

Dosimetrisk konsekvenser av interobservatørvariabilitet ved konturintegning for MRI-basert brakyterapi ved livmorhalskreft

Trond Simen Mundal Nesset



Masteroppgave
Gruppen for biofysikk og medisinsk fysikk
Fysisk institutt

UNIVERSITETET I OSLO

30.juni 2011

Sammendrag

Livmorhalskreft er den tredje vanligste kreftformen blant kvinner. Stråleterapi er en viktig del av behandlingen av livmorhalskreft, og gis både i form av ekstern stråleterapi og brakyterapi. Ved brakyterapi av livmorhalskreft plasseres hule katetre i livmorhalsen og øverst i vagina. Inn i katetrene føres det så radioaktive kilder, som skal levere en forhåndsbestemt stråledose til tumor.

Dosene gitt ved brakyterapi er planlagt på forhånd, blant annet basert på inntegning av målvolum og risikoorganer på MR- og/eller CT-bilder av pasienten. For at pasienten skal få en så god behandling som mulig, er det viktig at inntegning av målvolum og risikoorganer er nøyaktig.

I denne oppgaven er det sett på interobservatørvariabilitet mellom 10 observatører og en masterkontur ved inntegning av målvolumene GTV, HR-CTV og IR-CTV og risikoorganene blære, rektum og colon sigmoideum på 6 pasienter med livmorhalskreft. Variabiliteten i inntegning har blitt analysert statistisk ved bruk av kappaanalyse, og det er blitt gjort en analyse av de dosimetriske konsekvensene av interobservatørvariabilitet. I tillegg er det undersøkt om forskjeller i inntegning av målvolum/risikoorgan, kvantifisert ved kappaanalyse, kan brukes som et mål på forskjeller i planlagt dose til det aktuelle målvolumet/risikoorganet.

Det er blant annet funnet en relativt stor uenighet blant observatørene ved inntegning av tarmsystemet, og spesielt colon sigmoideum. Det kan virke som det er usikkerhet knyttet til hvilke deler av tarmsystemet som skal inkluderes som rektum/colon sigmoideum, og en gjennomgang av retningslinjene rundt disse risikoorganene kan være nødvendig.

De dosimetriske konsekvensene av interobservatørvariabilitet er funnet å være små, med gjennomsnittlig relative avvik i dose på ca. 5 %. Likevel kan dette i enkelte tilfeller føre til en for høy dose til enkelte risikoorganer. I denne oppgaven hadde det størst konsekvenser for blæren.

Gjennom lineær regresjon av kappaanalyse som funksjon av forskjeller i planlagt dose ble det funnet at det er sannsynlig at det finnes en sammenheng mellom kappa-verdi og avvik i dose, men at denne sammenhengen er mer kompleks enn en lineær sammenheng. Kappa-verdien kan dog brukes som en indikator på at det kan oppstå avvik i dose.

Forord

Denne oppgaven er utført ved gruppen for biofysikk og medisinsk fysikk, fysisk institutt, Universitetet i Oslo, og ved fagområde medisinsk fysikk ved Radiumhospitalet, Oslo universitetssykehus.

Jeg vil takke mine to veiledere, Eirik Malinen og Taran Paulsen Hellebust, for fremragende veiledning og oppfølging gjennom året. Takk for all interesse dere har vist, all tid dere har brukt og alle tilbakemeldinger dere har kommet med.

Videre må jeg rette en takk til Christoffer Lervåg ved Radiumhospitalet for assistanse ved behandling av DICOM-filer som ikke alltid var like velvillige, og en stor takk til Ingerid Skjei Knudtsen ved Radiumhospitalet for å ha holdt ut med meg på sitt kontor dette året.

Uten et sosialt liv ved siden av studiene blir hverdagen fort tung å komme seg gjennom. Takk går derfor også til de øvrige studentene ved biofysikkgruppa – you know who you are. Et flott miljø jeg kommer til å savne å ta del i daglig. Fotballen har vært en viktig del av avkobling fra oppgavejobbing, derfor en hilsen til spillere, trenere og ledere i Sander IL. Videre takk til familie og øvrige venner, og spesielt min kjære Ida.

I tillegg ville jeg neppe klart meg gjennom dette året uten store mengder brus og hyppig avkobling med et og annet internettpill, så en stor takk til Coca Cola for at de har laget en fantastisk drikk, og Bubble Cannon, Sporcle, Geo Challenge, nonograms og andre tidtrøyter jeg har vært innom.

Innholdsfortegnelse

1	Introduksjon	9
2	Teori.....	12
2.1	Kreft.....	12
2.1.1	Livmorhalskreft.....	12
2.2	Stråleterapi ved livmorhalskreft.....	14
2.2.1	Ekstern stråleterapi.....	14
2.2.2	Brakyterapi.....	16
2.3	Magnetresonanstomografi	22
2.3.1	T ₂ -vekting av MRI	25
3	Materialer og metoder.....	28
3.1	Materialgrunnlag	28
3.2	Statistiske metoder	29
3.2.1	Kappaanalyse	29
3.2.2	Standardavvik	31
3.2.3	Lineær regresjon.....	32
3.3	Doseplanlegging.....	32
4	Resultater.....	36
4.1	Kappaanalyse av konturinntegningene	36
4.2	Doseplanlegging.....	48
4.2.1	Doseplanlegging basert på masterkontur.....	48
4.2.2	Doseplanlegging basert på kontursett fra observatørene	53
4.3	Kappaverdi som funksjon av avvik i dose.....	60
5	Diskusjon.....	65
5.1	Årsaker til interobservatørvariabilitet.....	65
5.2	Kappaanalyse	67
5.3	Konsekvenser av interobservatørvariabilitet for doseplanlegging	71
5.4	Bruken av kappaverdi som indikator på avvik i dose	73
5.5	Forslag til videre arbeid	73
	Litteraturliste.....	75
	Vedlegg.....	78

1 Introduksjon

I 2009 var om lag 25 % av alle dødsfall i Norge forbundet med kreft, noe som gjør kreft til den vanligste dødsårsaken i Norge etter hjerte- og karsykdommer [1]. Kreft er en fellesbetegnelse på sykdommer som kjennetegnes ved ukontrollerbar celledeling i kroppen, og de ulike formene for kreft gis navn etter hvor i kroppen sykdommen oppstod. Totalt ble 26 121 personer i Norge diagnostisert med kreft i 2008 [2], hvorav 14 000 var menn og 12 121 kvinner. De vanligste kreftformene hos menn og kvinner er henholdsvis prostatakreft og brystkreft.

På verdensbasis er livmorhalskreft den tredje vanligste kreftformen blant kvinner [3]. I Norge er livmorhalskreft den 9. vanligste kreftformen blant kvinner, med ca. 4 % av de diagnostiserte krefttilfellene [2]. Smitte av humant papillomavirus (HPV) og påfølgende infeksjon er antatt å spille en viktig rolle for utvikling av livmorhalskreft [4]. Livmorhalskreft forekommer for det meste blant kvinner som har vært seksuelt aktive. Antallet nye tilfeller av livmorhalskreft i Norge har vært synkende siden 70-tallet, og dødeligheten har også gått ned de siste årene [5]. Livmorhalskreft kan behandles med operasjon, cellegift og/eller stråleterapi.

Stråleterapi er en viktig del av behandlingen av kreftsykdommer hos mange pasienter, både som kurativ¹ og palliativ² behandling. Ved stråleterapi blir pasienten bestrålt med ioniserende stråling mot området der kreftcellene befinner seg. Målet med den kurative stråleterapien er at strålingen skal drepe eller inaktivere kreftcellene i tumor. Strålingen kan leveres fra en ekstern strålekilde, eller utføres ved brakyterapi. Ved brakyterapi legges en radioaktiv kilde inn i naturlige hulrom i kroppen (intrakavitær behandling) eller settes inn i kroppen ved bruk av nåler (interstitiell behandling). I behandlingen av avansert livmorhalskreft brukes en kombinasjon av ekstern stråleterapi (EBRT) og intrakavitær eller interstitiell brakyterapi.

Brakyterapi ved livmorhalskreft gis ved å plassere hule rør, applikatorer, i livmorhalsen og øverst i vagina. Inn i disse rørene føres det så radioaktive kilder, som ligger i de forskjellige applikatorposisjonene i en forhåndsbestemt tid. I noen tilfeller brukes det også hule nåler som stikkes inn i pasienten rundt livmorhalsen, for å få en bedre dosefordeling. Doseplanleggingen baserer seg på inntegning av tumor og risikoområder, målvolumentene, samt risikoorganer

¹ Behandling som gis for å helbrede pasienten

² Behandling som gis for å virke smertelindrende for pasienten

(organs at risk, OAR) gjort på bilder av pasienten. Applikatorens tilstedeværelse kan endre pasientens anatomi betraktelig, og det er derfor viktig at disse bildene blir tatt med applikatoren *in situ*.

Tidligere brukte man vanlige røntgenbilder som utgangspunkt for doseplanlegging før behandling. På slike bilder kan det være vanskelig å bestemme formen og dermed dosen til irregulære volumer nøyaktig fordi man kun benytter et sett med projeksjonsbilder. Ved å benytte snittbilder (computertomografi, CT, eller magnetisk resonanstomografi, MRI) vil man kunne få en 3-dimensjonal (3D) fremstilling av anatomen, og følgelig en nøyaktigere beregning av dosen til ulike strukturer. I GEC-ESTRO³s retningslinjer for brakyterapi ved livmorhalskreft [6] anbefales det å bruke 3D-avbildning som grunnlag for doseberegninger. Fordi tumorvev i og rundt livmorhalsen avbildes best ved bruk av MRI [7],[8], anbefales det å benytte MRI-basert doseplanlegging for brakyterapien, og det er vist at bruk av MRI-basert doseplanlegging øker sjansene for overlevelse ved livmorhalskreft [9]. Dersom det ikke er mulig å benytte MRI, vil CT-basert doseplanlegging representere et godt alternativ.

CT-bilder tas opp ved at pasienten legges inn i en maskin som inneholder et røntgenrør og en ring av detektorer som omslutter pasienten. Røntgenrøret blir rotert rundt pasienten mens detektorene fanger opp strålingen som slipper gjennom til den andre siden. Man beveger så pasienten i forhold til detektorringen for å ta opp flere snitt, slik at man får en 3-dimensjonal fremstilling av pasienten. MR-bilder baserer seg på at ulike atomer i kroppen har ulikt spinn. Ved å plassere pasienten i et sterkt magnetfelt, og deretter sende radiobølger med riktig frekvens, får man de ulike atomene til å skape et roterende magnetfelt som kan detekteres av MRI-skanneren. Denne informasjonen kan så brukes til å konstruere et bilde av det skannede området i kroppen. MR-bilder gir gjerne størst kontrast mellom fettvev eller fettholdige organer og mer vannholdig vev (blod, muskler, sener), mens den store kontrasten mellom bløtvev og hardt vev som vi finner i røntgen og CT ikke er så fremtredende. En annen fordel ved bruk av MRI kontra CT er at denne metoden ikke gir pasienten noen ekstra dose.

For at pasienter med livmorhalskreft skal få så riktig behandling som mulig med brakyterapi, er det viktig at tumor, risikoområder og organer i nærheten lokaliseres nøyaktig. Doseplanleggingen tar utgangspunkt i inntegningen av disse konturene på de diagnostiske bildene. Det er derfor viktig at bildene er av god kvalitet, og at inntegningen er så riktig som

³ The Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

mulig. GEC-ESTRO-anbefalingene gir retningslinjer for hvilke målvolument og risikoorganer som skal tegnes inn.

Til bruk i denne oppgaven har MR-bilder av 6 pasienter med livmorhalskreft, tatt ved to forskjellige sykehus (Ljubljana og Wien, 3 pasienter hvert sted), blitt sendt til 10 sykehus. Hvert sykehus skulle tegne inn forskjellige målvolument, blære, rektum⁴ og colon sigmoideum⁵ for hver pasient. Målet med denne oppgaven er å se på forskjellene i inntegning, og om disse forskjellene har stor betydning for hvordan pasienten ville blitt behandlet ved de ulike sykehusene, og hvordan dosen vil bli rapportert. Det har også blitt tegnet en masterkontur for hver pasient, som blir antatt å være fasiten for konturene. Dersom det blir avdekket at forskjellene i inntegninger gir signifikante forskjeller i behandling av pasientene, kvantifisert ved beregnet dose til risikoområder og organer, kan det være nødvendig å gjennomgå retningslinjene for inntegning.

⁴ Endetarmen

⁵ Den siste, S-formede delen av tykktarmen

2 Teori

2.1 Kreft

Kreft, eller malignt neoplasia⁶, er en samlebetegnelse på en gruppe sykdommer som skyldes ukontrollert celledeling i kroppen. Celledelingen oppstår i en enkelt celle som gjennomgår en endring i arvematerialet. Deretter klarer cellen å unngå kontrollpunktene i cellyklusen. Disse kontrollpunktene skal sørge for at celler med defekter enten plasseres i dvale til feilen er reparert, eller går inn i apoptose⁷. Hvis endringen i arvematerialet har endret cellens evne til å påvirkes av vekst- og delingsregulerende impulser fra omgivelsene, kan cellen begynne å vokse og dele seg ukontrollert.

Neoplasien, eller svulsten, som etter hvert vil oppstå kan være godartet, benign, eller ondartet, malign. En benign svulst er ikke *invasiv*, den vil vokse uten å trenge inn i og ødelegge omkringliggende vev. Benigne svulster er kun skadelige dersom de har en plassering som gjør at de kan ligge og klemme på normalt vev, for eksempel innenfor hjerneskallen. Dersom svulsten derimot er invasiv, blir den klassifisert som malign. Det er de maligne svulstene som regnes blant kreftsykdommene, og en malign svulst kalles også kreftsvulst, eller *tumor*. Etersom tumorene har evnen til å trenge inn i omkringliggende vev kan de også *metastasere*. Dette betyr at deler av tumor kan fraktes med blodet eller lymfeårene og danne sekundære tumorer, metastaser, andre steder i kroppen.

2.1.1 Livmorhalskreft

Livmorhalskreft, *cancer cervicis uteri*, oppstår i 85 % av tilfellene fra epitelet i transformasjonssonen i livmorhalsen [10]. Transformasjonssonen er et område ytterst i uterinkanalen der celleveggen går over fra plateepitelet som dekker skjeden til sylinderepitelet i livmorhalsen. De resterende 15 % oppstår i sylinderepitelet i livmorhalsen. En viktig årsak til at det utvikles livmorhalskreft antas å være humant papillomavirus, HPV [4]. Viruset smittes blant annet ved seksuell kontakt, og livmorhalskreft forekommer derfor stort sett blant kvinner som har vært seksuelt aktive. Viruset er svært vanlig, og det er bare en liten andel, ca. 1 %, av kvinnene som er smittet som utvikler livmorhalskreft [11].

⁶ Vekstforstyrrelse, ny vekst av celler uavhengig av organismens reguleringsfunksjoner

⁷ Cellens måte å begå "selvmord"

FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) deler livmorhalskreft inn i 5 stadier, 0-IV, basert på alvorlighetsgrad [12]. Inndelingen er klinisk og er basert på funn ved gynekologiske undersøkelser. Tabell 1 viser en beskrivelse av de ulike stadiene. I Norge er det innført systematisk screening av kvinner for å kunne avdekke sykdommen på et så tidlig tidspunkt som mulig. Kvinner mellom 25 og 69 år testes hvert 3.år med cytologisk undersøkelse, slik at celleforandringer oppdages og kan behandles før det utvikles kreft. Innføringen av systematisk screening anses som en viktig bidragsyter til at antall nye tilfeller med livmorhalskreft er nedadgående i Norge [13].

Tabell 1: FIGO-definisjoner av de forskjellige stadier av livmorhalskreft. Tabellen er hentet fra Oncolex [12].

Stadium	Beskrivelse
0	Karsinom in situ, svulsten har ikke invadert omkringliggende vev
I	Tumor begrenset til livmorhalsen
Ia	Tumor kun mikroskopisk påvisbar, største utbredelse 7 mm
Ib	Tumor makroskopisk synlig
II	Tumor utenfor livmorhalsen, men når ikke bekkenvegg eller ytre tredjedel av skjede
Ila	Uten infiltrasjon av parametriet ⁸
Ilb	Tydelig infiltrasjon av parametriet
III	Tumorutbredelse til bekkenveggen og/eller ytre tredjedel av skjede
IIIa	Tumor involverer ytre tredjedel av skjede, men ingen utbredelse til bekkenveggen
IIIb	Utbredelse til bekkenveggen
IV	Tumorutbredelse utenfor det lille bekkenet, eller tumor involverer rektum og blæreslimhinner
IVa	Tumor har spredt seg til naboorganer
IVb	Fjernmetastaser

⁸ Bindevevet rundt livmoren

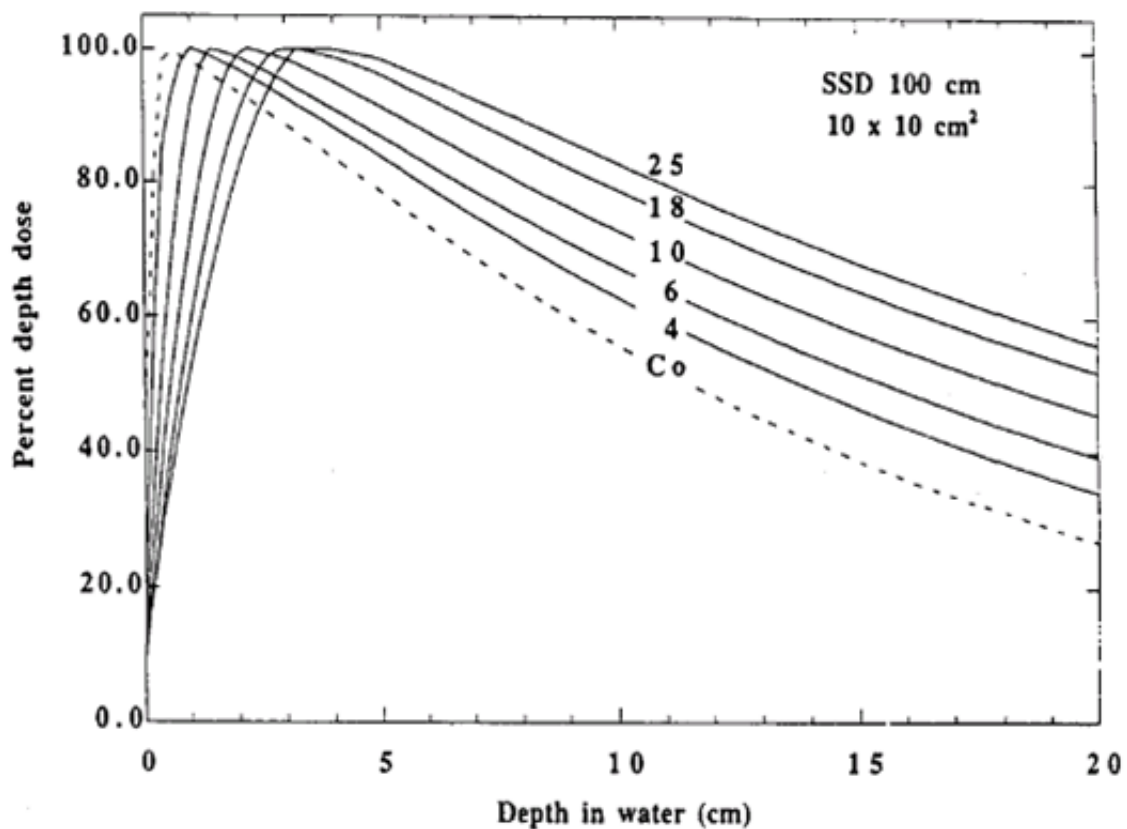
2.2 Stråleterapi ved livmorhalskreft

I Norge inkluderes stråleterapi vanligvis i behandlingen av livmorhalskreft fra og med stadium II, mens pasienter på stadium I vanligvis behandles med kirurgi. Dersom det er påvist spredning til lymfeknuter i bekkenet kan derimot stråleterapi også inkluderes på stadium I, etter et kirurgisk inngrep hvor primærtumor er fjernet. Behandlingen er individuelt tilpasset hver pasient, og blir planlagt ut fra kartleggingen av tumor gjort med MR- og/eller CT-bilder. Til behandling av livmorhalskreft benyttes både ekstern stråleterapi (EBRT) og brakyterapi (BT).

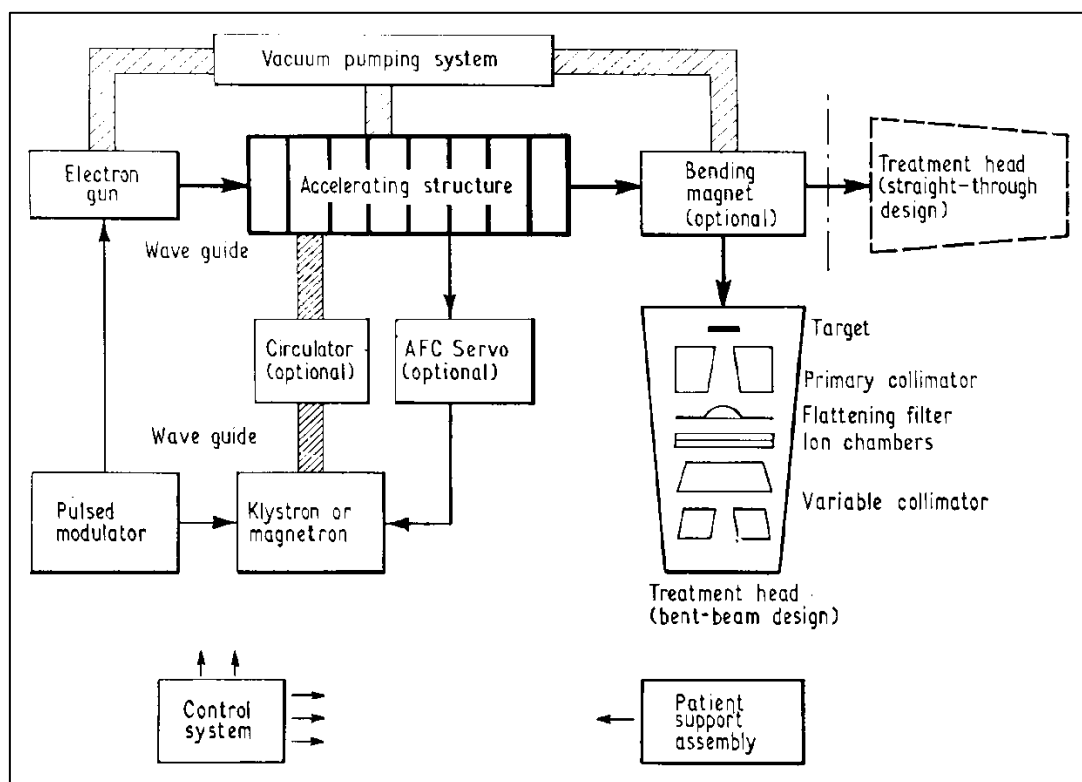
Den eksterne stråleterapien blir typisk levert over 25 fraksjoner og skal gi en total dose på om lag 45-50 Gy. Behandlingen med brakyterapi varierer i antall fraksjoner og doserater. Den totale strålebiologisk ekvivalente dosen (EQD₂, se kapittel 3.3) fra kombinert behandling med ekstern stråleterapi og brakyterapi bør overstige 87 Gy for HR-CTV D90 (målvolument, se kapittel 2.2.2) [14].

