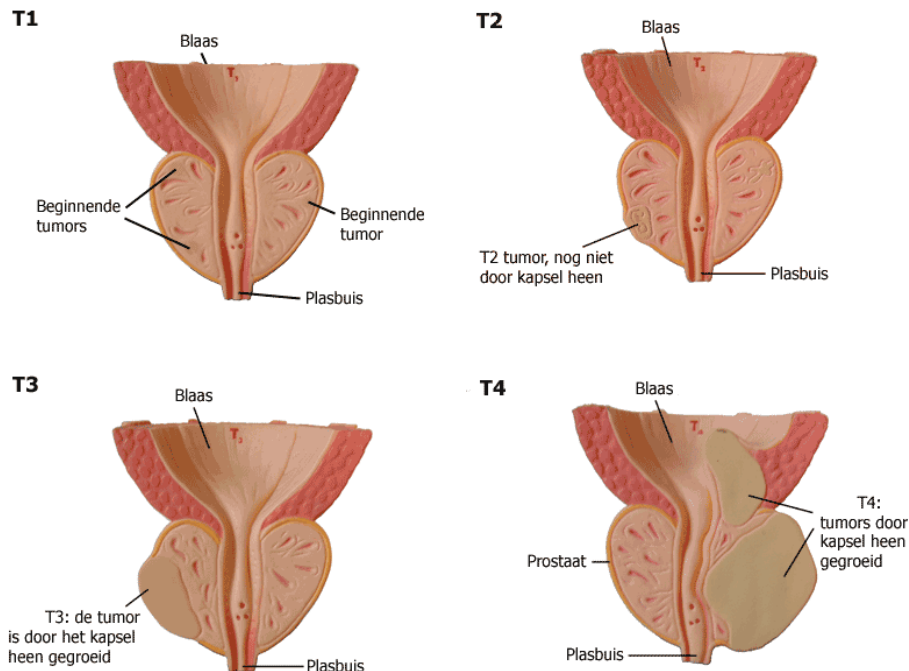
### **2.3 PSA-controle**

Het Prostaat Specifiek Antigeen (PSA) is een eiwit, dat in het bloed aanwezig is en gevormd wordt in het klierweefsel van de prostaat. De leeftijd van de patiënt, de grootte van de prostaat, het moment van meten en maligniteit zijn van invloed op de PSA-waarde. De hoogte van de PSA-waarde bevestigt niet de aanwezigheid van een prostaatkanker, maar het kan een aanwijzing zijn. Daarnaast is de bepaling van de PSA-waarde van groot belang als indicator voor prostaatkanker. Als de PSA-waarde toeneemt, groeit de tumor en andersom. Een verhoogde PSA-waarde kan ook een aanwijzing zijn voor BPH. Bij iets meer dan 50 % is dat het geval.

### **2.4 Tumorstadia en Gleason somscore**

Aan de hand van de bipten bepaalt de patholoog het stadium van de tumor. In Europa wordt het stadium van prostaatkanker geclassificeerd aan de hand van het TNM-classificatie systeem (bijlage 1). Dit systeem geeft de grootte en de lokale uitbreiding van de tumor aan (T), de eventueel aangedane lymfeklieren (N) en de eventuele metastasen (M). Kort samengevat komt het op het volgende neer. Een tumor met T1-score is een beginnende tumor, deze kan doormiddel van

naaldbiopten worden aangetoond. Een T2 tumor bevindt zich nog binnen het prostaatkapsel, maar is al wel palpabel. Een T3 tumor is door het kapsel heen gegroeid (soms ook in de zaadblaasjes) en is daarbij ook palpabel. Een T4-score staat voor een tumor, die doorgesloegen is en daarbij vast zit aan omliggende structuren, anders dan de zaadblaasjes.



**Figuur 3** Tumorstadia

[www.prostaat.nl](http://www.prostaat.nl)

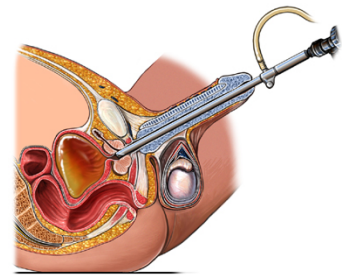
Naast de TNM classificatie en de PSA-waarde, wordt ook de Gleason somscore bepaald. Deze score geeft de patholoog aan de hand van een microscopisch biopt. De score heeft een waarde van 6 tot en met 10 en geeft de structuur en groeisnelheid van de tumor aan. Hoe hoger de score, hoe minder gunstig de prognose is. Een score van 6 is gunstig gedifferentieerd. Een Gleason somscore met een waarde van 7 is middelmatig en een score van 8, 9 of 10 is slecht gedifferentieerd.

## 2.5 Behandelmethoden

Prostaatkanker kan behandeld worden door middel van chirurgie, hormoontherapie, chemotherapie, brachytherapie en uitwendige radiotherapie. Aan de hand van een protocol, de TNM-classificatie, Gleason somscore en PSA-waarde kiest men voor één van bovengenoemde behandelmethoden of een combinatie hiervan.

### **2.5.1 Chirurgie**

Bij prostaatkanker zijn meerdere operationele ingrepen mogelijk. Allereerst kan een radicale prostatectomie worden uitgevoerd. Deze operatie is alleen mogelijk indien de tumor zich binnen het prostaatkapsel bevindt. Daarbij wordt ook het craniale deel van de urethra verwijderd en een nieuwe verbinding gemaakt tussen de blaashals en het overgebleven deel van de urethra. Tijdens de operatie kan ook een pelviene lymfeklier dissectie (PLND) uitgevoerd worden. Aansluitend verricht men een microscopisch onderzoek naar de verwijderde weefsels. De mogelijkheid bestaat om alleen een PLND uit te voeren, dit gebeurt voor aanvang van de radiotherapie. Een andere chirurgische ingreep is een trans urethrale resectie van de prostaat (TURP). Bij een TURP wordt een gedeelte van de prostaat verwijderd. Dit gebeurt met een scoop via de urethra. Deze behandeling is gericht op het verlichten van plasklachten, het opheffen van chronisch urineresidu en het opheffen van terugkerende haematurie. Als bij de patiënt al prostaatkanker is vastgesteld, geeft men zes weken na het ondergaan van een TURP de radiotherapie behandeling.



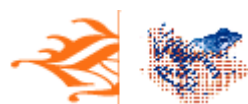
**Figuur 4** Trans urethrale resectie van de prostaat  
[www.cnewellnessctr.org](http://www.cnewellnessctr.org)

### **2.5.2 Hormoontherapie**

Testosteron heeft een positieve werking op de groei van kankercellen. De productie van testosteron kan worden verminderd of worden gestopt door middel van medicijnen. Doorgaans geeft men hiervoor een totale androgeen blokkade. Hierbij moet de patiënt gedurende een korte periode Casodex<sup>®</sup> en gedurende een lange periode Zoladex<sup>®</sup> gebruiken. Hormonale therapie kan alleen of in combinatie met radiotherapie of een prostatectomie voorgeschreven worden. Men spreekt van neo-adjuvante hormoontherapie, wanneer een hormonale therapiekuur wordt gegeven voor aanvang van een prostatectomie of radiotherapie. Dit heeft als doel de omvang van de prostaat te verkleinen. Adjuvante hormoontherapie is het geven van hormonale therapie ná een prostatectomie of radiotherapie. Dit wordt gedaan om alle overgebleven kankercellen te doden. Hormonale therapie kan niet genezen, maar vertraagt mogelijk de omvang en de groei van de tumor.

### **2.5.3 Chemotherapie**

Chemotherapie wordt bij de behandeling van prostaatkanker alleen toegepast als de tumor hormoon resistent is. Tijdens deze therapie wordt via een infuus op verschillende momenten cytostatica in de bloedbaan gebracht. Alle snelgroeiende cellen, kankercellen maar ook gezonde cellen, zijn gevoelig voor cytostatica en worden afgebroken.



#### **2.5.4 Brachytherapie**

Bij brachytherapie worden tijdens een operatie radioactieve bronnen in de prostaat geïmplanteerd. Dit heeft als voordeel dat de radioactiviteit zich beperkt tot het doelvolumen. De omringende weefsels worden op deze manier zo veel mogelijk gespaard. Wanneer de tumor buiten het prostaatkapsel is getreden, wordt deze therapie niet geadviseerd. Brachytherapie kan alleen worden toegepast in combinatie met hormonale therapie of uitwendige radiotherapie.

#### **2.5.5 Uitwendige radiotherapie**

Voor uitwendige radiotherapie zijn op dit moment drie verschillende mogelijkheden in het UMCG. Bij een curatieve behandeling, wordt in principe IMRT of IG-IMRT toegepast. Echter, wanneer de lymfeklieren in het bekkengebied zijn aangedaan wordt een curatief bestralingsplan opgesteld met behulp van 3D-Conformatietherapie (3D-CRT). Bij een palliatieve behandeling past men over het algemeen deze techniek ook toe.

De 3D-CRT is de basistechniek en maakt gebruik van drie of vier velden. IMRT is een verfijning van de 3D-CRT techniek. Hierbij staan intensiteitsgemoduleerde bundels centraal. Door middel van multileaf collimatoren (MLC's) kunnen de bundels stuk voor stuk een specifieke vorm krijgen. Bij de IMRT techniek wordt gestreefd naar een hoge dosis op de tumor en een zo laag mogelijke dosis op de kritieke omliggende organen. Als laatste techniek is IG-IMRT een mogelijkheid. Bij deze vorm van IMRT worden fiducial markers geïmplanteerd en MRI-beelden gemaakt. De MRI-beelden worden bij het intekenen van het doelgebied over de CT-beelden heen geprojecteerd aan de hand van de fiducial markers. De prostaat is op deze manier goed zichtbaar en ook de afgrenzing van de prostaat met het rectum en de blaas is helder weergegeven, wat resulteert in een nauwkeurigere intekening. Daarnaast zijn de fiducial markers bij IG-IMRT van belang bij de verificatie. Bij het verifiëren met de fiducial markers, kan men rekening houden met de beweeglijkheid van de prostaat ten opzichte van de andere structuren. Bij IMRT verifieert men op botstructuren, welke minder informatie geven over de exacte locatie van de tumor.



**Figuur 5** Multileaf collimator  
[www.varian.mediaroom.com](http://www.varian.mediaroom.com)

## 3. Methode

---

### 3.1 Onderzoeksdesign

Het antwoord op de verschillende onderzoeksvragen werd verkregen door een retrospectieve en prospectieve onderzoeksmethode. Het retrospectieve deel omvatte de onderzoeksgroep, die behandeld werd door middel van IMRT. Het prospectieve deel bestond uit patiënten, die behandeld werden met IG-IMRT.

### 3.2 Onderzoeksgroep

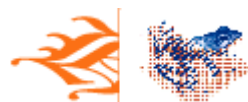
De groep patiënten zonder fiducial markers bestond uit 219 mannen met een gediagnosticeerde vorm van prostaatkanker (T1-T2-T3 N0 M0). De bestraling van deze patiënten vond plaats in de periode van 2005 tot en met 2007. Bij 279 mannen werd in overleg met de behandelend radiotherapeut gekozen voor het implanteren van fiducial markers en het vervaardigen van een MRI-scan ten behoeve van de behandeling. Dit gebeurde in 2009 en 2010 bij patiënten met eenzelfde diagnose. Exclusie van patiënten in dit onderzoek vond plaats in de volgende gevallen: (bijlage 2)

- Niet traceerbare status
- Overlijden tijdens of binnen 6 maanden na de bestraling
- Verandering van behandelmethode
- Minder dan 3 ingevulde toxiciteitslijsten
- De aanwezigheid van een andere tumor in het bekkengebied
- In 2009 en 2010 behandelde patiënten zonder fiducial markers of bij wie geen MRI heeft plaatsgevonden

Na exclusie resulteerde dit in een onderzoeksgroep van 197 patiënten behandeld met IMRT en 235 patiënten behandeld met IG-IMRT. In dit onderzoek werd alleen gekeken naar de acute urogenitale- en gastro-intestinale toxiciteitsverschillen tussen beide behandelmethoden.<sup>6</sup> De late toxiciteit kon nog niet worden weergegeven in de patiëntengroep van 2009-2010.

