**Auteurs** Willeke Fokkens (335793)

Juliet Oeseburg (358470)

**Datum**  13 januari 2020

Scriptie

**Het verschil in voorspelde kwaliteit van leven tussen een organ-at-risk-geoptimaliseerde planning en kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde planning.**

**Het verschil in voorspelde kwaliteit van leven tussen een organ-at-risk-geoptimaliseerde planning en kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde planning.**



**Onderwijsinstelling** Hanzehogeschool Groningen

Academie voor Gezondheidsstudies

**Opleiding** Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

**Onderdeel** Praktijkgericht Onderzoek

**Product**  Scriptie

**Opdrachtgever** Dr. Hans Paul van der Laan

**Onderzoeksbegeleiders** Hanzehogeschool Groningen

Dr. Wouter Schaake

Hendrik Erenstein, MSc

**Plaats**  Groningen

**Datum** 13 januari 2020

**Auteurs**  Willeke Fokkens

Juliet Oeseburg

Scriptie

Voorwoord

Dit praktijkgericht onderzoek is gedaan als afstudeeropdracht in het kader van de opleiding Medische Beeldvorming en Radiotherapeutische Technieken [MBRT] aan de Hanzehogeschool te Groningen. Het onderwerp van dit praktijkgericht onderzoek is het verschil in voorspelde kwaliteit van leven bij een organ-at-risk-geoptimaliseerde planning en een kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde planning.

Graag maken wij van deze gelegenheid gebruik om de volgende mensen te bedanken voor de medewerking aan dit praktijkgericht onderzoek. Onze opdrachtgever Hans Paul van der Laan voor de begeleiding, altijd erg enthousiast en betrokken bij de voortgang van ons onderzoek. Makbule Tambas, voor de begeleiding en samenwerking bij het maken van de radiotherapie plannen. En Wouter Rutgers, voor de hulp bij het maken van de radiotherapie plannen. Ook danken wij onze begeleiders Wouter Schaake en Hendrik Erenstein voor de begeleiding vanuit de opleiding.

De afdeling Radiotherapie willen wij als laatste bedanken voor de medewerking en gastvrijheid.

December, 2019

Juliet Oeseburg en Willeke Fokkens

# Abstract

**Introductie:** Dit praktijkgericht onderzoek heeft als doel om de huidige manier van optimaliseren, organ-at-risk-geoptimaliseerde planningsmethode, te vergelijken met een nieuwe methode; kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde planningsmethode.

**Methode:** Het onderzoek is uitgevoerd in het UMC Groningen op de afdeling Radiotherapie. Er heeft een vergelijking plaats gevonden tussen de verschillen in de voorspelde kwaliteit van leven score van twee methoden voor het optimaliseren van bestralingsplannen, waarbij de twee optimaliseringsmethoden zijn: OAR-geoptimaliseerd en kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerd.

**Resultaten:** De gemiddelde dosis is in bijna alle kritieke organen lager bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplannen, de gemiddelde dosis in de contralaterale- en ipsilaterale parotis is echter hoger bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplannen. Voor het verschil in dosis in de kritieke organen is een significant verschil gevonden. De voorspelde kwaliteit van leven score is bij alle kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplannen beter vergeleken met de OAR-geoptimaliseerde bestralingsplannen. Gemiddeld gezien is er een verschil van 0,7 punten. Het verschil is significant bevonden, p<0,05.

**Conclusie:** Op basis van deze pilotstudie kan worden gezegd dat plannen met de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde methode een betere voorspelde score van kwaliteit van leven geeft. De gemiddelde dosis in de kritieke organen is lager en ook de kans op bijwerkingen neemt gemiddeld gezien af.

**Introduction:** This practice-oriented research aims to compare the current way of optimizing irradiation plans, organ-at-risk-optimized plans, with a new method; quality-of-life-optimized plans.

**Method:** The research was conducted at the UMCG in Groningen at the department of radiotherapy. Comparisons were made between the differences in predicted quality of life score of two optimization methods. The two optimization methods: organ-at-risk-optimized irradiation plans and quality-of-life-optimized irradiation plans.

**Results:** The average dose in all critical organs were found to be lower in the quality-of-life-optimized irradiation plans, but the average dose in the contralateral and ipsilateral parotids were somewhat higher. A significant difference was found for the difference in dose in the critical organs. The predicted quality of life score is better with all quality-of-life-optimized irradiation plans compared to the OAR-optimized irradiation plans. On average, there is a difference of 0,7 points. This difference was also found to be significant, p<0,05.

**Conclusion:** Based on this pilot-study, it can be said that planning with the quality-of-life-optimized method gives a better predicted score of quality of life. The average dose in the critical organs is found to be lower, and the chance of side effects also decreased on average.

Inhoudsopgave

[Abstract 1](#_Toc29485001)

[Inleiding 3](#_Toc29485002)

[Theoretisch kader 4](#_Toc29485003)

[Anatomie 4](#_Toc29485004)

[Pathologie 5](#_Toc29485005)

[Radiotherapie 6](#_Toc29485006)

[Bijwerkingen radiotherapie 7](#_Toc29485007)

[Formule voorspelde kwaliteit van leven 8](#_Toc29485008)

[Methode 9](#_Toc29485009)

[Onderzoeksopzet 9](#_Toc29485010)

[Onderzoekspopulatie 9](#_Toc29485011)

[Methode 11](#_Toc29485012)

[Analyse 12](#_Toc29485013)

[Resultaten 13](#_Toc29485014)

[Patiëntgegevens 13](#_Toc29485015)

[Dosis in kritieke organen 13](#_Toc29485016)

[Kans op bijwerkingen 15](#_Toc29485017)

[Voorspelde score van kwaliteit van leven 16](#_Toc29485018)

[Discussie 17](#_Toc29485019)

[Literatuur 20](#_Toc29485020)

# Inleiding

Jaarlijks worden er 3000 nieuwe gevallen van tumoren in het hoofd-hals gebied ontdekt in Nederland, dit is ongeveer 3% van de gevallen van kanker in totaal (NKR IKNL, 2019). Onder hoofd-hals kanker vallen tumoren in de mondholte, speekselklieren en nasofarynx. Ook vallen gebieden zoals de hypofarynx, orofarynx en larynx onder hoofd-hals gebied waar een tumor zich kan vormen. De neusholte, inclusief het middenoor, en de neusbijholten behoren ook tot het hoofd-hals gebied waar een tumor zich kan vormen (KNL, n.d.). Een behandelingsvorm voor hoofd-hals kanker is bestraling.

Het doel van bestraling is om de kankercellen te beschadigen. Hierbij kunnen gezonde cellen rondom de tumor ook beschadigd raken, wat bijwerkingen als gevolg heeft. Deze bijwerkingen hebben invloed op de kwaliteit van leven (Kanker.nl, 2018). Vooral slikken en een droge mond hebben een significante invloed op de kwaliteit van leven (Langendijk et al., 2008).