2.2.1 Ekstern stråleterapi

Ekstern stråleterapi består av behandling av tumor og området rundt med ioniserende stråling som blir levert fra en kilde utenfor pasienten. Under behandling av livmorhalskreft er denne strålingen høyenergetisk røntgenstråling (>10 MV). Slik høyenergetisk stråling er sterkt penetrerende, og har en build-up av dose i vev som gjør at den maksimale dosen blir levert dypere i pasienten enn den maksimale dosen fra lavenergetisk stråling. Denne effekten ser vi i Figur 1. Den primære interaksjonen med vevet i pasienten ved stråling med slike energier er Compton-effekten. Denne er ikke avhengig av atomnummeret til vevet, og det blir derfor ingen økt dose til ben kontra bløtvev.



Figur 1: Build-up av dose i et vannfantom for røntgenstråler med ulik energi. Den maksimale dosen blir levert dypere i fantomet med økende energi. Dosen vises relativt til den maksimale dosen for hver energi.



Figur 2: Skjematisk fremstilling av en lineærakselerator.

Den høyenergetiske røntgenstrålingen blir levert av en lineærakselerator (Figur 2). I en lineærakselerator blir det generert elektroner i en "electron gun". Dette skjer ved termionisk emisjon fra en oppvarmet katode. En pulsert elektronstråle blir produsert ved å sette på en spenningspuls på rundt 10 kV. Elektronene går så ut i et akselerasjonsrør, "accelerating structure" i figuren, hvor de blir akselerert ved interaksjon med et oscillerende elektromagnetisk felt av mikrobølger. Mikrobølgene blir laget av en magnetron, og det oscillerende feltet er synkronisert med den pulsede elektronstrålen. Elektronene treffer så et target bestående av et materiale med høyt atomnummer. Elektronenes energitap i interaksjonen med target omdannes til bremsestråling. Det er denne strålingen som benyttes til behandling av pasientene.

For ikke å få for stor friskvevsbelastning bestråler man pasientene fra flere retninger når man skal behandle dyptliggende målvolument. På denne måten blir dosen utenfor målvolument fordelt over større områder med friskt vev. Ved ekstern stråleterapi av livmorhalskreft benyttes ofte en teknikk som kalles fire-felts boksteknikk [15]. Man bestråler pasienten med fire strålingsfelt fra fire forskjellige retninger; to motstående anterior-posterior/posterior-anterior (A-P/P-A) felt, og to motstående, laterale felt.

Feltformene og feltretningene blir individuelt tilpasset hver enkelt pasient. Planleggingen baseres på inntegning av tumor, risikoområder og organer som ligger i nærheten av tumor. Disse organene kalles organs at risk, risikoorganer, og skal helst utsettes for så liten dose som mulig under behandlingen. For å få til dette tilpasser man strålefeltene. Man kan vekke strålefeltene forskjellig, slik at ett eller flere står på lengre enn de andre. Det er også mulighet for å innføre en kile i feltene slik at man får mer dose mot den ene siden av feltet enn den andre. I tillegg kan lineærakseleratoren ha en mangebladskollimator, som består av flere skiver av bly eller andre materialer med høyt atomnummer. Disse kan føres inn i strålefeltet og blokkere ut deler av det. Dette tillater forming av strålefeltet slik at man for eksempel kan minske dosen til et risikoorgan som ligger i utkanten av det vanlige feltet.

2.2.2 Brakyterapi

Brakyterapi kommer fra det greske ordet *brachys*, nær, og er en form for stråleterapi der en eller flere strålekilder blir plassert i eller i nærheten av området som skal behandles. Dersom kilden plasseres i kroppens naturlige hulrom (kaviteter), kalles behandlingen *intrakavitær* brakyterapi (ICBT). Kilden kan også plasseres i nåler som stikkes inn i vevet i nærheten av

området som skal behandles. Denne behandlingsformen kalles *interstitiell* brakyterapi. Figur 3 viser et eksempel på hvordan en applikator til bruk i livmorhalsen kan se ut, med mulighet for plassering av nåler rundt applikatoren – en kombinasjon av intrakavitær og interstitiell behandling.

Brakyterapien blir inndelt i kategorier etter kildestyrken. Det skilles mellom lav-dose-rate (LDR), medium-dose-rate (MDR) og høy-dose-rate (HDR) eller puls-dose-rate (PDR). ICRU (International Commission on Radiation and Measurements) har foreslått følgende definisjoner på disse kategoriene: LDR er 0.5-1.0 Gy/h, MDR er 1.0-12.0 Gy/h og HDR er over 12 Gy/h [16].



Figur 3: Eksempel på applikator til bruk ved behandling av livmorhalskreft, med innsetting av nåler (3 nåler innsatt på bildet). Bildet er hentet fra [17].

Opp gjennom historien har flere radioaktive stoffer blitt brukt som kilder i brakyterapi. I begynnelsen ble det brukt Radium-226. Senere har også for eksempel Cesium-137, Kobolt-60, Iridium-192 (Ir-192), Jod-125, Palladium-103, Ytterbium-169 og Cesium-131 blitt brukt som kilder til ulike formål innen brakyterapi. I dag brukes for det meste Cesium-137 for LDR-brakyterapi og Ir-192 for HDR-brakyterapi [15]. HDR gir en rekke behandlingstekniske fordeler sammenlignet med LDR, for eksempel trenger ikke kilden ligge like lenge inne i pasienten for å levere samme dose. Ir-192 som brukes i strålekilder i brakyterapi er en blanding av 30 % Ir og 70 % ikke-radioaktivt platina. Ir-192 gir et veldig komplekst strålingsspekter, som fører til vanskelig dosimetri. Middelenergien på strålingen er ca. 370 keV, halveringstiden er på 74.2 dager.

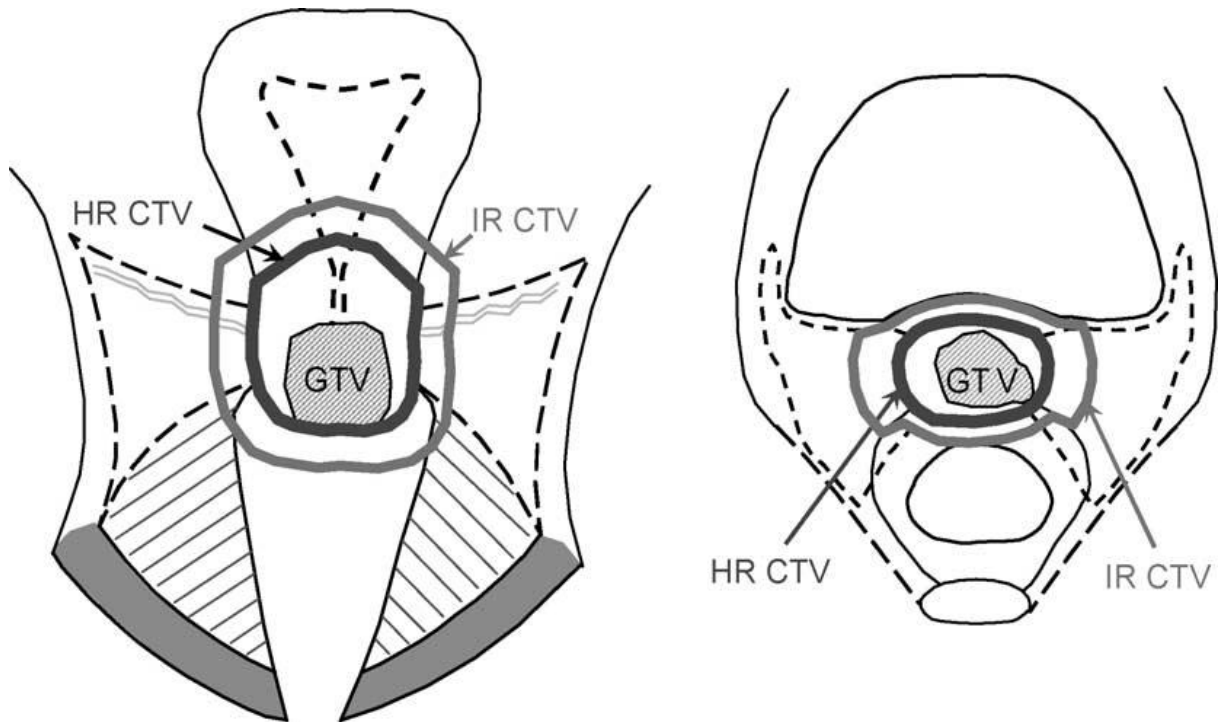
Det har blitt brukt mange forskjellige metoder for å legge kildene inn i pasienter. Ved tidligere behandling av livmorhalskreft jobbet man direkte med kildene for å tilpasse og optimalisere implantatet. Denne formen for innføring av kilder kalles *manuell implantasjon*.

Senere gikk man over til å legge inn hule, tomme applikatorer. Plassering av disse applikatorene ble tilpasset og optimalisert uten at kildene var til stede, før man deretter la kildene manuelt inn i applikatorene. Dette kalles *manuell etterlading*. Et problem felles for disse to teknikkene er at i begge tilfeller må det medisinske personellet manuelt behandle kildene, og dermed utsette seg selv for stråling. I dag har man gått over til *automatisk etterlading*. Dette går ut på at man legger inn tomme applikatorer i pasienten, for deretter å føre kildene inn i disse ved hjelp av en maskin når det medisinske personellet har forlatt behandlingsrommet. Til å begynne med besto kildene maskinen førte inn av et ferdiglaget tog av kilder, bestående av aktive og inaktive kuler i en forhåndsbestemt rekkefølge. Dette simulerte en lineær kilde, men ga ingen optimaliseringsmuligheter. I dag brukes en liten kilde festet til en wire, som ved hjelp av en styrings-PC kan bevege seg inn i applikatoren eller nålen. PC-en kan programmeres til å la kilden ligge i bestemte posisjoner i ulike tidslengder, noe som gir stor frihet til å forme isodosene⁹ i pasienten.

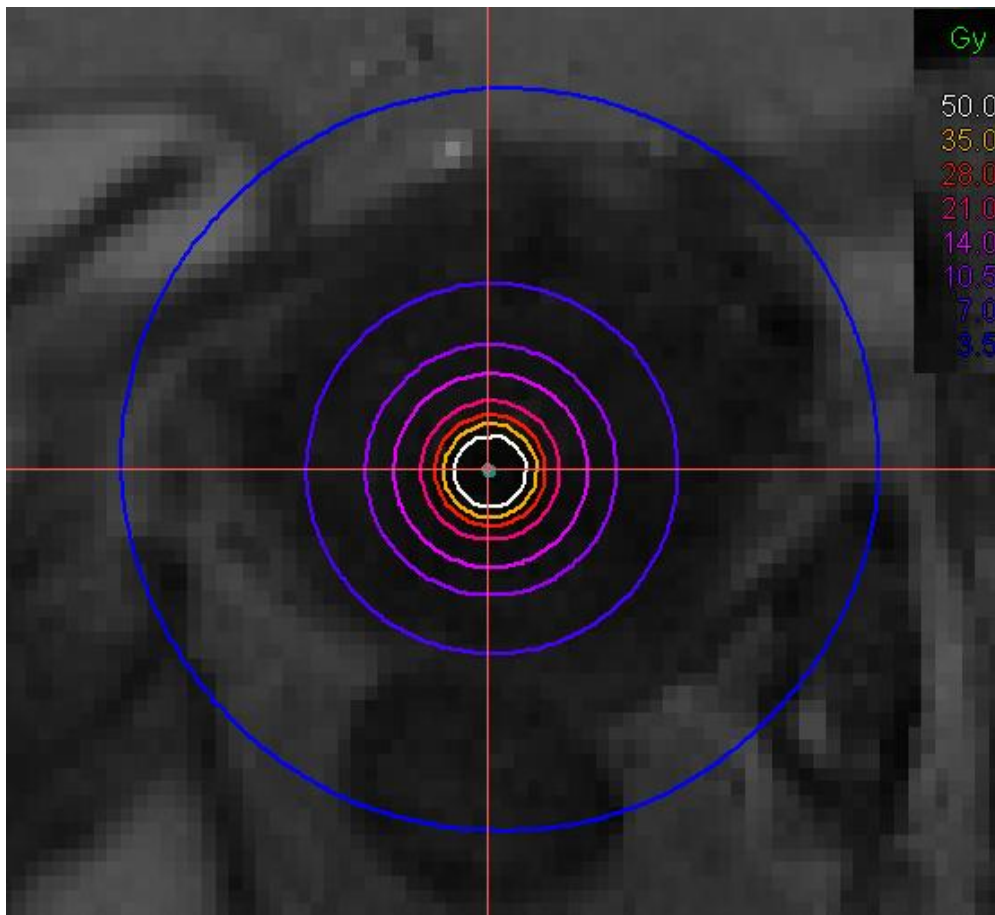
For å kunne tilrettelegge behandlingen best mulig for hver enkelt pasient, bør det tas bilder av pasienten med applikator og nåler *in situ*. Hvilken applikator som benyttes og eventuell bruk av nåler bestemmes for hver enkelt pasient ut fra de opprinnelige bildene av sykdommen. Doseplanleggingen blir så gjort på bildene med applikator og nåler *in situ*, fordi tilstedeværelsen av applikator og nåler kan endre på anatomien i pasienten.

På bildene tegnes volumene som skal brukes som utgangspunkt for doseplanleggingen inn. Dette vil i tilfellet livmorhalskreft dreie seg om gross tumor volume (GTV), clinical target volume (CTV) og risikoorganer som blære, rektum og colon sigmoideum. GTV er den delen av tumor som er makroskopisk synlig. CTV omslutter GTV med en ekstra margin for å få med eventuelle mikroskopiske forlengninger av tumor. GEC-ESTRO [6] innfører begrepene høy-risiko-CTV (HR-CTV) og intermediær-risiko-CTV (IR-CTV). HR-CTV blir definert som området med høy risiko for lokal tilbakekomst av tumor på bakgrunn av gjenværende makroskopisk sykdom. IR-CTV er definert som intermediær risiko for lokal tilbakekomst av tumor i områder der tumor opprinnelig hadde makroskopisk utstrekning. Figur 4 viser et eksempel på inntegning av GTV, HR-CTV og IR-CTV ved livmorhalskreft.

⁹ Område som mottar samme stråledose



Figur 4: Skjematisk diagram over inntegning av GTV, HR-CTV og IR-CTV ved livmorhalskreft, koronalt og transversalt. Figuren er hentet fra [6].



Figur 5: Fall i beregnet dose med økende avstand til kilde (sentralt i bildet). Isodosene viser fra innerst til ytterst 50, 35, 28, 21, 14, 10.5, 7 og 3.5 Gy.

GEC-ESTRO har også kommet med anbefaling til hvilke parametere man bør bruke til å diskutere grenseverdier for hvor store doser GTV, HR-CTV og IR-CTV minst bør få, og hvor stor dose de ulike risikoorganene maksimalt bør få [18]. I brakyterapi får man et raskt fall i dose med økende avstand til kilden, som følge av avstandsloven. Figur 5 viser et eksempel på dette. Kilden ligger sentralt i figuren, og isodosene viser at et fall fra 50 til 28 Gy skjer over omtrent samme avstand som et fall fra 21 til 14 Gy. Dette betyr at vi kan gi høye doser til tumor uten at omkringliggende friskt vev får så stor dose. Det betyr imidlertid også at dosen gitt til målvolumet er veldig inhomogen. Dette medfører at man kan risikere underdosering av enkelte områder av målvolumet om ikke man tar hensyn til denne effekten under doseplanleggingen.

GEC-ESTRO anbefaler derfor å innrapportere både D100, minste dose gitt til hele målvolumet, og D90, minste dose gitt til 90 % av målvolumet, for både GTV, HR-CTV og IR-CTV. Figur 6 viser et dose-volum-histogram (DVH), der prosentandelen av volumene plottes som funksjon av mottatt dose, som forklarer disse konseptene. Vi ser at grafene begynner med et platå på 100 % dekning av målvolumet med doser som ligger i dette området. Den dosen vi finner der grafen begynner å falle bort fra dette platået, er D100-dosen; hele målvolumet har mottatt minst denne dosen. Tilsvarende finner vi D90-dosen der grafen passerer gjennom 90 % dekning. Vi ser at GTV mottar høyere dose enn HR-CTV, som igjen mottar høyere dose enn IR-CTV. Dette er naturlig, da HR-CTV og IR-CTV har utstrekning lenger bort fra kilden enn GTV. D100 er veldig følsom for unøyaktigheter i konturinntegning, og D90 er derfor ansett som en bedre parameter.

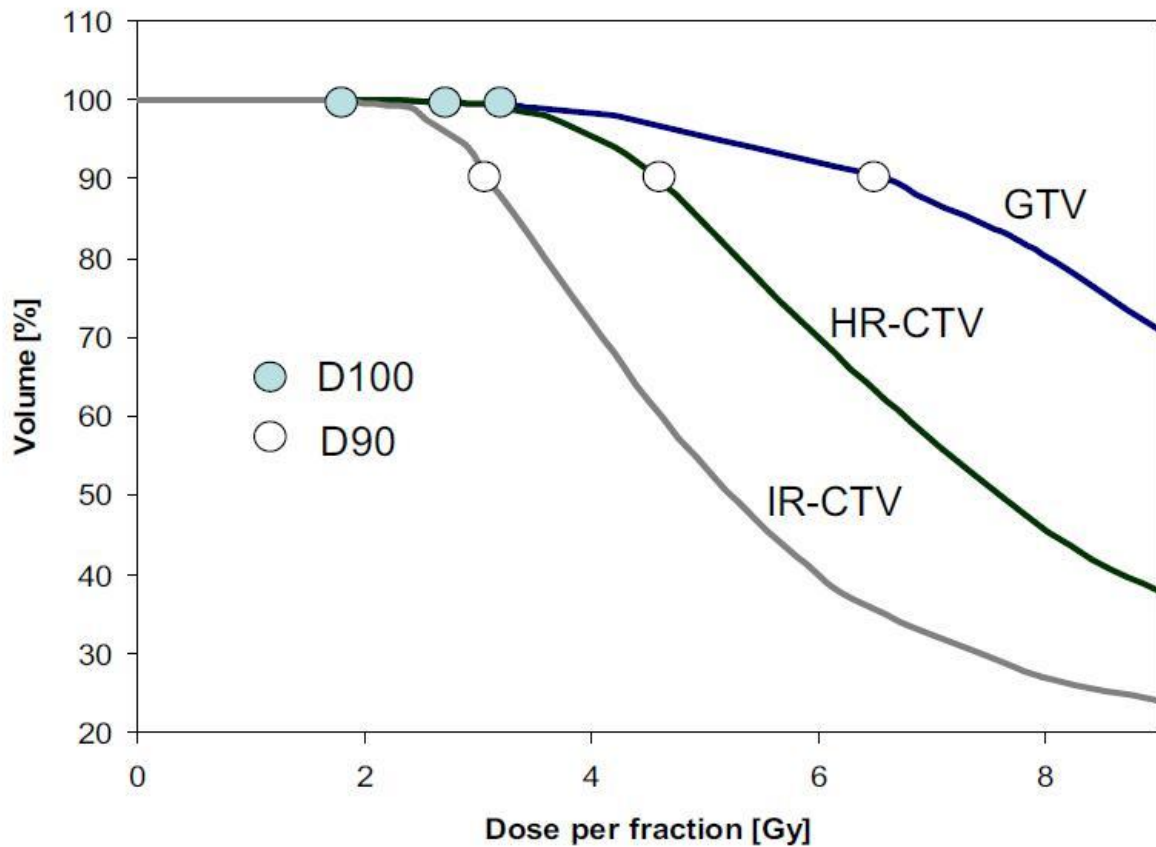
Om risikoorganer skriver GEC-ESTRO at små volum som mottar relativt høy dose spiller en viktig rolle når man skal vurdere risiko for store senskader [18]. Eksempler på slike mulige senskader er ulcerasjon¹⁰, fibrose¹¹, nekrose¹² og fistelganger¹³. For å hindre slike senskader anbefales det å registrere og rapportere minste dose i det 0.1, 1, 2 og 5 cm³ volumet som har fått den høyeste dosen i organet. Disse parameterne kalles henholdsvis D_{0.1cc}, D_{1cc}, D_{2cc} og D_{5cc}. Figur 7 viser et typisk DVH for risikoorganer ved brakyterapi av livmorhalskreft. Til forskjell fra i Figur 6 er y-aksen her med absolutt volum, slik at de relevante parameterne kan hentes direkte ut fra figuren.

¹⁰ Sår, defekt i huden som går ned i dermis (lærhuden)

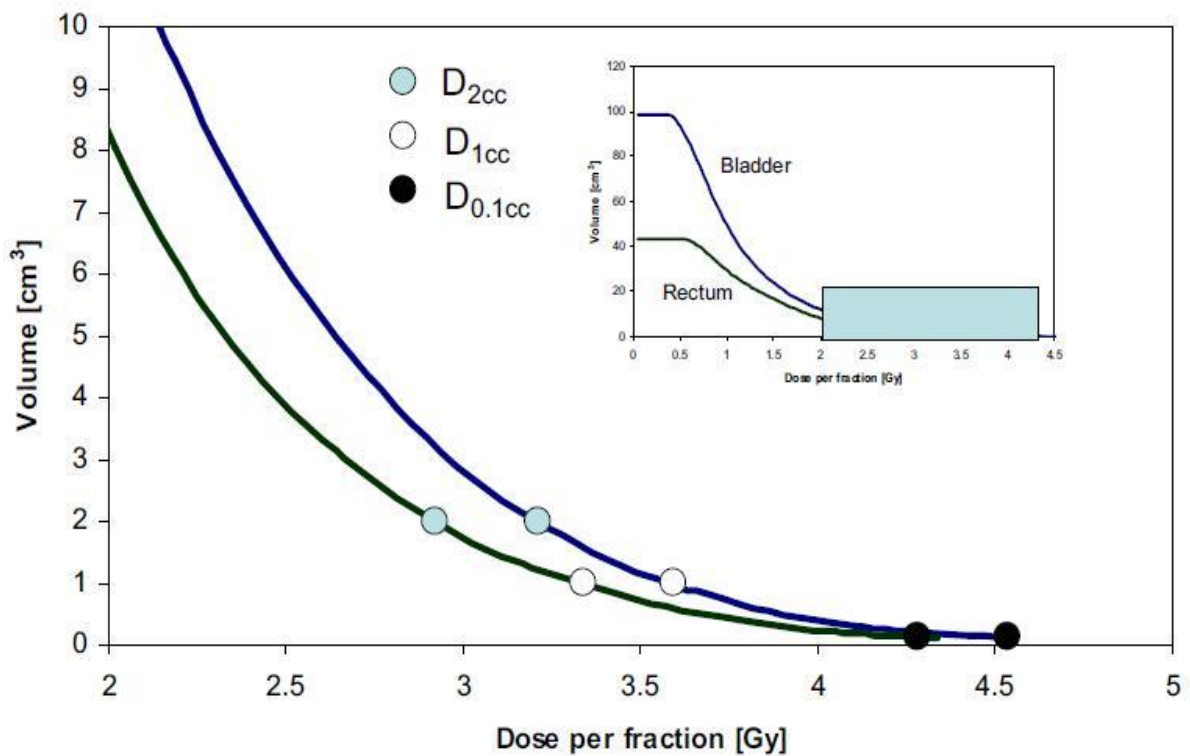
¹¹ Økt avleiring av bindevev

¹² Lokal celle- og vevsdød

¹³ Ikke normalt forekommende forbindelse mellom to hulformede organer, eller mellom hulformet organ og huden



Figur 6: Typisk dose-volum-histogram for GTV, HR-CTV og IR-CTV i behandling med brakyterapi, som viser hvordan man leser af D100 og D90 for de respektive mål-volum. Figuren er hentet fra [15].