### 3.3 Patiëntenzorg

De patiënten kwamen één keer per twee weken bij de radiotherapeut voor therapiecontrole. Tijdens deze controle besprak de behandelend radiotherapeut de voortgang van de behandeling en de eventuele bijwerkingen. Aan de hand van de genoemde klachten kon de radiotherapeut besluiten om medicatie voor te schrijven. Daarnaast gaf de radiotherapeut advies om de behandeling zo goed mogelijk te doorstaan. Patiënten konden tussendoor ook met vragen en/of klachten terecht bij verpleegkundigen op de afdeling radiotherapie.



### 3.4 Toxiciteitslijsten

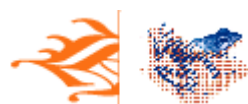
Patiënten vulden voorafgaand aan de bestraling, wekelijks tijdens de bestraling en tijdens elke follow-up een gestandaardiseerde vragenlijst in. De vragen hadden betrekking op de klachten van mictie en defaecatie. De klachten werden door de patiënt gekoppeld aan een cijfer met behulp van een vierpuntsschaal, waarbij 1 helemaal geen klachten en 4 heel veel klachten betekende. Uit de vragenlijsten kwam een toxiciteitsgradering voort. In dit onderzoek is alleen gekeken naar de acute toxiciteit, die optrad vanaf het begin van de radiotherapie tot en met 12 weken erna (totaal 20 weken). Daarnaast werd gekeken naar de begintoxiciteit in week 0 en 1. Alle gegevens uit de toxiciteitslijsten en statussen werden letterlijk en eenduidig verwerkt in een database (Bolla) en in PASW Statistics.

### 3.5 Graderingssystemen

Aan de hand van de vragenlijsten werd een toxiciteitsscore bepaald op basis van de Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v3.0), die ontwikkeld werden door 'the National Cancer Institute'. Deze richtlijnen werden aangepast door de onderzoekers. Als eerste werd diarree als absolute waarde benaderd. Hierbij keek men naar de vorm van de ontlasting; hard, normaal, dun gevormd of (waterig)dun ongevormd. Als tweede deelden de onderzoekers de mictiefrequentie op in dag en nacht (bijlage 3). De aangepaste criteria zijn verworven uit het Radiotherapy Oncology Group /European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC). De onderzoekers waren van mening dat de aangepaste criteria de invloed op de kwaliteit van leven beter weergaven.

Uit literatuurstudies is gebleken dat beide graderingssystemen internationaal toepasbaar zijn.<sup>8,9</sup> Ook zijn zij beide onderverdeeld in verschillende domeinen. De graderingssystemen bevatten vijf toxiciteitsgradaties (graad 0 t/m graad 4) voor zowel urogenitale als gastro-intestinale toxiciteit (bijlage 3). Het verschil is dat de RTOG/EORTC criteria een acute en late toxiciteit kent, terwijl het graderingssysteem CTCAE v3.0 daarin geen onderscheid maakt. De toxiciteitsscore hing af van bepaalde factoren, waaronder het optreden van bepaalde klachten, de behandeling als gevolg van de toxiciteit en het medicijngebruik.<sup>6</sup>

In de toxiciteitsvragenlijsten staan vragen die onder bepaalde domeinen van het graderingssysteem vallen. De domeinen pijn, incontinentie, bloedverlies, frequentie dag en frequentie nacht vallen onder de urogenitale toxiciteit. De vragen met betrekking tot het domein pijn geven de klachten, pijn en moeite van de mictie weer. Het domein incontinentie omvat onbedoeld urineverlies en eventueel gebruikte luiers of inleggers. Bloedverlies geeft het verloren bloed tijdens de mictie weer. Tot slot beantwoordden patiënten de vragen over de mictiefrequentie (zowel dag als nacht) in absolute



getallen. De gastro-intestinale toxiciteit omvat de domeinen pijn, incontinentie, bloedverlies, defaecatievorm en frequentie (dag). Het domein pijn bestaat uit vragen met betrekking tot de pijn bij de defaecatie en de krampachtige aandrang. Tot incontinentie behoort het onbedoeld verliezen van ontlasting of slijm en het gebruik van luiers of inleggers ten behoeve hiervan. Bloedverlies geeft het verloren bloed tijdens de defaecatie weer. In de vraag van het domein defaecatievorm konden patiënten aangeven of deze hard, normaal, dun en gevormd of dun en ongevormd/ waterig was. Tot slot werd de defaecatiefrequentie, net als de mictiefrequentie, weergegeven in absolute waarden.

### **3.6 Co-morbiditeit en klinische gegevens**

In de statistische analyse zijn verschillende klinische variabelen benaderd. Het ging hierbij om Cardio Vasculaire Aandoeningen (CVA), bloedverdunners, TURP, Diabetes Mellitus (DM), een eerder ondergane onderbuik operatie en het krijgen van een hormoonbehandeling. Tussen deze verschillende klinische variabelen en de gemeten toxiciteit bleek in eerdere onderzoeken een relatie te bestaan.<sup>6, 10</sup> Naast de variabelen, waarvan bekend is dat ze invloed kunnen hebben op de toxiciteit, werden ook nog andere variabelen bijgehouden (bijlage 4).

### **3.7 Behandeling**

Patiënten werden in dit onderzoek behandeld door middel van twee verschillende bestralingstechnieken en in sommige gevallen werd hormoontherapie voorgeschreven.

#### **3.7.1 Bestralingstechnieken**

In dit onderzoek werden alle patiënten bestraald met IMRT. Met behulp van deze techniek pasten de eigenschappen van de stralenbundels zich aan gedurende de bestraling. Zo werd bestraald met meerdere segmenten waarvan de stralenrichting, veldgrootte en veldvorm konden verschillen. Over het algemeen gebruikte men veel kleine velden waarbij het aantal monitoreenheden per veld lager is dan bij die van een conventionele bestraling. Het streven daarbij was om een hoge dosis op de tumor te kunnen geven met daarbij een zo laag mogelijke dosis op het gezonde omliggende weefsel en de kritieke organen.<sup>1</sup>

De restricties bij de IMRT-behandeling in dit onderzoek waren als volgt:

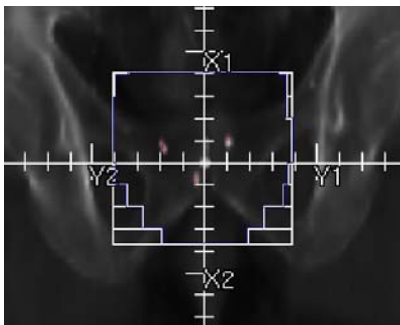
- 6 MV
- Maximaal 8 bundelrichtingen (0°, 50°, 100°, 150°, 210°, 260°, 310°)
- Maximaal 25 bundelsegmenten
- Rectum en blaas zo veel mogelijk afschermen

Voor meer informatie, zie protocol prostaat IMRT( bijlage 5).

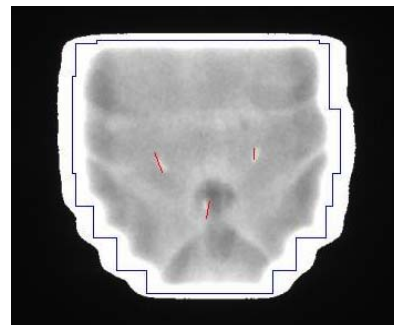


In de groep patiënten van 2009 en 2010 werd IG-IMRT toegepast met gebruik van fiducial markers en een MRI. De fiducial markers bestonden uit goud en hadden een dikte van 1,2 mm en een lengte van 3,0 mm. Een dag voor het plaatsen van de markers startte de patiënt met antibiotica voor een periode van drie dagen. De drie steriele fiducial markers werden geïmplantéerd in de vorm van een gelijkzijdige driehoek: één in de apex en de basis van beide laterale lobben ook één. Deze implantatie vond plaats met behulp van transrectale echografie.<sup>11</sup>

De fiducial markers gebruikte men als belangrijk hulpmiddel bij het intekenen van het prostaatweefsel, waarbij de CT- en MRI-beelden over elkaar heen geprojecteerd werden door middel van de fiducial markers. Het doelvolumen was op de MRI-beelden beter te onderscheiden van omliggende structuren dan op de CT-beelden. Daarnaast hadden de fiducial markers een belangrijke functie bij de verificatie, omdat ze goed zichtbaar waren op de electronic portal images devices (EPID). Bij het verifiëren op de fiducial markers hield men rekening met de beweeglijkheid van de prostaat zelf ten opzichte van de andere structuren. Vóór het gebruik van de fiducial markers werd namelijk geverifieerd op botstructuren, welke minder informatie gaven over de exacte locatie van de tumor. Bij een beweeglijke prostaat, kon overgegaan worden tot online verificatie, waarbij voorafgaand aan iedere bestraling de plaats van de tumor werd bepaald met een eventueel aangepaste instelling. Bij de verificatie werd de gemaakte EPID over de digital reconstruction radiograph (DRR) van de planning geprojecteerd.



**Figuur 6** DRR met fiducial markers, radiotherapie UMCG



**Figuur 7** Verificatie met fiducial markers, radiotherapie UMCG

### 3.7.2 Hormoontherapie

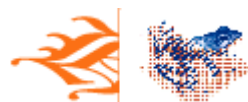
In dit onderzoek kregen sommige patiënten naast de uitwendige radiotherapie ook hormonale therapie. Het protocol voor hormoontherapie is als volgt. Bij een tumorclassificatie van T1b tot en met T2b werden patiënten voor de keuze gesteld mee te doen aan een lotingsonderzoek. Daarbij kregen ze mogelijk 3 jaar hormoontherapie in combinatie met radiotherapie of alleen radiotherapie. Patiënten die niet kozen voor dit lotingsonderzoek, werden behandeld volgens het protocol en



kregen alleen radiotherapie. Als patiënten een classificatie van T2c tot en met T4a hadden, dan werd 3 jaar hormoontherapie toegepast in combinatie met radiotherapie.

### **3.8 Statistische analyse**

Om een eventueel verband aan te tonen tussen toxiciteit bij IMRT en IG-IMRT is gebruik gemaakt van een Chi-kwadraat analyse. Deze analyse werd ook toegepast om een eventuele relatie aan te tonen tussen de urogenitale- en gastro-intestinale toxiciteit. Aan de hand daarvan zijn de odds-ratio's berekend. De invloed van klinische- en behandelparameters op de toxiciteit gedurende de acute fase is weergegeven met behulp van een Kaplan-Meier plot.



