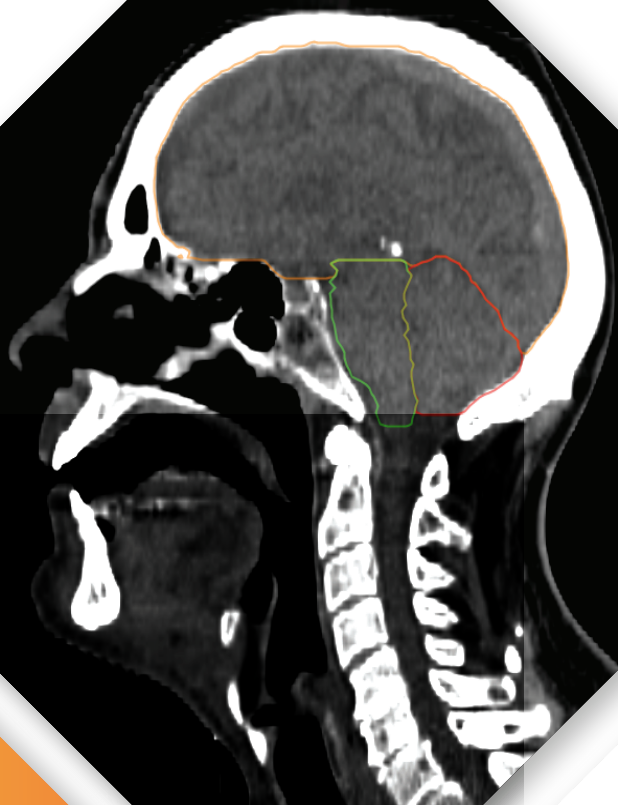


Mei 2019

Vermoeidheid en neurocognitief disfunctioneren na fotonentherapie in het hoofd-halsgebied

De relatie tussen de stralingsdosis in de hersenstructuren en het ontwikkelen van vermoeidheid en neurocognitief disfunctioneren bij patiënten die primair zijn bestraald met fotonentherapie in het hoofd-halsgebied.



Praktijkgericht onderzoek

Medisch Beeldvormende en
Radiotherapeutische Technieken

Karin Donker
Yara Uildriks

Vermoeidheid en neurocognitief disfunctioneren na fotonentherapie in het hoofd-halsgebied

De relatie tussen de stralingsdosis in de hersenstructuren en het ontwikkelen van vermoeidheid en neurocognitief disfunctioneren bij patiënten die primair zijn bestraald met fotonentherapie in het hoofd-halsgebied.

Auteurs: K. Donker, 339506
Y.E. Uildriks, 343630

Opleiding: Hanzehogeschool Groningen
Academie voor Gezondheidsstudies
Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Opdrachtgever: Dr. H.P. van der Laan, onderzoeker
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Radiotherapie

Onderzoeksbegeleider: W. Schaake MSc, docent MBRT

Praktijkgericht Onderzoek
Groningen, mei 2019

Voorwoord

In het kader van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) aan de Hanzehogeschool Groningen is deze scriptie tot stand gekomen. Het onderzoek naar de invloed van radiotherapie in het hoofd-halsgebied op het ontwikkelen van neurocognitief disfunctioneren en vermoeidheid is uitgevoerd in opdracht van de afdeling Radiotherapie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG).

Graag bedanken wij de volgende mensen in het bijzonder voor de medewerking:

- Dr. H.P. van der Laan, onderzoeker, afdeling radiotherapie UMCG
- H. Bakker, onderzoek laborant, afdeling radiotherapie UMCG
- Prof. dr. J.A. Langendijk, hoofd afdeling radiotherapie UMCG
- W. Schaake MSc, onderzoeksbegeleider, MBRT Hanzehogeschool
- E.T. Gerbers-van den Heuvel MSc, onderzoeksbegeleider, MBRT Hanzehogeschool

Overigens willen wij alle medewerkers van de afdeling Radiotherapie van het UMCG bedanken voor hun behulpzaamheid.

K. Donker en Y.E. Uildriks

Groningen, mei 2019

Samenvatting

Introductie: Radiotherapie bij patiënten met een hoofd-hals carcinoom kan in delen van de hersenen dosis afgeven, wat vermoeidheid en neurocognitieve disfunctie kan veroorzaken. Het doel van deze studie is om de kans te voorspellen op het ontwikkelen van deze bijwerkingen bij patiënten met primaire fotonentherapie in het hoofd-halsgebied.

Methode: De onderzoekspopulatie bestond uit 452 patiënten. De mate en aanwezigheid van vermoeidheid en neurocognitieve disfunctie van elke patiënt werd bepaald met de EORTC QLQ-C30-vragenlijst. De ontbrekende scores van de vragenlijsten in de database zijn met multiële imputatie vervangen door modelmatig voorspelde waarden. De hersenstructuren werden ingetekend volgens internationale consensus richtlijnen en dosisvolumehistogrammen werden gemaakt. Om een dosis-effectrelatie aan te tonen, zijn lineaire en logistische regressie toegepast.

Resultaten: Deze studie liet geen verband zien tussen de dosisvariabelen en de vermoeidheidsscore. Een associatiemodel is gecreëerd voor neurocognitieve disfunctie met lineaire regressie en de gemiddelde dosis in het cerebrum als de centrale determinant. Daarnaast is een predictiemodel ontwikkeld voor neurocognitieve disfunctie. De ROC area under the curve na interne validatie van dit model is 0,56.

Conclusie: Een algemene conclusie kan op basis van de huidige data niet worden getrokken over het verband tussen de dosis in de hersenstructuren en het ontwikkelen van vermoeidheid en neurocognitief disfunctioneren. Een dosis-effectrelatie is gevonden tussen de dosis in het cerebrum en neurocognitief disfunctioneren, waarbij een toenemende gemiddelde dosis in het cerebrum is gerelateerd aan reductie van de neurocognitieve functie gecorrigeerd voor de baseline score. Een predictiemodel is ontwikkeld voor achteruitgang van neurocognitief functioneren na radiotherapie, hiervan is het onderscheidend vermogen echter beperkt.

Abstract

Title: Fatigue and neurocognitive dysfunction after photon therapy in the head and neck area.

Subtitle: The relationship between the radiation dose in the brain structures and the development of fatigue and neurocognitive dysfunction in patients who have been primary irradiated with photon therapy in the head and neck area.

Authors: K. Donker and Y.E. Uildriks

University Medical Centre Groningen

Groningen, May 2019

Introduction: Radiotherapy of head and neck can deliver dose in parts of the brain, which can cause fatigue and neurocognitive dysfunction. The aim of this study is to predict the likelihood of developing these side effects in patients who have been primary irradiated with photon therapy of head and neck.

Method: The study population consisted of 452 patients. The presence and extent of fatigue and neurocognitive dysfunction of each patient was determined using a questionnaire. The missing scores of the questionnaires in the database were replaced by model-predicted values by multiple imputation. The brain structures were delineated in accordance with international consensus guidelines and dose-volume histograms were generated. To demonstrate a dose-effect relationship, linear- and logistic regression were applied.

Results: This study did not show a correlation between a dose variable and the average score of fatigue. An association model was created for neurocognitive dysfunction with linear regression and the cerebrum mean dose as the central determinant. In addition, a prediction model has been developed for neurocognitive dysfunction. The ROC area under the curve after internal validation of this model is 0,56.

Conclusion: A general conclusion based on current data cannot be drawn concerning the relationship between dose in the brain structures and the development of fatigue and neurocognitive dysfunction. However, increasing average doses in specifically the cerebrum was found to be related to a reduction in cognitive function. A prediction model has been developed for a reduction in neurocognitive function, but its distinguishing character is limited.

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenvatting.....	3
Abstract	4
Inleiding	6
Theoretisch kader.....	7
Methode	10
3.1 Design	10
3.2 Onderzoekspopulatie	10
3.3 Materialen	11
3.3.1 EORTC QLQ-C30 vragenlijst	11
3.3.2 Variabelen	12
3.3.3 Ingetekende hersenstructuren.....	12
3.4 Statistische analyse	13
Resultaten	16
4.1 Patiëntkarakteristieken	16
4.2 Vermoeidheid	16
4.3 Neurocognitief disfunctioneren	17
Bronvermelding.....	24
Bijlage 1 Onafhankelijke variabelen	27
Bijlage 2 Ingevulde vragenlijsten.....	28
Bijlage 3 Vermoeidheid data-analyse output.....	29
Bijlage 4 Neurocognitieve functie data-analyse output.....	30

Inleiding

Hoofd-hals carcinomen staan bij zowel mannen als vrouwen in de top tien van meest voorkomende vormen van kanker. De incidentie in 2018 was 3139 per 100.000 personen per jaar in Nederland (1). Hoofd-hals carcinomen komen het meest voor in de slijmvliezen in de mond en keel. Deze tumoren worden meestal in een laat stadium opgespoord, omdat de symptomen niet altijd herkend worden. Daarnaast groeien de meeste carcinomen in het hoofd-halsgebied vrij snel, wat de kans op genezing verkleint (2). Patiënten met een hoofd-hals carcinoom kunnen behandeld worden middels chemotherapie, chirurgie, fotonen- of protonentherapie of een combinatie van deze behandelingen.

Bij een radiotherapeutische behandeling van het hoofd-halsgebied kunnen delen van de hersenen dosis ontvangen. Hierdoor kan de behandeling bijdragen aan het ontwikkelen van bijwerkingen, zoals vermoeidheid en neurocognitief disfunctioneren. In welke mate de dosis in de hersenstructuren gerelateerd is aan de kans op het ontwikkelen van vermoeidheid en neurocognitief disfunctioneren bij hoofd-hals bestralingen is nog onvoldoende bekend. Een aantal studies hebben een verband tussen de stralingsdosis en het ontstaan van vermoeidheid en neurocognitief disfunctioneren beschreven. Zo is aangetoond dat een toenemende dosis in de truncus cerebri in verband staat met vermoeidheid (3). Op het gebied van neurocognitief disfunctioneren is een verband tussen radiotherapie en het optreden van een verminderde cognitieve functie aangetoond. De patiënten die radiotherapie hebben ondergaan hadden een slechtere cognitieve functie dan de patiënten die nog geen behandeling hebben gehad (4).

In dit onderzoek zal de relatie tussen de stralingsdosis in de hersenstructuren en de kans op het ontwikkelen van vermoeidheid en neurocognitief disfunctioneren tot vijf jaar na de radiotherapiebehandeling onderzocht worden bij patiënten die primair zijn bestraald met fotonentherapie in verband met een hoofd-hals carcinoom. Hiervoor zal de dosis-effectrelatie bepaald worden en onderzocht worden hoeveel patiënten een constante achteruitgang ten opzichte van de baseline ervaren en in welke mate deze achteruitgang een negatieve invloed heeft op het dagelijks leven.

Het doel van het onderzoek is het voorspellen van de kans op het ontwikkelen van de bijwerkingen vermoeidheid en neurocognitief disfunctioneren. De dosis-effectrelatie zal bepaald worden door het ontwikkelen van een associatiemodel met lineaire regressie en een Normal Tissue Complication Probability-model (NTCP) met logistische regressie bij fotonentherapie. De modellen zijn gebaseerd op een groep van 452 patiënten. Dit onderzoek is gericht op een patiëntengroep zonder larynxcarcinomen en post operatieve radiotherapie (PORT). Naast radiotherapie met fotonen wordt sinds 2018 ook protonentherapie toegepast in Nederland. Patiënten waarbij de kans op vermoeidheid en neurocognitief disfunctioneren lager is met protonentherapie dan met fotonentherapie kunnen worden geselecteerd voor protonentherapie. Hiervoor moeten NTCP-modellen beschikbaar zijn. Protonentherapie biedt meer voordelen dan fotonentherapie met betrekking op toxiciteit en reduceert hiermee de kans op bijwerkingen (5).