Tot op heden vindt optimalisatie van een bestralingsplan plaats door het adequaat doseren van het doelvolume. Daarnaast wordt geprobeerd de dosis in de kritieke organen [OAR: Organs At Risk] zoveel mogelijk te beperken, dit wordt ook wel organ-at-risk-geoptimaliseerde [OAR-geoptimaliseerd] planning genoemd. Bij een OAR-geoptimaliseerde planning worden per kritiek orgaan doelen opgegeven en worden gewichten toegekend aan deze doelen. De laborant past iteratief de doelstellingen aan totdat een ‘optimaal’ plan is bereikt.

Een probleem bij de huidige manier van optimaliseren is dat het ingewikkeld is om rekening te houden met alle kritieke organen en de bijbehorende bijwerkingen. Waar moet de prioriteit aan gesteld worden? Het is moeilijk om te bepalen welke kritieke organen een hogere prioriteit moeten krijgen voor een betere kwaliteit van leven. Algemeen bekend is dat de huidige manier van optimaliseren afhankelijk is van de persoon die het bestralingsplan maakt en dat het ook van dag tot dag kan variëren. Het verschilt per persoon waar de prioriteiten worden gesteld, waardoor veel variaties kunnen ontstaan tussen bestralingsplannen. Gevarieerde planningsvaardigheden en beperkte planningstijd hebben ook invloed op de grote variaties in de kwaliteit van het plan onder behandelingsplanners (Ouyang et al., 2019). Uit onderzoek is ook gebleken dat er onder Nederlandse instituten een duidelijk verschil is in kwaliteit van bestralingsplannen. Voor een eerlijke selectie van patiënten voor protonentherapie is er een consistentere kwaliteit van VMAT-plannen in het hele land nodig. De kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde plannen kunnen mogelijk leiden tot een consistentere kwaliteit van bestralingsplannen onder Nederlandse instituten (Verbakel et al., 2019)

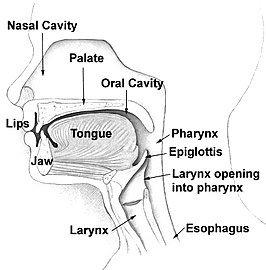
Met dit onderzoek wordt een nieuwe techniek van plannen getest. De nieuwe techniek is kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde plannen. Bij een kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde planning wordt maar één doel opgegeven voor alle kritieke organen. Dit doel houdt rekening met een rangschikking van de diverse bijwerkingen die mogelijk kunnen optreden, in relatie tot de kwaliteit van leven.

Het doel van dit praktijkgericht onderzoek is om de huidige manier van optimaliseren, OAR-geoptimaliseerd plannen, te vergelijken met de nieuwe techniek, kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerd plannen. Hierbij wordt gekeken naar de verschillen in voorspelde kwaliteit van leven.

# Theoretisch kader

## Anatomie

Het hoofd-hals gebied betreft met name organen die te maken hebben met ademen en voedselverwerking [zoals de mond, farynx en speekselklieren], structuren die zorg dragen voor de afweer [zoals de amandelen en lymfebanen en -klieren] en andere anatomische structuren [zoals vaten, zenuwen en de schildklier]. In figuur 1 is een dwarsdoorsnede te zien van het hoofd-hals gebied. In dit hoofdstuk wordt dieper ingegaan op de anatomie van de mondholte, de larynx en de farynx (Hegeman, J.A.M., Froma, A.A., de Ru, V.J., Keus, R.B., Dolsma, W.V., 2007)



Figuur 1. Anatomie hoofd-hals gebied (“Head &amp; Neck Overview | SEER Training,” n.d.)

De mondholte is de regio gelegen tussen de lippen en de orofarynx. Dit is te zien in afbeelding 1. De caudale begrenzing is de mondbodem en de craniale begrenzing is het verhemelte. De mondholte is ingedeeld in regio’s; het wangslijmvlies met aan weerszijden de uitmonding van de afvoergang van de glandula parotidea, de gingiva van de boven- en onderkaak met daarin de tanden, het harde palatum en de tong (B.F.A.M. van der Laan en V. Vander Poorten, n.d.)

De farynx strekt zich uit van de schedelbasis tot de onderrand van het cartilago cricoidea, waar de farynx overgaat in de slokdarm. Het is onderverdeeld in verschillende regio’s; de nasofarynx, de orofarynx en de laryngofarynx [ook wel hypofarynx]. De verschillende regio’s zijn te zien in figuur 2 (Hegeman, J.A.M., Froma, A.A., de Ru, V.J., Keus, R.B., Dolsma, W.V., 2007)

Afbeelding met tekst

Automatisch gegenereerde beschrijving

Figuur 2. Farynx

De larynx is ook onderverdeeld in meerdere regio’s, de supraglottis, de glottis en de subglottis. Dit is te zien in figuur 3. (Hegeman, J.A.M., Froma, A.A., de Ru, V.J., Keus, R.B., Dolsma, W.V., 2007)

Afbeelding met tekst, kaart

Automatisch gegenereerde beschrijving

Figuur 3. Larynx

## Pathologie

Carcinoom in mondholte

De meeste tumoren in de mondholte ontstaan in het slijmvlies, in de laterale tongrand en de mondbodem. In de mondholte zijn veel speekselklieren aanwezig, ook hierin kunnen tumoren ontstaan. De tumoren presenteren zich eerst als een niet-pijnlijke zwelling. In een later stadium ontstaat pijn en bij infiltratie in de diepe tongspieren een beperking van de beweeglijkheid van de tong. Hierdoor kunnen problemen ontstaan bij het spreken en eten (Hegeman, J.A.M., Froma, A.A., de Ru, V.J., Keus, R.B., Dolsma, W.V., 2007).

Larynxcarcinoom

Het larynxcarcinoom is de meest voorkomende tumor in het hoofd-halsgebied, ongeveer een derde van het aantal patiënten met een hoofd-halstumor heeft een larynxcarcinoom. Roken speelt vooral een rol bij het ontstaan van deze tumorsoort. De tumor komt ongeveer vier keer zo vaak voor bij mannen dan bij vrouwen. Zoals beschreven in het hoofdstuk anatomie is de larynx onderverdeeld in drie gebieden: de supraglottische, de glottische en de subglottische. Tumoren in de glottis zijn vaak beperkt tot de stembanden en komen ongeveer 2/3 keer voor. In 1/3 van de gevallen bevindt de tumor zich in het gedeelte boven de stembanden, in de supraglottische regio. Tumoren in de subglottische regio kunnen het cricoïdkraakbeen aantasten, deze tumoren komen in zeldzame gevallen voor.