## 4. Resultaten

---

De resultaten zijn gebaseerd op een onderzoeksgroep van 197 patiënten behandeld met IMRT en 235 patiënten behandeld met IG-IMRT. Alleen de gegevens van de patiënten, die op desbetreffend onderdeel de vragen hadden ingevuld, zijn verwerkt in de resultaten. Om deze reden kunnen de weergegeven figuren verschillende aantallen patiënten bevatten. Gezien de IMRT en IG-IMRT groepen van verschillende grootte zijn, zijn in de figuren ook de bijbehorende percentages weergegeven. De gradering is gebaseerd op de aangepaste CTCAE criteria. Deze criteria kunnen voor de blaas (urogenitaal, GU) en het rectum (gastro-intestinaal, GI) afzonderlijk opgedeeld worden in domeinen. De urogenitale domeinen zijn: pijn, bloedverlies, incontinentie, frequentie dag en frequentie nacht. De gastro-intestinale domeinen zijn: pijn, bloedverlies, incontinentie, defaecatievorm en frequentie. Bij de paragrafen 4.1, 4.2 en 4.3 zijn Chi-kwadraat analyses uitgevoerd, waarbij gekeken is naar de significantie tussen een graad  $< 2$  en een graad  $\geq 2$ . In tabel 1 zijn de patiëntkarakteristieken van zowel IMRT als IG-IMRT weergegeven. De groepen zijn vergelijkbaar op vrijwel alle variabelen. Echter de tumorscore, hormoontherapie laten grote verschillen zien.

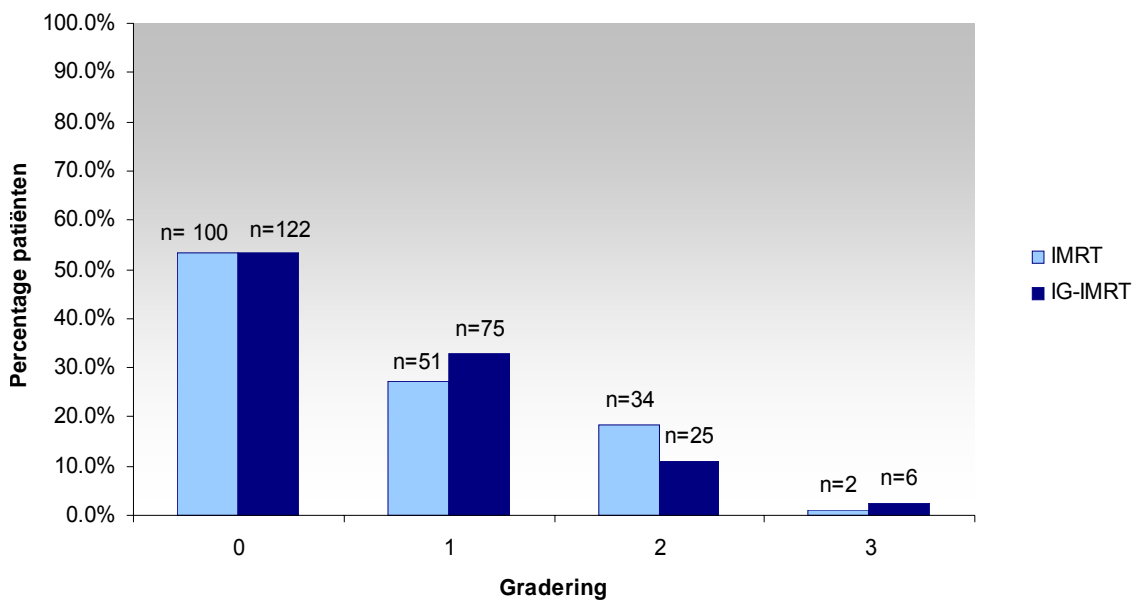


**Tabel 1** Patientenkenmerken

Variabelen	IMRT, n=197	%	IG-IMRT, n=235	%
Leeftijd in jaren gem. ±SD	69,7 ±5,5		70,0 ±6,1	
50-60	11	5,6	12	5,1
60-70	86	43,7	95	40,4
70-80	98	49,7	118	50,2
80-90	2	1,0	10	4,3
Tumorscore				
T1	118	59,9	74	31,5
T2	61	31,0	97	41,3
T3	15	7,6	64	27,2
Onbekend	3	1,5	0	0,0
PSA (ng/mL)				
< 4	2	1,0	11	4,7
4-10	50	25,4	71	30,2
10-20	76	38,6	86	36,6
≥ 20	69	35,0	67	28,5
Gleason				
5	5	2,5	0	0,0
6	83	42,1	62	26,4
7	73	37,1	108	46,0
8	27	13,7	41	17,4
9	8	4,1	23	9,8
10	1	0,5	1	0,4
Hormoontherapie	75	38,1	129	54,9
Duur ≤ 6 maanden	46	61,3	8	6,2
Duur 7-36 maanden	29	38,7	114	88,4
Duur ≥ 37 maanden	0	0,0	2	1,6
Onbekend	0	0,0	5	3,9
TURP, <i>trans urethrale resectie van de prostaat</i>	44	22,3	56	23,8
PLND, <i>laparoscopische pelviene lymfeklierdissectie</i>	48	24,4	56	23,8
Buikoperatie	89	45,2	88	37,4
Diabetes Mellitus	21	10,7	41	17,4
Cardiovasculaire aandoeningen	55	27,9	86	36,6
Roken	27	13,7	30	12,8

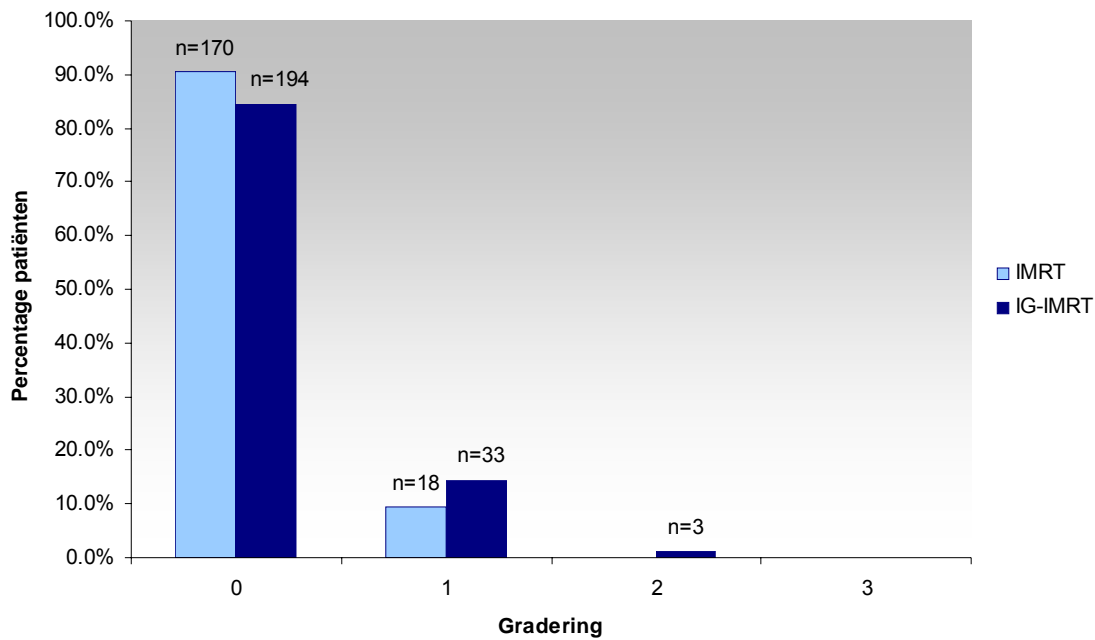
#### 4.1 Begintoxiciteit

In figuur 8 is de urogenitale begintoxiciteit (week 0 en 1) weergegeven tussen IMRT en IG-IMRT uitgedrukt in maximale gradering. De maximale gradering is de hoogste score op één van de toxiciteitsdomeinen, die gedurende week 0 en week 1 gescoord is. De patiënten hebben de keus uit 4 antwoorden op de toxiciteitslijst. Hoe meer last de patiënt ondervindt van de klachten, hoe hoger het ingevulde cijfer. Aan de hand van dit cijfer wordt de maximale gradering berekend. Figuur 8 heeft variërende uitkomsten voor graad 1, 2 en 3. Echter deze verschillen blijken niet significant te zijn voor beide groepen ( $p=0.119$ ;  $\chi^2(1)= 2.427$ ).



**Figuur 8** Verschil in urogenitale begintoxiciteit tussen de behandeling met IMRT en IG-IMRT uitgedrukt in maximale gradering volgens de CTCAE criteria. IMRT (n=187) IG-IMRT (n=228)

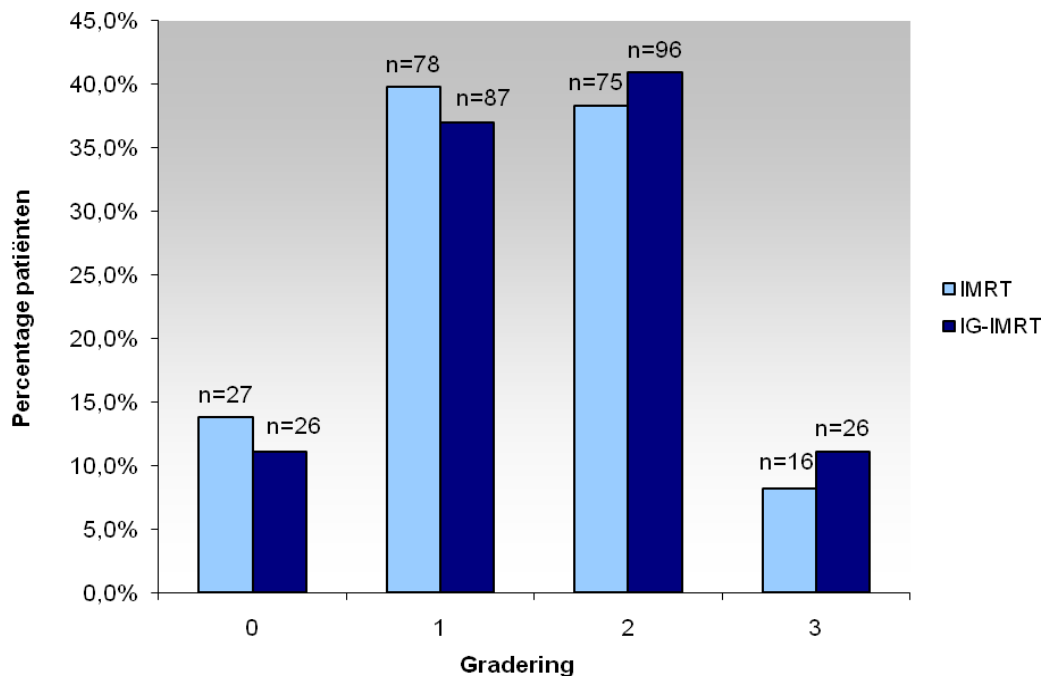
In figuur 9 is de gastro-intestinale begintoxiciteit te zien, ook uitgedrukt in maximale gradering. De gastro-intestinale begintoxiciteit laat ook geen significant verschil zien tussen beide behandelmethoden. De geringe verschillen, die tussen beide behandelmethoden waar te nemen zijn, komen voort uit pijn bij defaecatie. Geen van de patiënten behandeld met IMRT had pijnklachten gerelateerd aan een gradering van twee. ( $p=0.116$ ;  $\chi^2(1)= 2.470$ ).