Theoretisch kader

2.1 Neurocognitief disfunctioneren

Neurocognitieve disfunctie is een stoornis in het verwerken van informatie. Onder neurocognitief disfunctioneren vallen stoornissen met betrekking tot aandacht en concentratie, inprenting, geheugen, planning, overzicht en initiatief. Voor het ontwikkelen van deze stoornissen bestaan een aantal risicofactoren, dit zijn onder andere een hoge bloeddruk of een hart- en vaatziekte, roken, dementie of depressie, een verhoogd cholesterol en een beroerte (6). Neurocognitieve disfunctie kan optreden na alle behandelingsmethoden voor kanker. Van alle typen behandelingen wordt chemotherapie het meest geassocieerd met neurocognitief disfunctioneren. Voor de aanvang van chemotherapie wordt bij een derde van de kankerpatiënten neurocognitief disfunctioneren waargenomen, na chemotherapie is dit twee derde van de patiënten. Op de lange termijn heeft een kleine 5% van de patiënten cognitieve problemen overgehouden (7). Daarnaast staat een toenemende stralingsdosis in de temporale kwabben in verband met een verminderd geheugen (8) (9).

Klachten kunnen vastgesteld worden met behulp van de vragenlijst van European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C 30 (EORTC QLQ-C30). Deze vragenlijst geeft voor verschillende symptomen en functioneren een score tussen de 0 en de 100. Bij neurocognitief functioneren geeft een hoge score een goede functie weer (10). Neurocognitief disfunctioneren kan daarnaast gemeten worden met behulp van een neuropsychologisch onderzoek. Hierbij neemt een neuropsycholoog een aantal onderzoeken af met betrekking tot het meten van intelligentie, geheugen, concentratie, werktempo, waarneming, taal en spraak, ruimtelijk inzicht, sociale cognitie en handmotoriek. De duur van dit onderzoek kan doorgaans een halve dag in beslag nemen (11). Een snellere methode is Mini-Mental State Examination (MMSE). Dit onderzoek is gericht op onder andere oriëntatie in tijd en plaats, een eenvoudige geheugentest, concentratie, taal en rekenen. Het onderzoek is bedoeld om de ernst van cognitieve stoornissen vast te stellen. Dit onderzoek wordt uitgevoerd aan de hand van een vragenlijst welke open vragen en opdrachten bevat. De sensitiviteit van dit onderzoek is discutabel, de uitslag hangt af van de leeftijd en opleiding en het test de cognitieve functies slechts globaal (12). Naast MMSE bestaat ook Montreal Cognitive Assessment (MoCA), dit is een vergelijkbaar onderzoek dat is ontworpen om lichte cognitieve stoornissen te screenen (13).

2.2 Behandelmethoden

De keuze van de behandeling hangt af van de plaats van de tumor, de verspreiding, de verwachte bijwerkingen, de voorkeuren en de huidige gezondheidstoestand van de patiënt.

Bij een mondholte carcinoom is een operatie de voornaamste behandeling, hiernaast wordt een lymfeklierdissectie uitgevoerd ter controle op metastasering. Wanneer het kankerweefsel onvolledig verwijderd is of een hoog risico op een recidief bestaat, kan radiotherapie of chemoradiatie worden toegevoegd aan de behandeling. In het geval van uitgroei van de tumor tot nabijgelegen weefsels of verspreiding naar nabijgelegen lymfeklieren in de nek bestaat de behandeling vaak uit een combinatie van chirurgie en radiotherapie (14).

De hoofdbehandeling bij oropharynx carcinomen is vaak radiotherapie gericht op de tumor en de lymfeklieren in de nek. In plaats van radiotherapie kan chirurgie met lymfeklierdissectie als hoofdbehandeling worden toegepast. Wanneer kankerweefsel nog aanwezig is, wordt vaak chemoradiatie toegepast. Bij uitgroei van de tumor tot nabijgelegen weefsels of verspreiding naar nabijgelegen lymfeklieren in de nek bestaat de behandeling vaak uit chemoradiatie. Het kankerweefsel dat overblijft na chemoradiatie wordt chirurgisch verwijderd. Een andere optie is om eerst te opereren om het kankerweefsel en de lymfeklieren in de nek te verwijderen, gevolgd door radiotherapie of chemoradiatie om de kans op een recidief te verkleinen (14).

De gebruikelijke behandeling van nasopharynx carcinomen is radiotherapie. De tumor is in de vroege stadia nog niet uitgezaaid naar lymfeklieren. De nabijgelegen lymfeklieren in de nek worden meestal preventief mee bestraald in verband met het mogelijk niet kunnen detecteren van kankercellen bij sommige patiënten. Deze cellen kunnen blijven groeien en zich verspreiden als die niet worden vernietigd door radiotherapie. Bij verspreiding van de tumor naar bijvoorbeeld lymfeklieren in de nek of boven het sleutelbeen is de behandeling chemoradiatie aan de nasopharynx en lymfeklieren (15).

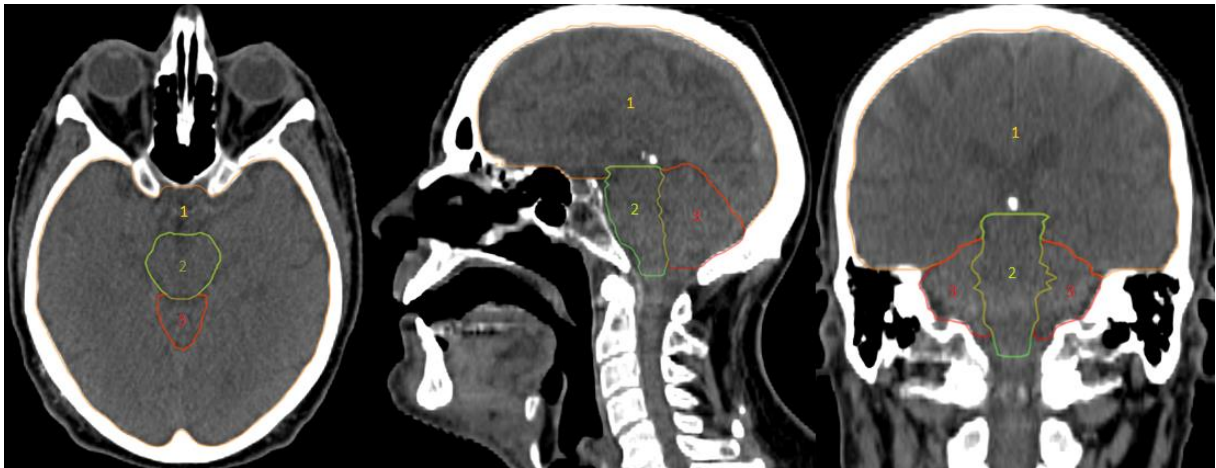
De belangrijkste opties voor de behandeling van hypopharynxcarcinomen zijn chirurgie met of zonder radiotherapie van de lymfeklieren. Chirurgie omvat het verwijderen van de gehele of een deel van de hypopharynx evenals de lymfeklieren in de nek. Daarnaast moet het strottenhoofd vaak worden verwijderd. Patiënten met een hoog risico op een recidief kunnen worden behandeld met radiotherapie of chemoradiatie. Bij kleine tumoren kan radiotherapie als hoofdbehandeling worden toegepast, bij aanwezigheid van kankerweefsel na radiotherapie wordt geopereerd. Daarnaast bestaat de optie om eerst chemotherapie te krijgen, inductiechemotherapie genaamd. Dit wordt meestal gevolgd door radiotherapie of chemoradiatie, afhankelijk van de mate waarin de tumor krimpt. Als de tumor niet krimpt, kan een operatie worden uitgevoerd met mogelijk een lymfeklierdissectie (16).

Tumoren die te groot of te ver uitgebreid zijn om volledig chirurgisch te worden verwijderd, worden vaak behandeld met radiotherapie of chemoradiatie. Voor zeer gevorderde kanker is het doel van de behandeling om de groei zo lang mogelijk te stoppen of te vertragen en om de symptomen te verlichten.

De overlevingskans van patiënten met een hoofd-hals carcinoom na radiotherapie komt uit een onderzoek van Dixon et al. (2017) naar voren. Uit dit onderzoek is gebleken dat 4,7% van de patiënten binnen 90 dagen na de radiotherapie zijn overleden. De totale overlevingskans over 1 jaar tijd was 84%, terwijl de overlevingskans op 3 en 5 jaar respectievelijk 62% en 53% waren (17).

2.3 Intekencriteria hersenstructuren

Het intekenen van de hersenstructuren wordt gedaan volgens de criteria van Brouwer et al. (2015). Voor de gehele hersenen geldt dat de afbakening van de hersenen de hersenvaten omvat en de truncus cerebri uitsluit. De CT-bot setting wordt hierbij aanbevolen. De hersenen kunnen onderverdeeld worden in het cerebrum en het cerebellum met behulp van een hersenatlas. Bij het intekenen van de truncus cerebri wordt de craniale rand gedefinieerd als het onderste deel van de laterale ventrikels. De caudale rand wordt gedefinieerd als het punt van de dens van de tweede cervicale wervel, dit is tevens de craniale rand van het myelum (18). Een intekening volgens de richtlijnen is weergegeven in figuur 1.



Figuur 1 Hersenstructuren, 1 cerebrum, 2 truncus cerebri, 3 cerebellum, 1 en 3 gehele hersenen. Links: transversale doorsnede. Midden: sagittale doorsnede. Rechts: coronale doorsnede.

Methode

3.1 Design

Dit praktijkgericht onderzoek is gericht op het domein interventioneel onderzoek. Het einddoel is het voorspellen van de kans op het ontwikkelen van vermoeidheid en neurocognitief disfunctioneren bij patiënten die bestraald worden in het hoofd-halsgebied. Onder neurocognitieve disfunctie wordt in dit onderzoek vermindering van concentratie en geheugen verstaan. Het onderzoek behoort tot een humaan, experimenteel en retrospectieve cohort studie. Het onderzoek is longitudinaal aangezien gegevens van de patiënten op verschillende tijdstippen zijn verzameld. Tevens is het niet-vergelijkend, omdat geen groepen of situaties vergeleken worden. In dit onderzoek is gebruik gemaakt van kwantitatieve data, afkomstig uit vragenlijsten en dosis volume histogrammen (DVH's).

Door middel van de vragenlijst van EORTC QLQ-C30 versie 3 is onderzocht in welke mate de patiënten vermoeidheid en neurocognitief disfunctioneren hebben ervaren en brengt daarmee de kwaliteit van leven van de patiënten in kaart (19). De vragenlijsten leveren geobjectiveerde subjectieve data op. De patiënten hebben voor de behandeling en tot vijf jaar na de behandeling de vragenlijst ingevuld. De hoeveelheid klachten die de patiënten ervaren met betrekking tot vermoeidheid en neurocognitief functioneren voorafgaand aan de behandeling, baseline, is meegenomen in de analyse. Door de scores van de vragenlijsten van na de bestraling te vergelijken met de score van de baseline kon geanalyseerd worden of radiotherapie toenemende klachten veroorzaakt of dat de patiënten geen achteruitgang ervoeren.

Op basis van de toenemende klachten na radiotherapie, in vergelijking met de baseline, en de DVH is onderzocht of een relatie tussen de dosis in bepaalde hersenstructuren en het ontwikkelen van de bijwerkingen door radiotherapie aangetoond kon worden.

De gegevens die zijn gebruikt om een associatie- (lineaire regressie) en NTCP-model (logistische regressie) te maken zijn van patiënten die al behandeld zijn. Hierdoor is de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) niet van toepassing. Alle patiëntengegevens zijn gepseudonimiseerd, de identiteit van de patiënten is zonder sleutel niet te achterhalen. Hiermee wordt de Wet bescherming persoonsgegevens (WBP) gehandhaafd.