Figur 7: Typisk dose-volum-histogram for risikoorganer ved brakyterapi af livmorhalskrefte, som viser hvordan man leser af D_{2cc}, D_{1cc} og D_{0.1cc}. Figuren er hentet fra [15].

2.3 Magnetresonanstomografi

Magnetresonanstomografi, MRI¹⁴, er en medisinsk avbildningsteknikk som utnytter atomkjernenes magnetiske egenskaper. MRI er et meget avansert fagfelt basert på store mengder teori, og jeg vil her bare presentere noen grunnprinsipper for å forklare hvordan bildene oppgaven bygger på er fremskaffet. For mer utfyllende teori om MRI anbefales boken *Magnetic Resonance Imaging* [19].

Bloch og Purcell oppdaget i 1946 at atomkjerner i væsker og faste stoffer som har *spinn* kan vekselvirke med magnetiske felter. Denne vekselvirkningen kalles kjernemagnetisk resonans, NMR¹⁵. NMR er beskrevet av en lineær sammenheng mellom magnetfeltet, B_0 , som kjernen opplever og den resulterende vinkelfrekvensen ω_0 til kjernespinnet:

$$\omega_0 = \gamma B_0,$$

der γ er den gyromagnetiske ratioen. Dette er en konstant som er forskjellig for hver kjerne som har spinn. Siden hydrogenkjernen, protonet, har den klart høyeste gyromagnetiske ratioen, er all klinisk bruk av MRI i dag basert på proton-NMR [20].

Menneskekroppen er for det meste bygd opp av vannmolekyler, og inneholder derfor et stort antall hydrogenkjerner, protoner. De magnetiske momentene til hvert av disse protonene er vanligvis tilfeldig orientert i rommet, og vil derfor utligne hverandre. MRI-maskinen setter opp et kraftig magnetisk felt, i størrelsesorden noen tesla. Når pasienten blir plassert i dette feltet, blir noen av de magnetiske momentene til protonene påvirket til å rette seg inn etter det. Dette betyr at de spinner rundt en akse som tilsvarer feltlinjen til det magnetiske feltet. De magnetiske momentene kan enten rette seg *med* feltet eller *mot* feltet. Siden det å være rettet parallelt med feltet medfører en lavere energitilstand enn det å være rettet antiparallelt, vil et lite flertall av kjernene rette seg med feltet. Protonene i kroppen får da en netto magnetisering i samme retning som det eksterne magnetfeltet. Vi betegner heretter den netto magnetiseringen som M , og den netto magnetiserings-vektoren som \mathbf{M} . Størrelsen til M er avhengig av antallet protoner i feltet og styrken på magnetfeltet, ettersom forholdet mellom protoner som stiller seg inn med eller mot feltet er avhengig av feltstyrken.

¹⁴ Magnetic Resonance Imaging

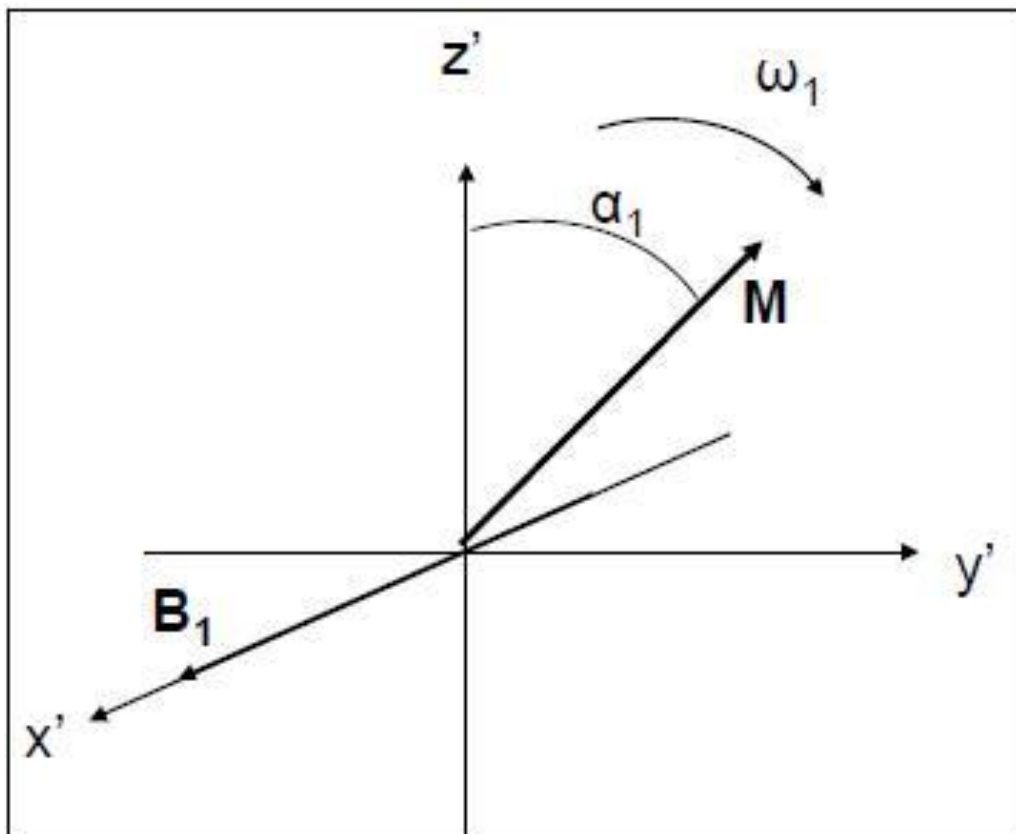
¹⁵ Nuclear Magnetic Resonance

Man kan dele opp den magnetiske vektoren til hvert enkelt proton som har rettet seg etter det eksterne feltet i to komponenter. Den *longitudinale* komponenten er den delen som peker langs aksene til det eksterne magnetfeltet, mens den *transversale* komponenten ligger i planet ortogonalt på den longitudinale. Den longitudinale komponenten vil være konstant. Den transversale komponenten vil ha konstant størrelse men bevege seg rundt aksene til det eksterne magnetfeltet med vinkelfrekvensen. \mathbf{M} har kun en komponent i feltretningen til det eksterne magnetfeltet, da de transversale komponentene til protonene er i tilfeldige faser og dermed utligner hverandre.

For å måle hvor mange protoner som finnes i feltet, må disse sende et signal til MRI-maskinen som kan registreres. MRI-maskinen inneholder en radiofrekvenssender som, når den skrues på, setter opp et elektromagnetisk felt med fotoner med en gitt frekvens. Dette feltet har feltretning vinkelrett på det eksterne magnetfeltet. Hvis fotonene har energi lik energiforskjellen mellom de to energitilstandene til protonene, kan et proton absorbere et foton og “flippe” fra den lavere energitilstanden til den høyere. Fotoner med akkurat denne energien har resonansfrekvensen¹⁶ til protonene. Mengden protoner som “flipper” avhenger av intensiteten og varigheten til RF-pulsen.

RF-pulsen har to effekter på \mathbf{M} . Protonflipping vil gjøre at komponenten i feltretningen gradvis vil bli mindre, nulles ut og til slutt (hvis RF-pulsen får stå på tilstrekkelig lenge) vokse til vi har en like stor komponent i motsatt retning av feltretningen. Samtidig vil RF-pulsen påvirke fasen til spinnene slik at vi gradvis går fra å ha tilfeldig fase på alle, til at alle er i samme fase, og (hvis RF-pulsen står på lenge nok) tilbake til tilfeldig fase på alle. Denne endringen skjer simultant med protoneksiteringene, slik at vi har den maksimale komponenten i det transversale planet når den longitudinale komponenten er nullet ut. I et roterende referansesystem vil \mathbf{M} tippe mot xy-planet under RF-pulsen, som vist i Figur 8. RF-pulsens styrke og varighet vil avgjøre hvor langt den tipper, og pulsen får navn etter hvor stor vinkel α_1 den tipper \mathbf{M} bort fra utgangsposisjonen (rett i retning med magnetfeltet). En puls som tipper \mathbf{M} ned i det transversale planet kalles en 90° -puls.

¹⁶ Utveksling av energi mellom to systemer ved en spesifikk frekvens kalles resonans



Figur 8: Tipping av M mot xy -planet i et roterende referansesystem under påvirkning av en RF-puls med frekvens ω_1 . RF-pulsen får navn etter vinkelen α_1 den tipper M bort fra z' -aksen. Figuren er hentet fra [20].

Den transversale komponenten som roterer rundt aksene til det eksterne magnetfeltet, er signalet MRI-maskinen leser ut. Dette gjøres ved å utnytte det faktum at et magnetisk felt i bevegelse induserer en strøm i en metallspole. Siden det ikke er mulig å motta et RF-signal langs samme akse som det eksterne magnetfeltet, plasseres en metallspole i det transversale planet, og denne registrerer variasjonene i den transversale komponenten av M .

Når man skal ta opp et bilde av en pasient, bruker man i tillegg til det kraftige magnetfeltet ytterligere magnetfelt under skanningen for å gjøre magnetfeltstyrken posisjonsavhengig inne i pasienten. Dette medfører at protoner på ulike steder i kroppen har forskjellig resonansfrekvens. De transversale komponentene ulike steder i kroppen vil derfor rotere med ulike, spesifikke frekvenser. MRI-maskinen registrerer signalstyrke med ulike frekvenser, og utfører så en Fourier-transformasjon på frekvenssignalet for å gi et bilde av pasienten.

Etter at RF-pulsen er skrudd av vil protonene returnere til likevektstilstanden de var i før pulsen¹⁷. Denne prosessen kalles relaksasjon. Relaksasjonen deles inn i to deler, spinn-gitter-relaksasjon (T_1 -relaksasjon) og spinn-spinn-relaksasjon (T_2 -relaksasjon). Disse relaksasjonene

¹⁷ Egentlig er dette en kontinuerlig prosess som starter øyeblikkelig, men dette ser man bort fra

skjer med ulik hastighet avhengig av vevstype. Ved å variere parametere som repetisjonstid mellom opptak¹⁸, TR, og/eller ekkotiden¹⁹, TE, kan man velge om man vil ha stor kontrast for vevstyper med forskjeller i T_1 -relaksasjon, T_2 -relaksasjon, protontetthet eller eventuelle andre vevsavhengige egenskaper.

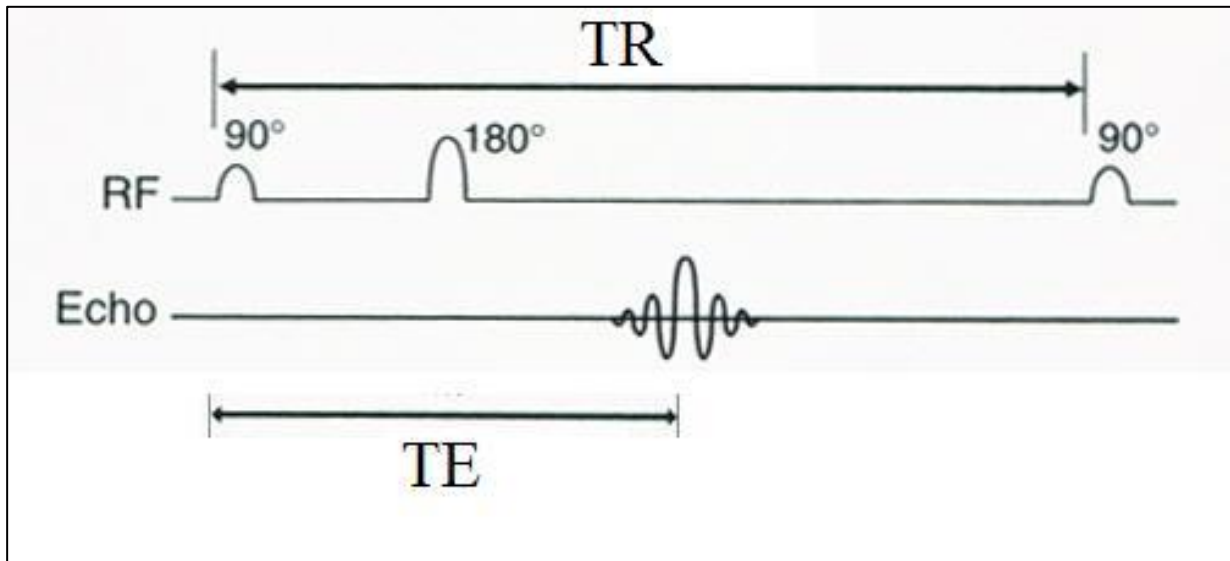
2.3.1 T_2 -vekting av MRI

T_2 -relaksasjon, eller spinn-spinn-relaksasjon, beskriver hvordan spinnene etter påvirkning av en RF-puls vil spinne ut av fase igjen. Dette skyldes at de magnetiske feltene til hvert proton på mikroskopisk nivå vil påvirke spinnene til andre protoner i nærheten, og dermed føre til endringer i frekvensen det magnetiske momentet spinner i. Disse spinn-spinn-interaksjonene er midlertidige og tilfeldige, og fører dermed til at spinnene går tilbake til tilfeldige faser. Dette fører til tap av den transversale komponenten av \mathbf{M} . T_2 -relaksasjonen er eksponentielt avtagende, og skjer med ulik hastighet i forskjellige stoffer. Dette kvantifiseres med tiden T_2 det tar til den transversale komponenten er nede på 37 % av nivået den var på rett etter RF-pulsen. T_2 er alltid kortere enn tilsvarende T_1 , som representerer tiden det tar for den longitudinale komponenten av \mathbf{M} å vokse tilbake til utgangspunktet.

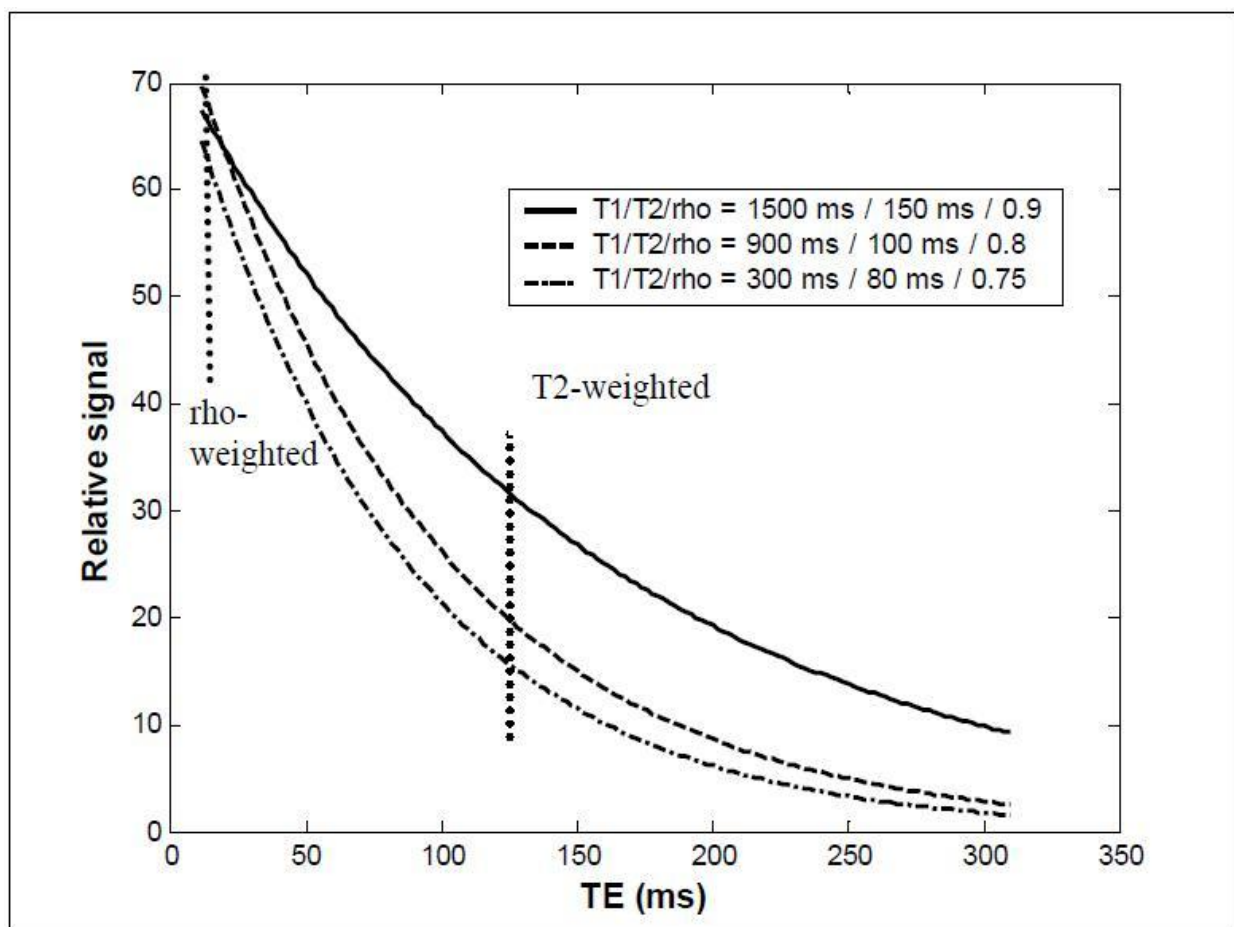
Bildene brukt i denne oppgaven er tatt med T_2 -vekting. Dette brukes hvis man ønsker å fremheve kontrast mellom vevstyper med forskjell i hastighet på T_2 -relaksasjon. Man kan da bruke en MRI-metode som kalles spinn-ekko-sekvens, vist i Figur 9. I denne sekvensen benyttes først en 90° -puls for å vippe \mathbf{M} ned i det transversale planet, og deretter en 180° -puls. Formålet med 180° -pulsen er å motvirke statiske inhomogeniteter i det magnetiske feltet. Slike inhomogeniteter vil føre til små forskjeller i vinkelfrekvens på spinnene og gjøre at T_2 -relaksasjonen tilsynelatende går raskere enn normalt. Dette kalles T_2^* -relaksasjon. Siden vi ser på statiske inhomogeniteter, kan effekten snus ved å utsette systemet for en 180° -puls. Da vil de spinnene som har en litt raskere vinkelfrekvens "ta igjen" de tregere, og et *ekko* av signalet vil oppstå ved ekkotiden TE, som er den dobbelte av tiden mellom 90° - og 180° -pulsen.

¹⁸ Tiden mellom to eksitasjonspulser (RF-pulser)

¹⁹ Tiden mellom eksitasjonspulsen og avlesing av signal



Figur 9: Fremstilling av eksekusjonen av en spinn-ekko-sekvens langs en tidsakse (mot høyre) som viser hvordan vi definerer repetisjonstid, TR, og ekkotid, TE. Tiden mellom 90°- og 180°-pulsene er like lang som tiden mellom 180°-pulsene og ekkotet.



Figur 10: Signal som funksjon av TE i en spinn-ekko-sekvens med lang TR for tre vevstyper med forskjellig T₂. T₂-vekting oppnås ved bruk av relativt lang TE. Figuren er hentet fra [20].

For å fremheve forskjeller i T_2 -relaksasjon må man bruke en relativt lang TE, slik at stoffer med lang T_2 vil gi et betydelig sterkere signal enn stoffer med kort T_2 . Figur 10 viser denne effekten. Samtidig må man passe på å unngå T_1 -vekting av bildet, noe man oppnår ved å bruke en lang repetisjonstid, TR. Dette sørger for at den longitudinale komponenten av \mathbf{M} har tid til å bygge seg opp igjen mellom opptak både i vevene med kort og lang T_1 .

3 Materialer og metoder

Målet med denne oppgaven er å se på forskjeller mellom ulike observatører i inntegning av tumor og risikoorganer på pasienter med livmorhalskreft. Disse forskjellene er både behandlet statistisk, ved bruk av kappastatistikk til å sammenligne inntegninger fra de ulike sykehusene, og ved å se på hvilken effekt forskjell i inntegning har på doseplanlegging av brakyterapi. Det er også gjort lineære regresjoner på kappaverdier som funksjon av avvik i planlagt dose.

Bildebehandling og kappaanalyse er utført i IDL (Interactive Data Language, version 6.2; ITT Visual Information Solutions, USA). Kodene som er brukt, med kommentarer, er lagt ved i vedlegget. Applikatorrekonstruksjon og doseplanlegging er utført i Oncentra MasterPlan, versjon 4.0. De lineære regresjonene er utført i Microsoft Excel 2010.

3.1 Materialgrunnlag

Pasientgrunnet for oppgaven er 6 pasienter med livmorhalskreft ved to ulike sykehus, 3 ved Medical University of Vienna og 3 ved University Medical Centre Ljubljana. Pasientene blir gjennom oppgaven referert til som LJU1, LJU2, LJU3, WIE1, WIE2 og WIE3.

Det er tatt en serie MR-bilder av hver pasient forut for brakyterapi, med applikator og nåler in situ. Bildene fra Wien er tatt med en 0.2 Tesla MRI-maskin fra Siemens. Bildene fra Ljubljana er tatt med en 1.5 Tesla MRI-maskin fra Siemens. I begge tilfeller er det benyttet en T₂-vektet spinn-ekko sekvens. MR-bildene ble lagret som filer av formatet Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM).

Bildeseriene ble sendt til 12 forskjellige sykehus. Hvert av disse sykehusene fikk i oppgave å konturere GTV, HR-CTV, IR-CTV, blære, rektum og colon sigmoideum på bildene, og returnere kontursettene. 10 av sykehusene returnerte sine kontursett i tide til å bli brukt i denne oppgaven, disse er listet opp i Tabell 2. Gjennom oppgaven vil disse være anonymisert, og refereres til som observatør 1-10. Det var ikke mulig å lese inn konturene fra observatør 1 for pasientene fra Wien samt kontursettet fra observatør 3 for pasient WIE1 i Masterplan, og disse er derfor utelatt fra analysen av doseplanleggingen, men inkludert i kappaanalysen.

Inntegningene fra observatør 1 hadde et "hull" i midten av hver kontur av GTV. Dette hullet skyldes at observatøren ikke tegnet inn kontur der applikatoren befant seg. I følge GEC-ESTROs anbefalinger skal dette området inkluderes i inntegninger av GTV. Det ble derfor

benyttet en innfyllingsmetode i IDL for å fylle igjen hullene i disse konturene. Koden for denne metoden er lagt ved i vedlegget, programkode 1. Metoden går ut på at brukeren manuelt identifiserer hullet som skal fylles, og metoden inkluderer så omkringliggende voxler i konturen helt til den støter på grensene for konturen.

I tillegg til de innsendte konturene har Ljubljana og Wien levert konturer for bildesettene for deres respektive pasienter, slik at hver pasientcase har 11 ulike konturer. Kontursettene fra Ljubljana og Wien blir i denne oppgaven behandlet som de riktige for hver case. Disse er referert til som masterkonturer gjennom oppgaven.

Tabell 2: Oversikt over sykehusene som har bidratt med kontursett til denne oppgaven.