(Hegeman, J.A.M., Froma, A.A., de Ru, V.J., Keus, R.B., Dolsma, W.V., 2007).

Farynxcarcinoom

Hypofarynxtumoren worden vaak pas laat gediagnosticeerd. Bij ongeveer 80% van de patiënten is al sprake van lymfekliermetastasen. De meeste patiënten hebben een geschiedenis van tabak- en alcohol gebruik. De meeste tumoren in de hypofarynx ontstaan in de sinus pyriformis. De meeste tumoren in de orofarynx ontaan in de tonsil, ongeveer 60%, de tongbasis, 25%, en het palatum molle, 10%. De patiënten presenteren zich met keelpijn, pijn bij het slikken of oorpijn. Ook een zwelling in de hals kan ontstaan. De meeste tumoren in de nasofarynx ontstaan in de laterale wand. Door de ligging tegen de schedelbasis kunnen deze tumoren in een vroeg stadium in de foramina waaruit de hersenzenuwen naar buiten treden groeien. Uitval van een van deze zenuwen kan een eerste teken zijn van een tumor (Hegeman, J.A.M., Froma, A.A., de Ru, V.J., Keus, R.B., Dolsma, W.V., 2007).

## Radiotherapie

Radiotherapie is een plaatselijke behandeling en wordt toegepast als enige vorm van behandeling of in combinatie met chirurgie en/of chemotherapie. Ongeveer de helft van alle patiënten met kanker komt in aanmerking voor radiotherapie. Binnen de radiotherapie krijgt elke patiënt zijn eigen bestralingsplan, dat bestralingsplan is een onderdeel van een individueel opgestelde behandeling. Het doel van een bestraling is genezing; curatie of pijnbestrijding; palliatie.

Met behulp van een bestralingsplan wordt de nodige dosis alleen aan dat weefsel toegediend waarvoor dat noodzakelijk is. De straling die toch terecht komt in het omliggende gezonde weefsel zal hierbij zo laag mogelijk worden gehouden.

Met geavanceerde planningsapparatuur kan met behulp van onder andere patiëntinformatie en de stralenbundelgegevens een optimale bestralingstechniek worden vastgesteld (Froma A, Mast M, Welleweerd H, 2014).

Het doel van een bestralingsplan is het verkrijgen van een optimale dosisverdeling. Een optimale dosisverdeling houdt in dat het doelgebied optimaal wordt bestraald. Het doelgebied wordt optimaal bestraald wanneer het voldoende hoge dosis krijgt en wanneer het doelgebied zo homogeen mogelijk wordt bestraald. Ook wordt het doelgebied zo optimaal mogelijk bestraald wanneer het gezonde weefsel zo min mogelijk wordt meebestraald en voor de straling gevoelige organen [OAR] zo veel mogelijk worden gespaard (Froma A, Mast M, Welleweerd H, 2014).

Binnen deze scriptie worden twee manieren van plannen voor een optimaal bestralingsplan met elkaar vergeleken: OAR-geoptimaliseerd plannen en kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerd plannen.

Bij OAR-geoptimaliseerd plannen wordt een bestralingsplan gemaakt door voor alle kritieke organen één voor één een doel toe te voegen in het planningsprogramma. Hiermee gaat het planningsprogramma rekenen waardoor de dosis in de kritieke organen zo laag mogelijk wordt gehouden, en er een optimaal bestralingsplan ontstaat. Doordat voor alle kritieke organen los van elkaar doelen in het planningsprogramma worden gezet, krijgen de kritieke organen allemaal verschillende wegingen. De wegingen zijn omvattend voor de prioriteit die gegeven wordt aan het kritieke orgaan, om zo de dosis hierin te verminderen. Doordat er voor elk kritiek orgaan apart doelen worden toegevoegd is het erg afhankelijk van de planner waar op gelet wordt bij het maken van het ‘optimale’ bestralingsplan. Hierdoor wordt de onderlinge variatie groter bij het maken van de bestralingsplannen.

Bij kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerd plannen wordt aan het planningsprogramma een script toegevoegd. In het script staat een aantal formules die horen bij bijwerkingen voor de kritieke organen. In de formules staan de wegingen voor de kritieke organen vastgesteld door middel van een van tevoren gestelde vragenlijst over bijwerkingen. Ook deze wegingen zijn omvattend voor de prioriteit die gegeven wordt aan het kritieke orgaan, om zo de dosis hierin te verminderen.

Het verschil tussen de twee planningsmethoden is dat bij OAR-geoptimaliseerde planningsmethode de doelen voor de kritieke organen één voor één worden toegevoegd en bij kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde planningsmethode voor alle kritieke organen het script wordt toegevoegd.

Intensity Modulated Radiotherapy [IMRT] is een vorm van een uitwendige bestraling, waarbij 1 bestralingsbundel wordt opgedeeld in meerdere kleine bundels. Hierdoor wordt de bestralingsintensiteit van deze kleine bundels gevarieerd met als doel een optimale dosisverdeling aan de tumor te geven en het omliggende gezonde weefsel beter te sparen. De uiteindelijke bestraling van de plannen in het onderzoek wordt uitgevoerd met een Volumetric-Modulated Arc Therapy [VMAT] techniek. Dit houdt in dat het bestralingsapparaat in een ronddraaiende beweging de totale dagdosis afgeeft. VMAT is een uitbreiding op IMRT, waarbij het bestralingsapparaat rondom de patiënt draait tijdens de bestraling. Tijdens de behandeling wordt de intensiteit van de gegenereerde straling, de snelheid van draaien, en de vorm van het bestralingsveld gevarieerd (Verbeeten instituut, n.d.).

## Bijwerkingen radiotherapie

Ten gevolge van een behandeling van een hoofd-hals tumor kan een droge mond, smaakverlies of pijn bij het slikken ontstaan. De ernst van deze klachten hangt af van de veldgrootte, de fractiedosis en de totaaldosis.

De meeste klachten verdwijnen in de periode na de radiotherapie behandeling. De droge mond herstelt echter vaak maar gedeeltelijk of soms niet, dit hangt af van de dosis die het speekselklierweefsel heeft ontvangen (Hegeman, J.A.M., Froma, A.A., de Ru, V.J., Keus, R.B., Dolsma, W.V., 2007)

Er is een kans op de volgende bijwerkingen wanneer er dosis in de kritieke organen komt.

* Xerostomie

Last hebben van een droge mond. De parotiden hebben hier invloed op, de parotiden zijn de speekselklieren die zorgen voor het speeksel in de mond. Bij xerostomie worden de slijmvliezen onvoldoende bevochtigd.