3.2 Onderzoekspopulatie

Het UMCG heeft een prospectieve dataregistratie programma waarin na 2007 alle patiënten met radiotherapie van hoofd-hals carcinomen geregistreerd zijn. Voor dit onderzoek werd de database beschikbaar gesteld, wat een onderzoekspopulatie opleverde van 750 patiënten. Deze patiëntengroep is toegepast in een eerder onderzoek van het Comprehensive Individual Toxicity Risk (CITOR) project. Van deze patiënten waren de dosisgegevens in de hersenstructuren voorafgaand aan dit onderzoek al bekend. Daarnaast werd de populatie verder uitgebreid door bij nog niet meegenomen patiënten de hersenstructuren in te tekenen. Tezamen levert dit een groep van 1137 patiënten op. De doelpopulatie van dit onderzoek zijn patiënten die primair bestraald zijn in het hoofd-hals gebied met uitzondering van larynxpatiënten. Alle patiënten zijn curatief bestraald met fotonetherapie. Voor dit onderzoek zijn de patiënten met een larynxcarcinoom en de patiënten die PORT hebben gehad geëxcludeerd, aangezien bij deze patiënten de dosis in de hersenstructuren

meestal minimaal is. In de database kwamen geen patiënten voor met re-irradiatie. De overige 452 patiënten zijn geïncludeerd in dit onderzoek. Patiënten die behandeld zijn met chemotherapie zijn geïncludeerd.

3.3 Materialen

3.3.1 EORTC QLQ-C30 vragenlijst

De EORTC QLQ-C30 vragenlijst is zo opgesteld dat de vragen specifiek zijn ingedeeld per bijwerking. Van de dertig vragen hebben drie vragen betrekking op vermoeidheid en twee vragen op neurocognitief disfunctioneren. Een formule rekent de scores 1 tot en met 4 om naar een score tussen de 0 en 100. Voor beide bijwerkingen geldt dat de ruwe score (RS) het gemiddelde is van het antwoord op de vragen voor het ervaren van de bijwerking (20). De ruwe score wordt berekend aan de hand van formule 1. In deze formule staat de I_n voor de antwoorden van de vragen die meegenomen worden en N voor het aantal vragen.

$$\text{Ruwe score} = RS = \left(\frac{(I_n + I_n + I_n)}{N} \right) \quad (\text{formule 1})$$

Neurocognitief disfunctioneren valt onder de functioneren schaal, waarbij 0 staat voor minimale functie en 100 voor optimaal functioneren. De score wordt berekend met formule 2 (20):

$$\text{Score} = \left(1 - \frac{(\text{ruwe score} - 1)}{\text{range}} \right) * 100 \quad (\text{formule 2})$$

Bij de symptomenschaal is de score voor vermoeidheid omgekeerd. Hier staat 100 voor het ervaren van veel klachten en 0 voor het ervaren van geen klachten (21). De score wordt berekend met de volgende formule (20):

$$\text{Score} = \left(\frac{(\text{ruwe score} - 1)}{\text{range}} \right) * 100 \quad (\text{formule 3})$$

Het deel van de vragenlijst dat meegenomen is in dit onderzoek staat vermeld in tabel 1 (22). De range in formule 2 en 3 is het verschil tussen de mogelijke maximale en minimale score op de afzonderlijke vragen. Beide bijwerkingen hebben een waarde van 1 tot en met 4, wat een range van 3 geeft (20).

Tabel 1 De vragen over vermoeidheid en cognitief functioneren

<i>Gedurende de afgelopen week:</i>	<i>Helemaal niet</i>	<i>Een beetje</i>	<i>Nogal</i>	<i>Heel erg</i>
Vermoeidheid				
10. Had u behoefte om te rusten?	1	2	3	4
12. Heeft u zich slap gevoeld?	1	2	3	4
18. Was u moe?	1	2	3	4
Cognitief functioneren				
20. Heeft u moeite gehad met het concentreren op dingen, zoals een krant lezen of televisiekijken?	1	2	3	4
25. Heeft u moeite gehad met het herinneren van dingen?	1	2	3	4

Door omstandigheden kan het zijn dat patiënten de vragenlijst een keer niet ingevuld hebben, na verloop van tijd zijn gestopt met invullen of zijn komen te overlijden. De statistische toets maakt enkel gebruik van de patiënten met complete data. Om de patiënten met incomplete vragenlijsten alsnog te kunnen meenemen in het onderzoek is gebruik gemaakt van multi-pele imputatie. Met deze

methode worden de missende data vervangen door modelmatig voorspelde waarden op basis van correlaties in de totale dataset met gegevens die wel beschikbaar zijn. Multipale imputatie is uitgevoerd met behulp van het Multivariate Imputation by Chained Equations (MICE) package van het programma R (23). Met dit programma zijn correlatie matrices aangemaakt. Uit deze matrices zijn voor het imputeren van de missende data 20 variabelen gekozen die de sterkste correlatie met de te imputeren variabele hebben. Zo worden 10 verschillende datasets gemaakt en alle analyses worden 10 maal uitgevoerd en de resultaten zullen worden gepoold (24) (25).

Om de vragenlijsten van de verschillende meetmomenten na radiotherapie mee te nemen in het onderzoek is van de vragenlijsten de gemiddelde score berekend. Het gemiddelde per patiënt is bepaald aan de hand van de vragenlijsten van elk half jaar tot twee jaar na radiotherapie en daarna jaarlijks tot vijf jaar na radiotherapie. Dit geeft een totaal van zeven vragenlijsten.

3.3.2 Variabelen

In dit onderzoek is gebruik gemaakt van verschillende variabelen. De afhankelijke variabele bij een associatiemodel is de gemiddelde score van de vragenlijsten over 5 jaar. Bij een NTCP-model is het wel of niet optreden van een constante achteruitgang van de bijwerkingen de afhankelijke variabele. De belangrijkste onafhankelijke variabele in dit onderzoek is de dosis in de hersenstructuren. Voor de dosis zullen de variabelen minimale dosis ($D_{\min}$), maximale dosis ($D_{\max}$) en gemiddelde dosis (D_{mean}) per hersenstructuur onderzocht worden. Van de variabelen van het percentage van een hersenstructuurvolume dat minimaal x Gy ontvangt (V_x) worden de volgende onderzocht: V_5 , V_{10} , V_{20} , V_{30} , V_{40} , V_{50} , V_{60} , V_{70} , en V_{80} . De hoeveelheid dosis die een patiënt ontvangt in de hersenstructuren bij de radiotherapeutische behandeling kan de kans op het eindpunt bepalen. Naast de dosis zijn de andere onafhankelijke variabelen in dit onderzoek: leeftijd, geslacht, type behandeling, tumorlocatie, TN-staging, comorbiditeiten, roken, depressie en psychiatrische stoornissen, alcoholgebruik, drugs- en medicatiegebruik en de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) performance status. Deze variabelen staan met toelichting weergegeven in bijlage 1. Alle onafhankelijke variabelen kunnen mogelijk het wel of niet optreden van het eindpunt beïnvloeden. De locatie van de tumor en het type behandeling zijn de belangrijkste factoren die invloed hebben op de kwaliteit van leven bij patiënten die bestraald worden in het hoofd-halsgebied (10).

De variabelen chemotherapie, roken, drugs- en medicatiegebruik, alcoholgebruik, depressie en/of psychiatrische stoornissen zijn gedichotomiseerd tot wel en niet. Voor de analyse zijn de variabelen TN-staging en WHO-score eveneens gedichotomiseerd. De WHO scores 0 en 1 zijn samengevoegd en 2, 3 en 4 zitten in de andere groep. Voor de T-staging geldt dat T in situ, T1 en T2 gescheiden worden van T3 en T4. Bij de N-staging is N0 een groep en de overige vallen in de andere groep.

3.3.3 Ingetekende hersenstructuren

Voordat een patiënt bestraald kan worden is op de afdeling radiotherapie een planning CT gemaakt. Op de beelden van dezelfde CT-scan is achteraf de truncus cerebri, cerebrum, cerebellum en de hersenen in het geheel ingetekend met het programma Mirada DBx. Het intekenen van de hersenstructuren is gedaan volgens de richtlijn van Brouwer, et al. (2015) (18). Het bestralingsplan is op dezelfde scan gemaakt en doormiddel van de DVH's is vastgesteld hoeveel dosis de hersenstructuren hebben ontvangen. Bij een aantal CT-scans staat niet het volledige cerebrum afgebeeld. Om te corrigeren voor de D_{mean} in de hersenen werd gebruik gemaakt van formule 4. In de formule worden de volumes uitgedrukt in kubieke centimeter (cc).

$$Nieuwe D_{mean} = \frac{Oude\ volume}{Populatiegemiddelde\ volume} * Oude D_{mean} \quad (\text{formule 4})$$

Op dezelfde wijze als formule 4 worden de nieuwe waarde van D_{min} en D_{max} berekend. Daarnaast zijn de percentages voor de dosisvariabelen V_5 , V_{10} , V_{20} , V_{30} , V_{40} , V_{50} , V_{60} , V_{70} , en V_{80} gecorrigeerd met behulp van formule 5. Hierbij is de oude V_x (%) met behulp van het oude volume en het populatiegemiddelde volume in cc omgezet naar de nieuwe V_x (%).

$$V_x(\%) = \frac{Oude\ volume}{Populatiegemiddelde\ volume} * Oude V_x \quad (\text{formule 5})$$

Om te bepalen of een scan een volledig afgebeelde cerebellum en/of truncus cerebri bevatte, is gebruik gemaakt van de patiënten waarvan niet het gehele cerebrum gescand is. Van alle patiënten is berekend hoeveel het cerebrum afweek van het cerebrum populatiegemiddelde van de compleet gescande patiënten. Alle patiënten waarvan 25% of minder van het cerebrum gescand was, waren handmatig geopend om te kijken of de truncus cerebri en cerebellum half of in het geheel gescand waren. Niet alle CT-scans waren beschikbaar, voor deze patiënten is de standaard deviatie van het cerebellum en de truncus cerebri berekend. Wanneer de volumes zich binnen 1 standaard deviatie bevonden werd het genoteerd als volledig. Bij een grotere afwijking waren de structuren genoteerd als onvolledig. Voor de onvolledig afgebeelde truncus cerebri en cerebellum is gecorrigeerd voor D_{mean} , D_{min} , D_{max} en V_x met behulp van formule 4 en 5.

3.4 Statistische analyse

Voor het uitvoeren van de statistische analyses werd gebruik gemaakt van het programma R. De statistische methode die toegepast is in dit onderzoek, is lineaire regressie voor een associatiemodel. Door lineaire regressie toe te passen wordt de data geanalyseerd zonder dat data verloren gaat, aangezien het eindpunt bij deze methode continu is. De eindpunten waren hier de gemiddelde score van vermoeidheid en de gemiddelde score van neurocognitief disfunctioneren van 6 maanden tot 5 jaar na radiotherapie per patiënt. Een associatiemodel is gebruikt om het verband tussen een bepaalde uitkomstvariabele en een centrale determinant zo zuiver mogelijk te schatten. Als centrale determinant werd de sterkste en meest relevante dosisvariabele uitgekozen. De uitkomstvariabele was de gemiddelde score van de vragenlijsten na radiotherapie per patiënt. Voor de baseline moet gecorrigeerd worden, omdat de patiënten die voor de bestralingen al vermoeidheid en/of een verminderde neurocognitieve functie ervoeren meer kans hebben om na de bestralingen nog de klachten te ervaren. Andere variabelen werden aan het model toegevoegd als het confounders waren, dit zijn factoren die het verband tussen de centrale determinant en het eindpunt beïnvloeden. Om confounders vast te stellen is onderzocht of de lineaire regressie coëfficiënt van de centrale determinant meer dan 10% afweek, na toevoeging van mogelijke confounders aan het model. Tevens is onderzocht of aan de assumpties voor lineaire regressie analyse werd voldaan. Met behulp van een scatterplot is onderzocht of de onafhankelijke en afhankelijke variabelen een lineair verband hebben. Daarnaast is een histogram gemaakt om te onderzoeken of de residuen normaal verdeeld zijn. Een scatterplot geeft weer of sprake is van homoscedasticiteit.