Aarhus universitetssykehus	University Hospital Gasthuisberg, Leuven
Institut Gustave Roussy, Paris	Maastricht University Medical Center
Health Center, University of Kaposvar	Medical College of Wisconsin, Milwaukee
St James's Institute of Oncology, Leeds	Tata Memorial Hospital, Mumbai
Leiden University Medical Center	University Medical Center Utrecht

3.2 Statistiske metoder

3.2.1 Kappaanalyse

Metoden som er brukt for å sammenligne graden av overensstemmelse mellom de forskjellige observatørens inntegninger kvantitativt, kalles kappastatistikk eller kappaanalyse. Prinsippet for metoden er å sammenligne overenskomst mellom to uavhengige observatører samtidig som det tas høyde for overenskomst ved tilfeldighet. Resultatet man får fra metoden kalles kappakoeffisienten eller kappaverdien, betegnet med κ , som kan anta verdier fra < 0 opp til 1 (fullstendig overenskomst). Landis et al har lansert en inndeling av styrken på overenskomsten ut fra beregnet kappaverdi [21]. Denne er vist i Tabell 3.

Tabell 3: Inndeling av kappavverdier i kategorier som beskriver styrken på overenskomst. Tabellen er hentet fra [21].

κ	Styrke på overenskomst utover tilfeldighet
< 0	Poor (dårlig)
0-0.20	Slight (svak)
0.21-0.40	Fair (fair)
0.41-0.60	Moderate (moderat)
0.61-0.80	Substantial (betydelig)
0.81-1.00	Almost perfect (nesten perfekt)

For å regne ut kappavverdier mellom de ulike observatørene, ble kontursettene lastet inn i IDL. Her ble det benyttet en metode som gikk gjennom de forskjellige observatørens inntegning av en aktuell kontur, og definerte en 3-dimensjonal boks som akkurat omsluttet alle inntegninger av konturen. Dette ble gjort for å fjerne områder der alle var enige om at tumor eller organet ikke befant seg, slik at kappavverdien kun ble et mål på overenskomsten i området der det var delte meninger om inntegning. For hver observatør og hver kontur ble det så lagret en matrise som inneholdt hvert voxel innenfor den 3-dimensjonale boksen. Hvert matriseelement fikk verdien 1 eller 0, avhengig av om voxelet var innenfor observatørens inntegning av konturen eller ikke. Ved å sammenligne to observatørers matriser for en gitt kontur får man da de 4 parameterne som brukes til utregning av kappkoeffisienten:

- a - Antall voxler begge er enige om at ligger i konturen
- b - Antall voxler observatør 1 mener ligger innenfor men observatør 2 mener ligger utenfor
- c - Antall voxler observatør 1 mener ligger utenfor men observatør 2 mener ligger innenfor
- d - Antall voxler begge er enige om at ligger utenfor konturen

Hvordan disse parameterne forholder seg til hverandre er vist i Tabell 4.

Tabell 4: Oversikt over hvordan de 4 parameterne brukt ved utregning av kappakoeffisienten forholder seg til hverandre.

	Observatør 2		
Observatør 1	Innenfor kontur	Utenfor kontur	Totalt
Innenfor kontur	a	b	a + b
Utenfor kontur	c	d	c + d
Totalt	a + c	b + d	a + b + c + d

Formelen for utregning av kappakoeffisienten er hentet fra [22], og er som følger:

$$\kappa = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e}. \quad (1)$$

Dette kalles Cohens kappakoeffisient. p_0 er sannsynligheten for at observatørene er enige om plasseringen av pikselen, altså

$$p_0 = \frac{a + d}{a + b + c + d}. \quad (2)$$

der a, b, c og d viser til parameterne i Tabell 4. p_e er et mål på overensstemmelsen som kan inntreffe tilfeldig. Denne regnes ut for tilfeldig lik plassering av voxel både innenfor og utenfor ved multiplikasjon av fraksjonene fra hver observatør. Dette blir her

$$p_e = \left(\frac{a + b}{a + b + c + d} * \frac{a + c}{a + b + c + d} \right) + \left(\frac{c + d}{a + b + c + d} * \frac{b + d}{a + b + c + d} \right).$$

Vi ser fra ligning (1) og (2) at dersom vi har 100 % enighet om konturinntegningen (b og c lik 0), vil κ bli lik 1.

3.2.2 Standardavvik

Standardavviket, σ , er et mål for spredningen av verdiene i et datasett. I denne oppgaven er standardavvikene regnet ut i Microsoft Excel, som bruker følgende formel:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}$$

N er det totale antallet målinger, x_i er måling nr. i , og \bar{x} er gjennomsnittet av målingene. Det følger av formelen at standardavviket har samme benevnning som verdiene x .

3.2.3 Lineær regresjon

Lineær regresjon er en matematisk metode som brukes for å finne den lineære funksjonen som er den beste tilpasningen til et sett med datapunkter. De lineære regresjonene i denne oppgaven er utført av metoden “regresjon” i Microsoft Excel 2010. Denne metoden følger et prinsipp som kalles minste kvadraters prinsipp, som sier at linjen mellom datapunktene skal være slik at summen av kvadratene av avstandene fra disse punktene til linjen minimeres [23].

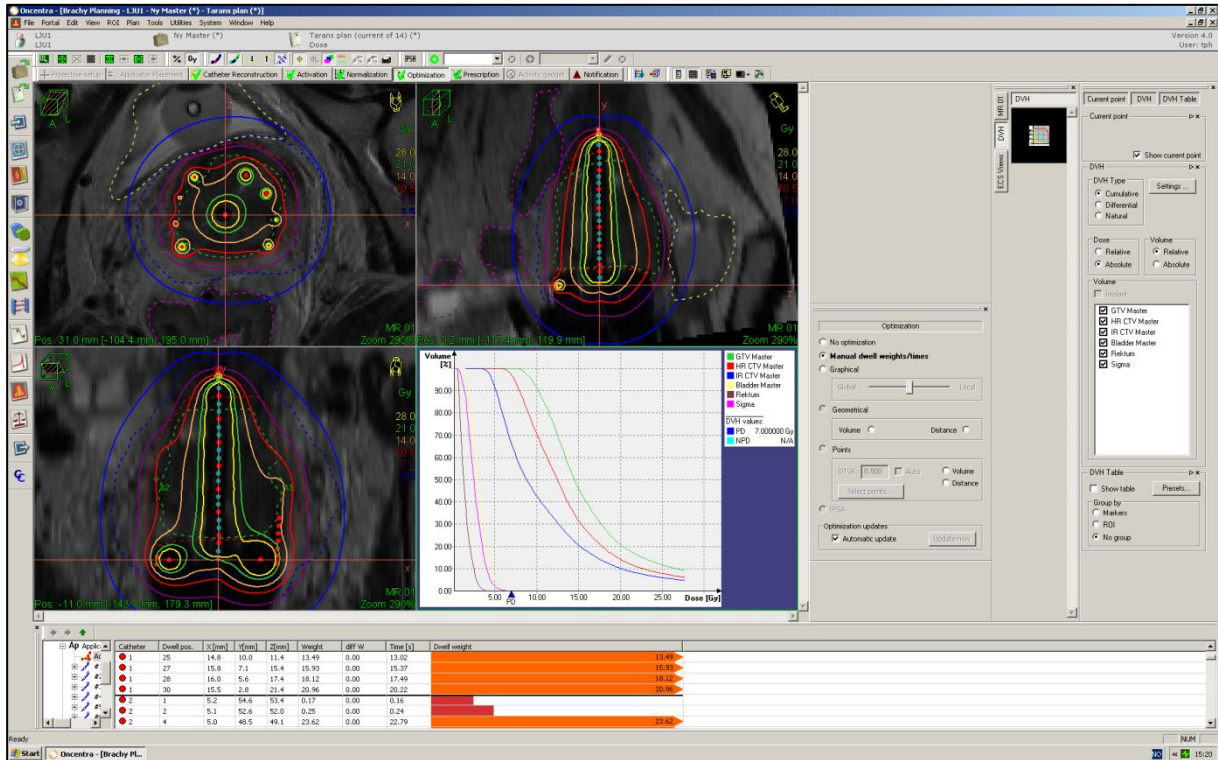
Som et mål på hvor bra funksjonen fra den lineære regresjonen tilpasser datapunktene, bruker vi R^2 . R^2 er den kvadrerte verdien til Pearsons produkt-moment korrelasjonskoeffisient, r , den mest brukte statistiske indikator på korrelasjon. R^2 gir for lineære regresjoner verdier mellom 0 (dårligst) og 1 (best), og kan tolkes som andelen av variasjon i den ene variable som kan tilskrives variasjon i den andre.

For å avgjøre om resultatet av den lineære regresjonen er statistisk signifikant, regner vi ut p-verdien. Vi lager hypotesen at det *ikke* er en signifikant statistisk sammenheng mellom de to variablene våre. p-verdien er sannsynligheten for å gjennom målinger få et datasett med tilsvarende variasjon som det faktisk observerte dersom denne hypotesen er sann. Hypotesen forkastes dersom p-verdien er under en viss verdi, typisk 0.05.

3.3 Doseplanlegging

Doseplanleggingen er utført i Oncentra MasterPlan. Dette programmet har en egen modul for planlegging av behandling med brakyterapi. Et skjermbilde fra programmet er vist i Figur 11.

For å kunne beregne dosene gitt til pasienten må vi rekonstruere applikatoren og nålene brukt i behandlingen. Dette blir gjort ut fra bildematerialet for hver pasient, da bildene er tatt med applikator og nåler in situ. Rekonstruksjonen er gjort i samarbeid med Taran Paulsen Hellebust. I de tre casene fra Ljubljana var det inkludert konturinntegning av applikator og nåler i tillegg til tumor og risikoorganer. Disse er blitt brukt til hjelp i rekonstruksjonen. Applikatoren og nåler ble rekonstruert for én sykehusplan ved hver case, og deretter kopiert over til de andre planene, slik at alle planene er basert på nøyaktig samme applikator. Utgangspunkt for aktive kildeposisjoner i applikator er tatt fra behandlingsstandarden ved Radiumhospitalet.



Figur 11: Skjerm bilde fra modulen for brakyterapi i Oncentra Masterplan. Bildet viser doseplanlegging på bilder fra pasienten i 3 plan, samt et dose-volum-histogram. Under er menyen for manuell justering av kildedetider.

Doseplanleggingen baseres på at pasienten har fått ekstern stråleterapi forut for brakyterapien. Denne ble gitt over 25 fraksjoner på 1.8 Gy. Dette tilsvarer 44.3 Gy totalt til tumor, omregnet til den strålebiologisk ekvivalente dosen med fraksjoner på 2 Gy (EQD_2). EQD_2 kan beregnes ved formelen

$$EQD_2 = \frac{D_{(x Gy)} \left(d + \frac{\alpha}{\beta} \right)}{\left(2 + \frac{\alpha}{\beta} \right)}, \quad (3)$$

der α og β er parametere hentet fra LQ-modellen i strålingsbiologi, som omhandler overlevelse for celler ved bestråling. α/β -forholdet brukes til å kvantifisere fraksjonerings sensitiviteten til vev. Forholdet har enhet Gy, og vi bruker en verdi på ca. 10 for tumor og tidligresponderende normalvev, og ca. 3 for sentresponderende normalvev [24]. Vi har at

$$D_{(x Gy)} = d * n.$$

d er dosen per fraksjon, og n er antall fraksjoner.

Brakyterapien blir planlagt levert over 4 fraksjoner. I arbeidet med denne oppgaven er doseplanleggingen basert på HDR-behandling med Ir-192. Planleggingen ble gjort etter følgende kriterier:

- D90 til HR-CTV skal være så høy som mulig, og minst på 87 Gy EQD₂
- Total blære D_{2cc} etter ekstern stråleterapi og brakyterapi skal maksimalt ligge på 90 Gy EQD₂
- Total rektum D_{2cc} etter ekstern stråleterapi og brakyterapi skal maksimalt ligge på 70-75 Gy EQD₂
- Total colon sigmoideum D_{2cc} etter ekstern stråleterapi og brakyterapi skal maksimalt ligge på 70-75 Gy EQD₂

Grenseverdien for D90 til HR-CTV er basert på en studie av lokal tumorkontroll for livmorhalskreft [14]. Grenseverdiene for risikoorganene er hentet fra Embrace²⁰-protokollen [24]. For rektum og colon sigmoideum velger vi i det følgende å sette grenseverdien til 72 Gy EQD₂. Ved å gjøre om formel (3), og bruke en α/β -ratio på 10 for HR-CTV og 3 for risikoorganene, kan en gresedose per fraksjon beregnes for hvert målvolument/risikoorgan. Formelen blir

$$d^2 + \frac{\alpha}{\beta}d - \frac{EQD_2 * \left(2 + \frac{\alpha}{\beta}\right)}{n},$$

og grenseverdiene blir følgende:

- HR-CTV D90 skal være så høy som mulig, og minst på 7.5 Gy per fraksjon
- Blære D_{2cc} skal være maksimalt 6.29 Gy per fraksjon
- Rektum D_{2cc} skal være maksimalt 4.68 Gy per fraksjon
- Colon sigmoideum D_{2cc} skal være maksimalt 4.68 Gy per fraksjon

Planleggingen er basert på bruk av nåler. Bruk av nåler kan føre til at det blir avlevert veldig høye doser i områdene lokalt rundt nålene. For å unngå dette ble maksimal tid i hver kildeposisjon i nålene satt til 20 % av den maksimale tiden i kildeposisjoner i applikatoren [25].

²⁰ An international study on MRI-guided BRachytherapy in locally Advanced CErvical cancer

For hver case ble det først utført en doseplanlegging basert på masterkonturen. Denne doseplanen ble så kopiert over på de andre kontursettene for casen. For hver kombinasjon av doseplan og kontursett ble det så notert beregnet dose til forskjellige målvolum. Disse målvolumene er listet opp i Tabell 5.

Videre ble det laget en doseplan for hvert enkelt innsendt kontursett på hver case. Disse ble kun kopiert over på masterkontursettene, ikke alle andre slik det ble gjort med doseplanen for masterkonturen. Beregnet dose til de samme målvolumene ble notert for hver kombinasjon av doseplan og kontursett.

Tabell 5: De ulike målvolumene som det for hver doseplan ble notert ned beregnet dose til.

GTV D100	IR-CTV D100	Rektum D_{2cc}
GTV D90	IR-CTV D90	Rektum D_{1cc}
HR-CTV D100	Blære D_{2cc}	Colon sigmoideum D_{2cc}
HR-CTV D90	Blære D_{1cc}	Colon sigmoideum D_{1cc}

4 Resultater

4.1 Kappaanalyse av konturinntegningene

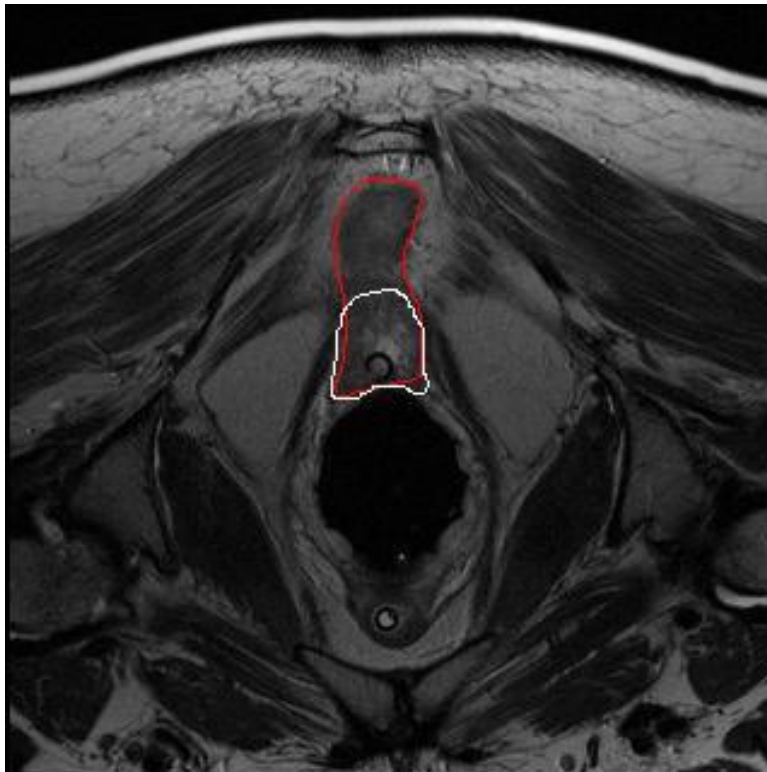
Kappaanalyse for å bedømme grad av overensstemmelse mellom de ulike observatørene ble for hver pasient brukt separat for hvert enkelt risikoorgan/målvolum. For hvert risikoorgan/målvolum ble det regnet ut en kappaverdi for overensstemmelse mellom to og to observatører. Eksempler på inntegning fra to observatører med tilhørende kappaverdier er gitt i Figur 12 og Figur 13. Konturer fra 10 observatører samt én masterkontur gir 55 kappaverdier per risikoorgan/målvolum per pasient. I denne oppgaven ser vi på 3 risikoorganer (blære, rektum og colon sigmoideum) og 3 målvolum (GTV, HR-CTV og IR-CTV). Dette betyr at det er beregnet 1 980 kappaverdier.

For å kunne presentere denne informasjonen er det beregnet en gjennomsnittlig kappaverdi mellom to observatører for hvert enkelt organ/målvolum, basert på kappaverdiene fra de 6 ulike pasientene. Tabell 6-11 viser disse gjennomsnittlige kappaverdiene, samt standardavviket, for henholdsvis GTV, HR-CTV, IR-CTV, blære, rektum og colon sigmoideum.

Tabell 12 viser en oppsummering av tabell 6-11, der det er regnet ut gjennomsnittlig kappaverdi og standardavvik for hvert organ/målvolum. I denne tabellen har vi i tillegg til å skille risikoorganene/målvolumene fra hverandre også delt inn pasientene ut fra hvilket sykehus de kommer fra (Ljubljana og Wien). Fra denne tabellen ser vi at observatørene har størst enighet om konturene av blærene, med en gjennomsnittlig kappaverdi på henholdsvis 0.83 og 0.86 for Ljubljana og Wien. Dette tilsvarer i følge Tabell 3, kapittel 3.2.1, en nesten perfekt overensstemmelse. Overensstemmelsen er i kategorien “betydelig” for HR-CTV, IR-CTV og rektum for begge sykehus, samt GTV for pasientene fra Ljubljana. GTV for pasientene fra Wien og colon sigmoideum for begge sykehus, derimot, er nede i kategorien “moderat” for grad av overensstemmelse. De gjennomsnittlige kappaverdiene er 0.50 (GTV Wien), 0.53 (colon sigmoideum Ljubljana) og 0.54 (colon sigmoideum Wien). Det er også for GTV og colon sigmoideum at de gjennomsnittlige standardavvikene er størst.



Figur 12: Inntegning av blære i et bildesnitt på pasient LJU1 fra to observatører (rød og hvit inntegning). κ for dette bildesnippet er på 0.93.



Figur 13: Inntegning av rektum i et bildesnitt på pasient LJU1 fra to observatører (rød og hvit inntegning). κ for dette bildesnippet er på 0.52.

Tabell 6: Kappverdier for de 6 pasientene for GTV. Øverste tall i hver celle er gjennomsnittlig kappaverdi mellom observatørene i tilhørende rad og kolonne, nederste tall er standardavviket.

GTV	Master	Obs. 1	Obs. 2	Obs. 3	Obs. 4	Obs. 5	Obs. 6	Obs. 7	Obs. 8	Obs. 9	Obs. 10
Master		0.63 0.14	0.63 0.10	0.73 0.11	0.63 0.12	0.69 0.11	0.69 0.09	0.53 0.19	0.57 0.15	0.60 0.16	0.63 0.10
Obs. 1	0.63 0.14		0.70 0.07	0.64 0.16	0.67 0.10	0.60 0.21	0.62 0.15	0.56 0.12	0.49 0.23	0.62 0.08	0.57 0.19
Obs. 2	0.63 0.10	0.70 0.07		0.64 0.13	0.62 0.09	0.58 0.19	0.64 0.08	0.65 0.12	0.42 0.15	0.70 0.07	0.56 0.11
Obs. 3	0.73 0.11	0.64 0.16	0.64 0.13		0.58 0.14	0.69 0.10	0.64 0.07	0.53 0.20	0.55 0.17	0.63 0.16	0.59 0.12
Obs. 4	0.63 0.12	0.67 0.10	0.62 0.09	0.58 0.14		0.59 0.18	0.62 0.15	0.55 0.11	0.50 0.26	0.55 0.12	0.57 0.12
Obs. 5	0.69 0.11	0.60 0.21	0.58 0.19	0.69 0.10	0.62 0.15		0.63 0.14	0.47 0.22	0.56 0.20	0.55 0.19	0.62 0.13
Obs. 6	0.69 0.09	0.62 0.15	0.64 0.08	0.64 0.07	0.62 0.15	0.63 0.14		0.53 0.17	0.49 0.17	0.57 0.11	0.60 0.15
Obs. 7	0.53 0.19	0.56 0.12	0.65 0.11	0.53 0.20	0.55 0.11	0.47 0.22	0.53 0.17		0.36 0.17	0.65 0.11	0.50 0.11
Obs. 8	0.57 0.15	0.49 0.23	0.42 0.15	0.55 0.17	0.50 0.26	0.56 0.20	0.49 0.17	0.36 0.17		0.39 0.14	0.52 0.18
Obs. 9	0.60 0.16	0.62 0.08	0.70 0.07	0.63 0.16	0.55 0.12	0.55 0.19	0.57 0.11	0.65 0.11	0.39 0.14		0.52 0.13
Obs. 10	0.63 0.10	0.57 0.19	0.56 0.11	0.59 0.12	0.57 0.12	0.62 0.13	0.60 0.15	0.50 0.11	0.52 0.18	0.52 0.13	

Tabell 7: Kappverdier for de 6 pasientene for HR-CTV. Øverste tall i hver celle er gjennomsnittlig kappaverdi mellom observatørene i tilhørende rad og kolonne, nederste tall er standardavviket.

HR-CTV	Master	Obs. 1	Obs. 2	Obs. 3	Obs. 4	Obs. 5	Obs. 6	Obs. 7	Obs. 8	Obs. 9	Obs. 10
Master		0.82 0.05	0.76 0.06	0.78 0.05	0.82 0.04	0.80 0.06	0.76 0.07	0.78 0.07	0.75 0.08	0.68 0.09	0.79 0.07
Obs. 1	0.82 0.05		0.77 0.03	0.75 0.06	0.79 0.05	0.80 0.05	0.73 0.05	0.78 0.05	0.75 0.07	0.66 0.06	0.81 0.06
Obs. 2	0.76 0.06	0.77 0.03		0.78 0.06	0.73 0.03	0.80 0.02	0.75 0.06	0.78 0.06	0.75 0.05	0.67 0.07	0.80 0.02
Obs. 3	0.78 0.05	0.75 0.06	0.78 0.06		0.73 0.04	0.76 0.06	0.77 0.06	0.74 0.09	0.75 0.06	0.70 0.08	0.77 0.05
Obs. 4	0.82 0.04	0.79 0.03	0.73 0.03	0.73 0.04		0.77 0.05	0.74 0.05	0.76 0.06	0.73 0.07	0.65 0.10	0.74 0.05
Obs. 5	0.80 0.06	0.80 0.05	0.80 0.02	0.76 0.06	0.77 0.05		0.75 0.08	0.78 0.06	0.77 0.05	0.67 0.08	0.82 0.04
Obs. 6	0.76 0.07	0.73 0.05	0.75 0.06	0.74 0.05	0.74 0.05	0.75 0.08		0.74 0.08	0.74 0.07	0.69 0.08	0.75 0.06
Obs. 7	0.78 0.07	0.79 0.05	0.76 0.06	0.74 0.09	0.76 0.06	0.78 0.06	0.74 0.07		0.74 0.06	0.66 0.07	0.78 0.05
Obs. 8	0.75 0.08	0.75 0.06	0.75 0.05	0.70 0.08	0.73 0.04	0.77 0.05	0.74 0.07	0.74 0.06		0.69 0.04	0.78 0.06
Obs. 9	0.68 0.09	0.66 0.06	0.67 0.07	0.70 0.08	0.65 0.10	0.67 0.08	0.69 0.08	0.66 0.07	0.69 0.04		0.68 0.05
Obs. 10	0.79 0.07	0.81 0.06	0.80 0.02	0.77 0.05	0.74 0.05	0.82 0.04	0.75 0.06	0.78 0.05	0.78 0.06	0.68 0.05	

Tabell 8: Kappverdier for de 6 pasientene for IR-CTV. Øverste tall i hver celle er gjennomsnittlig kappaverdi mellom observatørene i tilhørende rad og kolonne, nederste tall er standardavviket.