* Plakkerig speeksel

Last hebben van plakkerig speeksel. Ook hier hebben de parotiden invloed op. De parotiden worden door de bestraling geïrriteerd waardoor de speekselproductie wordt vertraagd.

* Verlies van smaak

Het verliezen van smaak wordt veroorzaakt doordat de bestraling de smaakpapillen op de tong beschadigd.

* Dysfagie

Last hebben van moeilijk kunnen slikken. Door radiotherapie worden de verschillende fasen van het slikproces bemoeilijkt. De coördinatie van de slikbeweging wordt beïnvloed en de patiënt kan zich gemakkelijker verslikken.

* Aspiratie

Moeite met ademhalen.

* Heesheid

Last van heesheid.

(Oncoline.nl, n.d.)

## Formule voorspelde kwaliteit van leven

Door van tevoren ingevulde vragenlijsten, EORTC QLQC30, is voor alle patiënten een baseline score bepaald. Aan de hand van de vragenlijsten is een lineair regressie model opgesteld welke de wegingen van de bijwerkingen heeft bepaald voor de formule. Aan de hand van Normal Tissue Complication Probability-modellen [NTCP] kunnen samen met de wegingen van de bijwerkingen het aantal punten bepaald worden wat de voorspelde kwaliteit van leven scoort (Bjordal et al., 2000).

De regressie modellen zijn gemaakt aan de hand van de ingevulde vragenlijsten. Deze vragenlijsten zijn gescoord van 1-100 punten. Een regressie model is een statistische techniek voor het analyseren van gegevens. Aan de hand van het regressie model kan een weging worden bepaald, deze weging zegt iets over hoe zwaar de bijwerking meedraagt aan de kwaliteit van leven. Daarbij zegt de weging ook iets over hoe zwaar de bijwerking meetelt in de formule (H. P. van der Laan, Bosch, Schaaf, Steenbakkers, & Langendijk, n.d.).

Voor verschillende toxiciteiten worden NTCP-modellen gemaakt met een logistische regressie (kans op de bijwerkingen). Dit wordt gedaan voor diverse bijwerkingen door de radiotherapie afdeling van het UMC Groningen. Met een lineaire regressie wordt gekeken naar wat de wegingen van de toxiciteit zijn op de QoL (H. P. van der Laan et al., n.d.).

Hierdoor krijgt elk NTCP-model een weging die wordt gebuikt bij het optimaliseren van de planning.

Wanneer in de formule de weging van het regressiemodel voor de bijwerking wordt vermenigvuldigd met de kans op de bijwerking van het NTCP-model en deze uitkomst wordt vermenigvuldigd met de baseline score QoL en de intercept is de uitkomst een aantal punten wat de voorspelde kwaliteit van leven weergeeft. Deze uitkomst kan een score zijn op een schaal van 0-100.

In de formule zijn alle kritieke organen meegenomen en aan de kritieke organen is een weging gegeven voor de hoeveelheid invloed die ze hebben op de bijwerking.

Per bijwerking is er een formule, de formule bestaat dus uit een weging van het regressie model voor de bijwerking, de kans op de bijwerking van het NTCP-model, de intercept en de weging van de kritieke organen.

Voor het plannen van de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplannen wordt gebruikt van een script. Het script is een tool waarmee de formules van alle bijwerkingen in het planningsprogramma Raystation kan worden gezet. Met het script kan het plan geoptimaliseerd worden.

Het script wordt gevormd door de formules die horen bij de bijwerkingen van de kritieke organen. Door de formules allemaal samen te voegen wordt het script gevormd waar mee gerekend kan worden, door gebruik te maken van het script wordt er in één keer met alle kritieke organen rekening gehouden. Het script wordt toegevoegd aan het planningsprogramma Raystation, waardoor het plan geoptimaliseerd kan worden.

# Methode

## Onderzoeksopzet

In dit onderzoek, welke interventioneel, vergelijkend en transversaal van aard is met prospectieve data, is het verschil in voorspelde kwaliteit van leven vergeleken bij twee planningsmethoden: OAR-geoptimaliseerde planningsmethode en kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde planningsmethode. Het vergelijkend onderzoek is uitgevoerd op basis van beschikbare patiënten data van het Universitair Medisch Centrum Groningen [UMCG]. Het betreft een experimenteel onderzoeksdesign die gericht is op bestaande patiënten data en nieuwe metingen. Bestralingsplannen zijn gemaakt, waaruit een voorspelde score van kwaliteit van leven is bepaald.

De Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek met mensen [WMO] is niet van toepassing, omdat gewerkt is met reeds bestaande patiënten data. Wel is gedurende het onderzoek de Wet bescherming persoonsgegevens [Wbp] in acht genomen. De patiëntgegevens waren geanonimiseerd alvorens deze verwerkt en toegepast zijn in dit onderzoek.

## Onderzoekspopulatie

Voor dit onderzoek zijn 40 bestralingsplannen gemaakt voor patiënten met een hoofd-hals tumor die al zijn behandeld in het UMCG. De bestralingsplannen zijn gemaakt met de OAR-geoptimaliseerde planningsmethode en de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde planningsmethode.

Voor de 20 patiënten zijn twee plannen gemaakt; 1 plan met de OAR-geoptimaliseerd planningsmethode en 1 plan met de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde planningsmethode. In totaal zijn er dus 40 bestralingsplannen gemaakt.

De onderzoekspopulatie bestaat uit patiënten die gediagnosticeerd zijn met een hoofd-hals tumor en behandeld zijn met primaire bestraling in het UMCG. Meer specifiek larynx-, farynx- of mondholte-tumoren. De patiënten zijn tussen de 18 en 65 jaar oud. De bestraling heeft bij alle patiënten plaats gevonden in het UMCG. Ook hebben alle patiënten een follow-up gehad van 2 jaar, waarbij ze vragenlijsten in hebben gevuld over de kwaliteit van leven (Bjordal et al., 2000). Wanneer een patiënt geopereerd is aan een tumor is de data niet meegenomen in het onderzoek. De in- en exclusiecriteria van het onderzoek zijn in tabel 1 beschreven.

Tabel 1. In- en exclusiecriteria

|  |  |
| --- | --- |
| Inclusiecriteria | Exclusiecriteria |
| Patienten met een hoofd-hals tumor | Geopereerd aan tumor |
| 18-65 jaar |  |
| Bestraald in het UMCG |  |

Bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde planningsmethode is gebruik gemaakt van een script waarin gelet wordt op alle kritieke organen, het script is beschreven in het hoofdstuk Theoretisch kader. In tabel 2 zijn de patiëntgegevens te vinden van de geïncludeerde patiënten. Vanuit een grote groep patiënten, 750 in totaal, zijn de 20 patiënten random toegekend van uit het UMC Groningen. Van deze grote groep zijn 75% mannen en 25% vrouwen. 5,9% van deze groep waren patiënten met een tumor in de mondholte, 49,6% patiënten met een tumor in de farynx en 44,5% met een tumor in de larynx. Deze groep is representatief voor de grote groep patiënten met hoofd-hals kanker. Doordat de percentages man-vrouw, leeftijd en tumorlocatie bijna gelijk aan elkaar zijn, kan er worden vastgesteld dat de groep representatief is voor de grote groep patiënten met hoofd-hals kanker.