Waar lineaire regressie een model weergeeft met het verband tussen de dosis en de score van het eindpunt, kan logistische regressie bepalen wat de kans is per patiënt op het optreden van het eindpunt. Om deze reden is logistische regressie toegepast om een NTCP-model op te stellen. Hiermee kan de kans op het ontwikkelen van de bijwerkingen neurocognitief disfunctioneren en

vermoeidheid na radiotherapie per patiënt worden geschat. Bij het maken van een NTCP-model werd ter definitie van de eindpunten de gemiddelde score van de vragenlijsten na radiotherapie per patiënt vergeleken met de baseline. De verschillscore is aangeduid met een delta (Δ). Het eindpunt achteruitgang in neurocognitief functioneren is voor de logistische regressie binair uitgedrukt. Het niet ervaren van de bijwerking is aangeduid met een 0 en het wel ervaren met een 1. Voor neurocognitief functioneren (CF) is het eindpunt gedefinieerd als: CF Eindpunt = CF gemiddelde – CF Baseline. Hierbij is het cut-off point vastgesteld als $\Delta CF < -10$ geeft een 1 en $\Delta CF \geq -10$ geeft een 0. Wanneer elke reductie ten opzichte van de baseline gezien wordt als het ervaren van de klachten hoeft de patiënt maar één maal een slechtere score te geven. Bij 10 punten reductie is de achteruitgang meer constant. Voor vermoeidheid (FA) is het eindpunt gedefinieerd als: FA Eindpunt = FA Baseline – FA gemiddelde. Hierbij is tevens het cut-off point vastgesteld als $\Delta FA < -10$ geeft een 1 en $\Delta FA \geq -10$ geeft een 0. Bij logistische regressie is rekening gehouden met de steekproefgrootte, door in beide respons categorieën voldoende patiënten te hebben. Daarnaast is ter voorbereiding onderzoek gedaan naar multicollineariteit door middel van het maken van een correlatiemodel.

Om een NTCP-model te kunnen maken wordt gebruik gemaakt van formule 6. De P in de formule staat voor probability. De y staat voor de te voorspellen variabele. In dit onderzoek is deze variabele de kans op het optreden van de bijwerkingen, waarbij 1 overeenkomt met de definitie van 1 bij het eindpunt. In de formule staat a voor de intercept. B is de richtingscoëfficiënt van de NTCP lijn. De x in de formule is de voorspellende variabele. Om het NTCP-model te evalueren is gekeken naar de waarde van de Receiver Operating Characteristic (ROC) Area Under the Curve (AUC). De waardes kunnen liggen tussen de 0,5 en 1. Deze waardes geven aan hoe onderscheidend het NTCP-model is voor patiënten met of zonder het eindpunt. Bij een hoge waarde van ROC-AUC is de kans groter dat het model per patiënt correct voorspelt of de bijwerking wel of niet op zal treden.

$$P(y = 1) = 1/(1 + e^{-(a+(b*x)+(b*x)}) \quad (\text{Formule 6})$$

Bij zowel de lineaire als de logistische regressie is allereerst per eindpunt een univariabele analyse uitgevoerd om de relaties tussen elke onafhankelijke variabele apart met het eindpunt vast te stellen. Een variabele met een p-waarde $\leq 0,157$ is meegenomen in de verdere analyse. Aangezien hoge correlatie tussen de variabelen in het model ongewenst is werden de onderlinge verbanden tussen de onafhankelijke variabelen vastgesteld door een correlatietabel te maken. De correlatiecoëfficiënt geeft het verband weer. Bij een correlatie met een waarde hoger dan 0,8 is het verband te sterk en zijn deze variabelen niet samen meegenomen in het model. In dit geval werd de variabele met de laagste p-waarde meegenomen. Vervolgens is een multivariabele analyse uitgevoerd met behulp van backward selection. Hiermee is gekeken naar de samenhangende relatie tussen de onafhankelijke variabelen en het eindpunt. Backward selection is toegepast om de sterkste variabelen mee te nemen in het model. Backward selection elimineert steeds de variabele met de hoogste p-waarde, uitgaande van een grens van $p = 0,157$. Dit correspondeert met de Akaike information criterion (AIC) (26). Dit wil zeggen dat een p removal en een p inclusie van 0,157 is toegepast. Met behulp van AIC wordt een balans tussen under- en overfitting van een model nagestreefd. Van significantie wordt gesproken bij een p-waarde van $\leq 0,05$.

Interne validatie is uitgevoerd om te achterhalen of het model stand houdt in een andere samenstelling van de patiëntengroep. Voor interne validatie werd gebruik gemaakt van de methode bootstrapping. Dit werd bij 10 sets 100 keer uitgevoerd, wat 1000 bootstrap samples opleverde. Bij

deze methode wordt een groot aantal steekproeven gehaald uit de onderzoekspopulatie. Het voordeel van de methode bootstrapping is dat de volledige dataset kan worden gebruikt voor de validatie. Bootstrapping levert een realistische schatting van de regressiecoëfficiënten van het NTCP-model op (27). Bootstrapping is uitgevoerd met het programma R (28).

Resultaten

4.1 Patiëntkarakteristieken

Het totaal aantal deelnemende patiënten in dit onderzoek is 452. De karakteristieken van de patiënten staan weergegeven in tabel 2. In deze patiëntengroep zijn niet alle vragenlijsten ingevuld. Een overzicht van hoeveel vragenlijsten zijn ingevuld door de patiënt en zijn geïmputeerd per meetmoment is weergegeven in bijlage 2. In dit overzicht is te zien dat des te langer de radiotherapie geleden is, des te minder mensen de vragenlijst hebben ingevuld. Voor beide bijwerkingen geldt dat na 36 maanden meer vragenlijsten geïmputeerd zijn dan door patiënten zijn ingevuld. In totaal hebben 102 patiënten alle vragenlijsten van neurocognitief disfunctioneren ingevuld en 105 patiënten de vragen over vermoeidheid. Bij neurocognitief disfunctioneren ervaren 24,8% van de patiënten meer dan 10 punten achteruitgang ten opzichte van de baseline. Bij vermoeidheid ervaren 33,0% van de patiënten meer dan 10 punten achteruitgang ten opzichte van de baseline.

4.2 Vermoeidheid

Bij lineaire regressie is het eindpunt van vermoeidheid de gemiddelde score gedurende 6 maanden tot 5 jaar na behandeling. Uit de univariabele analyse blijkt dat de truncus cerebri V70 de sterkste dosisvariabele is met een significantie van $P = 0,034$, zie bijlage 3. Uit de analyse is naar voren gekomen dat de truncus cerebri V70 slechts bij 1% van de patiënten voorkomt. Door een te kort aan data kon de analyse niet uitgevoerd worden, waardoor geen associatiemodel tot stand is gekomen.

Om een NTCP-model te kunnen maken is logistische regressie toegepast. De steekproefgrootte bij de afhankelijke variabelen van vermoeidheid is 149 in groep 1 en 303 in groep 0. Dit geeft een verhouding van 1 op de 3 patiënten. Uit de univariabele analyse blijkt dat alleen alcoholgebruik onder de grens van $p \leq 0,157$ zit, zie bijlage 3. Hierdoor kan in de

Tabel 2 Patiëntkarakteristieken

<i>Variable</i>	<i>Aantal (n = 452)</i>	<i>%</i>
Geslacht*		
Man	301	66,6
Vrouw	151	33,4
Leeftijd (jaren)*		
Mediaan	61	
Range	29-92	
Chemotherapie	278	61,5
Tumorlocatie*		
Hypopharynx	72	15,9
Mondholte	49	10,8
Oropharynx	287	63,5
Nasopharynx	36	8,0
Anders	8	1,8
Comorbiditeit		
Hypertensie	134	29,6
Diabetes	39	8,6
Beroerte	32	7,1
Multiple Sclerose	3	0,7
T-stadium*		
T0	1	0,2
T1	57	12,6
T2	117	25,9
T3	81	17,9
T4	191	42,3
Tis	2	0,4
Onbekend	3	0,7
N-stadium*		
N0	96	21,7
N1	46	10,2
N2	279	61,5
N3	23	5,1
Onbekend	9	2
Roken	242	53,5
Alcoholgebruik		
>10 glazen per week	242	53,5
Depressie	16	3,5
Drugsgebruik	9	2
Medicatie		
Hypertensie	130	28,8
Diabetes tabletten	29	6,4
Depressie	13	2,9
WHO-score*		
0	278	61,5
1	125	27,7
2	25	5,5
3	3	0,7
Onbekend	21	4,6

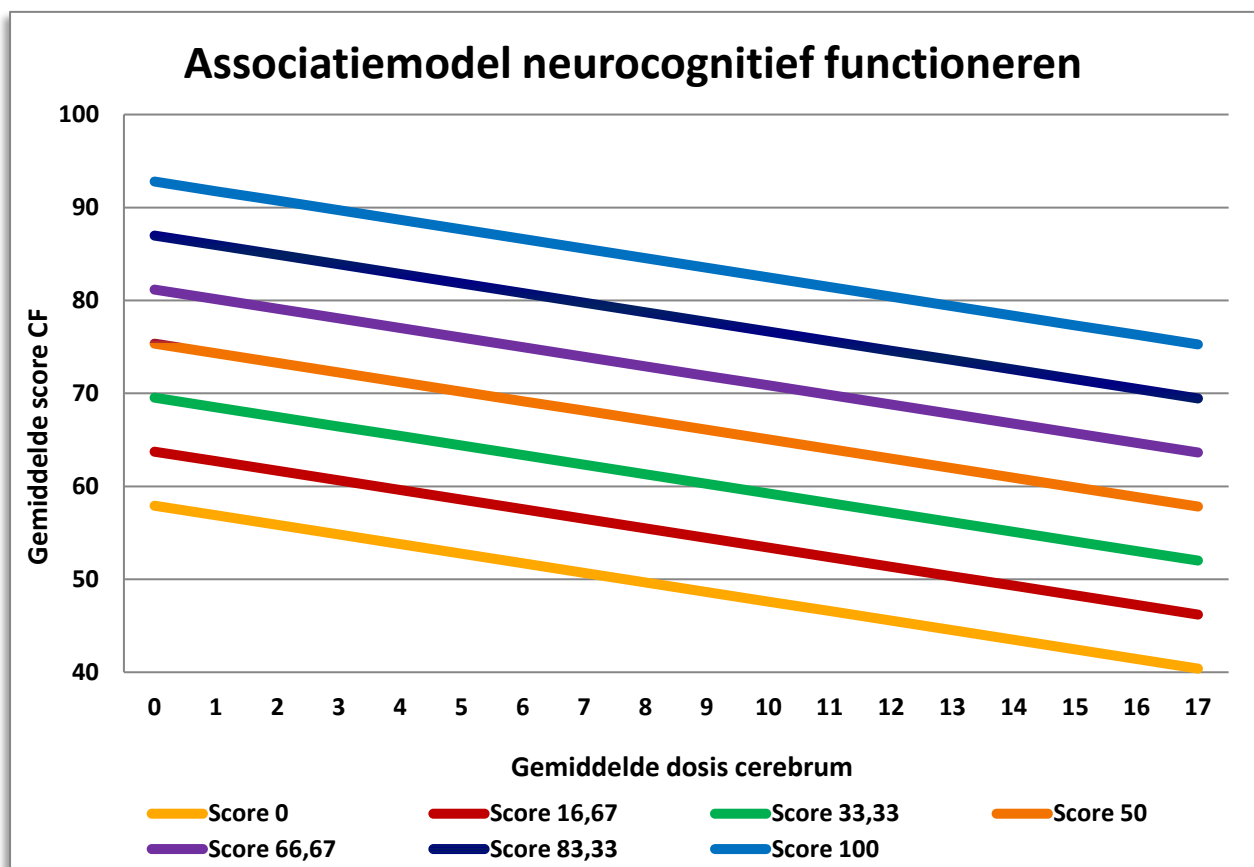
* niet geïmputeerde data

multivariabele analyse alleen alcoholgebruik meegenomen worden. Geen dosisvariabele voldoet aan de grenswaarde. Na de analyse met behulp van AIC houdt alcoholgebruik geen stand. Verder komen geen variabelen in aanmerking, waardoor geen NTCP-model gemaakt kan worden.