IR-CTV	Master	Obs. 1	Obs. 2	Obs. 3	Obs. 4	Obs. 5	Obs. 6	Obs. 7	Obs. 8	Obs. 9	Obs. 10
Master		0.73 0.06	0.73 0.06	0.62 0.06	0.73 0.05	0.68 0.10	0.70 0.08	0.71 0.09	0.68 0.07	0.75 0.05	0.74 0.09
Obs. 1	0.73 0.06		0.70 0.07	0.73 0.03	0.71 0.02	0.72 0.04	0.72 0.05	0.71 0.06	0.74 0.05	0.70 0.08	0.77 0.04
Obs. 2	0.73 0.06	0.70 0.07		0.61 0.05	0.71 0.03	0.73 0.02	0.73 0.06	0.78 0.02	0.71 0.04	0.74 0.02	0.76 0.04
Obs. 3	0.62 0.06	0.73 0.03	0.61 0.05		0.71 0.03	0.71 0.05	0.73 0.06	0.67 0.10	0.65 0.04	0.61 0.08	0.68 0.06
Obs. 4	0.73 0.05	0.71 0.02	0.71 0.03	0.71 0.03		0.80 0.05	0.76 0.04	0.74 0.06	0.72 0.03	0.70 0.04	0.76 0.04
Obs. 5	0.68 0.10	0.72 0.04	0.73 0.02	0.71 0.05	0.80 0.05		0.77 0.05	0.77 0.05	0.73 0.03	0.68 0.05	0.81 0.02
Obs. 6	0.70 0.08	0.72 0.05	0.73 0.06	0.73 0.06	0.76 0.04	0.77 0.05		0.76 0.10	0.69 0.06	0.70 0.07	0.77 0.05
Obs. 7	0.71 0.09	0.71 0.06	0.78 0.02	0.67 0.10	0.74 0.06	0.77 0.05	0.76 0.10		0.69 0.03	0.73 0.05	0.78 0.04
Obs. 8	0.68 0.07	0.74 0.05	0.71 0.04	0.65 0.04	0.69 0.03	0.73 0.03	0.69 0.03	0.69 0.03		0.68 0.05	0.77 0.05
Obs. 9	0.75 0.05	0.70 0.08	0.74 0.02	0.61 0.08	0.70 0.04	0.68 0.05	0.70 0.07	0.73 0.05	0.68 0.05		0.72 0.04
Obs. 10	0.74 0.09	0.77 0.04	0.76 0.04	0.68 0.06	0.76 0.04	0.81 0.02	0.77 0.05	0.78 0.04	0.77 0.05	0.72 0.04	

Tabell 9: Kappverdier for de 6 pasientene for blære. Øverste tall i hver celle er gjennomsnittlig kappaverdi mellom observatørene i tilhørende rad og kolonne, nederste tall er standardavviket.

Blære	Master	Obs. 1	Obs. 2	Obs. 3	Obs. 4	Obs. 5	Obs. 6	Obs. 7	Obs. 8	Obs. 9	Obs. 10
Master		0.86 0.07	0.86 0.06	0.86 0.05	0.87 0.05	0.88 0.06	0.85 0.05	0.86 0.06	0.81 0.06	0.85 0.06	0.86 0.06
Obs. 1	0.86 0.07		0.85 0.06	0.87 0.05	0.87 0.03	0.90 0.05	0.83 0.06	0.87 0.04	0.82 0.06	0.86 0.05	0.87 0.04
Obs. 2	0.86 0.06	0.85 0.06		0.86 0.04	0.86 0.04	0.85 0.07	0.85 0.05	0.86 0.05	0.82 0.05	0.85 0.06	0.83 0.08
Obs. 3	0.86 0.05	0.87 0.05	0.86 0.04		0.87 0.04	0.86 0.05	0.84 0.04	0.86 0.04	0.83 0.06	0.83 0.05	0.84 0.06
Obs. 4	0.87 0.05	0.86 0.04	0.86 0.04	0.87 0.04		0.87 0.04	0.84 0.03	0.87 0.02	0.84 0.06	0.85 0.04	0.86 0.05
Obs. 5	0.88 0.06	0.90 0.05	0.85 0.07	0.86 0.05	0.87 0.04		0.83 0.06	0.87 0.06	0.81 0.07	0.86 0.05	0.88 0.03
Obs. 6	0.85 0.05	0.83 0.06	0.85 0.05	0.84 0.04	0.84 0.03	0.83 0.06		0.85 0.05	0.80 0.08	0.82 0.06	0.81 0.06
Obs. 7	0.86 0.06	0.87 0.04	0.86 0.05	0.86 0.04	0.87 0.02	0.87 0.06	0.85 0.05		0.82 0.05	0.84 0.05	0.85 0.05
Obs. 8	0.81 0.06	0.82 0.06	0.82 0.05	0.83 0.06	0.84 0.06	0.81 0.07	0.80 0.08	0.82 0.05		0.81 0.06	0.81 0.06
Obs. 9	0.85 0.06	0.86 0.05	0.85 0.06	0.83 0.05	0.85 0.04	0.86 0.05	0.82 0.06	0.84 0.05	0.81 0.06		0.85 0.04
Obs. 10	0.86 0.06	0.87 0.04	0.83 0.08	0.84 0.06	0.86 0.05	0.88 0.03	0.81 0.06	0.85 0.05	0.81 0.06	0.85 0.04	

Tabell 10: Kappverdier for de 6 pasientene for rektum. Øverste tall i hver celle er gjennomsnittlig kappverdi mellom observatørene i tilhørende rad og kolonne, nederste tall er standardavviket.

Rektum	Master	Obs. 1	Obs. 2	Obs. 3	Obs. 4	Obs. 5	Obs. 6	Obs. 7	Obs. 8	Obs. 9	Obs. 10
Master		0.80 0.14	0.70 0.10	0.77 0.11	0.54 0.01	0.78 0.10	0.82 0.04	0.66 0.10	0.74 0.11	0.78 0.11	0.77 0.10
Obs. 1	0.80 0.14		0.78 0.10	0.87 0.01	0.65 0.11	0.87 0.03	0.81 0.11	0.76 0.08	0.72 0.14	0.84 0.05	0.86 0.02
Obs. 2	0.70 0.10	0.78 0.10		0.80 0.08	0.69 0.10	0.80 0.11	0.75 0.11	0.75 0.09	0.63 0.15	0.75 0.10	0.77 0.08
Obs. 3	0.77 0.11	0.87 0.01	0.80 0.08		0.66 0.08	0.87 0.02	0.80 0.09	0.77 0.07	0.71 0.14	0.82 0.03	0.85 0.01
Obs. 4	0.54 0.07	0.65 0.11	0.69 0.10	0.66 0.08		0.65 0.08	0.57 0.07	0.77 0.05	0.53 0.08	0.60 0.09	0.63 0.10
Obs. 5	0.78 0.10	0.87 0.03	0.80 0.11	0.87 0.02	0.65 0.08		0.80 0.08	0.76 0.08	0.70 0.14	0.82 0.02	0.85 0.02
Obs. 6	0.82 0.04	0.81 0.11	0.75 0.11	0.80 0.09	0.57 0.07	0.80 0.08		0.68 0.10	0.77 0.07	0.78 0.08	0.78 0.08
Obs. 7	0.66 0.10	0.76 0.08	0.75 0.09	0.66 0.08	0.77 0.07	0.76 0.08	0.68 0.10		0.60 0.11	0.70 0.09	0.73 0.09
Obs. 8	0.74 0.11	0.84 0.05	0.70 0.10	0.71 0.14	0.53 0.08	0.70 0.14	0.60 0.11	0.60 0.11		0.70 0.14	0.69 0.12
Obs. 9	0.78 0.11	0.78 0.10	0.75 0.10	0.82 0.03	0.60 0.09	0.82 0.02	0.78 0.08	0.70 0.09	0.70 0.14		0.83 0.04
Obs. 10	0.77 0.10	0.86 0.02	0.77 0.08	0.85 0.01	0.63 0.10	0.85 0.02	0.78 0.08	0.73 0.09	0.69 0.12	0.83 0.04	

Tabell 11: Kappverdier for de 6 pasientene for colon sigmoideum. Øverste tall i hver celle er gjennomsnittlig kappaverdi mellom observatørene i tilhørende rad og kolonne, nederste tall er standardavviket.

Colon sigmoideum	Master	Obs. 1	Obs. 2	Obs. 3	Obs. 4	Obs. 5	Obs. 6	Obs. 7	Obs. 8	Obs. 9	Obs. 10
Master		0.57 0.18	0.45 0.26	0.50 0.17	0.32 0.20	0.62 0.11	0.55 0.16	0.34 0.18	0.63 0.11	0.54 0.14	0.62 0.14
Obs. 1	0.57 0.18		0.61 0.17	0.72 0.07	0.43 0.17	0.68 0.13	0.69 0.12	0.55 0.14	0.55 0.13	0.72 0.07	0.60 0.13
Obs. 2	0.45 0.26	0.61 0.17		0.57 0.13	0.56 0.16	0.52 0.23	0.59 0.14	0.50 0.13	0.49 0.27	0.59 0.12	0.55 0.25
Obs. 3	0.50 0.17	0.72 0.07	0.57 0.13		0.40 0.10	0.60 0.10	0.71 0.10	0.57 0.10	0.46 0.16	0.70 0.07	0.52 0.15
Obs. 4	0.32 0.20	0.43 0.17	0.56 0.16	0.40 0.10		0.40 0.25	0.35 0.11	0.52 0.18	0.31 0.21	0.42 0.11	0.42 0.19
Obs. 5	0.62 0.11	0.40 0.25	0.40 0.10	0.60 0.10	0.40 0.25		0.58 0.12	0.44 0.18	0.60 0.12	0.59 0.04	0.69 0.11
Obs. 6	0.55 0.16	0.69 0.12	0.59 0.14	0.71 0.10	0.35 0.11	0.58 0.12		0.51 0.15	0.54 0.14	0.68 0.10	0.53 0.13
Obs. 7	0.34 0.18	0.55 0.14	0.50 0.13	0.57 0.10	0.52 0.18	0.44 0.18	0.51 0.15		0.30 0.17	0.57 0.15	0.37 0.11
Obs. 8	0.63 0.11	0.54 0.14	0.49 0.27	0.46 0.16	0.31 0.21	0.60 0.12	0.54 0.14	0.30 0.17		0.53 0.13	0.68 0.09
Obs. 9	0.54 0.14	0.72 0.07	0.59 0.12	0.70 0.07	0.42 0.11	0.59 0.04	0.68 0.10	0.57 0.15	0.53 0.13		0.57 0.11
Obs. 10	0.62 0.14	0.60 0.13	0.55 0.25	0.52 0.15	0.42 0.19	0.69 0.11	0.53 0.13	0.37 0.11	0.68 0.09	0.57 0.11	

Tabell 12: Oversikt over hovedtrekkene i tabell 6-11, men i tillegg delt inn etter hvilket sykehus pasienten kommer fra. Viser gjennomsnittlig kappaverdi mellom observatører for hvert organ, samt gjennomsnittlig standardavvik.

Målvolum/risikoorgan	$\bar{\kappa}$ for Ljubljana	$\overline{\sigma(\kappa)}$ for Ljubljana	$\bar{\kappa}$ for Wien	$\overline{\sigma(\kappa)}$ for Wien
GTV	0.67	0.09	0.50	0.11
HR-CTV	0.76	0.05	0.74	0.05
IR-CTV	0.73	0.04	0.71	0.05
Blære	0.83	0.05	0.86	0.05
Rektum	0.75	0.06	0.74	0.08
Colon sigmoideum	0.53	0.15	0.54	0.09

For å kunne si noe om forskjeller/overensstemmelse i ulike deler av volumet ble det også gjort kappaanalyse bildesnitt for bildesnitt. I denne analysen ble en kappaverdi mellom hver observatør og masterkonturen regnet ut for hvert snitt som inneholdt inntegning av målvolumet/organet fra minst én av observatørene. Det ble her begrenset til observatørens overensstemmelse med masterkonturen fremfor overensstemmelse mellom alle observatører med hverandre. Analysen ble gjort for hvert målvolum/organ for alle pasientene.

Figur 14 viser et eksempel på variasjonen i kappaverdi mellom observatørene gjennom snittene. Eksempelet viser data fra inntegning av blære på pasient LJU2. Snittene beveger seg *kaudalt*²¹, mot fotenden av pasienten, og er nummerert slik at snitt nummer 1 er første snitt som inneholder inntegning av konturen. Figur 15 viser en gjennomsnittspresentasjon av Figur 14, med feilfelt som angir ett standardavvik i begge retninger. Figuren viser en typisk karakteristikk ved inntegningene, med høyest overensstemmelse (kappaverdier) og de laveste avvikene sentralt i organet/målvolumet, mens overensstemmelsen var lavere og med større avvik mot begge ender. At gjennomsnittlig kappaverdi går mot 1 mot endene skyldes at de fleste her er enige om at det ikke skal være inntegning av kontur. Figur 16 og Figur 17 viser en tilsvarende fremstilling av dataene fra målvolumet HR-CTV hos pasient WIE2, og vi ser den samme trenden her.

Tabell 13 viser et sammendrag av kappaanalysen bildesnitt for bildesnitt. For hvert målvolum/organ har snittene blitt delt inn i en sentral, en kaudal og en *kranial*²² region. Inndelingen baserer seg på en subjektiv utvelgelse av hvilke snitt som skal inkluderes i de respektive regionene for hvert målvolum/risikoorgan for hver pasient. Det er så regnet ut et

²¹ Bort fra hodet

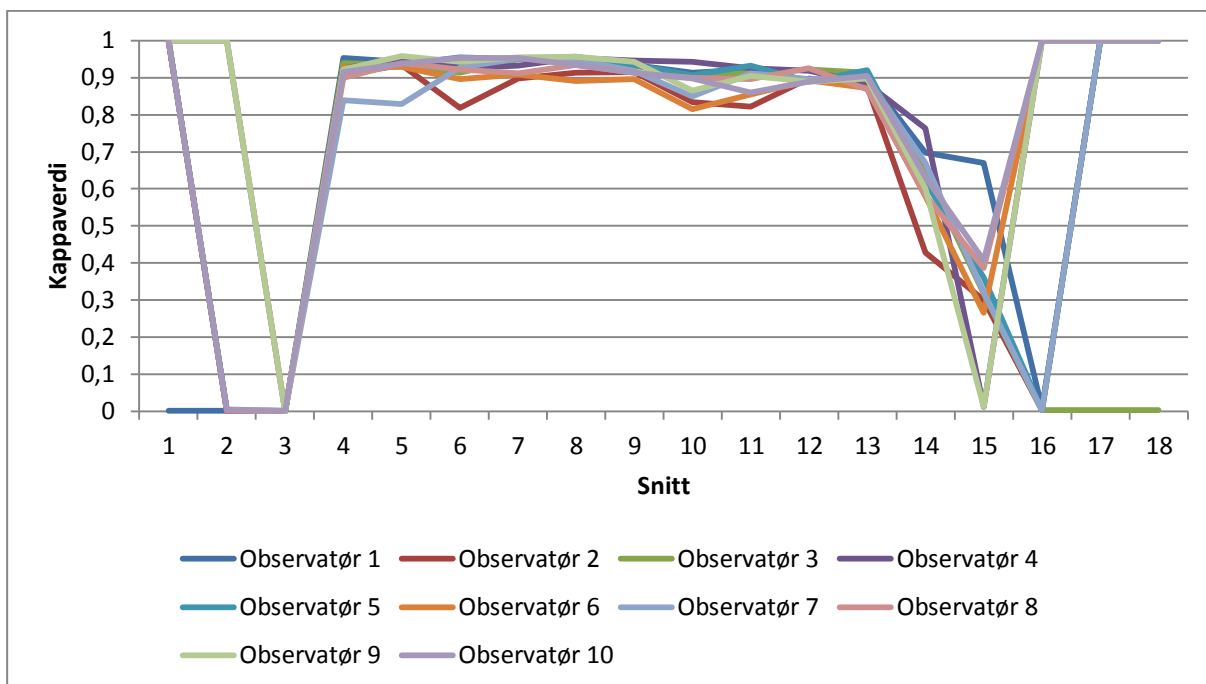
²² I retning mot hodet

gjennomsnitt av de gjennomsnittlige kappaverdiene fra snittene i disse regionene for hver pasient. Disse dataene står i kolonne 3 i tabellen, og har notasjon $\bar{\kappa}$. Kolonne 4 viser standardavviket til denne gjennomsnittsverdien, $\sigma(\bar{\kappa})$. For å få et mål på enigheten i hver region er det gjennomsnittlige standardavviket til de gjennomsnittlige kappaverdiene regnet ut i kolonne 5, $\overline{\sigma(\bar{\kappa})}$, og kolonne 6 er standardavviket til denne verdien, $\sigma(\sigma(\bar{\kappa}))$.

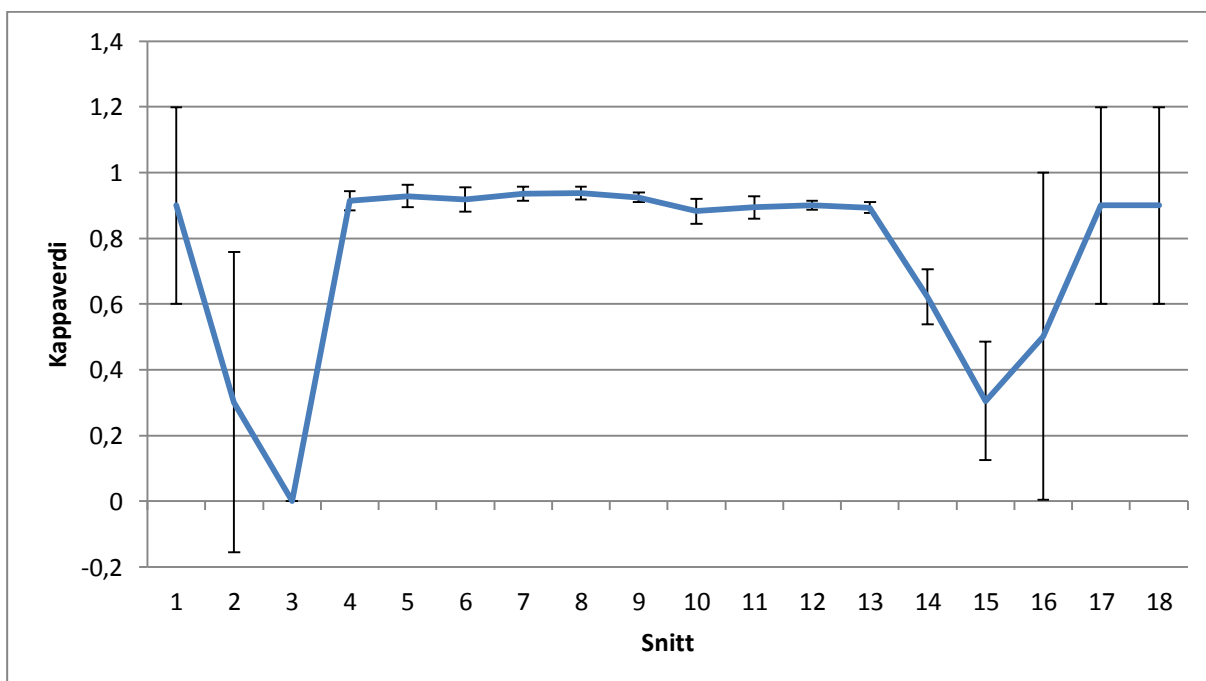
Vi ser at det for alle målvolum/risikoorganer er høyest gjennomsnitt av gjennomsnittlige kappaverdier for de sentrale regionene av konturene. Dette betyr at observatørene er mest enige om inntegning i de sentrale områdene av hver kontur. De gjennomsnittlige standardavvikene er også lavest for de sentrale regionene. For GTV, HR-CTV og blære er det små forskjeller mellom kranial og kaudal retning, mens det for IR-CTV, rektum og colon sigmoideum ser ut til at gjennomsnittet av de gjennomsnittlige kappaverdiene er betydelig større kaudalt enn kranialt.

Tabell 13: Oversikt over kappaanalysen av konturinntegninger snitt for snitt. Tabellen viser gjennomsnitt av gjennomsnittlige kappaverdier ($\bar{\kappa}$), standardavviket til denne verdien ($\sigma(\bar{\kappa})$), gjennomsnittlig standardavvik til de gjennomsnittlige kappaverdiene ($\overline{\sigma(\bar{\kappa})}$), og standardavviket til denne verdien ($\sigma(\sigma(\bar{\kappa}))$) for de ulike organene/målvolumene.