**Figuur 9** Verschil in gastro-intestinale begintoxiciteit tussen de behandeling met IMRT en IG-IMRT uitgedrukt in maximale gradering volgens de CTCAE criteria. IMRT (n=188) IG-IMRT (n=230)

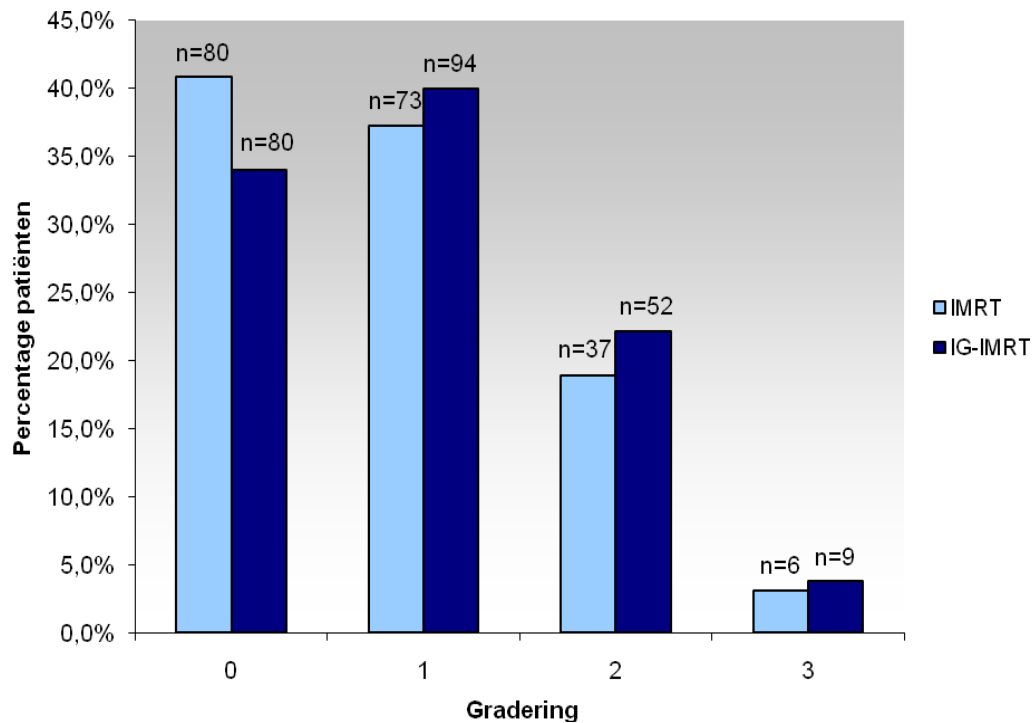
## 4.2 Acute toxiciteit

Figuur 10 geeft het verschil in acute urogenitale toxiciteit (week 0-20) weer tussen IMRT en IG-IMRT, uitgedrukt in maximale gradering. Daarin zijn variaties waarneembaar. Deze geringe verschillen komen bij graad 0, 1 en 2 voort uit klachten van bloedverlies bij mictie. Voor een gradering van drie geldt dat de gevonden verschillen voortkomen uit pijn bij mictie. Echter zijn de gevonden variaties niet significant voor beide behandelmethoden ( $p=0.257$ ;  $\chi^2(1)= 1.287$ ). De mictiefrequentie voor zowel dag als nacht is apart onderzocht en hieruit blijkt dat de percentages voor beide behandelmethoden overeenkomstig zijn.



**Figuur 10** Verschil in acute urogenitale toxiciteit, weergegeven aan de hand van de maximale gradering volgens de CTCEA criteria, tussen IMRT en IG-IMRT. IMRT (n=196) IG-IMRT (n=235)

De acute gastro-intestinale toxiciteit is terug te vinden in figuur 11, ook hier uitgedrukt in maximale gradering. Deze figuur toont geringe, niet significante verschillen ( $p=0.332$ ;  $\chi^2(1)= 0.943$ ). De geringe verschillen die aanwezig zijn, blijken voort te komen uit de pijnklachten bij defaecatie.

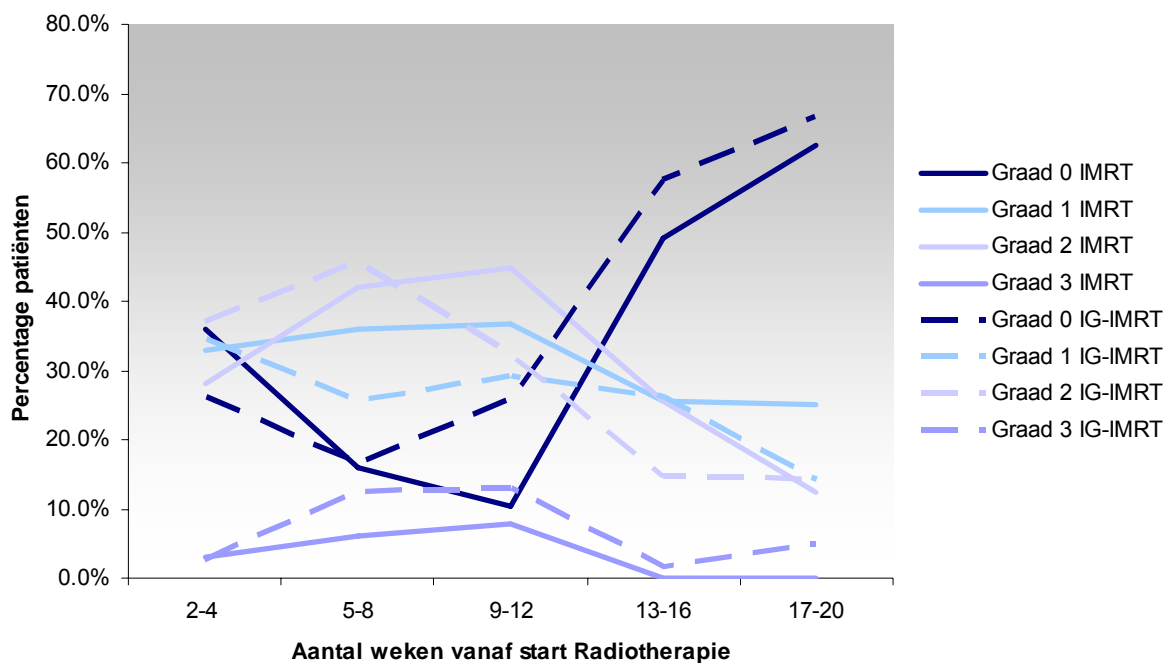


**Figuur 11** Verschil in acute gastro-intestinale toxiciteit, weergegeven aan de hand van de maximale gradering tussen IMRT en IG-IMRT volgens de CTCAE criteria. IMRT (n=196) IG-IMRT

### 4.3 Verloop van de toxiciteit gedurende de acute fase

Het verschil in het verloop van de acute urogenitale toxiciteit met een graad 2 of hoger bij patiënten behandeld met IMRT en IG-IMRT, is in kaart gebracht. De percentages vertoonden voor alle domeinen een vergelijkbaar verloop. De frequentie is onderzocht met behulp van de gemiddelde frequentie overdag en 's nachts. Ook deze percentages blijken overeen te komen. Van deze resultaten is geen grafiek weergegeven wegens de geringe verschillen tussen beide behandelmethoden.

In figuur 12 is dieper ingegaan op het verloop van de urogenitale toxiciteit van patiënten die de radiotherapie gestart zijn met een gradering van 0. Door de tijd heen is te zien dat een hoger percentage patiënten een graad 0 toxiciteit behoudt in de groep behandeld met IG-IMRT ten opzichte van IMRT. Bij IMRT is dat namelijk 29,2% en bij IG-IMRT 63,0%.



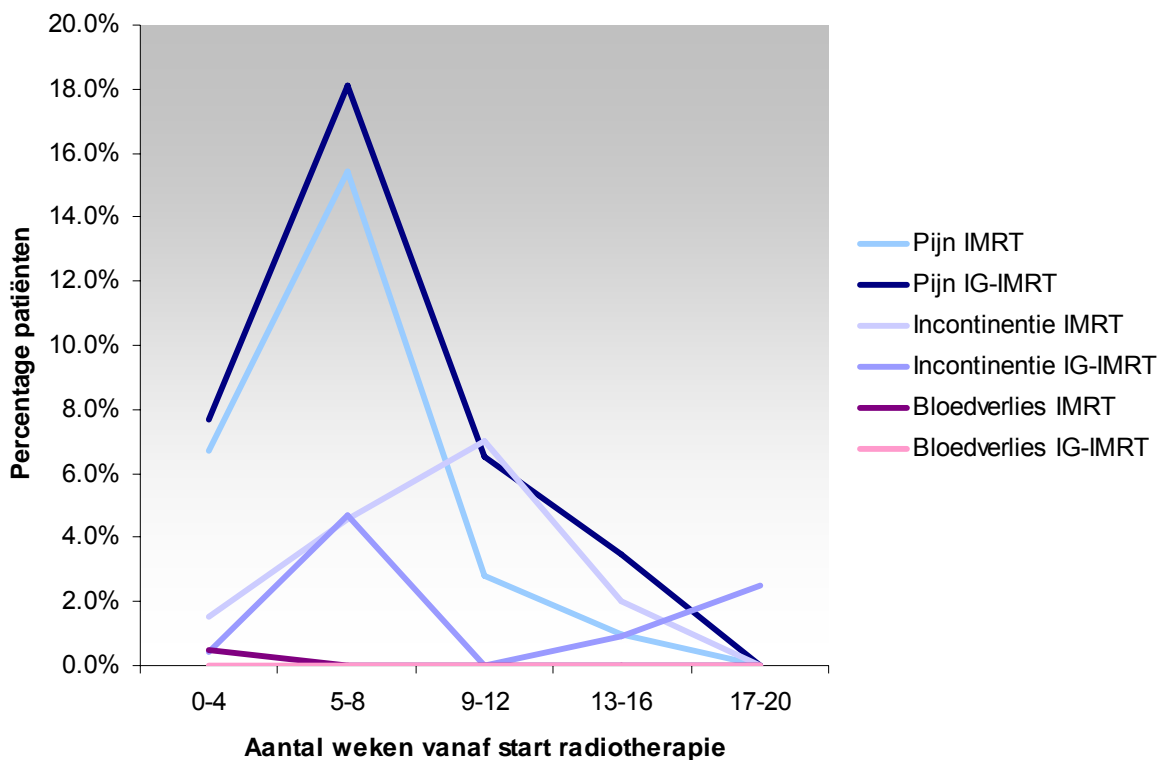
**Figuur 12** Maximale gradering van de patiënten behandeld met IMRT en IG-IMRT, die de radiotherapie gestart zijn met een graad 0 volgens de CTCAE criteria.



In figuur 13 is de acute fase opgedeeld in vijf keer vier weken. Afzonderlijk wordt gekeken naar het percentage patiënten, dat op de domeinen pijn, incontinentie en bloedverlies een graad 2 of hoger scoorde.

Bij de gastro-intestinale toxiciteit is een significant verschil op te merken in de afzonderlijke domeinen (figuur 13). Patiënten behandeld met IMRT hebben in week 9-12 significant meer last van defaecatie incontinentie ( $p=0.035$ ;  $\chi^2(1)= 4.465$ ). In week 17-20 is een gering verschil waarneembaar waarbij patiënten behandeld met IG-IMRT meer klachten lijken te ontwikkelen. Echter zijn deze verschillen niet significant ( $p=0.308$ ;  $\chi^2(1)= 1.038$ ). Het percentage patiënten met een pijngradatie van twee of hoger bij defaecatie kent in week 9-12, op het oog het grootst waarneembare verschil. Dit blijkt geen significant verschil te zijn tussen beide groepen ( $p=0.314$ ;  $\chi^2(1)= 1.015$ ).

De curves van het rectaal bloedverlies bij IMRT en IG-IMRT zijn vergelijkbaar. Het gaat hierbij om één patiënt die in week 0-4 klachten van bloedverlies bij defaecatie heeft ervaren. De frequentie en vorming van defaecatie zijn niet weergegeven in figuur 13, gezien het geringe verschillen betreft.