4.3 Neurocognitief disfunctioneren

Voor neurocognitief disfunctioneren is met lineaire regressie een associatiemodel tot stand gekomen met als centrale determinant de cerebrum D_{mean} en is gecorrigeerd voor de baseline functie score. Het eindpunt is de gemiddelde cognitieve functie score gedurende 6 maanden tot 5 jaar na de behandeling. De cerebrum D_{mean} en de gemiddelde cognitieve functie score voldoen bij benadering aan de assumptie van normaliteit. De cerebrum D_{mean} heeft een lichte positieve scheefheid, waarbij de residuen bij benadering normaal verdeeld zijn, zie bijlage 4. Een logaritmische transformatie is uitgevoerd, waarbij de nieuwe variabele een hogere p-waarde kreeg, deze is niet gebruikt in het model. De variantie is niet voor elk gegeven waarde hetzelfde, waardoor sprake is van heteroscedasticiteit, zie bijlage 4. Geen confounders zijn gevonden, omdat de richtingscoëfficiënt van de centrale determinant minder dan 10% afweek na toevoeging van mogelijke confounders, zie bijlage 4. Met behulp van formule 7 is figuur 2 tot stand gekomen. De waardes die gebruikt zijn in formule 7 worden toegelicht in bijlage 4 tabel 8.

$$\begin{aligned} \text{Gemiddelde score CF} = & \quad \quad \quad (\text{Formule 7}) \\ 57.9125683 + (0.3487742 * \text{baseline CF}) + (-1.0306517 * \text{Cerebrum Dmean}) \end{aligned}$$

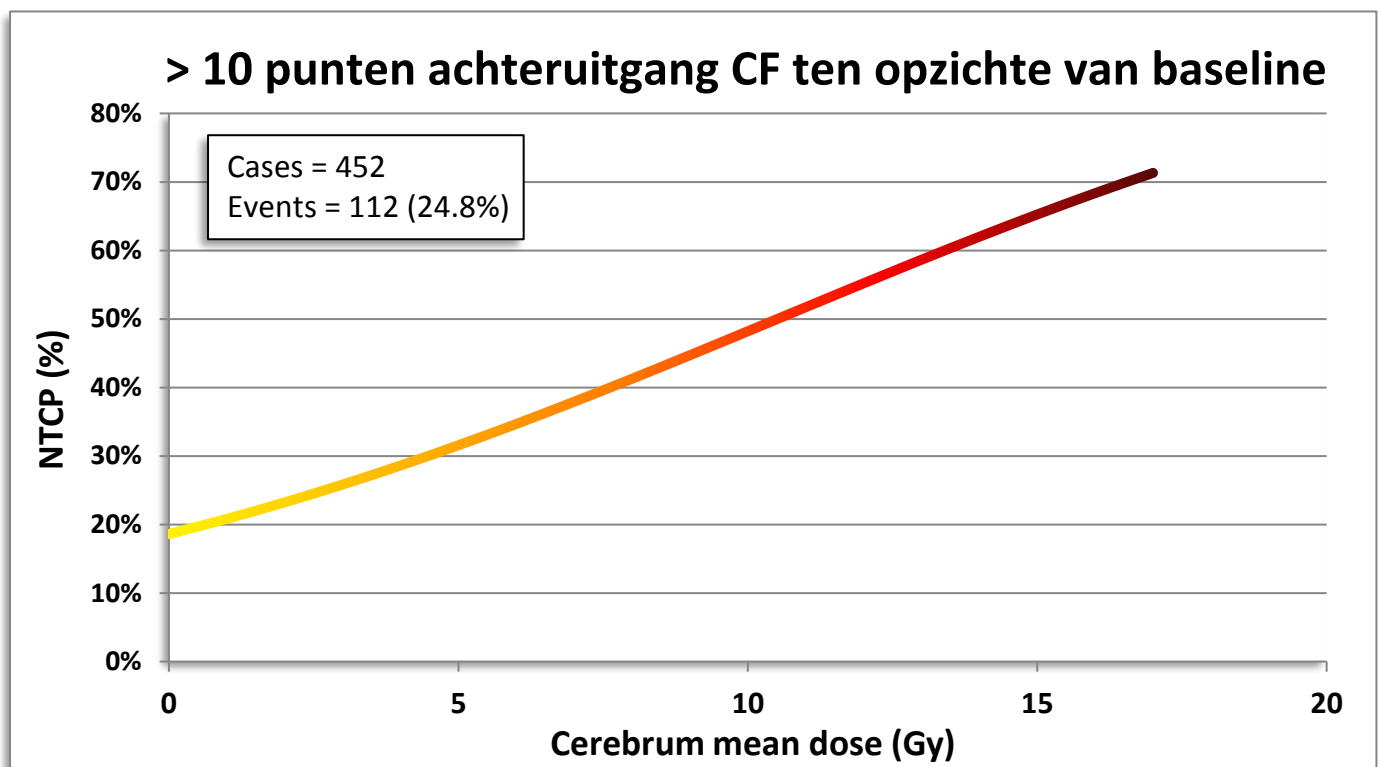


Figuur 2 Lineaire regressie associatiemodel van neurocognitief functioneren (CF). Waarbij elke lijn een gemiddelde score per baseline van de vragenlijst weergeeft.

Bij logistische regressie wordt aan de assumpties voldaan. De steekproefgrootte bij de afhankelijke variabelen van neurocognitief disfunctioneren is 112 in groep 1 en 340 in groep 0. Dit geeft aan dat 1 op de 4 patiënten meer dan 10 punten reductie had. Bij het NTCP-model voor vermindering van neurocognitief functioneren zijn de p-waarden van twintig variabelen onder de 0,157. Al deze variabelen zijn dosisvariabelen en staan weergegeven in bijlage 4. De tien variabelen met de laagste p-waarde hebben allemaal betrekking op het cerebrum en de gehele hersenen. Doordat de dosisvariabelen een sterke correlatiecoëfficiënt hebben ($>0,8$), wordt één dosisvariabele meegenomen om multicollineariteit te voorkomen. De cerebrum D_{mean} kwam na de cerebrum V5 en V10 op basis van de p-waarde. Voor de cerebrum D_{mean} is gekozen, omdat daarmee tijdens het optimaliseren van het bestralingsplan de meeste dosisreductie kan worden behaald. Van de andere, niet dosis-gerelateerde, variabelen voldoen leeftijd en drugsgebruik aan de grenswaarde. Leeftijd is meegenomen in het NTCP-model. Drugs is niet meegenomen, omdat onbekend is welke type drugs de patiënten gebruikt hebben. Doordat onbekend is welke drugs ingenomen is, kan niet achterhaald worden of het neurocognitief disfunctioneren veroorzaakt.

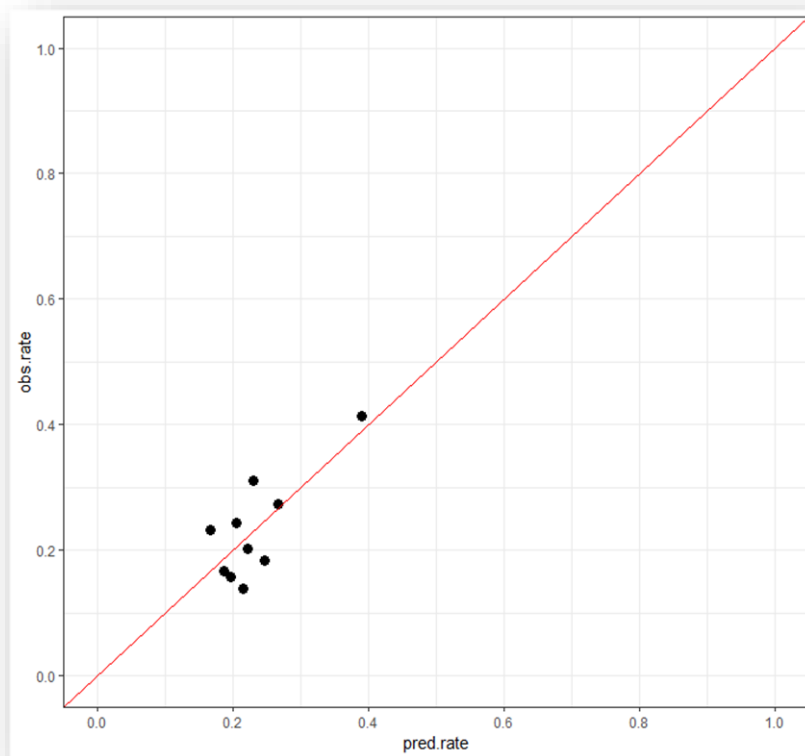
Uit de multivariabele analyse kwamen de variabelen cerebrum D_{mean} en leeftijd naar voren met een AUC van 0,576 en na correctie van bootstrapping 0,559. Met deze variabelen is de formule opgesteld die nodig is voor het maken van een NTCP-model, zie formule 8. Het NTCP-model is weergegeven in figuur 3. De maximale cerebrum D_{mean} is 16,7, daarom loopt de grafiek tot 17 Gy. De mediaan van de leeftijd is in deze onderzoekspopulatie 61 jaar, daarom wordt 61 gebruikt als leeftijd in de formule.

$$\text{Cognitief disfunctioneren (y = 1)} = \frac{1}{1 + e^{-(0,66537475 + (0,14038524 * \text{cerebrum_Dmean}) + (-0,01328638 * \text{leeftijd}))}} \quad (\text{Formule 8})$$



Figuur 3 NTCP-model voor neurocognitief disfunctioneren (CF) bij meer dan 10 punten achteruitgang ten opzichte van baseline bij een leeftijd van 61 jaar.

In de onderzoekspopulatie is de gemiddelde dosis in het cerebrum ongeveer 2 Gy. Het zelfde geldt voor het derde kwartiel, waar de dosis tevens 2 Gy is. In figuur 4 is de kallibratiecurve weergegeven. Hieruit is af te lezen dat de patiënten in dit onderzoek in twee groepen in te delen zijn: de meerderheid die rond de 2 Gy ontvangt en een kleine groep die een hogere dosis ontvangt.



Figuur 4 Kallibratiecurve van de gemiddelde dosis in het cerebrum

Discussie

Onderzoek is gedaan naar een relatie tussen de stralingsdosis in de hersenstructuren (truncus cerebri, cerebrum, cerebellum en gehele hersenen) en het ontwikkelen van de bijwerkingen vermoeidheid en neurocognitief disfunctioneren tot vijf jaar na de radiotherapeutische behandeling bij patiënten die primair zijn bestraald met fotonentherapie in verband met een hoofd-hals carcinoom. Voor neurocognitief disfunctioneren is met lineaire regressie een associatiemodel met als centrale determinant de cerebrum D_{mean} tot stand gekomen. Hieruit is gebleken dat de cerebrum D_{mean} een verband geeft met neurocognitief disfunctioneren, waarbij voor de cerebrum D_{mean} geldt dat het een significante voorspeller is. Het effect van de cerebrum D_{mean} op neurocognitief disfunctioneren is per Gy verhoging van de cerebrum D_{mean} -1.0306517 punt reductie in cognitief functioneren, gecorrigeerd voor de baseline van cognitief functioneren. Dit geeft aan dat de dosis in het cerebrum invloed heeft op het ontwikkelen van neurocognitief disfunctioneren. Met een associatie model kan geen voorspelling worden gedaan over de kans van het optreden van het eindpunt per patiënt. Om deze reden is met logistische regressieanalyse een NTCP-model ontwikkeld. Met dit NTCP-model wordt de kans dat een patiënt het eindpunt neurocognitief disfunctioneren gaat ondervinden in de 5 jaar na radiotherapie voorspeld. Met dit model kan bepaald worden welke patiënten een grote kans hebben op het krijgen van de bijwerking, waardoor deze patiënten een andere therapie toegewezen kunnen krijgen of bij wie het bestralingsplan extra geoptimaliseerd moet worden. De ROC-AUC waarde van het NTCP-model gaf na bootstrapping een waarde van 0,56 weer. Dit wijst op een model met een minimaal onderscheidend vermogen. De kans dat dit model per patiënt correct voorspelt of neurocognitief disfunctioneren wel of niet zal optreden is klein. De lineaire regressieanalyse bij vermoeidheid als eindpunt gaf geen verband weer tussen een dosisvariabele en de gemiddelde score van vermoeidheid. Tevens kwam uit de logistische regressieanalyse geen variabelen waarmee een NCTP-model tot stand kon komen.