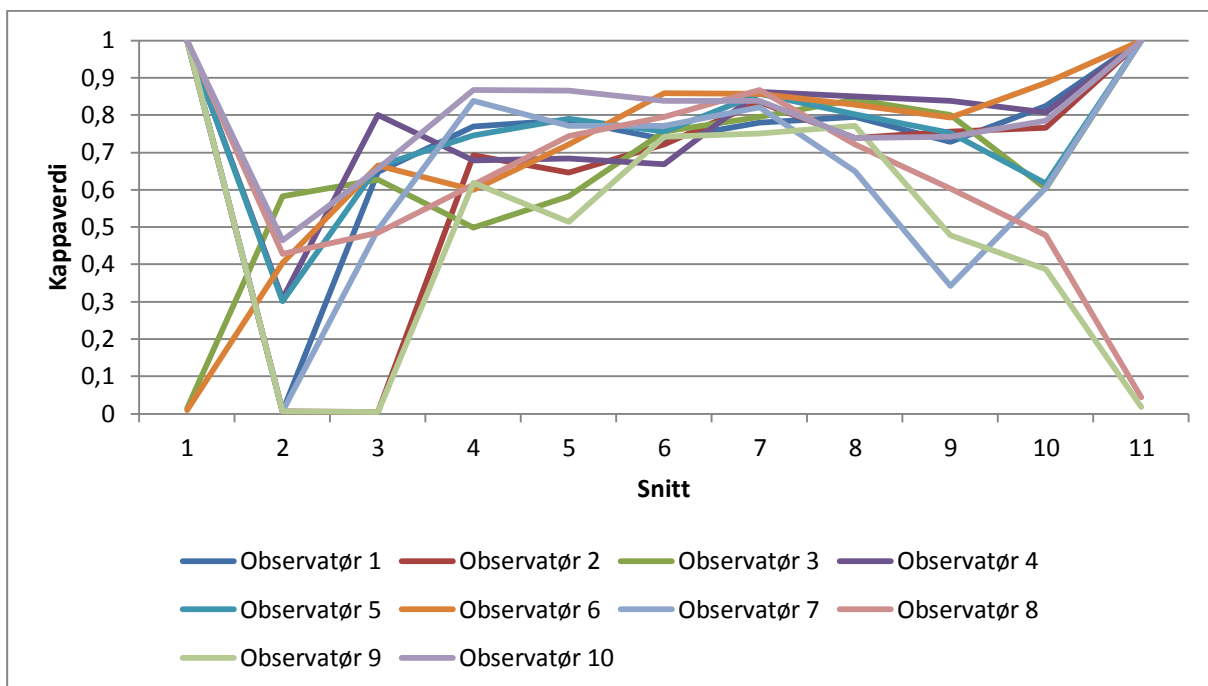
Organ/målvolum	Region	$\bar{\kappa}$	$\sigma(\bar{\kappa})$	$\overline{\sigma(\bar{\kappa})}$	$\sigma(\sigma(\bar{\kappa}))$
GTV	Sentralt	0.70	0.10	0.12	0.04
	Kranialt	0.49	0.15	0.26	0.12
	Kaudalt	0.47	0.15	0.24	0.10
HR-CTV	Sentralt	0.83	0.04	0.05	0.02
	Kranialt	0.61	0.15	0.21	0.11
	Kaudalt	0.57	0.19	0.20	0.12
IR-CTV	Sentralt	0.77	0.07	0.08	0.03
	Kranialt	0.56	0.13	0.21	0.08
	Kaudalt	0.44	0.17	0.21	0.10
Blære	Sentralt	0.89	0.05	0.03	0.01
	Kranialt	0.62	0.20	0.19	0.14
	Kaudalt	0.59	0.13	0.33	0.15
Rektum	Sentralt	0.87	0.05	0.03	0.02
	Kranialt	0.43	0.19	0.40	0.11
	Kaudalt	0.71	0.07	0.29	0.07
Colon sigmoideum	Sentralt	0.69	0.12	0.12	0.07
	Kranialt	0.34	0.20	0.35	0.12
	Kaudalt	0.47	0.18	0.30	0.12



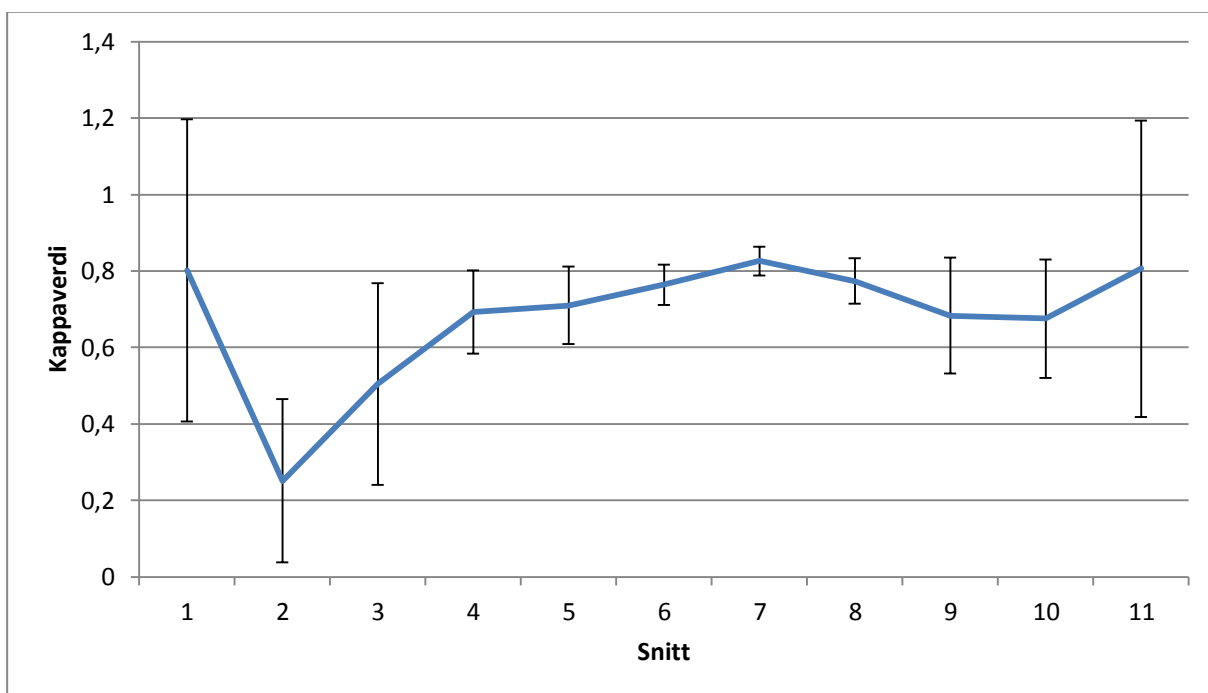
Figur 14: Kappaverdier for de ulike observatørens inntegning sammenlignet med masterkonturen for hvert bildesnitt. Figuren viser data for blære hos pasient LJU2.



Figur 15: Gjennomsnittlig kappaverdi for observatører mot masterkontur for hvert bildesnitt, med feilfelt som angir ett standardavvik i begge retninger. Figuren viser data for blære hos pasient LJU2, og er en gjennomsnittspresentasjon av Figur 14.



Figur 16: Kappaverdier for de ulike observatørens inntegning sammenlignet med masterkonturen for hvert bildesnitt. Figuren viser data for HR-CTV hos pasient WIE2.

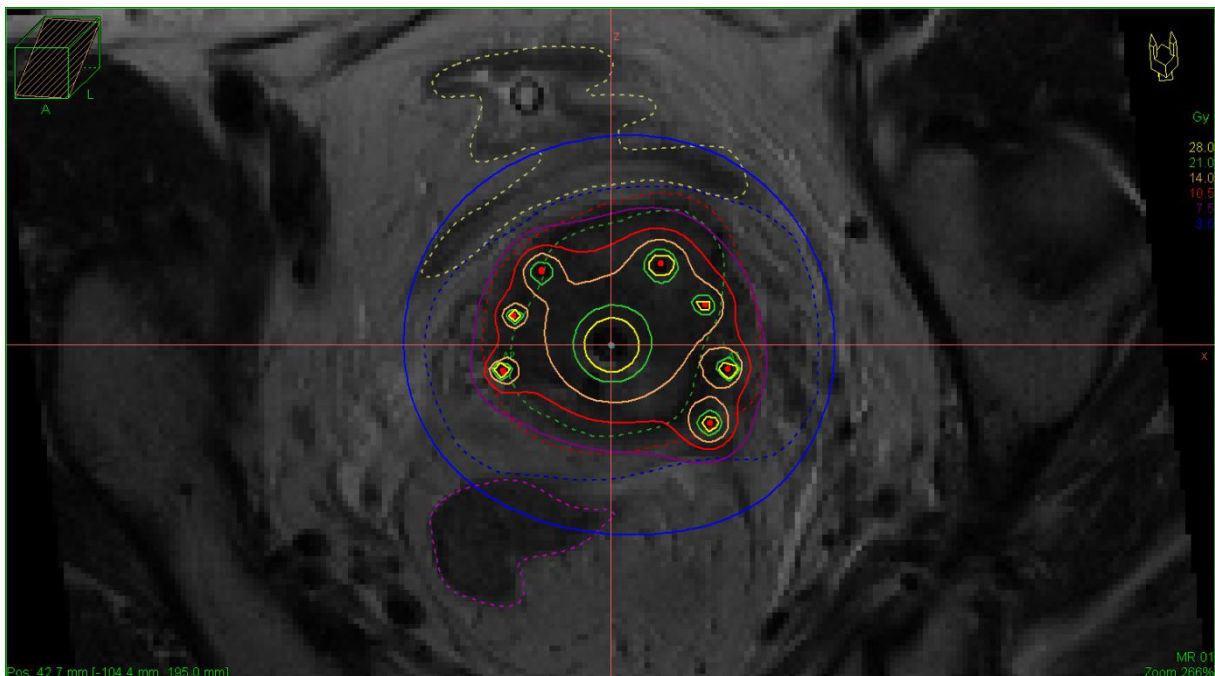


Figur 17: Gjennomsnittlig kappaverdi for observatører mot masterkontur for hvert bildesnitt, med feilfelt som angir ett standardavvik i begge retninger. Figuren viser data for HR-CTV hos pasient WIE2, og er en gjennomsnittspresentasjon av Figur 16.

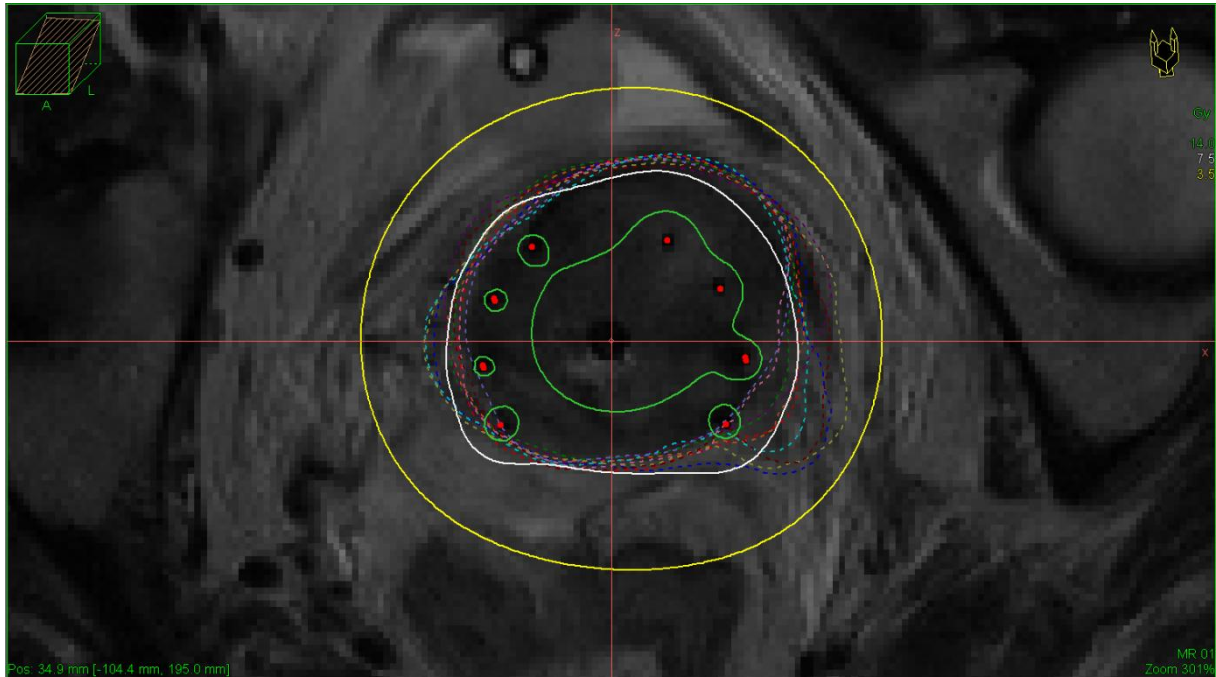
4.2 Doseplanlegging

4.2.1 Doseplanlegging basert på masterkontur

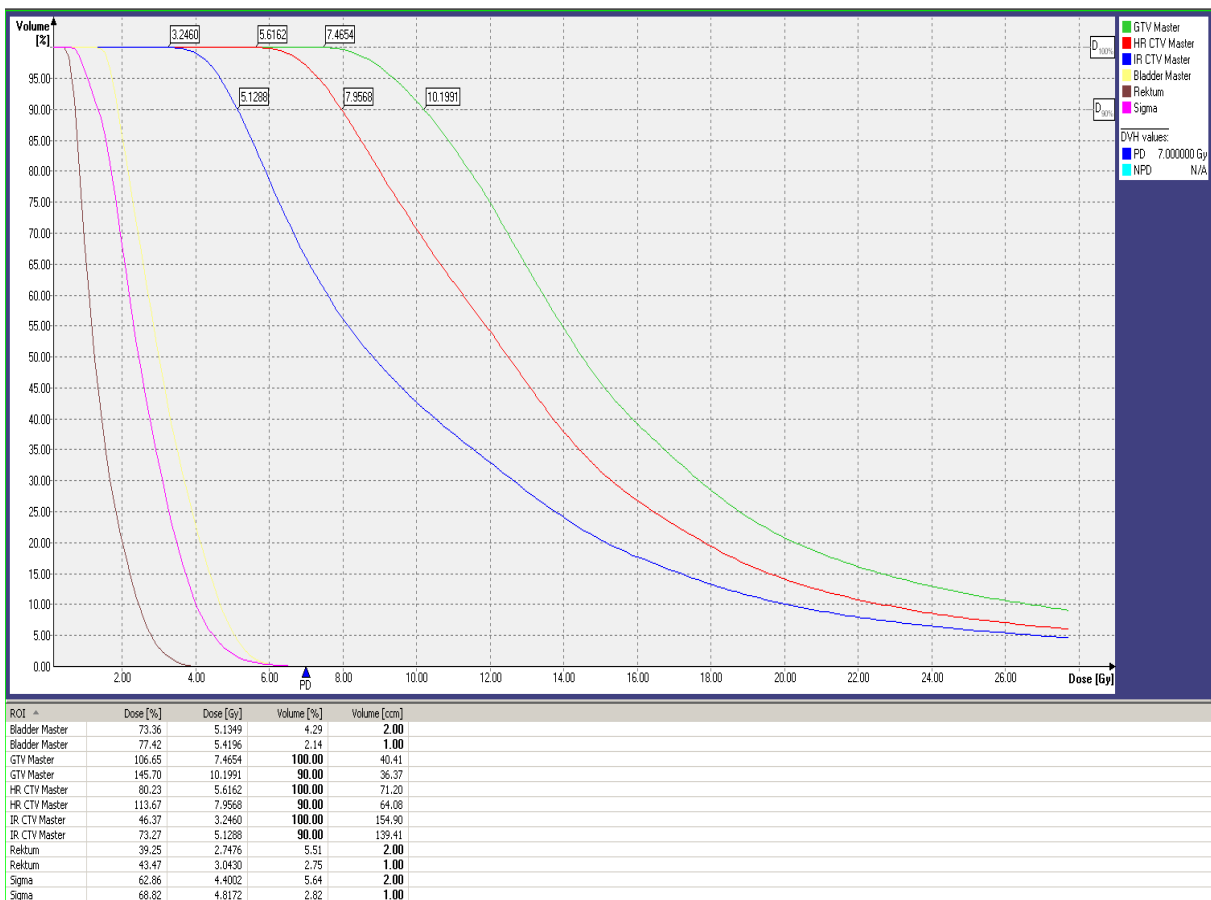
Det ble laget en doseplan basert på masterkonturen for hver enkelt pasient. Et eksempel på hvordan en doseplan ser ut på et kontursett i Masterplan er vist i Figur 18. Doseplanen ble så kopiert til observatørens inntegninger for sammenligning av dose til målvolumer/organer. Figur 19 viser doseplanen fra masterkonturen med alle observatørens inntegninger av HR-CTV. Spesielt nederst til høyre i inntegningene av konturene kan vi se at det er stor variasjon i hvilken isodoselinje som ligger nærmest de forskjellige konturene. Figur 20 viser et DVH fra Masterplan, hvor beregnet dose til målvolum/risikoorgan kan leses av. Doseplanleggingen skulle oppfylle kriterier for HR-CTV D90, blære D2cc, rektum D2cc og colon sigmoideum D2cc (se kapittel 3.3). Figur 21-24 viser en fremstilling av beregnet dose til disse parameterne for hver observatør, inkludert planlagt dose til masterkonturen, gruppert sammen for hver pasient. Tabell 14 viser en analyse av tallene i figurene. Alle tall er basert på beregning av dose per fraksjonsbehandling.



Figur 18: Doseplan på kontursett vist i Masterplan. De heltrukne linjene er isodoselinjer, hvor gul, grønn, beige, rød, lilla og blå angir henholdsvis 28, 21, 14, 10.5, 7.5 og 3.5 Gy. De stiplede linjene angir konturinntegning. Bildet er hentet fra pasient LJU1.



Figur 19: Doseplanen for masterkonturen med alle observatørenes inntegninger av HR-CTV (stiplede linjer). De heltrukne linjene er isodoselinjer, hvor grønn, hvit og gul angir henholdsvis 14, 7.5 og 3.5 Gy. Bildet er hentet fra pasient LJU1.

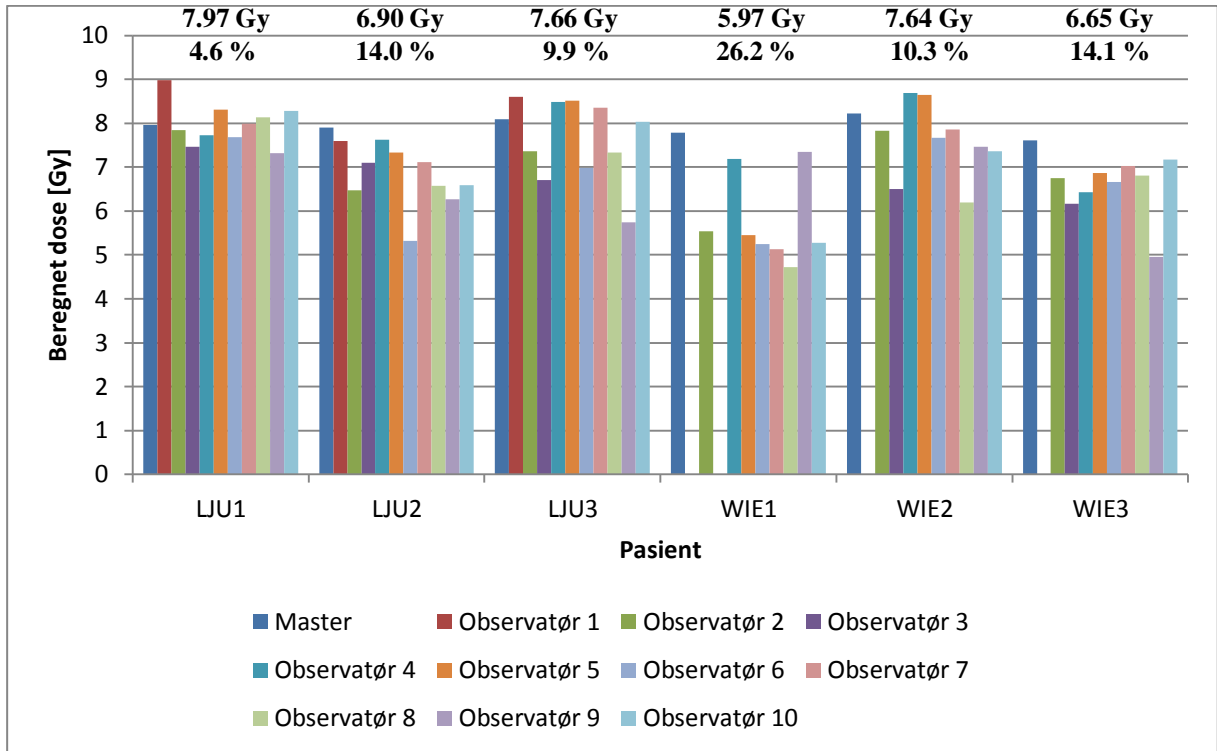


Figur 20: Dose-volum-histogram fra Masterplan, samt en liste med beregnet D100 og D90 til målvolumentene, og D2cc og D1cc til risikoorganene. Bildet er hentet fra doseplanen på masterkonturen til pasient LJU1.

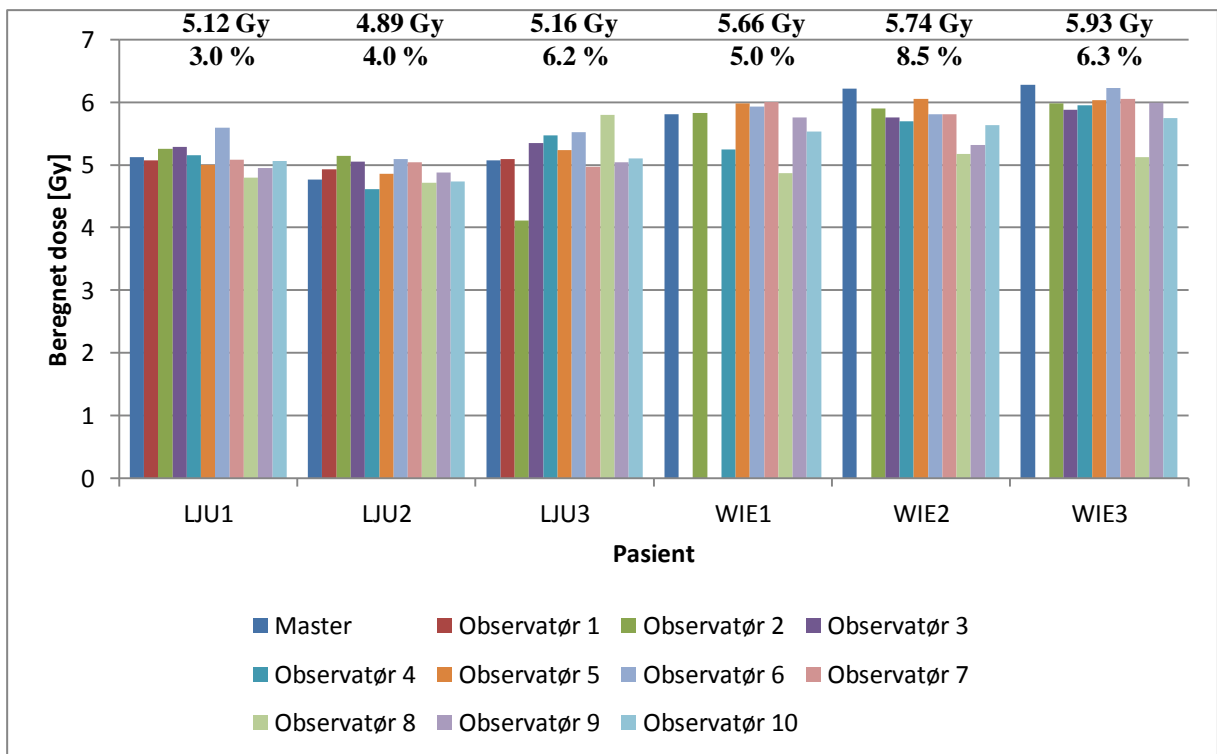
Det gjennomsnittlige absoluttavviket fra den planlagte D90 til HR-CTV er på 1.01 Gy, som er noe høyt med tanke på at HR-CTV D90 skal være på minst 7.5 Gy. Vi ser også at avvikene vil føre til at pasienten får under 7.5 Gy i HR-CTV D90 ved 36 av 56 tilfeller. Spesielt for pasient WIE1 ser vi at den beregnede dosen vil være langt under 7.5 Gy for mange av observatørens inntegning av HR-CTV.