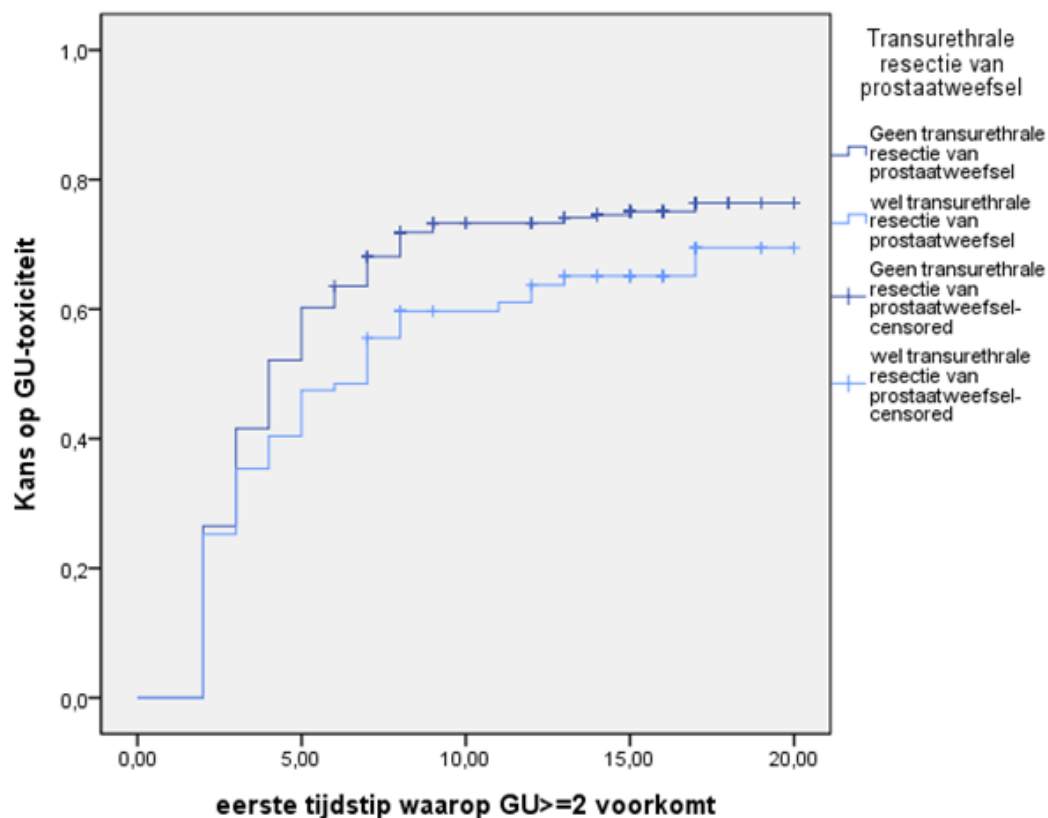


**Figuur 13** Verschil in het verloop van acute gastro-intestinale toxiciteit van graad  $\geq 2$  tussen IMRT en IG-IMRT, weergegeven per domein volgens de CTCAE criteria.

#### 4.4 De invloed van klinische- en behandelparameters op de acute toxiciteit

De invloed van klinische- en behandelparameters op de toxiciteit is onderzocht met behulp van Kaplan-Meier plots. Deze analyse is uitgevoerd bij verschillende parameters, namelijk: fiducial markers, adjuvante hormoontherapie, hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, bloedverdunners, eerder buikoperatie en een eerder ondergane TURP.

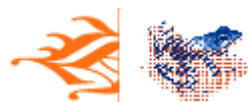
De resultaten van de uitgevoerde Kaplan-Meier plots tonen aan dat in deze onderzoeksgroep alleen een significante relatie bestaat tussen de ondervonden urogenitale toxiciteit en de eerder ondergane TURP (figuur 14). De p-waarde bedraagt daarbij 0.046. Patiënten met een eerder ondergane TURP blijken minder urogenitale toxiciteit te ontwikkelen. De overige klinische- en behandelparameters hebben geen significante invloed op zowel de urogenitale- als de gastro-intestinale toxiciteit.



**Figuur 14** Kaplan-Meier plot met betrekking tot de invloed van een eerder ondergane TURP op de urogenitale toxiciteit (GU). IMRT (n=44) IG-IMRT (n=56)

#### 4.5 De relatie tussen de urogenitale- en de gastro-intestinale toxiciteit

Aan de hand van een Chi-kwadraat analyse van de gehele onderzoeksgroep met een graad  $\geq 2$  en een bepaling van de odds ratio's is de relatie tussen de urogenitale- en gastro-intestinale toxiciteit geanalyseerd. Uit de berekeningen blijkt een significante relatie ( $p=0.003$ ) te bestaan tussen de urogenitale- en gastro-intestinale toxiciteit:  $\chi^2(1) = 8.94$ ,  $p < 0.05$ . Dit lijkt het feit weer te geven dat, gebaseerd op de odds ratio, patiënten met een graad  $\geq 2$  urogenitale toxiciteit een 2,01 keer zo grote odds ratio hebben op het ontwikkelen van een graad  $\geq 2$  gastro-intestinale toxiciteit. Ook bestaat een significante relatie ( $p=0.001$ ) tussen pijn bij defaecatie en pijn bij mictie: ( $\chi^2(1) = 11.0$ ,  $p < 0.05$ ). Gebaseerd op de odds ratio, hebben patiënten met een graad  $\geq 2$  van pijn bij defaecatie een 2,23 keer zo grote odds ratio op het ontwikkelen van een graad  $\geq 2$  van pijn bij mictie. Tot slot is een significante relatie ( $p<0.001$ ) geconstateerd tussen incontinentie van defaecatie en incontinentie van mictie: ( $\chi^2(1) = 27.1$ ,  $p < 0.05$ ). Aan de hand van de odds ratio blijkt dat patiënten met een graad  $\geq 2$  van defaecatie incontinentie, een 7,51 keer zo grote odds ratio hebben op het ontwikkelen van een graad  $\geq 2$  van mictie incontinentie.



## 5. Conclusie

---

Uit het onderzoek komt naar voren dat geen significante verschillen gevonden zijn voor de urogenitale- en gastro-intestinale begintoxiciteit tussen IMRT en IG-IMRT. Dit geldt ook voor de acute fase (0-20 weken) van de urogenitale- en gastro-intestinale toxiciteit. Verder laat het verloop in urogenitale toxiciteit per domein wederom geen significante verschillen zien tussen beide behandelmethoden. Om dieper in te gaan op dit verloop is gekeken naar het percentage patiënten, dat gestart is met een graad 0 en deze gedurende de acute periode behouden hebben. Dit is het geval bij 29.2% van de patiënten behandeld met IMRT. Bij IG-IMRT daarentegen, ligt het percentage veel hoger, namelijk 63.0%. Dit is een zeer belangrijk resultaat, gezien het streven is om patiënten een graad 0 te laten behouden gedurende het verloop van de acute fase. Het verloop in gastro-intestinale toxiciteit laat een significant verschil zien in week 9-12 voor het domein incontinentie ( $p=0.035$ ). Voor patiënten behandeld met IMRT zijn de klachten met betrekking tot de defaecatie incontinentie in deze weken significant meer. Onderzoek naar de invloed van klinische- en behandelparameters op de toxiciteit geeft aan dat alleen een eerder ondergane TURP een gunstige invloed heeft op de mictieklachten ( $p=0.046$ ). Tot slot bestaat een significante relatie tussen de urogenitale- en de gastro-intestinale toxiciteit ( $p=0.003$ ), de pijn bij defaecatie en mictie ( $p=0.001$ ) en de incontinentie van defaecatie en mictie ( $p<0.001$ ). Samengevat zijn wij van mening dat dit onderzoek laat zien dat IG-IMRT de mogelijkheid biedt om de toxiciteit bij patiënten te verlagen.



## 6. Discussie

---

Het doel van dit onderzoek is het in kaart brengen van het verschil in acute toxiciteit tussen IMRT en IG-IMRT bij de bestraling van patiënten met prostaatkanker. Internationaal wordt binnen de radiotherapie sinds 1995 gebruik gemaakt van IG-IMRT als verbetering van de conventionele radiotherapie en IMRT.<sup>2, 3, 4, 11, 12, 13</sup> In dit onderzoek komt naar voren dat het plaatsen van de fiducial markers geen graad 3 toxiciteit met zich meebrengt, maar wel een graad 2 bij drie patiënten. Het plaatsen van de fiducial markers brengt dus geringe toxiciteit met zich mee, wat ondersteund wordt door het onderzoek van S. Igdem.<sup>4</sup> Het aantal patiënten, welke de behandeling met een graad 0 zijn gestart voor de urogenitale toxiciteit en deze gradering ook behielden in het verloop van de behandeling, is significant groter in de IG-IMRT groep. Een verklaring hiervoor is dat als de patiënten geen begintoxiciteit ervaren door de implantatie, zij ook klachtenvrij blijven, gezien er nauwkeuriger bestraald kan worden met IG-IMRT ten opzichte van de groep behandeld met IMRT. Bij onderzoek naar het verloop van de gastro-intestinale toxiciteit per domein is geconstateerd dat significant meer patiënten last hebben van incontinentieproblemen in de IMRT groep. Ook dit is verklaarbaar door het nauwkeuriger bestralen en de geringere dosis op het rectum als gevolg daarvan. Bij onderzoek naar de klinische- en behandelparameters heeft de TURP als enige variabele een positiegunstige significante invloed op de urogenitale toxiciteit ( $p=0.046$ ). Verschillende eerdere onderzoeken hebben ook gekeken naar de invloed van de klinische- en behandelparameters op de toxiciteit. Zo heeft S.T. Peeters *et al.* aangetoond dat hormoontherapie en een eerder ondergane TURP een significante invloed hebben op de toxiciteit.<sup>10</sup> Daarnaast heeft G.G. Sikkes *et al.* aangetoond dat een eerder ondergane TURP, bloedverdunners en een CVA de acute toxiciteit beïnvloeden.<sup>6</sup> Uit dit onderzoek blijkt alleen de TURP significant van invloed te zijn op de urogenitale toxiciteit. Deze factor is dus overeenkomstig in de drie onderzoeken. De reden van vermindering van de urogenitale toxiciteit is dat door het uitvoeren van de TURP de urethra wordt verwijderd. De radiotherapie zorgt voor een ontstekingsreactie, waardoor er een vernauwing van de urethra ontstaat. Een vooraf ondergane TURP heeft daardoor een gunstige invloed op het ontstaan van urogenitale klachten. De resultaten hebben een significant verband aangetoond tussen de urogenitale- en gastro-intestinale toxiciteit. Dit zou kunnen komen doordat het weefsel bij bepaalde patiënten gevoeliger is voor straling. Daarnaast is een significante relatie geconstateerd tussen de pijn bij defaecatie en mictie, welke kan duiden op verschillen in pijngrenzen tussen de patiënten. Ook is een significant verband aangetoond tussen de incontinentie van defaecatie en mictie.