Wat betreft de lineaire regressieanalyse bij neurocognitief disfunctioneren is bij meer dan 75 procent van de patiënten de dosis in het cerebrum onder de 2 Gy. Het verband kan mogelijk door de minimale spreiding van de dosis minder sterk naar voren zijn gekomen uit de analyse. Daarnaast is voor het uitvoeren van lineaire regressie gecontroleerd op de normaliteit van de variabele cerebrum D_{mean} en de gemiddelde score van neurocognitief disfunctioneren als eindpunt. Hieruit bleek dat het cerebrum D_{mean} een lichte scheve verdeling naar rechts heeft. Ondanks dat de logaritmische transformatie de verdeling normaler maakte, werd het model zwakker, doordat de nieuwe variabele een hogere p-waarde kreeg. Tevens zorgt de transformatie ervoor dat de data niet eenvoudig geïnterpreteerd kan worden. De lichte scheve verdeling is aangenomen als bij benadering normaal verdeeld, zie bijlage 4. Hetzelfde geldt voor de verdeling van het eindpunt, die een lichte scheve verdeling naar links liet zien. Door het ontbreken van een exacte normale verdeling is in dit onderzoek de betrouwbaarheid van de p-waarden verminderd. Bij heteroscedasticiteit wordt de regressiecoëfficiënt zuiver geschat, maar de significantie is onbetrouwbaar. De significantie kan zowel over- als onderschat worden, waardoor de kans bestaat dat de verkeerde conclusie getrokken wordt (29). Echter zijn de waardes dusdanig significant dat het onaannemelijk is dat de waardes boven de 0,05 uit zullen komen, zie tabel 8. Het artikel van Hsiao et al. (2010) (9) en het artikel van Gan et al. (2011) (8) hebben eveneens een verband tussen een toenemende dosis in de

hersenstructuren en het ontwikkelen van neurocognitief disfunctioneren aangetoond. In deze artikelen gaat het om de temporale kwabben als hersenstructuur. Het onderzoek van Hsiao et al. (2010) (9) toonde aan dat een D_{mean} groter dan 36 Gy in de temporale kwabben leidt tot een significant grotere achteruitgang wat neurocognitief functioneren betreft. De onderzoekspopulatie van Hsiao et al. (2010) (9) bestond alleen uit 30 patiënten met een nasopharynxcarcinoom en de neurocognitieve functie van de patiënten is vastgesteld met behulp van een neuropsychologisch onderzoek. Deze onderzoeken werden één dag voor de radiotherapie en tussen de 12 en 26 maanden na de radiotherapie uitgevoerd. In het onderzoek van Gan et al. (2011) (8) deden tien patiënten mee, waarvan zes patiënten met een pharynx carcinoom, één met een hypopharynx carcinoom en drie met een larynxcarcinoom. Tevens zijn in dit onderzoek neuropsychologische onderzoeken toegepast. Beide onderzoeken hadden een aanzienlijk kleinere onderzoekspopulatie vergeleken met de onderzoekspopulatie van 452 patiënten in dit onderzoek. Naast de onderzoekspopulatie verschilt ook de meetmethode van Hsiao et al. (2010) (9) en Gan et al. (2011) (8) met de meetmethode, EORTC QLQ-C30 vragenlijst, van dit onderzoek. Deze verschillen zijn mogelijk een oorzaak van het niet kunnen aantonen van een even sterk verband in dit onderzoek. In een vervolgstudie zouden de temporale kwabben als afzonderlijke hersenstructuur meegenomen kunnen worden.

In dit onderzoek is geen significant verband gevonden tussen de dosis in de hersenstructuren en het ontwikkelen van vermoeidheid, terwijl dit verband wel werd gevonden in een eerdere studie van Ferris et al. (2018) (3). Deze studie toont een significant verband aan tussen de D_{max} in de truncus cerebri en de medulla en een verhoogd risico op acute vermoeidheid. Zowel elke toename van 1 Gy in de medulla D_{max} als elke toename van 1 Gy in de truncus cerebri D_{max} resulteerde in een toename van de totale Multidimensional Fatigue Inventory 20 (MFI-20) score ten opzichte van de baseline van 0,25 ($p=0,037$) in 1 maand na de radiotherapie. Aangezien in dit onderzoek de significante dosisvariabele de truncus cerebri V70 is en de gemiddelde dosis in de truncus cerebri 14 Gy is, kan geen sterk verband aangetoond worden. Als aanbeveling kan meegegeven worden dat meer patiënten met een hogere dosis in de hersenstructuren in een vervolgstudie meegenomen worden.

De steekproef is een goede afspiegeling van de populatie die dosis in de hersenstructuren ontvangen. Dit onderzoek neemt alle curatief behandelde patiënten mee die primaire radiotherapie in het hoofd-halsgebied hebben ontvangen. Op larynx patiënten na, aangezien deze patiënten vanwege de verwaarloosbare hersendosis zijn geëxcludeerd. Van een selectiebias is geen sprake, omdat bijna alle patiënten van de doelpopulatie binnen het UMCG zijn ingesloten. In de toekomst zullen de uitkomsten extern gevalideerd kunnen worden op PORT en larynx patiënten. Palliatieve patiënten worden geëxcludeerd, aangezien genezing niet meer mogelijk is. Hierdoor kan niet gekeken worden naar de kwaliteit van leven op de langere termijn. Tevens krijgen deze patiënten minder bestraling sessies.

In dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van een grote onderzoekspopulatie van 452 patiënten, waarvan de hersenstructuren door verschillende personen zijn ingetekend. Dit kan zorgen voor een intra- en inter-observer-variabiliteit bias. De manier van intekenen van de hersenstructuren verschilt per intekenaar, waardoor een DVH andere waardes kan geven dan wanneer elke patiënt door dezelfde persoon ingetekend zou zijn. Tevens is een verschil van intekenen mogelijk wanneer dezelfde persoon alles intekent. In beide gevallen zou dit invloed kunnen hebben op de accuratesse van het onderzoek. Echter moet een groot intekenverschil tussen de intekenaars zich voordoen,

voordat dit zichtbaar wordt in de DVH's. Dit is beperkt aangezien de hersenstructuren ingetekend zijn volgens de richtlijn van Brouwer, et al. (2015) (18). Door deze richtlijn zullen de verschillen in intekeningen klein zijn en is de invloed op de betrouwbaarheid beperkt en deze bias verwaarloosbaar.

Voor het vaststellen van de bijwerkingen bij de patiënten zijn in de EORTC QLQ-C30 vragenlijst een beperkt aantal vragen opgesteld. Met de vragenlijst wordt een globaal beeld geschetst van hoe de patiënt de klachten in het dagelijks leven ervaart en is een hoge responsie verkregen. Om een optimaal en minder subjectief beeld te krijgen van de bijwerking kan voor een vervolgstudie een uitgebreide neuropsychologisch onderzoek of MMSE /MoCA onderzoek toegepast worden.

Om de patiënten waarbij een vragenlijst geheel of deels mist alsnog te kunnen includeren, is gebruik gemaakt van multiële imputatie. De missende data wordt vervangen door modelmatig voorspelde waardes. Multiële imputatie is tevens uitgevoerd op andere variabelen waarvan data ontbrak. Het excluderen van patiënten met missende data geeft een aanzienlijk kleinere onderzoekspopulatie. Door te excluderen wordt een selectiebias gecreëerd in longitudinale studies, omdat deze patiënten ook mogelijk klachten ervaren. Multiële imputatie is een aannemelijke methode om te proberen om te gaan met een bias door missende data (30). Onbekend is waarom patiënten niet alle vragenlijsten hebben ingevuld. Met behulp van de gegevens die wel bekend zijn kan onderzocht en nauwkeurig ingeschat worden wat de kwaliteit van leven van deze patiënten was. Met multiële imputatie gaan de gegevens van deze patiënten niet verloren (23).

Bij onvolledig gescande patiënten werden de waarden van de dosisvariabelen gecorrigeerd aan de hand van het missende volume als proportie van het populatiegemiddelde volume van de hersenstructuren. Het onderzoekspopulatiegemiddelde volume van de structuren is als richtlijn gebruikt voor de mogelijke realiteit. Door deze correcties is de kwaliteit van de data verhoogd ten opzichte van wanneer de waarden ongecorrigeerd bleven of geheel weggelaten werden. Formules 4 en 5, voor het corrigeren van de dosisvariabelen zijn gevalideerd op volledig gescande patiënten, de afwijkingen waren hierbij minimaal.

Met deze studie is een basis gelegd voor vervolgstudies. In een volgende studie kan de power met betrekking op de dosis verhoogd worden, door meer patiënten met een hoge dosis in de hersenstructuren mee te nemen in de analyses. Tevens kan een dosis-effectrelatie met de temporale kwabben onderzocht worden en zou een neuropsychologisch onderzoek als meetmethode kunnen worden gebruikt bij geselecteerde patiënten om de neurocognitieve functie vast te stellen. Aangezien in dit onderzoek voor neurocognitief disfunctioneren een zwak verband is gevonden met de D_{mean} in het cerebrum is vervolgonderzoek van belang om het verband sterker naar voren te laten komen. Wanneer een sterk verband aangetoond is, kan in de praktijk rekening gehouden worden met het maken van een bestralingsplan. Bestralingsplannen kunnen worden geoptimaliseerd om de hersendosis te reduceren en daarmee de kans op bijwerkingen te verminderen. Daarnaast kan, wanneer een onderscheidend NTCP-model opgesteld is, het model in de toekomst getest worden voor protontherapie. Om vervolgens een selectie te kunnen maken van de patiënten die baat zouden hebben bij een behandeling met protontherapie. De selectie zal gebaseerd worden op de criteria van bijwerkingsreductie, die opgesteld zijn door het zorginstituut Nederland. In de Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) worden gradaties van bijwerkingen beschreven (31). Bij een bijwerking van gradatie 1 wordt geen actie ondernomen. Bij gradatie 2 wordt een

reductie van de bijwerkingen met 10% aangehouden om protonentherapie te mogen uitvoeren, bij gradatie 3 een reductie van 5% en bij gradatie 4 van 2% (32).

Conclusie

In deze studie werd met een associatiemodel een verband tussen de cerebrum D_{mean} en neurocognitief disfunctioneren aangetoond, gecorrigeerd voor de baseline van de cognitieve functie. Tevens is een NTCP-model voor achteruitgang van cognitief functioneren na radiotherapie ontwikkeld. Het onderscheidend vermogen van dit NTCP-model is echter beperkt. Nieuwe studies met meer patiënten met een hogere hersendosis en een uitgebreidere neurocognitieve test zal het onderscheidend vermogen waarschijnlijk verhogen. Voor vermoeidheid kon geen model worden ontwikkeld. Op basis van de resultaten van neurocognitief disfunctioneren wordt het zoveel mogelijk reduceren van de hersendosis bij radiotherapie aanbevolen, aangezien een verband zichtbaar is.