Gjennomsnittsavviket i D2cc til blære, rektum og colon sigmoideum er langt lavere, ca. 0.3 Gy for hver av dem. Bare 4 av 56 tilfeller ville hatt for høy dose til ett av disse risikoorganene med behandlingen laget basert på masterkonturen, i alle fire tilfeller gjelder det for colon sigmoideum. Imidlertid er det for rektum noen tilfeller av meget stort avvik for observatør 4 og 7 på pasientene LJU1 og LJU3, der den planlagte dosen øker med over 1 Gy i forhold til masterkonturen. Tilsvarende kan vi se eksempler både for blære og colon sigmoideum med spesielt store avvik fra den planlagte dosen, her med lavere dose til risikoorganet som resultat. Spesielt inntegningene av colon sigmoideum fra observatør 4 gir en lavere dose enn masterkonturen, med avvik på ca. 1 Gy for 4 av 6 pasienter.

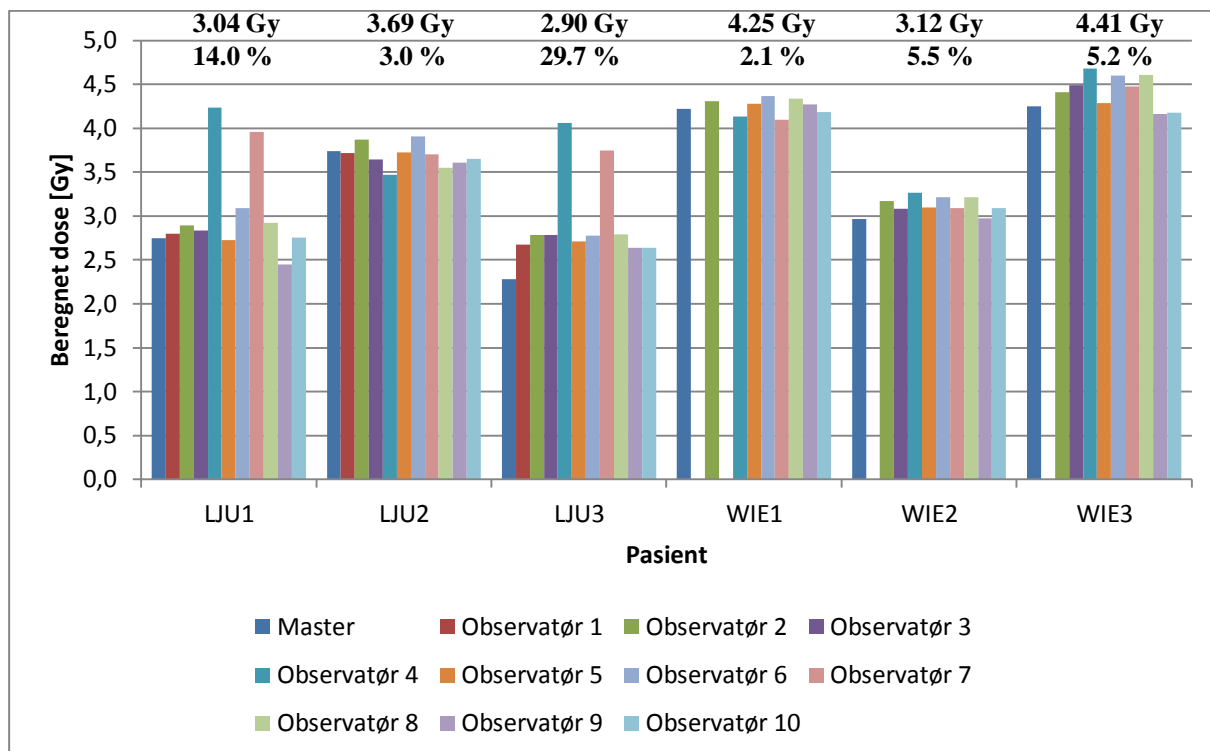
Det ser ikke ut til å være noen markant forskjell i disse resultatene avhengig av om bildene av pasienten kommer fra Ljubljana eller Wien.



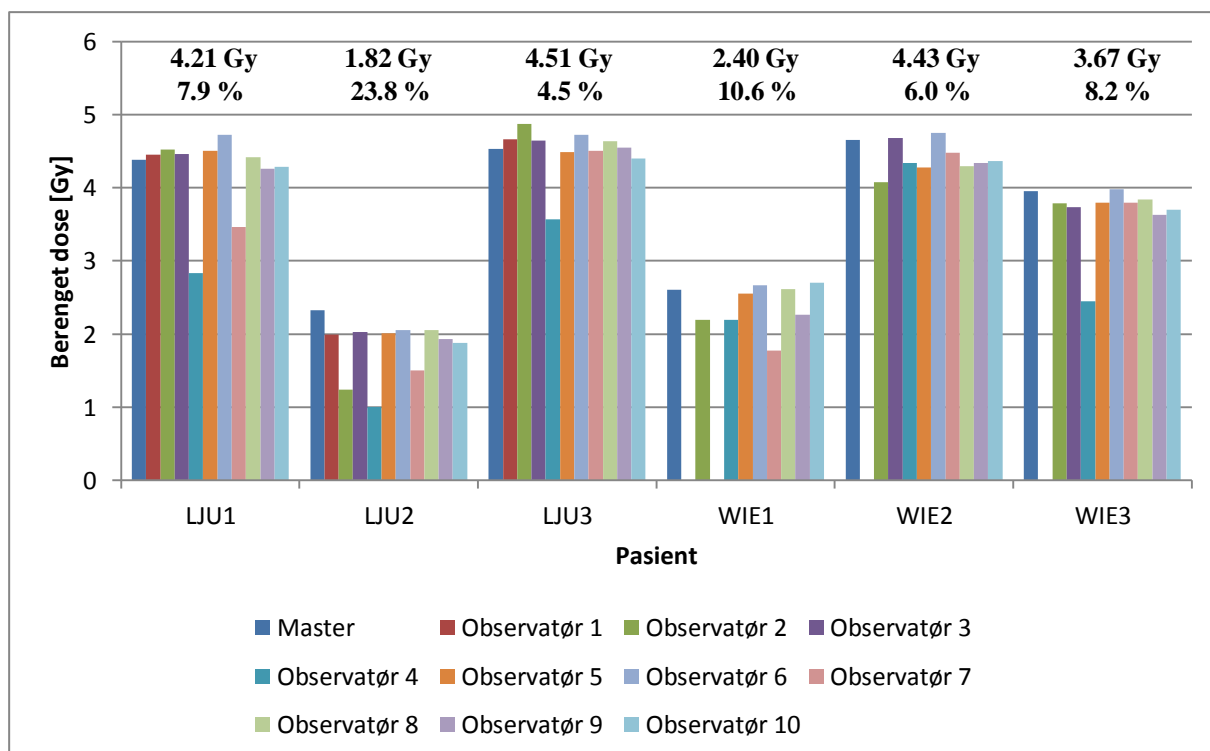
Figur 21: Beregnet HR-CTV D90. Doseplanleggingen er basert på masterkonturen for hver pasient og deretter kopiert til de øvrige kontursettene. Tallene over dataene fra hver pasient er gjennomsnittlig beregnet dose (øverst) og gjennomsnittlig relativt absoluttavvik fra masterkonturen (nederst).



Figur 22: Beregnet blære D2cc. Doseplanleggingen er basert på masterkonturen for hver pasient og deretter kopiert til de øvrige kontursettene. Tallene over dataene fra hver pasient er gjennomsnittlig beregnet dose (øverst) og gjennomsnittlig relativt absoluttavvik fra masterkonturen (nederst).



Figur 23: Beregnet rektum D2cc. Doseplanleggingen er basert på masterkonturen for hver pasient og deretter kopiert til de øvrige kontursettene. Tallene over dataene fra hver pasient er gjennomsnittlig beregnet dose (øverst) og gjennomsnittlig relativ absoluttavvik fra masterkonturen (nederst).



Figur 24: Beregnet colon sigmoideum D2cc. Doseplanleggingen er basert på masterkonturen for hver pasient og deretter kopiert til de øvrige kontursettene. Tallene over dataene fra hver pasient er gjennomsnittlig beregnet dose (øverst) og gjennomsnittlig relativ absoluttavvik fra masterkonturen (nederst).

Tabell 14: Analyse av tallene i figur 21-24. Tabellen viser gjennomsnittlig absoluttavvik fra doseplanen til masterkonturen, standardavviket til gjennomsnittavviket, og andelen av observatørene som går under/over grenseverdier for det aktuelle målvolumet/organet. Tallene er funnet ved å lage en doseplan basert på masterkonturen for hver pasient, og deretter kopiere denne til de øvrige kontursettene.

		LJU1	LJU2	LJU3	WIE1	WIE2	WIE3	Totalt
HR-CTV D90	Snitt abs. avvik [Gy]	0.37	1.11	0.80	2.04	0.84	1.07	1.01
	σ [Gy]	0.28	0.67	0.63	0.91	0.58	0.63	0.80
	Andel under 7.5 Gy	2/10	8/10	5/10	8/8	4/9	9/9	36/56
Blære D2cc	Snitt abs. avvik [Gy]	0.16	0.19	0.31	0.29	0.53	0.39	0.31
	σ [Gy]	0.13	0.12	0.30	0.29	0.26	0.30	0.27
	Andel over 6.29 Gy	0/10	0/10	0/10	0/8	0/9	0/9	0/56
Rektum D2cc	Snitt abs. avvik [Gy]	0.38	0.11	0.68	0.09	0.16	0.22	0.28
	σ [Gy]	0.50	0.08	0.48	0.04	0.09	0.13	0.37
	Andel over 4.68 Gy	0/10	0/10	0/10	0/8	0/9	0/9	0/56
Colon sigmoideum D2cc	Snitt abs. avvik [Gy]	0.35	0.55	0.21	0.28	0.28	0.32	0.33
	σ [Gy]	0.47	0.36	0.28	0.26	0.16	0.42	0.36
	Andel over 4.68 Gy	1/10	0/10	2/10	0/8	1/9	0/9	4/56

4.2.2 Doseplanlegging basert på kontursett fra observatørene

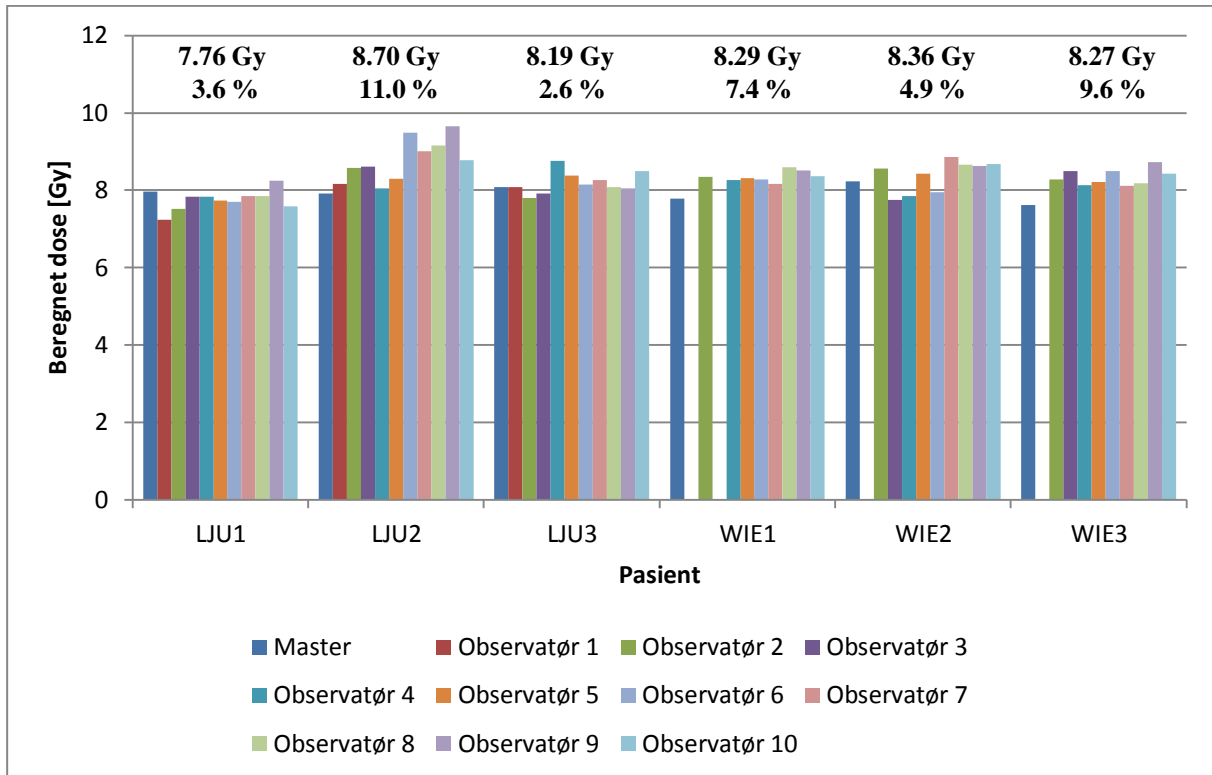
Det ble også laget en doseplan for hver enkelt observatørs inntegning av målvolum og organer, for hver pasient. For 12 av de 56 kombinasjonene av pasient og observatør var det ikke mulig å oppnå en doseplan som oppfylte alle de fire kriteriene for planleggingen som har blitt fulgt så langt i oppgaven (se kapittel 3.3). I disse tilfellene ble kriteriene for maksimal dose til risikoorganer oppfylt, med en så høy D90 HR-CTV som mulig. Doseplanene ble så kopiert over til masterkonturen for å avlese dose til de forskjellige målvolumene/organene. Disse dosene tilsvarer den behandlingen pasientene ville fått dersom hver observatør planla behandling utfra sine egne konturer, men masterkonturen var slik konturene faktisk så ut. Figur 25-28 viser henholdsvis D90 HR-CTV, D2cc blære, D2cc rektum og D2cc colon sigmoideum for alle doseplanene på masterkonturene. Tabell 15 viser en analyse av tallene i figurene. Alle tall er basert på beregning av dose per fraksjonsbehandling.

Det gjennomsnittlige avviket for D90 HR-CTV er på 0.51 Gy. Dette er ikke spesielt høyt, og kun 1 av 56 doseplaner ville gitt pasienten en D90 til HR-CTV på under 7.5 Gy. Heller ikke

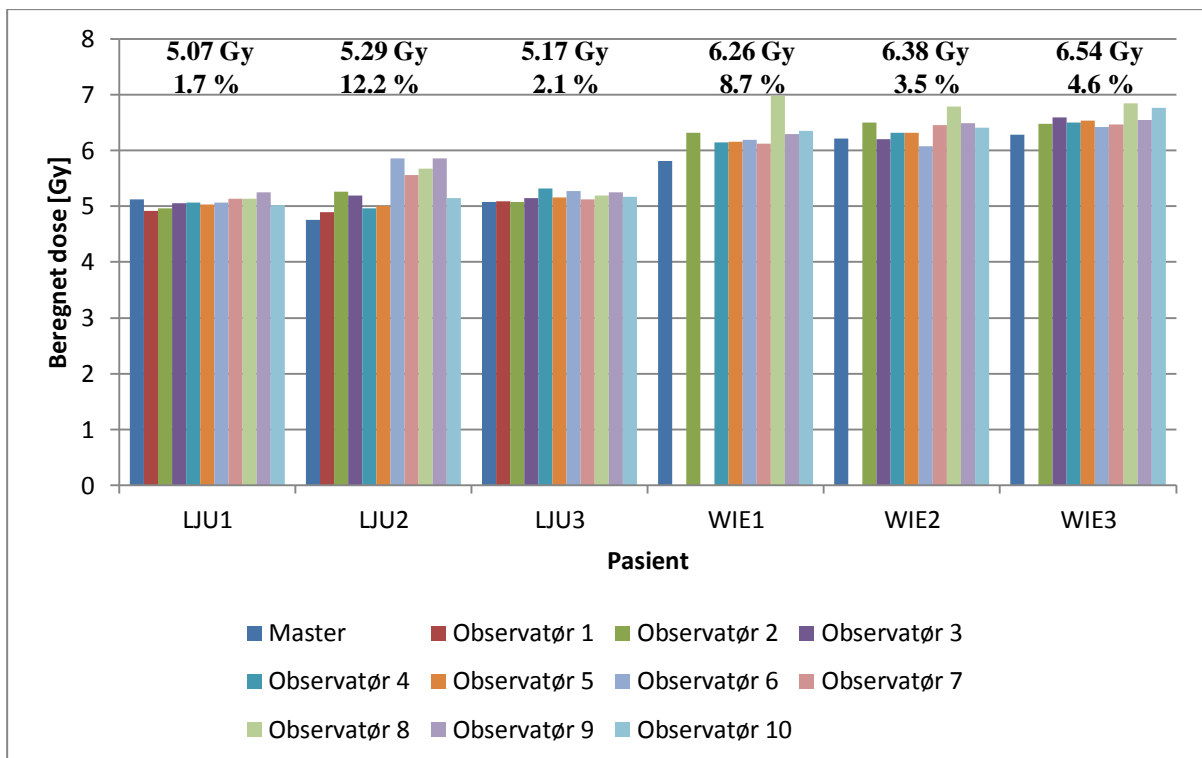
de gjennomsnittlige avvikene for blære, rektum og colon sigmoideum er spesielt høye, der rektum er lavest med 0.14 Gy, mens blære og colon sigmoideum har 0.29 og 0.24 Gy. Disse avvikene fører likevel til at dosen til et eller flere risikoorganer overskrider den anbefalte grensen i 21 av 56 tilfeller (i alle 6 tilfellene D2cc til colon sigmoideum overskrider grensen hos pasient WIE2 ligger også D2cc til blære over grenseverdien). Overskridelsene av grenseverdi forekommer bare for blære og colon sigmoideum. 19 av de 21 tilfellene med overskridelse skjer hos de tre pasientene fra Wien, men det ser ikke ut til å være markant forskjell i gjennomsnittlige avvik mellom pasientene fra Ljubljana og pasientene fra Wien.

Tabell 15: Analyse av tallene i figur 25-28. Tabellen viser gjennomsnittlig absoluttavvik fra doseplanen til masterkonturen, standardavviket til gjennomsnittavviket, og andelen av observatørene som går under/over grenseverdier for det aktuelle målvolument/organet. Tallene er funnet ved å lage en doseplan basert på den enkelte observatørs kontur for hver pasient, og deretter kopiere disse til de respektive masterkonturene.

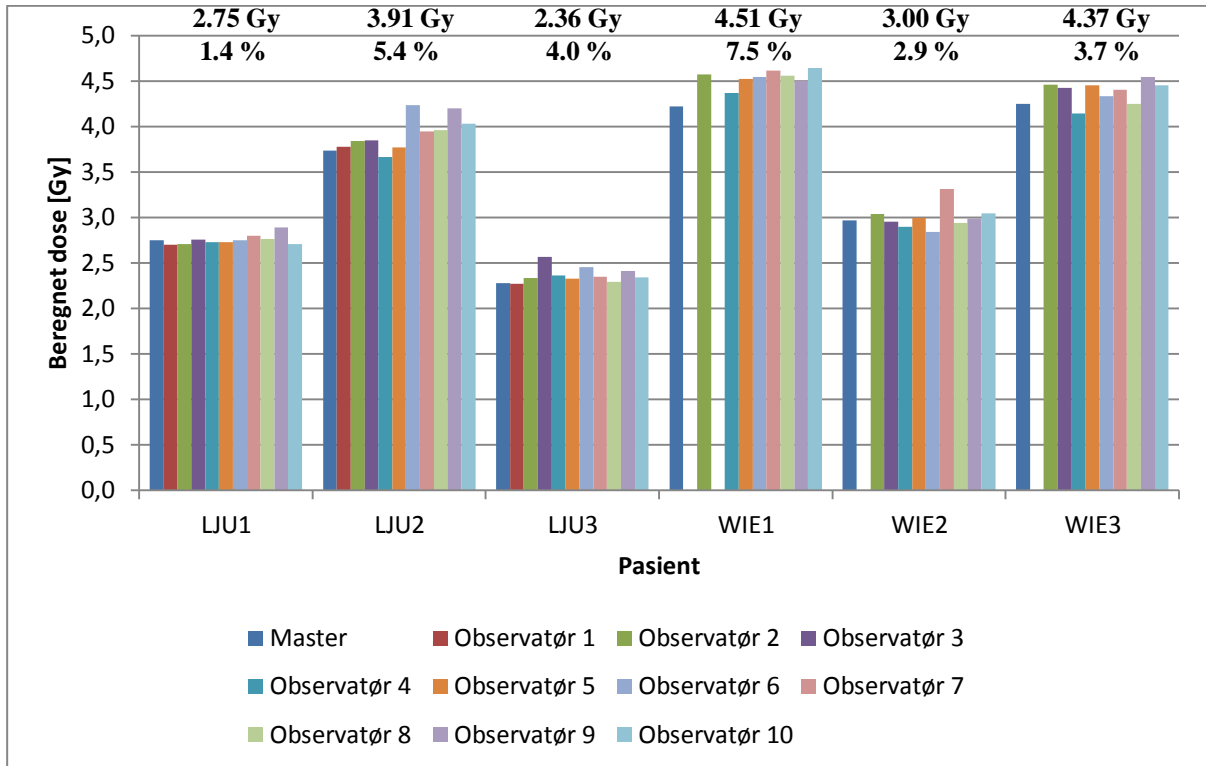
		LJU1	LJU2	LJU3	WIE1	WIE2	WIE3	Totalt
HR-CTV D90	Snitt abs. avvik [Gy]	0.29	0.87	0.21	0.57	0.40	0.73	0.51
	σ [Gy]	0.18	0.52	0.20	0.13	0.12	0.20	0.36
	Andel under 7.5 Gy	1/10	0/10	0/10	0/8	0/9	0/9	1/56
Blære D2cc	Snitt abs. avvik [Gy]	0.09	0.58	0.10	0.51	0.22	0.29	0.29
	σ [Gy]	0.06	0.35	0.08	0.26	0.16	0.13	0.28
	Andel over 6.29 Gy	0/10	0/10	0/10	3/8	7/9	9/9	19/56
Rektum D2cc	Snitt abs. avvik [Gy]	0.04	0.20	0.09	0.32	0.09	0.16	0.14
	σ [Gy]	0.04	0.16	0.08	0.08	0.10	0.08	0.13
	Andel over 4.68 Gy	0/10	0/10	0/10	0/8	0/9	0/9	0/56
Colon sigmoideum D2cc	Snitt abs. avvik [Gy]	0.19	0.22	0.13	0.36	0.20	0.36	0.24
	σ [Gy]	0.13	0.23	0.14	0.13	0.14	0.11	0.17
	Andel over 4.68 Gy	0/10	0/10	2/10	0/8	6/9	0/9	8/56



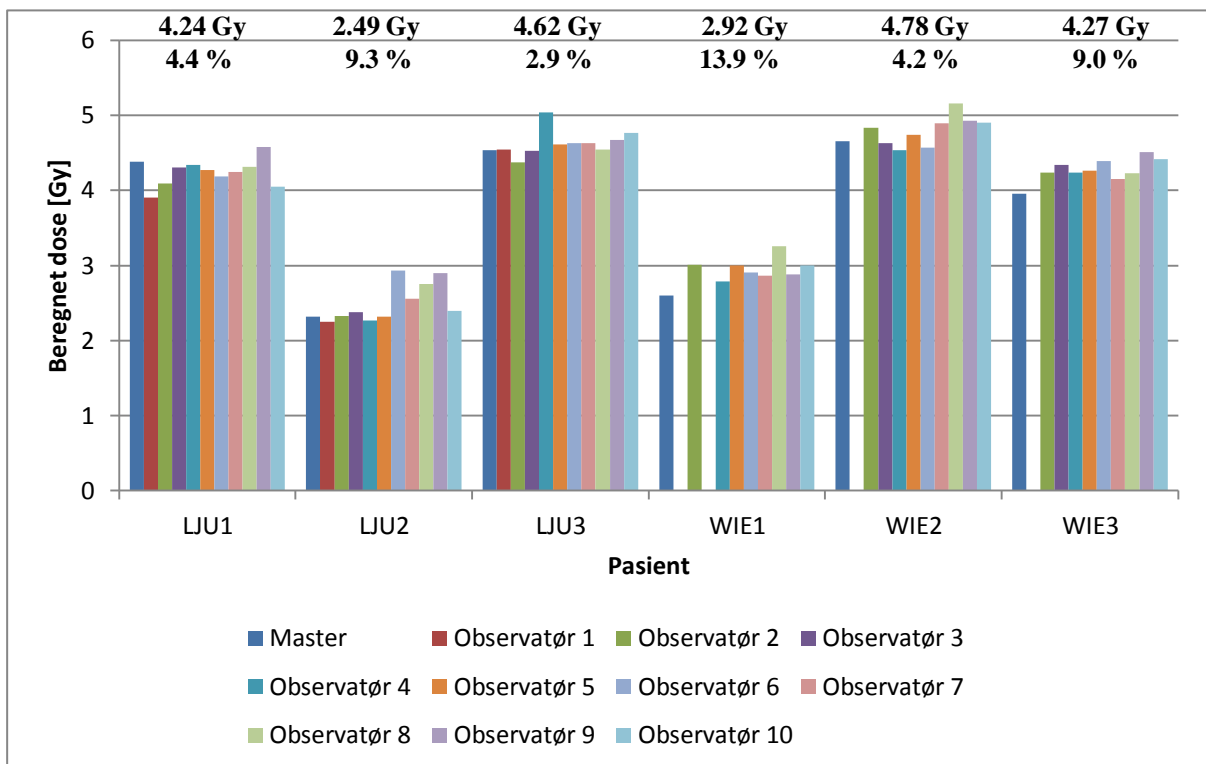
Figur 25: Beregnet HR-CTV D90. Doseplanleggingen er basert på hver enkelt observatørs kontur for hver pasient og deretter kopiert til masterkonturen. Tallene over dataene fra hver pasient er gjennomsnittlig beregnet dose (øverst) og gjennomsnittlig relativt absoluttavvik fra masterkonturen (nederst).