Tijdens het onderzoek zijn de volgende discussiepunten naar voren gekomen. Volgens de CTCAE v3.0 scoren patiënten op pijnklachten, van zowel defaecatie als mictie, een graad 2 indien hiervoor



medicatie wordt gebruikt. Wanneer deze medicatie wordt voorgeschreven, verschilt per radiotherapeut. Het tijdstip waarop de medicijnen worden voorgeschreven is in de meeste gevallen bekend. Echter is niet altijd duidelijk hoelang de patiënt deze medicijnen heeft gehad en of ze ook daadwerkelijk gebruikt zijn. Daarnaast varieert de manier waarop de radiotherapeuten met de scores van de toxiciteitslijsten omgaan. Bij het verwerken van de gegevens vulden niet alle patiënten de toxiciteitslijsten accuraat en consequent in. Ook werd de eventueel gebruikte medicatie niet eenduidig ingevuld of was bij de patiënt niet bekend wat de medicijnen voor functie hadden. Doordat bepaalde patiënten de vragen van de toxiciteitslijst niet goed begrepen en mogelijk foutief invulden kwamen de klachten niet overeen met de klachten die zij daadwerkelijk hadden. Het advies aan de radiotherapeut is dan ook om de toxiciteitslijst samen met de patiënt door te nemen. Aan de hand van de toxiciteitslijsten werd een toxiciteitscore bepaald door middel van het graderingssysteem CTCAE v3.0. Bepaalde facetten zijn hierin aangepast gezien het officiële CTCAE graderingssysteem niet ladingdekkend was voor dit onderzoek. Daarbij is een onderzoek door N. Hovdenak *et al.* uitgevoerd, waarvan de conclusie is dat de tegenwoordig gebruikte internationale graderingssystemen (EORTC en CTCAE) misschien niet sensitief genoeg zouden zijn.<sup>14</sup> De motivatie daarbij is dat de belasting van de toxiciteit onderschat zou worden door het negeren van bepaalde klachten binnen de graderingssystemen. In dit onderzoek is gebruik gemaakt van de aangepaste CTCAE v3.0. criteria om dit probleem te ondervangen.

Door de jaren heen is het IMRT protocol voor de behandeling van prostaatkanker aangepast. Het gaat hier alleen om aanpassingen in de bundelrichtingen, waarbij de totaaldosis van 78 Gy gelijk is gebleven. Hierdoor konden beide onderzoeksgroepen wel met elkaar vergeleken worden. Uit dit onderzoek blijkt dat IG-IMRT de mogelijkheid biedt om de toxiciteit bij patiënten te verlagen. Verder is het aan te bevelen de late toxiciteit van de patiënten behandeld met IG-IMRT in kaart te brengen, om op deze manier zichtbaar te maken welk effect de fiducial markers hebben op lange termijn. Het onderzoek van M.R. Moman *et al.* en I.M. Lips *et al.* onderschrijven deze aanbeveling, gezien in beide onderzoeken op lange termijn weinig tot geen graad 3 toxiciteit is geconstateerd.<sup>5, 12</sup> Tot slot kunnen verschillende aanpassingen gedaan worden om de IG-IMRT techniek te optimaliseren, wat aangeraden wordt door het onderzoek van Martin JM *et al.*<sup>15</sup> Hierbij kan gedacht worden aan het verkleinen van de marges van het doelvolumen en de dosisverdeling aan weerszijden van de tumor aan te passen zodat de kritieke organen beter gespaard kunnen worden.

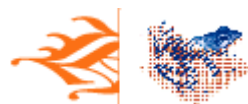


- 1) Froma A, Mast M, Welleweerd H. *Techniek in de Radiotherapie*. Maarsssen: Elsevier Gezondheidszorg; 2007. p.32
- 2) Dehnad H, Nederveen AJ, Heide UA van der, Moorselaar RJA van, Hofman P, Langendijk JJW. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 2003; 3: 295-302
- 3) Crook JM, Raymond Y, Salhani D, Yang H, Esche B. Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *Radiotherapy and Oncology* 1995; Volume 37; Issue 1: 35-42
- 4) İğdem S, Akpınar H, Alço G, Ağaçayak F, Turkan S, Okkan S. Implantation of fiducial markers for image guidance in prostate radiotherapy: patient-reported toxicity. *The British Journal of Radiology* 2009; 82: 941–945.
- 5) Moman MR, Heide UA van der, Kotte ANTJ, Moorselaar JA van, Bol GH, Franken SPG, Vulpen M van. Long-term experience with transrectal and transperineal implantations of fiducial gold markers in the prostate for position verification in external beam radiotherapy; feasibility, toxicity and quality of life. *Radiotherapy and Oncology* 2010; 1: 38-42
- 6) Sikkes GG, Lütter MJ, Venema EM. Toxiciteit in kaart- IMRT voor de behandeling van prostaatcancer. 2009: 1-46
- 7) Boersma LJ, Brink M van den, Bruce AM, Shouman T, Gras L, Velde A te, Lebesque JV. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high dose (70-78 Gy) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose-volume histograms. *International Journal Radiation Oncology Boil. Physics* 1998; Volume 41; No 1; Elsevier Inc. USA: 83-92
- 8) Trotti A, Dimitrios Colevas A, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Norman Coleman C, Rubin P. CTCAE v3.0: Development of a Comprehensive Grading System for the Adverse Effects of Cancer Treatment. *Seminars in Radiation Oncology* 2003; 3: 176-181
- 9) Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the european organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1995; 5: 1341-1346
- 10) Peeters ST, Heemsbergen WD, Putten WL van, Slot A, Tabak H, Mens JW, Lebesque JV, Koper PC. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *International Journal of Radiation*



*Oncology Biology Physics* 2005; 4: 1019-1034

- 11) Khosa R, Nangia S, Chufal KS, Ghosh D, Kaul R, Sharma L. Daily online localization using implanted fiducial markers and its impact on planning target volume for carcinoma prostate. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2010; 2: 172-178.
- 12) Lips IM, Dehnad H, Gils CH van, Broeken Kruger AE, Heide UA van der, Vulpen M van. High-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer using daily fiducial marker-based position verification: acute and late toxicity in 331 patients. *Radiation Oncology* 2008; 3: 15
- 13) Hans T, Chung MD, Ping Xia PHD, Linda W, Chan MD, Eileen Park-Somers BSc. (Hons), Mack Roach III MD. Does Image-Guided Radiotherapy Improve Toxicity Profile in Whole Pelvic-Treated High-Risk Prostate Cancer? Comparison Between IG-IMRT and IMRT. *International Journal of Radiation Oncology* 2009; 1: 53-60
- 14) Hovdenak N, Karlsdottir Á, Sørbye H, Dahl O. Profiles and Time Course of Acute Radiation Toxicity Symptoms during Conformal Radiotherapy for Cancer of the Prostate. *Acta Oncologica* 2003; 7: 741-748
- 15) Martin JM, Bayley A, Bristow R, Chung P, Gospodarowicz M, Menard C, Milosevic M, Rosewall T, Warde PR, Catton CN. Image guided dose escalated prostate radiotherapy: still room to improve. *Radiation Oncology* 2009; 4: 50
- 16) Officiële CTCAE score. Beschikbaar via:  
[http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)  
geraadpleegd: 2011 april 23





### Tumorstadium (T)

T1	Tumor niet te voelen bij inwendig onderzoek of te zien bij beeldvormend onderzoek
T1a	Toevallige bevinding na een TURP waarbij er kankercellen in 5 % of minder van het verwijderde weefsel worden aangetroffen.
T1b	Idem, maar nu in meer dan 5 %
T1c	Tumor ontdekt door prostaatbiopten (vanwege verhoogd PSA)
T2	Tumor tot de prostaat beperkt
T2a	Tumor in de helft van een prostaatlob of minder
T2b	Tumor in meer dan de helft van een lob maar niet in beide lobben
T2c	Tumor in beide lobben; N.B. Met lobben wordt bedoeld een oude indeling van de prostaat die bestaat uit twee zijlobben(zijkwabben), 1 links en 1 rechts met daar tussen in een middenlob (middenkwab). Kankers zitten meestal in de buitenkant van een prostaat in de "zijkwabben".
T3	Tumor is door het prostaatkapsel heen gegroeid.
T3a	Aan 1 kant kapseldoorgroei
T3b	Aan 2 kanten kapseldoorgroei
T3c	Tumor is doorgegroeid in een of beide zaadblaasjes
T4	Tumor zit door doorgroei vast aan omliggende structuren, ander dan de zaadblaasjes
T4a	Tumor is doorgegroeid in de blaasuitgang en/of de sluitspier en/of de endeldarm
T4b	Tumor is doorgegroeid in de bekkenbodemspieren of de bekkenwand.

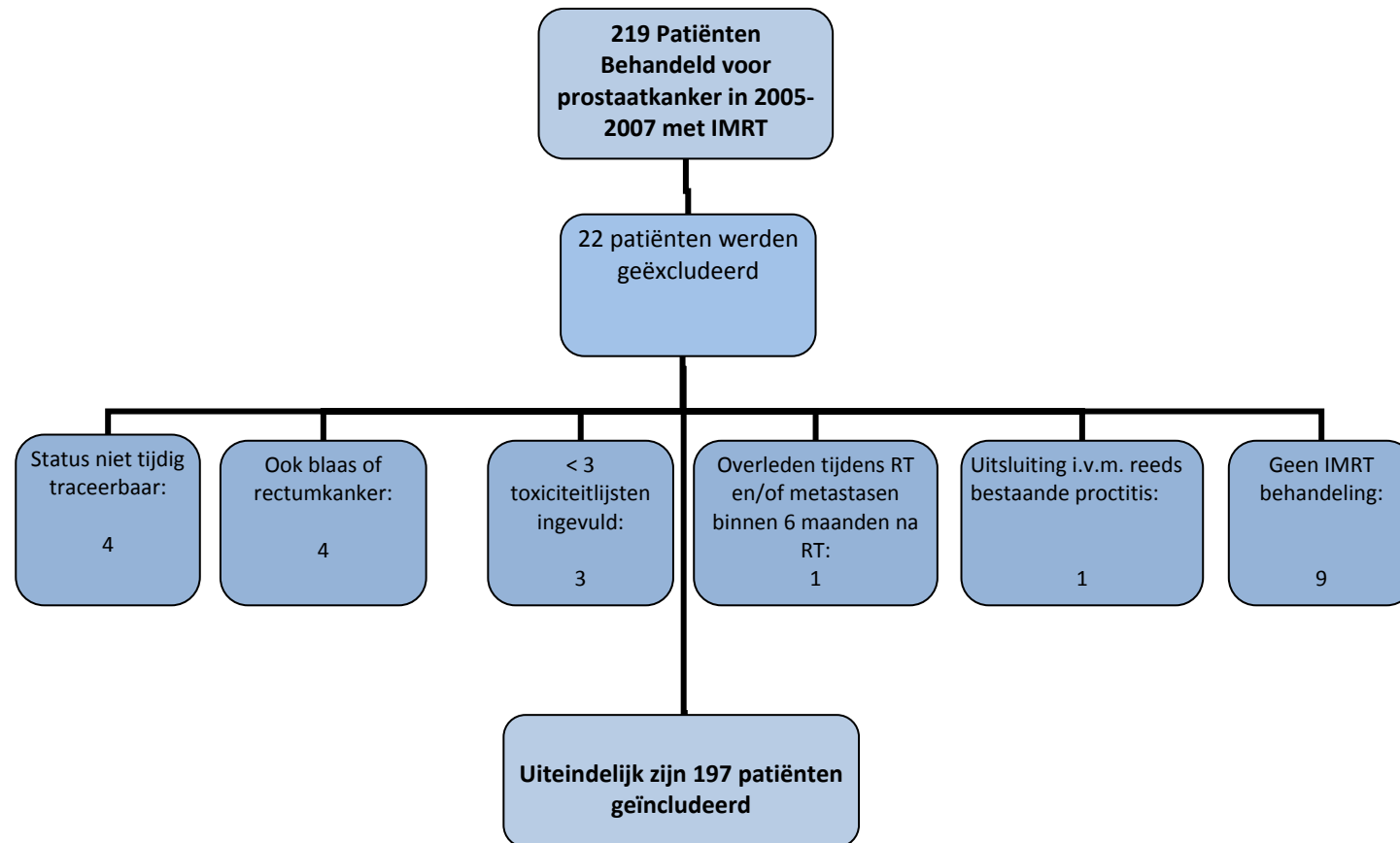
### Nodes (N) - Lymfeklieren

Nx	Geen informatie voorhanden over uitzaaiingen in lymfeklieren
N0	Geen lymfeklieruitzaaiingen in het bekken
N1	Uitzaaiing in slechts 1 lymfeklier met een maximale diameter van 2 cm
N2	Als N1 maar dan met een diameter tussen 2 en 5 cm of uitzaaiingen in meerdere lymfeklieren in het bekken met een maximale diameter van 5 cm
N3	Uitzaaiingen in de lymfeklieren van het bekken met een diameter groter dan 5 cm.