Bronvermelding

1. **Cijfers over kanker.** Incidentie hoofd en hals. *Cijfersoverkanker*. [Online] 02 Februari 2019. https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset_1/img5c8776eb56aa0.
2. **Antoni van Leeuwenhoek.** Hoofd-halskanker. *Antoni van Leeuwenhoek*. [Online] s.d. <https://www.avl.nl/kankersoorten/hoofd-halskanker/>.
3. **MJ, Ferris, et al.** Brainstem dose is associated with patient-reported acute fatigue in head and neck cancer radiation therapy. *Pubmed*. [Online] Januari 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brainstem+dose+is+associated+with+patient-reported+acute+fatigue+in+head+and+neck+cancer+radiation+therapy>.
4. **Lee, PWH, et al.** Effects of radiation therapy on neuropsychological. *Pubmed*. [Online] 1 April 1989. <https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/52/4/488.full.pdf>.
5. **Ramaekers, B. L.T., et al.** Systematic review and meta-analysis of radiotherapy in various head and neck cancers: Comparing photons, carbon-ions and protons. *Elsevier*. [Online] 08 Augustus 2010. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737210001398?via%3Dihub>.
6. **Rijnstate.** Cognitieve stoornissen. *Rijnstate*. [Online] 25 Juni 2009. <https://www.rijnstate.nl/aandoening-en-behandeling/cognitieve-stoornissen/>.
7. **Oncoline.** Cognitief functioneren. *Oncoline*. [Online] 25 Juni 2009. https://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=29971&richtlijn_id=658.
8. **HK, Gan, et al.** Cognitive functioning after radiotherapy or chemoradiotherapy for head-and-neck cancer. *Pubmed*. [Online] 01 September 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20708851>.
9. **KY, Hsiao, et al.** Cognitive function before and after intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study. *Pubmed*. [Online] 01 Juli 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044217>.
10. **ZA, Alicikus, et al.** Importance of patient, tumour and treatment related factors on quality of life in head and neck cancer patients after definitive treatment. *Pubmed*. [Online] September 2009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19096864>.
11. **UMCG.** Neuropsychologisch onderzoek bij volwassenen. *UMCG*. [Online] s.d. https://www.umcg.nl/SiteCollectionDocuments/Zorg/ZOB/B/brochure_neuropsychologischOnderzoek.pdf.
12. **Nederlands kenniscentrum ouderenpsychiatrie.** Mini-Mental State Examination (MMSE). *Nederlands kenniscentrum ouderenpsychiatrie*. [Online] s.d. <https://www.nkop.nl/praktijk/meetinstrumenten/details/?instrument=28>.
13. **NKOP.** Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Versie 8.1. *Nederlands kenniscentrum ouderenpsychiatrie*. [Online] s.d. <https://www.nkop.nl/praktijk/meetinstrumenten/details/?instrument=39>.
14. **American Cancer Society.** Treatment Options for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer by Stage. *American Cancer Society*. [Online] 9 Maart 2018. <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/treating/by-stage.html>.

15. **American Cancer Society.** Treatment Options, by Stage of Nasopharyngeal Cancer. *American cancer society*. [Online] 24 September 2018. <https://www.cancer.org/cancer/nasopharyngeal-cancer/treating/by-stage.html>.
16. **American Cancer Society.** Treating Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers by Stage. *American cancer society*. [Online] 27 November 2017. <https://www.cancer.org/cancer/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/treating/by-stage.html>.
17. **Dixon, L., et al.** Ninety Day Mortality After Radical Radiotherapy for Head and Neck. *Clinical Oncology*. [Online] 2 Augustus 2017. [https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555\(17\)30384-9/pdf](https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(17)30384-9/pdf).
18. **Brouwer, C. L., et al.** CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region:. *Radiotherapy and Oncology*. [Online] 13 Augustus 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=CT-based+delineation+of+organs+at+risk+in+the+head+and+neck+region%3A>.
19. **EORTC Study Group on Quality of Life.** EORTC QLQ-C30 (version 3). *Oncoline*. [Online] 1995. https://www.oncoline.nl/uploaded/docs/Medische_revalidatie_bij_oncologie/EORTC_QLQ-C30_Dutch.pdf?u=1QSOaU.
20. **QL Coordinator Quality of Life Unit.** EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). *EORTC*. [Online] 2001. https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:VUiC2X8_jOkJ:https://www.researchgate.net/profile/Georgia_Kostagianni/post/Has_anyone_used_the_EORTC_QLQ-C30_Could_you_help_me_or_give_me_a_reference_that_explains_how_to_aggregate_the_questions_and_me.
21. **Oncoline.** Invulblad EORTC QLQ C30. *Oncoline*. [Online] s.d. <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:tedqWjTHEOgJ:https://www.oncoline.nl/uploaded/docs/Oncologisch%2520revalidatie/Scoringstool%2520EORTC%2520QLQ%2520C30.xls+&cd=3&hl=nl&ct=clnk&gl=nl>.
22. **EORTC.** EORTC QLQ-C30 Reference Values. *EORTC*. [Online] Juli 2008. https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf.
23. **van Buuren, Stef en Groothuis-Oudshoorn, Karin.** MICE: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*. [Online] 12 December 2011. <https://www.jstatsoft.org/article/view/v045i03>.
24. **van Kuijk, Sander M.J.** Missing data. *Maastricht UMC+*. [Online] 03 November 2017. https://www.mumc.nl/sites/default/files/masterclass_missing_data.pdf.
25. **Huisman, Mark.** Missing Data: Multipel Imputatie. *rene-veenstra.nl*. [Online] 30 Maart 2006. <http://www.rene-veenstra.nl/Scientific/MD2.pdf>.
26. **Akaike, H.** A new look at the statistical identification. *IEEE Xplore*. [Online] December 1974. <https://ieeexplore.ieee.org/document/1100705>.
27. **Visser, M.** Dwalingen in de methodologie. XXXIV. Predictiemodellen stellen vaak teleur. *NTVG*. [Online] 10 Juni 2001. <https://www.ntvg.nl/artikelen/dwalingen-de-methodologie-xxxiv-predictiemodellen-stellen-vaak-teleur/volledig#toc7>.

28. **Curran-Everett, Douglas.** Explorations in statistics: the bootstrap. *Physiology*. [Online] 1 December 2009. https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/advan.00062.2009?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&.
29. **van Heijst, Lars.** Aannames bij statistische toetsen. *Scribbr*. [Online] 29 Maart 2019. <https://www.scribbr.nl/statistiek/aannames-statistiek/>.
30. **Biering, K., Hjollund, N.H. en Frydenberg, M.** Using multiple imputation to deal with missing data and attrition in longitudinal studies with repeated measures of patient-reported outcomes. *Clinical Epidemiology*. [Online] 16 January 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303367/>.
31. **EORTC.** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 4.0. *EORTC*. [Online] 28 Mei 2009. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-.
32. **ZorginstituutNederland.** Landelijk indicatieprotocol protontherapie hoofd-halstumoren. *ZorginstituutNederland*. [Online] 22 Januari 2018. <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:I2S86HQO46EJ:https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/brief/2019/01/24/brief-aan-vws-over-landelijk-indicatieprotocol-protontherapie-borstkanker/Landelijk%2Bindicatieprotocol%2B>.
33. **Kanker.nl.** Bijwerkingen van chemotherapie. *Kanker.nl*. [Online] December 2016. <https://www.kanker.nl/soorten-behandelingen/chemotherapie/bijwerkingen/bijwerkingen-van-chemotherapie>.
34. **Thuisarts.** Ik ben moe. *Thuisarts*. [Online] 8 Mei 2014. <https://www.thuisarts.nl/moeheid/ik-ben-moe>.
35. **Niemantsverdriet, Jolanda.** Cognitief: wat betekent dat? *gezondheidsnet*. [Online] 8 December 2016. <https://www.gezondheidsnet.nl/hersenen-en-geheugen/cognitief-wat-betekent-dat>.
36. **Ggz interventie.** Symptomen alcoholverslaving. *Ggzinterventie*. [Online] s.d. <https://ggzinterventie.nl/alcoholverslaving/symptomen/>.
37. **Hersenletsel-uitleg.** Hersenletsel door drugsintoxicatie. *Hersenletsel-uitleg*. [Online] s.d. <https://www.hersenletsel-uitleg.nl/oorzaken-ziektebeelden/hersenletsel-door-drugs>.
38. **Wagener, D.J.Th. en de Mulder, P.H.M.** 'Performance scales' in de oncologie. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. [Online] 1 April 1990. <https://www.ntvg.nl/artikelen/performance-scales-de-oncologie/volledig>.

Bijlage 1 Onafhankelijke variabelen

De onafhankelijke variabelen waarmee rekening is gehouden in dit onderzoek, naast de dosisvariabelen, staan met een motivatie per variabele weergegeven in onderstaande tabel. Depressie, psychiatrische stoornissen, drugs en medicijn gebruik zijn variabelen die het eindpunt kunnen veroorzaken. Tevens zijn dit variabelen die voorafgaand aan de bestralingen al bekend zijn. Hierdoor wordt voor het ervaren van deze bijwerking, mogelijk veroorzaakt door de variabelen, al gecorrigeerd door te corrigeren voor de baseline.

Tabel 3 Overzicht en toelichting van de onafhankelijke variabelen

Variabele	Toelichting	Meetniveau
<i>Leeftijd (bij het begin van de bestralingen)</i>	Naarmate de leeftijd toeneemt, wordt het aannemelijker dat zowel vermoeidheid als neurocognitief disfunctioneren optreedt bij de patiënten. Bij oudere patiënten kan de leeftijd de oorzaak zijn van zowel vermoeidheid als neurocognitief disfunctioneren.	Ratio
<i>Geslacht</i>	Deze variabele is meegenomen om te achterhalen of een verschil in het ontwikkelen van de bijwerkingen door de radiotherapie tussen mannen en vrouwen aan te tonen is	Nominaal
<i>Type behandeling (chemoradiotherapie en primaire radiotherapie)</i>	Het type behandeling kan invloed hebben op hoe de patiënt de bijwerkingen ervaart. Vermoeidheid is een vaak voorkomende klacht ten gevolge van chemotherapie. Neurocognitief disfunctioneren, met betrekking tot geheugen en concentratie, is een minder vaak voorkomende bijwerking bij chemotherapie (33).	Nominaal
<i>Tumorlocatie</i>	Hoeveel dosis in welke hersenstructuren komt is afhankelijk van waar de tumor gelokaliseerd is.	Nominaal
<i>TN-stagering</i>	Uit deze classificering kan de ernst van de tumor herleid worden. De ernst van de tumor bepaald de veldgrootte en hoeveelheid dosis die de patiënt ontvangt.	Ordinaal
<i>Comorbiditeit en roken</i>	De neurocognitieve disfunctie die ontstaat door de vaatschade afkomstig van de bestralingen kan verergerd worden door hypertensie, diabetes en/of roken (9). Daarnaast kunnen chronische bronchitis, beroerte en diabetes vermoeidheid veroorzaken (34).	Nominaal
<i>Depressie/ psychiatrische stoornissen</i>	Dit kan tot vermoeidheid en neurocognitieve problemen leiden (34) (35).	Nominaal
<i>Alcoholgebruik</i>	Overmatig gebruik van alcohol zorgt voor vermoeidheid (34). Meer dan tien glazen alcohol per week wordt gezien als overmatig alcoholgebruik (36).	Nominaal
<i>Drugs en medicijngebruik</i>	Cannabis, ecstasy en cocaïne kunnen vermoeidheid veroorzaken. Cannabis kan enkele uren de cognitieve functies verminderen. In ecstasy zit de stof 3,4-methyleen-dioxymethamfetamine (MDMA) wat neurotoxisch is. Cocaïne is een drug wat slecht is voor de bloedvaten. Door de vaatschade kan neurocognitieve disfunctie ontstaan (9) (37). Medicijnen voor depressie, diabetes en spierziekten zijn de meest voorkomende medicijnen die een rol spelen bij vermoeidheid (34).	Nominaal
<i>Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) performance status</i>	Dit is een stadiumindeling van het prestatievermogen van de patiënt (38). Deze informatie is relevant, zodat inzicht verkregen wordt in de welzijnstoestand van de patiënt. Het welzijn van de patiënt kan de antwoorden op de vragenlijst beïnvloeden.	Ordinaal

Bijlage 2 Ingevulde vragenlijsten

In de onderstaande tabellen is een overzicht van hoeveel vragenlijsten zijn ingevuld door de patiënt. Als vragenlijsten niet zijn ingevuld door de patiënt zijn ze geïmputeerd, om zo toch op het aantal van 452 patiënten te komen. Bij cognitief functioneren (CF) hebben 102 patiënten alle acht vragenlijsten ingevuld. Bij vermoeidheid (FA) hebben 105 patiënten alle vragenlijsten ingevuld.

Tabel 4 De hoeveelheid vragenlijsten die zijn geïmputeerd en door de patiënt zelf zijn ingevuld bij neurocognitief disfunctioneren.

452 patiënten	CF BSL	CF 6M	CF 12M	CF 18M	CF 24M	CF 36M	CF 48M	CF 60M
Ingevuld patiënt	389	333	306	274	253	215	173	121
Geïmputeerd	63	119	146	178	199	237	279	331

Tabel 5 De hoeveelheid vragenlijsten die zijn geïmputeerd en door de patiënt zelf zijn ingevuld bij vermoeidheid.