Tabel 2. Patiëntgegevens

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Geslacht |  |  |
| Man | 16 | 80% |
| Vrouw | 4 | 20% |
| Leeftijd |  | |
| 18-65 jaar | 7 | 35% |
| > 65 jaar | 13 | 65% |
| Tumor locatie |  | |
| Larynx | 7 | 35% |
| Pharynx | 8 | 40% |
| Oral cavity | 5 | 25% |

De data die werd verzameld voor dit onderzoek is genoteerd in een Excel bestand waar aan de patiëntennummers 1-20 werden gekoppeld. Aan de nummers in het Excel bestand was ook een PAID-nummer gekoppeld, dit nummer werd gebruikt in het planningssysteem RayStation. Deze nummers zijn gekoppeld aan UMCG-nummers. De UMCG-nummers zijn echter enkel bekend bij de opdrachtgever. De opdrachtgever kon met behulp van de PAID-nummers de informatie opzoeken in SPSS die nodig was voor het onderzoek. Doordat de opdrachtgever alleen de bij de gegevens in SPSS kon. De dataset van de opdrachtgever is een verschillende dataset dan de dataset die werd gebruikt voor het onderzoek, hierdoor lag de sleutel bij de opdrachtgever; Het onderzoek is uitgevoerd met gepseudonimiseerde data.

De gegevens die nodig waren voor het onderzoek:

* De leeftijd
* Locatie van de tumor
* De baseline score voor de start van de behandeling [QoL] score
* World Health Organization [WHO-score]: hoe veel kan de patiënt zelfstandig
* Baseline score op de vraag: heeft u last van een droge mond
* Baseline score op de vraag: heeft u last van een droge mond (gescoord door een arts)
* Baseline score op de vraag: heeft u last van slikklachten
* Baseline score op de vraag: heeft u last van verslikklachten
* Baseline score op de vraag: heeft u last van plakkerig speeksel

Ook is in een Excel bestand de voorspelde kwaliteit van leven score genoteerd, dit bestand werd later omgezet naar een SPSS-bestand. Hier is later de Wilcoxon toets uitgevoerd. De toets is gedaan om de significantie van de het onderzoek te bepalen.

## Methode

Bij het maken van de OAR-geoptimaliseerde plannen en de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde plannen werd gewerkt met de huidige eisen zoals ze gesteld zijn in de klinische praktijk. De eisen die werden gebruikt voor het optimaliseren van de plannen zijn beschreven in tabel 3.

Tabel 3. Eisen optimaliseren plannen

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Structuren | Eisen | |
| PTV\_7000 | Max dose 7490 Gy |
| PTV\_7000 | Min dose 6650 Gy (D98%) |
| PTV\_7000+5mm | Max dose 5800 Gy |
| PTV\_5425 | Min dose 5154 Gy |
| Spinal cord | Max 4000 Gy |
| Brainstem | Max 4000 Gy |

(C Oolders, D Mulder, A M Wolters, S van der Neut, E Blokzijl, 2019).

De dosistoleranties die voor beide plannen werden gebruikt, zijn beschreven in tabel 4.

Tabel 4. Dosisvoorschriften

|  |  |
| --- | --- |
| Structuren | Dosisvoorschrift |
| PTVs |  98% van het volume  95% van de voorgeschreven dosis |
| Maximum dosis plan |  77 Gy |
| Volume dat 75 Gy ontvangt |  2 cm3 |
| Spinal cord Dmax |  54 Gy |
| Hersenstam Dmax |  60 Gy |
| Ogen Dmax |  25 Gy |
| Gemiddelde dosis parotiden | Geminimaliseerd |
| Gemiddelde dosis submandibularis | Geminimaliseerd |
| Gemiddelde dosis PCM superior | Geminimaliseerd |
| Gemiddelde dosis PCM medius | Geminimaliseerd |
| Gemiddelde dosis PCM inferior | Geminimaliseerd |

(Hans Paul Van Der Laan, Christianen, Bijl, Schilstra, & Langendijk, 2012; Hans Paul Van Der Laan et al., 2013)

Alle 40 plannen zijn gemaakt in het programma Raystation versie 9a. De bestralingsplannen zijn gepland met behulp van de techniek VMAT. Het aantal fracties en het gegeven aantal Gray [Gy] is ingesteld in Raystation. Dit is voor alle plannen gelijk gedaan, 70 Gy verdeeld over 35 fracties. Hierna zijn twee beams toegevoegd aan het plan. De beams zijn gepland op 180-181 graden en 181-180 graden. Daarna zijn aan alle plannen de eisen voor het Planning Target Volume [PTV] toegevoegd. Er zijn verschillende eisen toegevoegd voor PTV-7000 en PTV-5425.

Na het toevoegen van de eisen aan het PTV zijn bij de OAR-geoptimaliseerde plannen de eisen voor de kritieke organen toegevoegd. Bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde plannen is hiervoor het script toegevoegd. De plannen zijn zodanig geoptimaliseerd dat de gestelde eisen voor het PTV behaald moesten zijn en de dosis in de kritieke organen zo minimaal mogelijk was.

De voorspelde kwaliteit van leven score is bepaald aan de hand van de dosis in de kritieke organen bij alle gemaakt bestralingsplannen. De voorspelde kwaliteit van leven score is bepaald door de verkregen dosis in de kritieke organen van de OAR-geoptimaliseerde plannen en de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde plannen in te voeren in een Excel-bestand. De dosis van beide plannen is ingevoerd in Gy.

De dosiswaarde van beide plannen samen met de volumes van de kritieke organen is ingevuld en hierbij is ook de baseline score, de WHO-score en de leeftijd ingevuld. Ook is de baseline informatie van de bijwerkingen hier ingevuld, waar uiteindelijk dan de voorspelde score van de kwaliteit van leven voor de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde plannen uitkwam. Ook de voorspelde score van de kwaliteit van leven voor de OAR-geoptimaliseerde plannen kwam hieruit. Hierbij is ook het verschil in aantal punten zichtbaar tussen de twee verschillende plannen.

## Analyse

Voor de analyse van dit onderzoek zijn de variabelen met elkaar vergeleken. De onafhankelijke variabele in het onderzoek zijn de twee optimalisatiemethodes, namelijk kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde planning en OAR-geoptimaliseerde planning. De afhankelijke variabele in het onderzoek is de voorspelde score van kwaliteit van leven. Deze variabele kan een waarde aannemen van 0 -100, het bevindt zich op ratio niveau (Bakker & van Buuren, 2014).