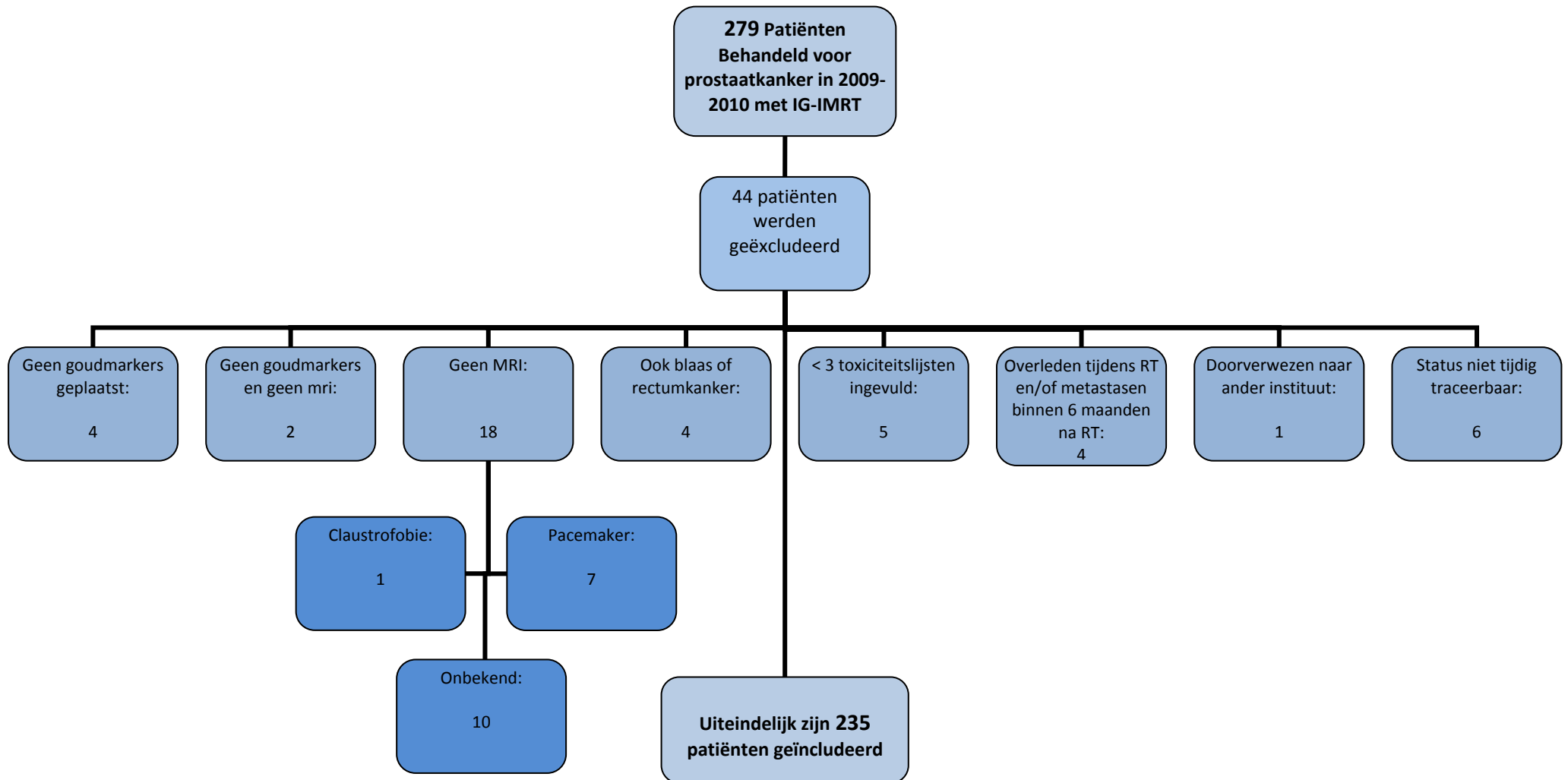
## Metastasen (M) - Uitzaaiingen via de bloedbaan

Mx	Geen informatie voorhanden over uitzaaiingen op afstand
M0	Geen uitzaaiingen
M1	Uitzaaiingen
M1a	Uitzaaiingen anders dan in de lymfeklieren van het bekken
M1b	Uitzaaiingen in de botten
M1c	Uitzaaiingen op andere plaatsen

**IMRT:**



## IG-IMRT:



## Bijlage 3 – Graderingsysteem CTCAE v3.0 aangepast

### Blaas

<b>Pijn</b>	Nee, helemaal niet (1)	Ja, een beetje (2)	Ja, nogal (3)	Ja, heel erg (4)
<b>Vraag 14; Heeft u pijn bij het plassen gehad?</b>	Graad 0	Graad 1 of 2 Indien analgetica: graad 2	Graad 2	Graad 3
<b>Vraag 15; Had u moeite met plassen?</b>				
<b>Blaas Incontinentie</b>	Nee, helemaal niet (1)	Ja, een beetje (2)	Ja, nogal (3)	Ja, heel erg (4)
<b>Vraag 17; Heeft u onbedoeld urine verloren?</b>	Graad 0	Graad 1	Graad 2	Graad 2
<b>Vraag 18; Heeft u luiers of inleggers gebruikt voor urineverlies?</b>	Nee, helemaal niet (1)	Ja, 1 à 2 dagen per week (2)	Ja, > 2 dagen per week (3)	Ja elke dag (4)
	Graad 0	& antwoord vraag 17 = 2, 3, 4 <i>Graad 1</i>	& antwoord vraag 17 = 2, 3, 4 <i>Graad 2</i>	& antwoord vraag 17 = 2, 3, 4 <i>Graad 2</i>
<b>Bloedverlies</b>	Nee, helemaal niet (1)	Ja, 1 à 2 dagen per week (2)	Ja, > 2 dagen per week (3)	Ja elke dag (4)
<b>Vraag 19; Heeft u bloed verloren bij het plassen?</b>	Graad 0	<i>Graad 1</i>	<i>Graad 2</i>	<i>Graad 2</i>
	Indien transfusie, operatieve ingreep (hemostasis), endoscopische ingreep: graad 3	Indien transfusie, operatieve ingreep (hemostasis), endoscopische ingreep: graad 3	Indien transfusie, operatieve ingreep (hemostasis), endoscopische ingreep: graad 3	Indien transfusie, operatieve ingreep (hemostasis), endoscopische ingreep: graad 3
<b>Frequentie blaas dag</b>	$\leq 2x$ hoger dan baseline	$> 2x$ hoger dan baseline	12-16x p. dag	$>16x$ p. dag
<b>Vraag 20; Hoe vaak bent u overdag naar het toilet geweest om te plassen?</b>	<i>Graad 0</i>	<i>Graad 1</i>	<i>Graad 2</i>	<i>Graad 3</i>
<b>Frequency blaas nacht, nycturie</b>	$\leq 2x$ hoger dan baseline	$> 2x$ hoger dan baseline	5-8x p. nacht	$>8x$ p. nacht
<b>Vraag 21; Hoe vaak bent u 's nachts naar het toilet geweest om te plassen?</b>	<i>Graad 0</i>	<i>Graad 1</i>	<i>Graad 2</i>	<i>Graad 3</i>

*Cursief gedrukt* is aangepast t.o.v. de officiële CTCAE score<sup>16</sup>



## Rectum

<b>Pijn</b>	Nee, helemaal niet (1)	Ja, een beetje (2)	Ja, nogal (3)	Ja, heel erg (4)
<b>Vraag 1; Heeft u pijn bij de ontlasting gehad?</b>	Graad 0	Graad 1	Graad 2	Graad 3
<b>Vraag 2; Heeft u pijnlijke krampachtige aandrang tot ontlasting gehad?</b>		Vraag 1, Indien gebruik medicatie: graad 2		
<b>Rectum Incontinentie</b>	Nee, helemaal niet (1)	Ja, een beetje (2)	Ja, nogal (3)	Ja, heel erg (4)
<b>Vraag 5; Heeft u onbedoeld ontlasting of slijm verloren?</b>	Graad 0	Ga naar vraag 6	Ga naar vraag 6	Ga naar vraag 6
<b>Vraag 6; Heeft u luiers of inleggers gebruikt voor ontlastingverlies of slijmverlies?</b>	Nee, helemaal niet (1)	Ja, 1 à 2 dagen per week (2)	Ja, > 2 dagen per week (3)	Ja elke dag (4)
	Graad 0	& antwoord vraag 5 = 2, 3 of 4	& antwoord vraag 5 = 2, 3 of 4	& antwoord vraag 5 = 2, 3 of 4
		Graad 1	Graad 1	Graad 2
<b>Bloedverlies</b>	Nee, helemaal niet (1)	Ja, een beetje (2)	Ja, nogal (3)	Ja, heel erg (4)
<b>Vraag 7; Heeft u bloed bij uw ontlasting gehad?</b>	Graad 0	Graad 1	Graad 1	Graad 1
	Indien 1 laserbehandeling/tr ansfusie: graad 2	Indien 1 laserbehandeling/tr ansfusie: graad 2	Indien 1 laserbehandeling/tr ansfusie: graad 2	Indien 1 laserbehandeling/tr ansfusie: graad 2
	Indien >1 laserbehandeling/tr ansfusie: graad 3	Indien >1 laserbehandeling/tr ansfusie: graad 3	Indien >1 laserbehandeling/tr ansfusie: graad 3	Indien >1 laserbehandeling/tr ansfusie: graad 3

<b>Diarree</b>	Hard (1)	Normaal(2)	Dun, gevormd (3)	Dun, ongevormd/ waterig (4 en 5)
<b>Vraag 9; Hoe was de ontlasting?</b>	Absolute waarde	Absolute waarde	Absolute waarde	Absolute waarde
<b>Frequentie rectum</b>	Minder of gelijk aan baseline	Toename <4 x over baseline	Toename 4-6 x over baseline	Toename ≥7 over baseline
<b>Vraag 8; Hoe vaak bent u per dag naar het toilet geweest?</b>	Graad 0	Graad 1	Graad 2	Graad 3

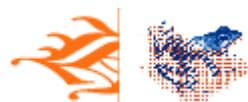
*Cursief gedrukt is aangepast t.o.v. de officiële CTCAE score<sup>16</sup>*