452 patiënten	FA BSL	FA 6M	FA 12M	FA 18M	FA 24M	FA 36M	FA 48M	FA 60M
Ingevuld patiënt	392	338	309	276	252	215	174	122
Geïmputeerd	60	114	143	176	200	237	278	330

Bijlage 3 Vermoeidheid data-analyse output

Bij de univariabele analyse van lineaire regressie voldoen meerdere variabelen aan de eis van 0,157, zoals te zien is in onder staande tabel.

Tabel 6 Data output van de sterkste p-waardes van de univariabele analyse van het associatiemodel bij vermoeidheid.

Lineair	Coëfficiënt	S.E.	AIC	Pr(> z)
Vermoeidheid baseline	0,43	0,03	3861,03	0
WHO score	15,82	3,75	3983,09	0,0000249
Depressie medicatie	15,82	5,79	3993,01	0,0062224
Depressie	11,28	5,07	3995,53	0,0259631
Suikerziekte tabletten	8,49	3,88	3996,10	0,0287372
Truncus cerebri V ₇₀	494,61	232,82	3996,49	0,0336334
Suikerziekte	7,17	3,38	3996,46	0,0337992
N stadium	4,53	2,30	3996,92	0,0486805
Insuline gebruik	9,54	5,14	3997,26	0,0634832
Cerebrum V ₁₀	28,82	16,60	3997,96	0,0825124
Cerebrum D _{mean}	0,80	0,53	3998,43	0,1260874

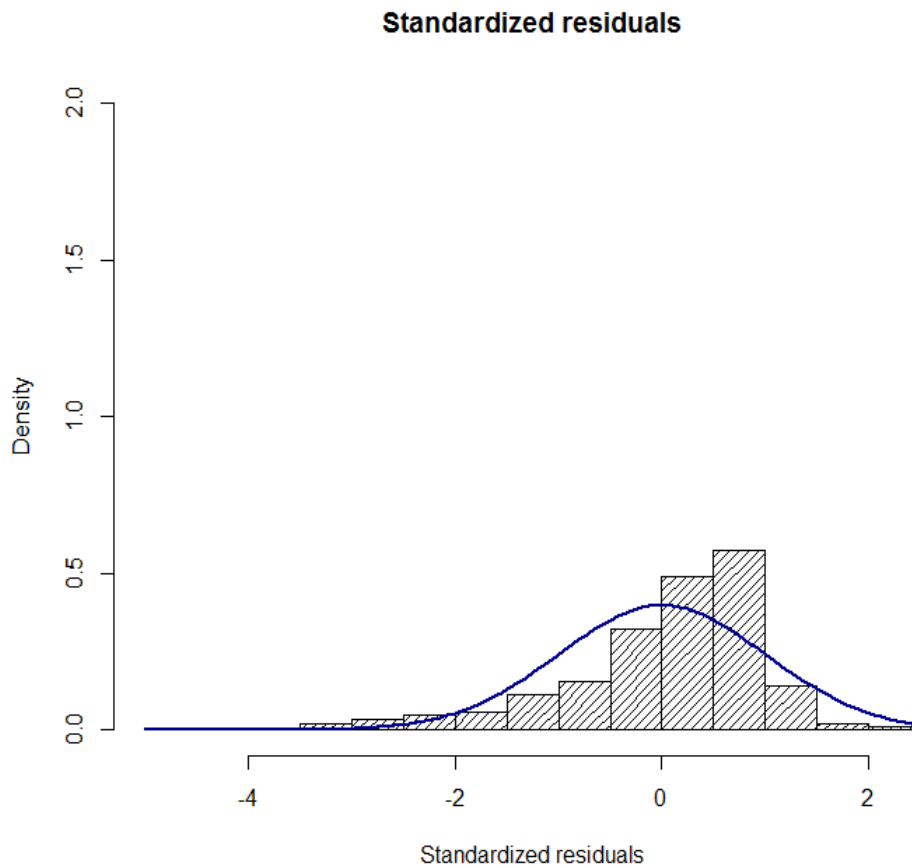
Een overzicht van de sterkste variabele uit de univariabele analyse van logistische regressie is te zien in onderstaande tabel. Hierin is te zien dat alleen alcoholgebruik voldoet aan de eis van 0,157.

Tabel 7 Data output van de sterkste p-waardes van de univariabele logistische analyse bij vermoeidheid.

Logistisch	gain.LL	p.value	AIC
Vermoeidheid baseline	61,88	3,65e-15	515,36
Alcohol	2,45	1,17e-01	574,79
Hypertensie	1,97	1.61e-01	575.27
T stadium	1,93	1.64e-01	575.31
Cerebellum V ₇₀	1,60	2.06e-01	575.64
Truncus cerebri V ₀₅	1,53	2.16e-01	575.71
Hypertensie medicatie	1,50	2.21e-01	575.75
Roken	1,39	2.38e-01	575.85
Truncus cerebri V ₇₀	1,38	2.40e-01	575.86

Bijlage 4 Neurocognitieve functie data-analyse output

In de onderstaande figuur is de histogram van neurocognitief disfunctioneren te zien, lineaire regressie. Hierin is te zien dat de residuen bij benadering normaal verdeeld zijn.



Figuur 5 Histogram waarin de normaalverdeling van de residuen weergegeven is.

In de tabellen hieronder is te zien dat geen van de variabelen een confounder is. Sommige variabelen komen minder vaak voor, waardoor de power kan ontbreken en de variabelen niet als confounder in deze dataset naar voren komen. Hoe een confounder wordt berekend is te zien in formule 9. De richtingscoëfficiënt van de centrale determinant zonder mogelijke confounder is altijd -1.03, zie tabel 8. De richtingscoëfficiënt van de centrale determinant met mogelijke confounder moet elke keer opnieuw bekeken worden.

$$\text{Confounder} = \frac{\text{Centrale determinant zonder mogelijke confounder}}{\text{Centrale determinant met mogelijke confounder}} \times 100 \quad (\text{formule 9})$$

Tabel 8 De variabelen die de basis vormen voor het associatiemodel.

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>t value</i>	<i>Pr(> t)</i>
Intercept	57.91	3.13	18.52	3.99e-51
CF baseline	0.35	0.03	10.16	1.98e-19
Cerebrum D_{mean}	-1.03	0.35	-2.92	7.53e-03

Tabel 9 Controle of leeftijd een confounder is.

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>t value</i>	<i>Pr(> t)</i>
Intercept	50.02	5.06	9.89	1.40e-18
CF baseline	0.35	0.03	10.24	1.11e-19
Cerebrum D_{mean}	-0.99	0.35	-2.81	1.02e-02
Leeftijd	0.12	0.06	1.99	8.95e-02

Tabel 10 Controle of de WHO score een confounder is.

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>t value</i>	<i>Pr(> t)</i>
Intercept	58.14	3.18	18.33	3.95e-51
CF baseline	0.35	0.03	10.00	7.55e-19
Cerebrum D_{mean}	-1.02	0.36	-2.87	9.41e-03
WHO score	-1.16	2.60	-0.43	4.74e-01

Tabel 11 Controle of hypertensie een confounder is.

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>t value</i>	<i>Pr(> t)</i>
Intercept	57.93	3.13	18.52	3.93e-51
CF baseline	0.35	0.03	10.09	2.13e-19
Cerebrum D_{mean}	-1.03	0.35	-2.91	7.67e-03
Hypertensie	-0.17	1.40	-0.11	6.80e-01

Tabel 12 Controle of geslacht een confounder is.

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>t value</i>	<i>Pr(> t)</i>
Intercept	58.15	3.23	18.04	5.53e-49
CF baseline	0.35	0.03	10.07	3.23e-19
Cerebrum D_{mean}	-1.03	0.35	-2.91	7.52e-03
Geslacht	-0.41	1.36	-0.30	6.41e-01

Tabel 13 Controle of depressie een confounder is.

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>t value</i>	<i>Pr(> t)</i>
Intercept	57.78	3.20	18.11	6.77e-49
CF baseline	0.35	0.03	10.05	2.65e-19
Cerebrum D_{mean}	-1.03	0.35	-2.90	7.89e-03
Depressie	0.84	3.46	0.23	6.20e-01

Tabel 14 Controle of drugs een confounder is.

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>t value</i>	<i>Pr(> t)</i>
Intercept	57.94	3.13	18.51	4.73e-51
CF baseline	0.35	0.03	10.12	3.33e-19
Cerebrum D_{mean}	-1.03	0.35	2.91	7.72e-03
Drugs	1.52	4.56	0.34	5.54e-01

Tabel 15 Controle of diabetes een confounder is.

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>t value</i>	<i>Pr(> t)</i>
Intercept	58.01	3.13	18.53	4.17e-51
CF baseline	0.35	0.03	10.17	2.05e-19
Cerebrum D_{mean}	-1.01	0.35	-2.86	8.59e-03
Diabetes	-1.88	2.29	-0.82	4.33e-01

Tabel 16 Controle of T stadium een confounder is.

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>t value</i>	<i>Pr(> t)</i>
Intercept	57.15	3.20	17.90	1.70e-47
CF baseline	0.35	0.03	10.16	2.16e-19
Cerebrum D_{mean}	-1.09	0.36	-3.06	5.38e-03
T stadium	1.49	1.32	1.13	3.65e-01

Tabel 17 Controle of N stadium een confounder is.

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>t value</i>	<i>Pr(> t)</i>
Intercept	59.07	3.33	17.77	2.91e-47
CF baseline	0.35	0.03	10.19	1.45e-19
Cerebrum D_{mean}	-1.03	0.35	-2.92	7.51e-03
N stadium	-1.60	1.55	-1.03	3.66e-01

Tabel 18 Controle of Roken een confounder is.

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>t value</i>	<i>Pr(> t)</i>
Intercept	56.71	3.27	17.35	8.31e-46
CF baseline	0.35	0.03	10.24	6.77e-20
Cerebrum D_{mean}	-1.00	0.35	-2.81	1.04e-02
Roken	1.59	1.28	1.24	2.93e-01

In onderstaande tabel staat een weergave van de variabelen ($p < 0,157$) uit de univariabele analyse van logistische regressie.

Tabel 19 De output van de univariabele analyse van logistische regressie bij neurocognitief functioneren.

Logistisch	<i>gain.LL</i>	<i>p.value</i>	<i>AIC</i>
<i>Cognitief functioneren baseline</i>	19,18	1,19E-05	475,3
<i>Cerebrum V₁₀</i>	13,77	2,07E-04	480,74
<i>Cerebrum V₂₀</i>	9,84	1,71E-03	484,68
<i>Cerebrum D_{mean}</i>	9,49	2,07E-03	485,03
<i>Cerebrum V₀₅</i>	8,98	2,73E-03	485,53
<i>Brain V₁₀</i>	7,88	4,99E-03	486,63
<i>Brain V₀₅</i>	7,58	5,90E-03	486,93
<i>Brain D_{mean}</i>	6,77	9,28E-03	487,75
<i>Brain V₅₀</i>	6,44	1,12E-02	488,08
<i>Brain V₂₀</i>	6,25	1,24E-02	488,26
<i>Cerebrum V₃₀</i>	5,68	1,71E-02	488,83
<i>Truncus cerebri V₂₀</i>	5,66	1,73E-02	488,85
<i>Truncus cerebri D_{mean}</i>	5,36	2,06E-02	489,15
<i>Truncus cerebri V₀₅</i>	5,29	2,14E-02	489,22
<i>Cerebrum V₄₀</i>	5,25	2,20E-02	489,27
<i>Truncus cerebri V₁₀</i>	4,43	3,53E-02	490,08
<i>Cerebrum V₅₀</i>	4,42	3,54E-02	490,09
<i>Truncus cerebri V₃₀</i>	4,14	4,19E-02	490,37
<i>Brain V₄₀</i>	3,98	4,61E-02	490,54
<i>Truncus cerebri V₅₀</i>	3,96	4,66E-02	490,55
<i>Truncus cerebri V₄₀</i>	3,88	4,88E-02	490,63
<i>Drugs</i>	3,59	5,80E-02	490,92
<i>Brain V₃₀</i>	3,15	7,59E-02	491,36
<i>Leeftijd</i>	2,92	8,74E-02	491,59