Om de significantie van het onderzoek te bepalen is de Wilcoxon signed-rank toets uitgevoerd. De Wilcoxon signed-rank toets wordt uitgevoerd voor het vaststellen van een verschil tussen twee kenmerken. Er is gekozen voor een Wilcoxon signed-rank toets omdat deze toets wordt gebruikt voor het vaststellen van een verschil tussen twee kenmerken op ordinaal niveau (M, te Grotenhuis, A, Matthijssen, 2015).

De verkregen dosis in de kritieke organen van de OAR-geoptimaliseerde en de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde plannen zijn met elkaar vergeleken. Hierbij is per kritiek orgaan gekeken naar de verkregen dosis. De significantie is bepaald met behulp van de Wilcoxon signed-rank toets.

Aan de hand van de verkregen dosis in de kritieke organen kan worden gekeken naar de kans op bijwerkingen. Dit is gedaan aan de hand van NTCP-modellen. Hierbij is gekeken naar xerostomie en dysfagie. Per methode zijn de gemiddelde kansen hierop bepaald en ook hier is de significantie bepaald. De gebruikte NTCP-modellen zijn in publicatie-fase in het UMCG. De modellen zijn al geaccepteerd op landelijk niveau. Zoals beschreven in het hoofdstuk Theoretisch kader is in het script rekening gehouden met meer bijwerkingen.

# Resultaten

## Patiëntgegevens

De 20 geïncludeerde patiënten zijn geselecteerd op basis van inclusie- en exclusiecriteria, beschreven in het hoofdstuk methode. Hieronder volgen de resultaten van het onderzoek per optimalisatie techniek. Het totaal aantal patiënten is 20, waarvoor elk twee bestralingsplannen gemaakt zijn.

De gerandomiseerde patiëntenpopulatie van dit onderzoek is vergeleken met de grote groep van hoofd-hals patiënten die in het UMCG zijn behandeld. Vergeleken met de grote groep hoofd-hals patiënten is de ratio man-vrouw bijna hetzelfde, namelijk 80-20 in dit onderzoek en 75-25 in de grote groep. De ratio larynx-farynx-mondholte is in dit onderzoek 35-40-25 en in de grote groep was dit 44-50-6.

## Dosis in kritieke organen

Per patiënt zijn twee bestralingsplannen gemaakt. De dosis in de kritieke organen is bepaald. De gemiddelde dosis van de 20 patiënten in de kritieke organen is te vinden in tabel 5 voor de OAR-geoptimaliseerde- en de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplannen.

Tabel 5. Gemiddelde dosis kritieke organen

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Kritiek orgaan | Dosis (Gy)  OAR-geoptimaliseerd | Dosis (Gy) kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerd | | p-waarde | |
| Mondholte | 42,08 | 40,64 | 0,000 | |
| PCM superior | 49,73 | 48,59 | 0,000 | |
| PCM medius | 57,86 | 56,28 | 0,000 | |
| PCM inferior | 49,19 | 46,20 | 0,000 | |
| Parotis contralateraal | 23,00 | 23,40 | 0,191 | |
| Parotis ipsilateraal | 30,58 | 31,39 | 0,033 | |
| Submandibulaire klieren | 55,17 | 53,36 | 0,000 | |
| Submandibularis contralateraal | 49,43 | 47,68 | 0,000 | |
| Submandibularis ipsilateraal | 61,27 | 59,39 | 0,000 | |

De gemiddelde dosis is in alle kritieke organen lager bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplannen, zoals af te lezen in tabel 5. De gemiddelde dosis in de contralaterale- en ipsilaterale parotis is echter hoger bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplannen. In tabel 6 is ook de significantie beschreven welke is bepaald met de Wilcoxon signed-rank toets. Voor alle kritieke organen is een significant verschil gevonden, echter voor de parotis contralateraal niet, p>0,05.

In figuur 4 is het verschil in dosis per kritiek orgaan per patiënt af te lezen, het gaat om het verschil van het kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplan min het OAR-geoptimaliseerde bestralingsplan. Ook hier is te zien dat de dosis in de contralaterale en ipsilaterale parotis bij 65% van de patiënten hoger is. Bij patiënt nummer 5 is te zien dat een hogere dosis is verkregen in de PCM superior bij het kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplan. Het gaat hier om een patiënt met een tumor in de larynx. Bij patiënten 18 en 20 met een mondholte tumor wordt een afwijkende dosis gevonden in de mondholte, bij beide patiënten is de dosis in de mondholte hoger en bij patiënt 18 is de dosis in de contralaterale submandibularis ook hoger.

Figuur 4. Dosisverschil kritieke organen

Afbeelding met monitor, televisie, elektronica, schermafbeelding

Automatisch gegenereerde beschrijving

Figuur 5. Verschil in dosis, bovenaan kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerd, onderaan OAR-geoptimaliseerd

Zoals te zien in figuur 5 is een verschil in dosisverdeling, de mondholte [oranje ingetekend] krijgt in de bovenste afbeelding minder dosis. De bovenste afbeelding is het kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplan.

## Kans op bijwerkingen

Aan de hand van de verkregen dosis in de kritieke organen is de kans op bijwerkingen bepaald voor de patiënten. Dit is gedaan met behulp van NTCP-modellen verkregen uit het UMCG. Zoals af te lezen in tabel 6 is de gemiddelde kans bepaald voor dysfagie graad 2 en 3, en voor xerostomie graad 2 en 3. Dit is gedaan voor zowel de OAR-geoptimaliseerde bestralingsplannen als de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplannen. Er is gekeken naar dysfagie en xerostomie omdat het script hier ook mee rekende.

Tabel 6. Kans op bijwerkingen

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Kans op bijwerking (%)  OAR-geoptimaliseerd | Kans op bijwerking (%)  Kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerd | | p-waarde | |
| Graad 2 dysfagie | 37,9 | 35,3 | 0,000 | |
| Graad 2 xerostomie | 47,6 | 47,1 | 0,044 | |
| Graad 3 dysfagie | 15,6 | 12,8 | 0,000 | |
| Graad 3 xerostomie | 13,3 | 13,1 | 0,100 | |

De kans op bijwerkingen neemt gemiddeld gezien af voor zowel dysfagie als xerostomie bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplannen vergeleken met de OAR-geoptimaliseerde bestralingsplannen. Bij graad 2 en 3 dysfagie is een significant verschil gevonden, p<0,05. Bij graad 2 xerostomie is ook een significant verschil gevonden, p<0,05. Bij graad 3 xerostomie is geen significant verschil gevonden, p>0,05. Het verschil in kans op bijwerkingen is af te lezen in figuur 6. In dit figuur is zowel het gemiddelde te zien voor de gehele populatie, als de gemiddelden per tumorlocatie. Hier is te zien dat de kans op dysfagie en xerostomie afneemt bij zowel patiënten met een tumor in de larynx als patiënten met een tumor in de farynx. Bij de patiënten met een tumor in de mondholte is de kans op graad 2 xerostomie en graad 3 xerostomie iets toegenomen bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde plannen.