## Bijlage 4 – PASW Statistics variabelen

---

<u>DM</u>	<u>diabetes mellitus (suikerziekte)</u>
0	Nee
1	Diabetes mellitus type I
2	Diabetes mellitus type II
9	Onbekend
<u>DM medicatie</u>	<u>medicijnen ivm DM</u>
0	Geen
1	Insuline subcutaan
2	Tabletten (Metformine, Glibenclamide)
3	Peritoneaal
9	Onbekend
<u>Hypertensie</u>	<u>hoge bloeddruk</u>
0	Nee
1	Ja
9	Onbekend
<u>HVZ</u>	<u>hart- en vaatziekten</u>
0	Nee
1	Myocardinfarct. Behandelingen: CABG of PTCA
2	Angina pectoris
3	Decompensatio cordis
4	CVA
5	TIA
6	Perifeer arterieel vaatlijden
7	Veneuze thrombo-embolieën
8	Anders (bijv. cardiomyopathie, ritmestoornissen, atrium flutter, atrium fibrilleren, klepafwijkingen (mitralis, aorta, pulmonalis, tricuspidalis, peri/myo/endocarditis, aneurysma)
9	Onbekend
<u>Roken</u>	<u>roken</u>
0	Nee
1	Ja
2	Gestopt
9	Onbekend
<u>Bloedverduunners</u>	<u>anti-stollingsmedicatie</u>
0	Geen
1	Sintrom/Acenocoumarol/Marcoumar/
2	Acetylsalicylzuur/Ascal/Plavix/Asantin/Persantin/Carbasalaatcalcium (thrombocytenaggregatieremmers)
3	Fraxiparine
9	Onbekend



Hormoontherapie      hormonale behandeling

0	Geen
1	LHRH-analagon (Zoladex/Lucrin/Goseriline, al dan niet met voorafgegaan 4 weken Casodex)
2	Casodex (bicalutamide)
3	Totale androgeenblokkade (LHRH-analagon met Casodex)
9	Onbekend

Duur hormonale therapie

X	Aantal maanden
---	----------------

Buik OK      eerdere buikoperaties

0	Nee
1	Ja, Bovenbuik
2	Ja, Onderbuik
3	Ja, Boven en onderbuik
9	Onbekend

Blaasaandoeningen

0	Geen
1	Cis → TURB
2	Cis → Spoelingen
3	CA → TURB
4	CA → Spoelingen
5	CA → Overige
9	Onbekend

TURP      verwijdering van prostaatweefsel via de urethra

0	Nee
1	Ja
9	Onbekend

Systeemaandoeningen

0	Geen
1	Reuma (let op MTX-gebruik tijdens radiotherapie)
2	SLE (systemische lupus erythematosus)
3	Sclerodermie
4	Colitis ulcerosa/ziekte van Crohn





### **Prostaat IMRT techniek per 1 november**

Met deze brief wil ik uitleggen wat er per 1 november gaat veranderen met de prostaat imrt techniek aan de hand van de volgende vragen

- 1 Wat gaat er veranderen
- 2 Waarom wordt de techniek aangepast.
- 3 hoe wordt het op de afdeling ingevoerd

#### **1 WAT gaat er veranderen**

De 20 segmenten techniek van uit 8 bundelrichtingen zoals we die nu kennen gaat verdwijnen.

Deze techniek gaat vervangen worden door een 7 bundel Vrije IMRT + 2meegeplande Verificatie bundels.(VA+RL).

De 7 IMRT bundel richtingen zijn zoals de HH IMRT. (gantry 150,100,50,0,310,260,210) met col minimaal 5 graden gedraaid. Aantal segmenten: 25

Onder de zeven IMRT bundels staan een VA en RL bestralingsbundel waarmee ook de verificatie gedaan kan worden.(net zoals nu bij de goudmarkers).

Op dagen dat er foto's gemaakt moeten worden moet de bundel volgorde anders zijn dan de dagen dat er geen foto's gemaakt hoeven te worden maar alle bundels moeten iedere dag gegeven worden.. De bak moet je net als bij HH-IMRT na de twee bundels die je voor de verificatie gebruikt inklappen voor je verder straalt.

#### **2 Waarom wordt de techniek aangepast**

De nieuwe vrije IMRT techniek is op alle fronten beter dan de oude segmenten techniek.

De planning kan met de vrije IMRT sneller plannen.

Voor de patiënt kan je het rectum en de blaas beter sparen.

Op het toestel is het iets sneller en je hoeft iets minder knoppen te drukken(er volgen meerdere segmenten per IMRT bundelrichting).

De nieuwe techniek is zo aangepast dat fysica niet de plannen op toestel hoeft te meten maar gewoon een ME-check controle.

#### **3 Hoe wordt het op de afdeling ingevoerd**

Patiënten die nu bezig maken hun plan gewoon af.

Patiënten die in de laatste week van oktober op de CT komen zullen we op de nieuwe manier gaan plannen.

Deze patiënten zullen dus geleidelijk na 1 november op de toestellen verschijnen.(linac G,D,E,F).

## Bijlage 6 – Toxiciteitslijst

### VRAGENLIJST KLACHTEN PROSTAAT CONFORMATIE THERAPIE

Naam:.....Geb.datum:.....UMCGnr.:.....Studienr.:.....

Datum waarop formulier wordt ingevuld:.....(datum).....(maand).....(jaar)

Zou u deze vragenlijst willen invullen in de week **voor de bestraling** en **tijdens de bestraling elke week**? Beantwoord de vragen door het getal dat het meest op u van toepassing is te omcirkelen. De vragenlijst geeft u dan aan uw radiotherapeut bij uw controle-afspraak. U kunt de lijst ook gebruiken om vragen te noteren die u met uw radiotherapeut wilt bespreken.

**Let op! Bij alle vragen gaat het over de AFGELOPEN WEEK!**

	<b>nee, helemaal niet</b>	<b>ja, een beetje</b>	<b>ja, nogal</b>	<b>ja, heel erg</b>	
1. Heeft u pijn bij de ontlasting gehad?	1	2	3	4	
2. Heeft u pijnlijke krampachtige aandrang tot ontlasting gehad?	1	2	3	4	
3. Heeft u loze aandrang (is aandrang zonder ontlasting) gehad?	1	2	3	4	
4. Heeft u slijmverlies bij uw ontlasting of tussen uw ontlasting gehad?	1	2	3	4	
5. Heeft u onbedoeld ontlasting of slijm verloren?	1	2	3	4	
	<b>nee, helemaal niet</b>	<b>ja, 1 á 2 dagen per week</b>	<b>ja, meer dan 2 dagen per week</b>	<b>ja, elke dag</b>	
6. Heeft u luiers of inleggers gebruikt voor ontlastingverlies of slijmverlies?	1	2	3	4	
7. Heeft u bloed bij uw ontlasting gehad? niet t.g.v. aambeien	1	2	3	4	
8. Hoe vaak bent u naar het toilet geweest? ..... <b>keer per dag.</b>					
	<b>harde ontlasting</b>	<b>normaal gevormde ontlasting</b>	<b>dun, nog wel gevormd</b>	<b>dun ongevormd</b>	<b>water- dun</b>
9. Hoe was de ontlasting?	1	2	3	4	5
	<b>Ja</b>	<b>Nee</b>			
10. Gebruikt u een dieet om de ontlasting te bevorderen?	1	2			
11. Gebruikte u een middel om de ontlasting te bevorderen? <b>Zo ja, wat?.....</b>	1	2			
12. Gebruikte u een middel om de ontlasting te remmen <b>Zo ja wat?.....</b>	1	2			
	<b>helemaal niet</b>	<b>een beetje</b>	<b>nogal</b>	<b>heel erg</b>	
13. Over het geheel genomen, was de ontlasting (stoelgang) een probleem voor u in de afgelopen week?	1	2	3	4	



### Vragen over het plassen (urineren)

	<b>nee, helemaal niet</b>	<b>ja, een beetje</b>	<b>ja, nogal</b>	<b>ja, heel erg</b>
14. Heeft u pijn bij het plassen gehad?	1	2	3	4
15. Had u moeite met plassen?	1	2	3	4
16. Had u een zwakke urinestraal?	1	2	3	4
17. Heeft u onbedoeld urine verloren?	1	2	3	4
	<b>nee, helemaal niet</b>	<b>ja, 1 á 2 dagen per week</b>	<b>ja, meer dan 2 dagen per week</b>	<b>ja, elke dag</b>
18. Heeft u luiers of inleggers gebruikt urineverlies?	1	2	3	4
19. Heeft u bloed verloren bij het plassen?	1	2	3	4
20. Hoe vaak bent u overdag naar het toilet geweest om te plassen? ..... <b>keer per dag</b>				
21. Hoe vaak bent u 's nachts naar het toilet geweest om te plassen? ..... <b>keer per nacht</b>				
	<b>nee, helemaal niet</b>	<b>ja, een beetje</b>	<b>ja, nogal</b>	<b>ja, heel erg</b>
22. Over het geheel genomen, was het plassen een probleem voor u in de afgelopen week?	1	2	3	4



### **Is the use of fiducial markers during radiotherapy a better solution to the toxicity of patients with a prostate carcinoma?**

**Introduction:** Image Guided Intensity Modulated Radio Therapy (IG-IMRT) is an accurate radiation treatment of prostate cancer. This is because of the use of fiducial markers and MRI. At the University Medical Centrum Groningen, this technique is used to treat patients with prostate cancer since 2009. The study compares IG-IMRT with Intensity Modulated Radio Therapy (IMRT), which is used since 2005. The main purpose of this study is to investigate the difference in toxicity between the two radiation techniques.

**Background:** The IMRT technique is a more punctual technique with small fields and several radiation angles as to the earlier conventional radiation therapy. The verification was done on the basis of bone structures. IMRT is IG-IMRT's forerunner. IG-IMRT includes an implantation of fiducial markers and a MRI. These two make it possible to create a more precise and smaller contour of the target volume. The fiducial markers are also used at the verification.

**Methods and Materials:** The study is retrospective (IMRT) and prospective (IG-IMRT). It contained a total of 432 patients (IMRT n=197; IG-IMRT n=235). All patients received 78 Gy and filled in a toxicity form during the acute period. This form is about the difficulties of micturition and defecation. On the basis of the toxicity form was a grade of toxicity defined with the aid of the revised CTCAE v3.0 criteria. The criteria are subdivided in several domains, which can be investigated separately. Clinical- and treatment variables were also maintained.

**Results:** The urogenital- and gastrointestinal early toxicity (week 0 and 1) showed no significant differences between IMRT en IG-IMRT. The acute urogenital- and gastrointestinal toxicity (week 0-20) had no significant differences. The process of urogenital toxicity  $\geq$  grade 2 during the acute period was also equal. However, the amount of patients that started with a grade 0 and kept this gradation during the acute period was different. IG-IMRT : 63,0% and IMRT: 29,2%. The process of gastrointestinal toxicity showed significant more incontinence defecation symptoms in the IMRT group in week 9-12 ( $p=0.035$ ). Atransurethral resection of the prostate had a lowering effect on the micturition toxicity ( $p=0.046$ ). Furthermore, there is a significant relation between the urogenital- and gastrointestinal toxicity ( $p=0.003$ ), between the pain at micturation and the pain at defecation ( $p=0.001$ ) and between the bladder incontinence and the rectal incontinence ( $p<0.001$ ).



**Conclusion:** The IG-IMRT patients, who started the radiation treatment asymptomatic for urogenital toxicity, kept this pattern during the acute period with higher percentage patients than the IMRT group. The patients treated with IG-IMRT, experienced in week 9-12 significant less incontinence defecation symptoms. The long-term will show if the patients treated with IG-IMRT develop less toxicity than the patients treated with IMRT. In conclusion, IG-IMRT offers the potential to reduce toxicity in patients.