Figuur 6. Verschil in kans op bijwerkingen

## Voorspelde score van kwaliteit van leven

Aan de hand van de verkregen dosis in de kritieke organen, de baseline informatie van de patiënten en de baseline score van kwaliteit van leven is de voorspelde kwaliteit van leven bepaald voor zowel de OAR-geoptimaliseerde bestralingsplannen als de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplannen. De voorspelde score van kwaliteit van leven is af te lezen in figuur 3 per patiënt.

Figuur 7. Voorspelde score kwaliteit van leven

Zoals te zien in figuur 7 neemt de voorspelde score van kwaliteit van leven bij alle 20 patiënten iets toe bij het kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplan. Uit de Wilcoxon signed-rank toets tussen de twee groepen, OAR-geoptimaliseerd en kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerd, is een significant verschil gevonden, p<0,05. Hierbij ligt de gemiddelde voorspelde score van kwaliteit van leven bij OAR-geoptimaliseerd op 73,07 en bij kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerd ligt dit op 73,70.

# Discussie

In deze pilotstudie is onderzoek gedaan naar twee methoden van bestralingsplannen optimaliseren. De huidige manier van optimaliseren, OAR-geoptimaliseerd plannen, is vergeleken met een nieuwe techniek, kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerd plannen. Bij deze vergelijking is gekeken naar de dosis in de kritieke organen, de kans op bijwerkingen en de voorspelde score van kwaliteit van leven.

De gemiddelde dosis is in bijna alle kritieke organen lager bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplannen, de gemiddelde dosis in de contralaterale- en ipsilaterale parotis is echter wat hoger bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplannen. Voor het verschil in dosis in de kritieke organen is een significant verschil gevonden, met uitzondering van de contralaterale parotis. Een mogelijke verklaring voor de lagere dosis in de kritieke organen bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde plannen is dat het script rekening houdt met verschillende bijwerkingen, waardoor er meer gestuurd wordt op de kritieke organen die hier invloed op hebben. Uit onderzoek is gebleken dat er een betere kwaliteit van leven voorspeld is bij het sparen van de contralaterale parotis en de submandibulaire klieren, in plaats van alleen de parotis klieren te sparen. (Chen et al., 2013) De dosis in de submandibulaire klieren is meer gespaard bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde-bestralingsplannen, dit verschil is ook significant. Over de dosis in de contralaterale parotis kunnen geen uitspraken gedaan worden omdat dit verschil niet significant is bevonden.

De kans op bijwerkingen neemt gemiddeld gezien af voor zowel dysfagie als xerostomie bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplannen vergeleken met de OAR-geoptimaliseerde bestralingsplannen. Bij graad 3 xerostomie wordt echter geen significant verschil gevonden, p>0,05. Dit is mogelijk niet significant omdat de parotis invloed heeft op de kans dat xerostomie optreedt (Chen et al., 2013).

Opvallend is dat de kans op graad 2 en graad 3 xerostomie iets toeneemt bij de patiënten met een tumor in de mondholte bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde plannen. Als er gekeken wordt naar de verschillen in dosis is te zien dat de dosis bij patiënten met een tumor in de mondholte minder afneemt in de mondholte, vergeleken met de andere patiëntengroepen. Ook neemt de dosis gemiddeld gezien meer toe in de contralaterale en ipsilaterale parotis bij de patiëntengroep met een tumor in de mondholte (Li, Taylor, Ten Haken, & Eisbruch, 2007). Dit wordt veroorzaakt doordat het script een hogere prioriteit geeft aan de mondholte waardoor de dosis als het ware naar de zijkanten wordt geduwd, naar de parotiden toe.

De voorspelde kwaliteit van leven score is bij alle kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde bestralingsplannen beter vergeleken met de OAR-geoptimaliseerde bestralingsplannen. Het verschil is significant bevonden, p<0,05. Deze uitkomst is veelbelovend. Het UMCG is gespecialiseerd in hoofd-hals bestralingen, waardoor de kwaliteit van de bestralingsplannen hier hoog ligt. Voor andere instituten zou dit kunnen betekenen dat met gebruik van de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde methode de kwaliteit van de bestralingsplannen beter kan worden (Verbakel et al., 2019). Het is echter gevaarlijk om voor individuele patiënten de kwaliteit van leven score te bepalen. Er zijn veel zaken die invloed hebben op de kwaliteit van leven wat niet allemaal verwerkt is in de gebruikte modellen. Wanneer naar individuele patiënten wordt gekeken zijn er veel meer factoren van invloed op de kwaliteit van leven. In deze studie is dan ook gekeken naar de voorspelde kwaliteit van leven score, waarbij enkel rekening is gehouden met de verwerkte gegevens in de modellen. Dit is gedaan om het verschil te bepalen tussen de twee methoden. Hier blijven alle factoren binnen de patiënt hetzelfde.

Een vergelijking maken met literatuur is moeilijk, omdat dit een zeer vernieuwende methode van optimaliseren is. Het optimaliseren van bestralingsplannen met de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde methode is in de literatuur nog nooit eerder beschreven of onderzocht.

Doordat de dosis meer gespaard is in de submandibulaire klieren, is het mogelijk dat de voorspelde kwaliteit van leven hoger is bij de bestralingsplannen geoptimaliseerd met de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde methode, zoals ook naar voren kwam in het onderzoek van Chen et al. (Chen et al., 2013)

Wanneer gemiddeld genomen de dosis in de kritieke organen hoger is, wordt de voorspelde score van de kwaliteit van leven lager. De mondholte is een kritiek orgaan dat zwaar meetelt in de voorspelde kwaliteit van leven score. Bij een aantal patiënten is de dosis in de mondholte hoger en dan is de voorspelde kwaliteit van leven lager in vergelijking met de rest van de voorspelde kwaliteit van leven scores.

De gerandomiseerde patiëntenpopulatie van dit onderzoek is vergeleken met de grote groep van hoofd-hals kanker patiënten die in het UMCG zijn behandeld. Vergeleken met de grote groep hoofd-hals patiënten is de ratio man-vrouw bijna hetzelfde, de ratio farynx, larynx en mondholte is iets meer afwijkend. In dit onderzoek zijn naar verhouding veel patiënten met een tumor in de mondholte geselecteerd.

In de voorspelde kwaliteit van leven score wordt rekening gehouden met xerostomie, plakkerig speeksel, verlies van smaak, dysfagie, aspiratie en heesheid. In de resultaten in dit onderzoek is alleen gekeken naar dysfagie en xerostomie omdat het script hier ook alleen mee rekende. In een vervolgonderzoek zou er gekeken kunnen worden naar de andere bijwerkingen. In het script werd dus niet met alle mogelijke bijwerkingen gerekend, hierdoor is ook niet op alle kritieke organen in het hoofd-hals gebied gestuurd. Voor een vervolgonderzoek is het een toevoeging om met nog meer kritieke organen rekening te houden. Wel is er in dit onderzoek gekeken naar de dosis in alle kritieke organen. Wanneer met nog meer kritieke organen rekening wordt gehouden in het script kan dit misschien een nog grotere toegevoegde waarde hebben aan de voorspelde score van kwaliteit van leven.

In een vervolgonderzoek is het ook aan te raden om een grotere patiëntengroep te selecteren. Hierdoor zullen de resultaten nog betrouwbaarder zijn. In deze pilotstudie zijn nog relatief weinig patiënten geselecteerd. Wat erg belangrijk is bij het gebruik van één doel voor meerdere kritieke organen, het script, is dat de dekking van het PTV al goed moet zijn voordat het script wordt toegevoegd. Om deze reden is de eventuele tijdswinst bij het plannen met de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde methode niet bepaald in dit onderzoek. Dit zou in een vervolgonderzoek nog wel bepaald kunnen worden. Een indicatie geven van de tijdswinst is op dit moment nog niet mogelijk.

In dit onderzoek is ervoor gekozen om niet de vergelijking te maken tussen het verschil in plannen van planners onderling. Dit kan bij een vervolgonderzoek wel worden gedaan, om zo ook te kunnen onderzoeken of het script onderlinge variatie kan verminderen. De verwachting is dat er minder variaties zijn bij het gebruik van het script. De definitieve wegingen van de regressie modellen zijn nog in ontwikkeling, de definitieve wegingen van de regressie modellen moeten nog gepubliceerd worden.

Door de gemaakte vergelijking in dit onderzoek kan er worden gesteld dat voor de 20 patiënten die gepland zijn de voorspelde kwaliteit van leven beter is bij de kwaliteit-van-leven-geoptimaliseerde plannen. Ook is gemiddeld gezien de dosis lager in de kritieke organen waardoor de kans op bijwerkingen iets lager is. Wanneer gekeken wordt naar specifieke patiëntengroepen is wel te zien dat de kans op xerostomie iets toeneemt bij patiënten met een tumor in de mondholte. Echter valt hier geen conclusie uit te trekken voor alle patiënten met een hoofd-hals tumor, dit moet nog verder worden onderzocht. In dit onderzoek is enkel gekeken naar patiënten met een mondholte-, larynx- of farynx tumor.

# Literatuur

B.F.A.M. van der Laan en V. Vander Poorten. (n.d.). Anatomie en fysiologie van het hoofd-halsgebied. Retrieved December 15, 2019, from https://www.hoofdhalskanker.info/wpavl/wp-content/uploads/Hoofdstuk-15.pdf

Bakker, E., & van Buuren, H. (2014). *Onderzoek in de gezondheidszorg*. Noordhoff Uitgevers.

Bjordal, K., Graeff, A., Fayers, P. M., Hammerlid, E., Pottelsberghe, C. Van, Arraras, J. J., … Morton, R. P. (2000). A 12 country eld study of the EORTC QLQ-C30 and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35 ) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *European Journal of Cancer*, *36*, 1796–1807.

C Oolders, D Mulder, A M Wolters, S van der Neut, E Blokzijl, M. C. (2019). *Techniekbeschrijving Raystation 6.1.pdf*.

Chen, W. C., Lai, C. H., Lee, T. F., Hung, C. H., Liu, K. C., Tsai, M. F., … Chen, M. F. (2013). Scintigraphic assessment of salivary function after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: Correlations with parotid dose and quality of life. *Oral Oncology*, *49*(1), 42–48. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.07.004

Froma A, Mast M, Welleweerd H, .. (2014). *Techniek in de radiotherapie*. Reed Business Education.

Head &amp; Neck Overview | SEER Training. (n.d.). Retrieved January 6, 2020, from https://training.seer.cancer.gov/head-neck/anatomy/overview.html

Hegeman, J.A.M., Froma, A.A., de Ru, V.J., Keus, R.B., Dolsma, W.V., .. (2007). *Radiotherapie bij de oncologische patiënt*. Springer Media B.V.

Laan, H. P. van der, Bosch, L. Van den, Schaaf, A. van der, Steenbakkers, R., & Langendijk, J. A. (n.d.). Quality of Life Based Total Cost Function (TCF) to Guide Treatment Plan Optimization for Head and Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *105*, 96.

Li, Y., Taylor, J. M. G., Ten Haken, R. K., & Eisbruch, A. (2007). The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *67*(3), 660–669. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.09.021

M, te Grotenhuis, A, Matthijssen, ... (2015). *Basic SPSS Tutorial*. Sage Publications, Inc.

Oncoline.nl. (n.d.). MONDPROBLEMEN. Retrieved from https://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=40414&richtlijn\_id=1027

Van Der Laan, Hans Paul, Christianen, M. E. M. C., Bijl, H. P., Schilstra, C., & Langendijk, J. A. (2012). The potential benefit of swallowing sparing intensity modulated radiotherapy to reduce swallowing dysfunction: An in silico planning comparative study. *Radiotherapy and Oncology*, *103*(1), 76–81. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.11.001

Van Der Laan, Hans Paul, Van De Water, T. A., Van Herpt, H. E., Christianen, M. E. M. C., Bijl, H. P., Korevaar, E. W., … Langendijk, J. A. (2013). The potential of intensity-modulated proton radiotherapy to reduce swallowing dysfunction in the treatment of head and neck cancer: A planning comparative study. *Acta Oncologica*, *52*(3), 561–569. https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.692885

Verbakel, W. F. A. R., Doornaert, P. A. H., Raaijmakers, C. P. J., Bos, L. J., Essers, M., van de Kamer, J. B., … Kaanders, J. H. A. M. (2019). Targeted Intervention to Improve the Quality of Head and Neck Radiation Therapy Treatment Planning in the Netherlands: Short and Long-Term Impact. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *105*(3), 514–524. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.07.005

Verbeeten instituut. (n.d.). Intensiteits gemoduleerde radiotherapie (IMRT). Retrieved December 13, 2019, from https://www.verbeeten.nl/innovatie/medisch-technische-innovatie/intensiteits-gemoduleerde-radiotherapie-(imrt).aspx