Figur 26: Beregnet blære D2cc. Doseplanleggingen er basert på hver enkelt observatørs kontur for hver pasient og deretter kopiert til masterkonturen. Tallene over dataene fra hver pasient er gjennomsnittlig beregnet dose (øverst) og gjennomsnittlig relativt absoluttavvik fra masterkonturen (nederst).



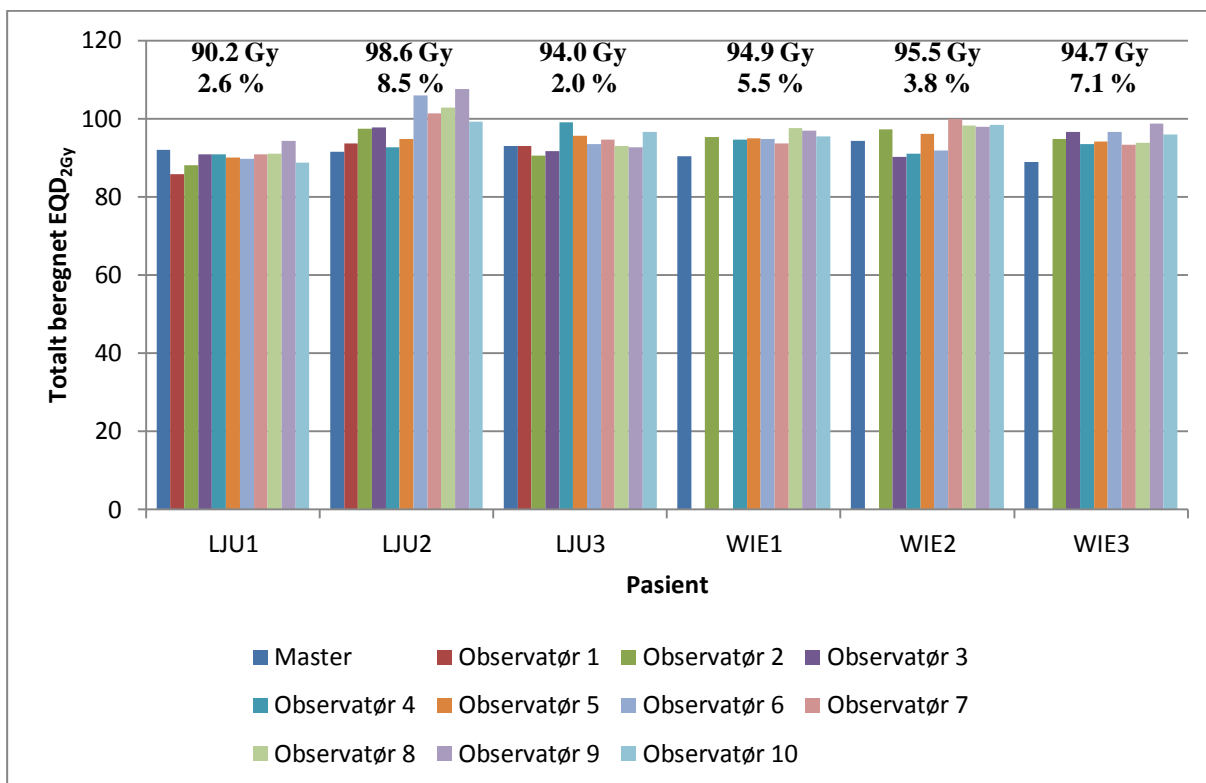
Figur 27: Beregnet rektum D2cc. Doseplanleggingen er basert på hver enkelt observatørs kontur for hver pasient og deretter kopiert til masterkonturen. Tallene over dataene fra hver pasient er gjennomsnittlig beregnet dose (øverst) og gjennomsnittlig relativt absoluttavvik fra masterkonturen (nederst).



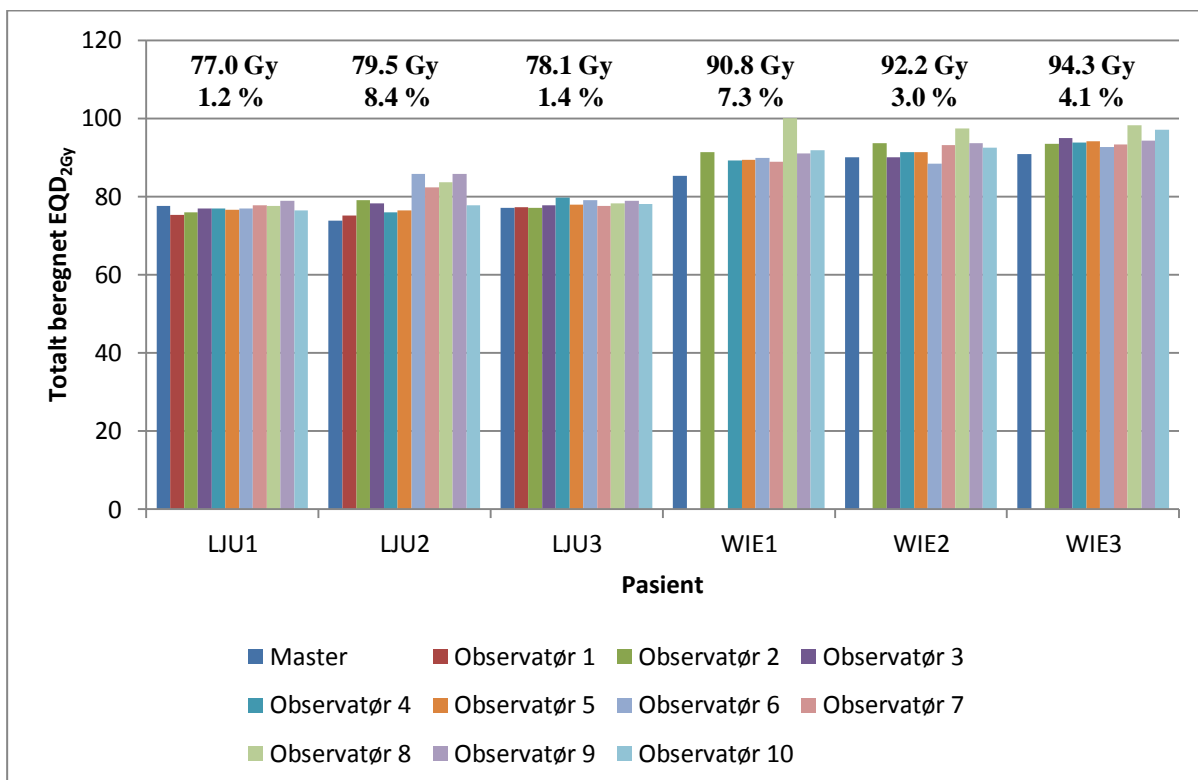
Figur 28: Beregnet colon sigmoideum D2cc. Doseplanleggingen er basert på hver enkelt observatørs kontur for hver pasient og deretter kopiert til masterkonturen. Tallene over dataene fra hver pasient er gjennomsnittlig beregnet dose (øverst) og gjennomsnittlig relativt absoluttavvik fra masterkonturen (nederst).

For å se på virkningen disse forskjellene i beregnet dose ville hatt på behandlingen av pasientene, må vi inkludere dosen gitt ved ekstern stråleterapi og ta hensyn til at brakyterapien skal leveres over 4 fraksjoner. Figur 29-32 viser henholdsvis D90 EQD₂ HR-CTV, D2cc EQD₂ blære, D2cc EQD₂ rektum og D2cc EQD₂ colon sigmoideum for den totale behandlingen (ekstern stråleterapi på 25 fraksjoner på 1.8 Gy + 4 fraksjoner brakyterapi). Tabell 16 viser en analyse av tallene i figurene.

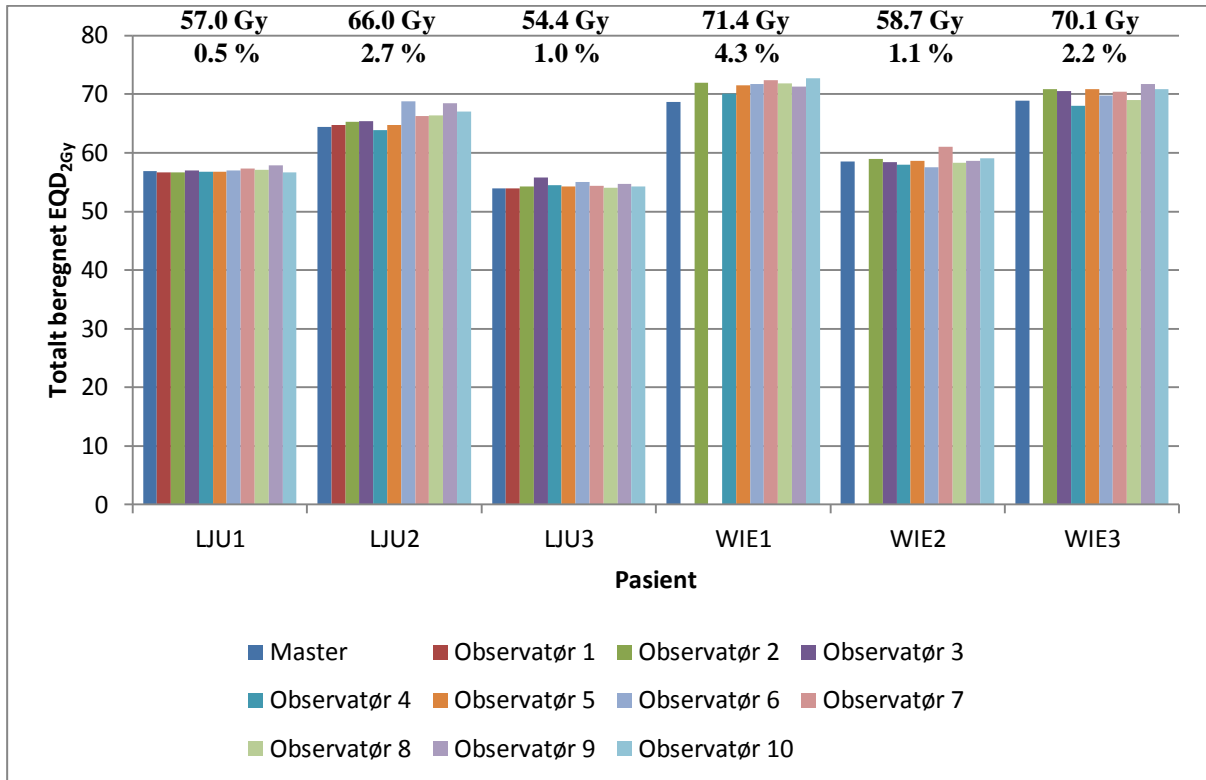
Vi ser fra figurene at de gjennomsnittlige relative absoluttavvikene fra masterkonturene alle ligger på under 10 %. For rektum og colon sigmoideum er avvikene spesielt lave, ingen av de gjennomsnittlige relative absoluttavvikene for disse risikoorganene er over 5 %. Til tross for disse relativt lave avvikene ser vi at det i 21 av 56 tilfeller gis for høy dose til et risikoorgan. Kun én av pasientene har D90 HR-CTV på under 87 Gy EQD₂.



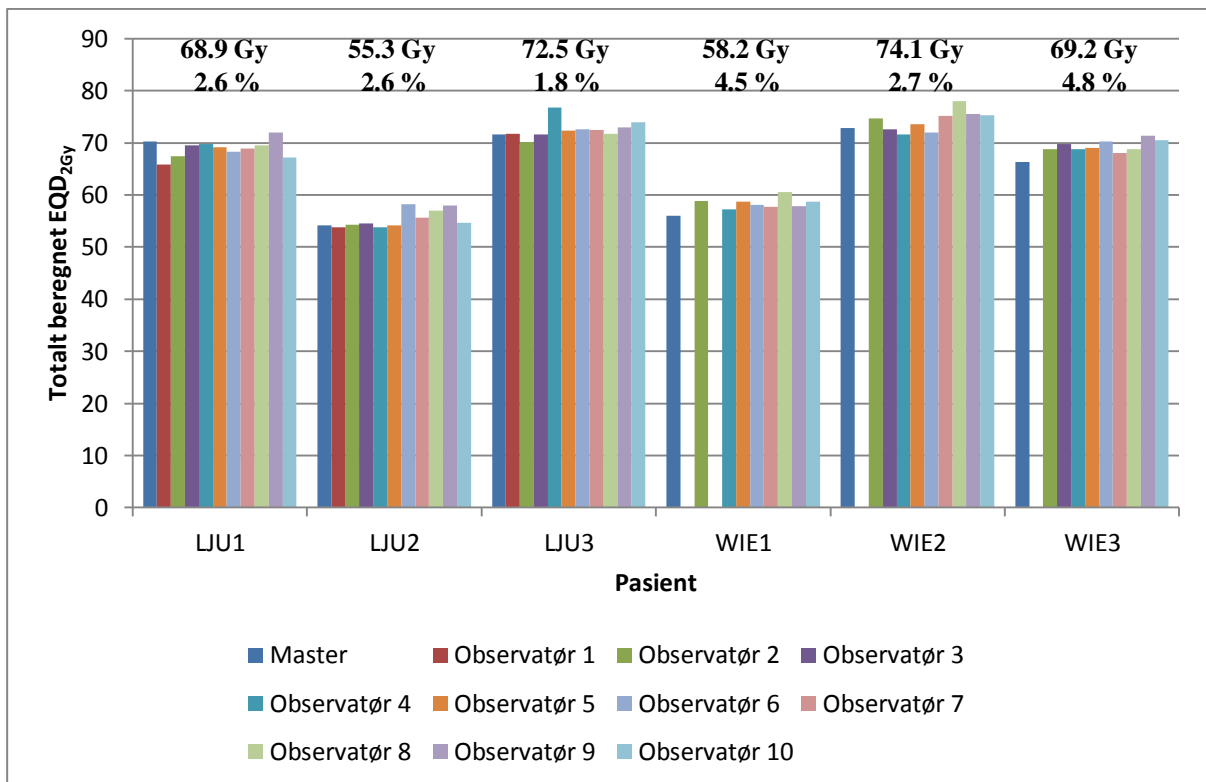
Figur 29: Totalt beregnet D90 EQD₂ HR-CTV (ekstern stråleterapi + brakyterapi). Doseplanleggingen er basert på hver enkelt observatørs kontur for hver pasient og deretter kopiert til masterkonturen. Tallene over dataene fra hver pasient er gjennomsnittlig beregnet dose (øverst) og gjennomsnittlig relativt absoluttavvik fra masterkonturen (nederst).



Figur 30: Totalt beregnet blære D2cc EQD₂ (ekstern stråleterapi + brakyterapi). Doseplanleggingen er basert på hver enkelt observatørs kontur for hver pasient og deretter kopiert til masterkonturen. Tallene over dataene fra hver pasient er gjennomsnittlig beregnet dose (øverst) og gjennomsnittlig relativt absoluttavvik fra masterkonturen (nederst).



Figur 31: Totalt beregnet rektum D2cc EQD₂ (ekstern stråleterapi + brakyterapi). Doseplanleggingen er basert på hver enkelt observatørs kontur for hver pasient og deretter kopiert til masterkonturen. Tallene over dataene fra hver pasient er gjennomsnittlig beregnet dose (øverst) og gjennomsnittlig relativt absolutt avvik fra masterkonturen (nederst).



Figur 32: Totalt beregnet colon sigmoideum D2cc EQD₂ (ekstern stråleterapi + brakyterapi). Doseplanleggingen er basert på hver enkelt observatørs kontur for hver pasient og deretter kopiert til masterkonturen. Tallene over dataene fra hver pasient er gjennomsnittlig beregnet dose (øverst) og gjennomsnittlig relativt absolutt avvik fra masterkonturen (nederst).

Tabell 16: Analyse av tallene i figur 29-32. Tabellen viser gjennomsnittlig absoluttavvik fra doseplanen til masterkonturen, standardavviket til gjennomsnittavviket, og andelen av observatørene som går under/over grenseverdier for det aktuelle målvolument/organet. Tallene gjelder den totale behandlingen av pasienten (ekstern stråleterapi + brakyterapi).

		LJU1	LJU2	LJU3	WIE1	WIE2	WIE3	Totalt
HR-CTV D90	Snitt abs. avvik [Gy]	2.43	7.82	1.84	5.01	3.55	6.33	4.46
	σ [Gy]	1.55	4.81	1.78	1.19	1.05	1.75	3.27
	Andel under 87 Gy	1/10	0/10	0/10	0/8	0/9	0/9	1/56
Blære D2cc	Snitt abs. avvik [Gy]	0.93	6.18	1.12	6.21	2.71	3.70	3.39
	σ [Gy]	0.60	3.85	0.81	3.39	1.99	1.74	3.20
	Andel over 90 Gy	0/10	0/10	0/10	3/8	7/9	9/9	19/56
Rektum D2cc	Snitt abs. avvik [Gy]	0.27	1.76	0.56	2.98	0.63	1.49	1.23
	σ [Gy]	0.26	1.40	0.51	0.75	0.72	0.76	1.21
	Andel over 72 Gy	0/10	0/10	0/10	0/8	0/9	0/9	0/56
Colon sigmoideum D2cc	Snitt abs. avvik [Gy]	1.79	1.39	1.30	2.49	1.97	3.21	1.99
	σ [Gy]	1.18	1.50	1.43	0.97	1.39	1.00	1.43
	Andel over 72 Gy	0/10	0/10	2/10	0/8	6/9	0/9	8/56

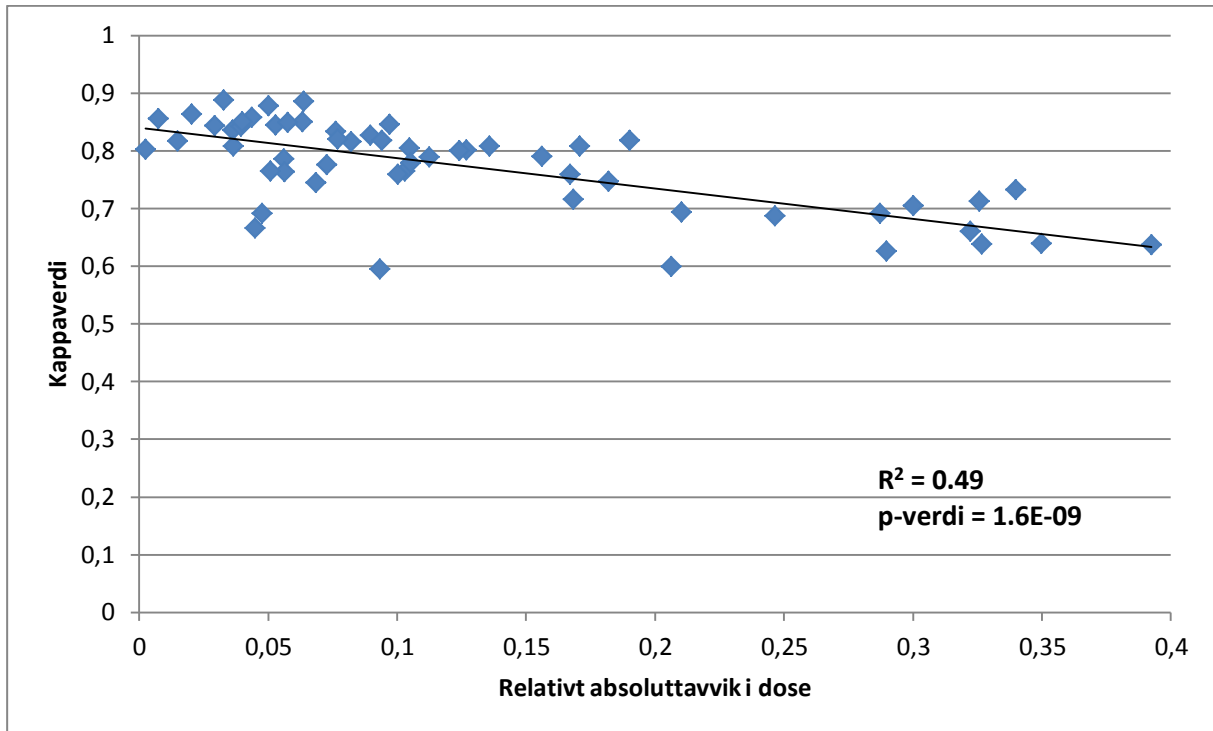
4.3 Kappaverdi som funksjon av avvik i dose

Det kan være interessant å se om det er noen sammenheng mellom avvik i dose og forskjeller i kappaverdi. For HR-CTV, blære, rektum og colon sigmoideum for hver pasient ble det laget et plot av observatørens kappaverdi mot masterkontur som funksjon av forskjellen i dose mellom doseplanen laget på masterkonturen og denne doseplanen flyttet til observatørens kontursett. Doseparameterne som ble brukt var de samme som la kriterier for doseplanleggingen; D90 for HR-CTV, og D2cc for risikoorganene. Det ble sett på absoluttverdien av forskjell i dose, da kappaverdien bare sier noe om forskjell i inntegning, og ikke hvilken kontur som er størst/minst og dermed kan få lavere/høyere dose.

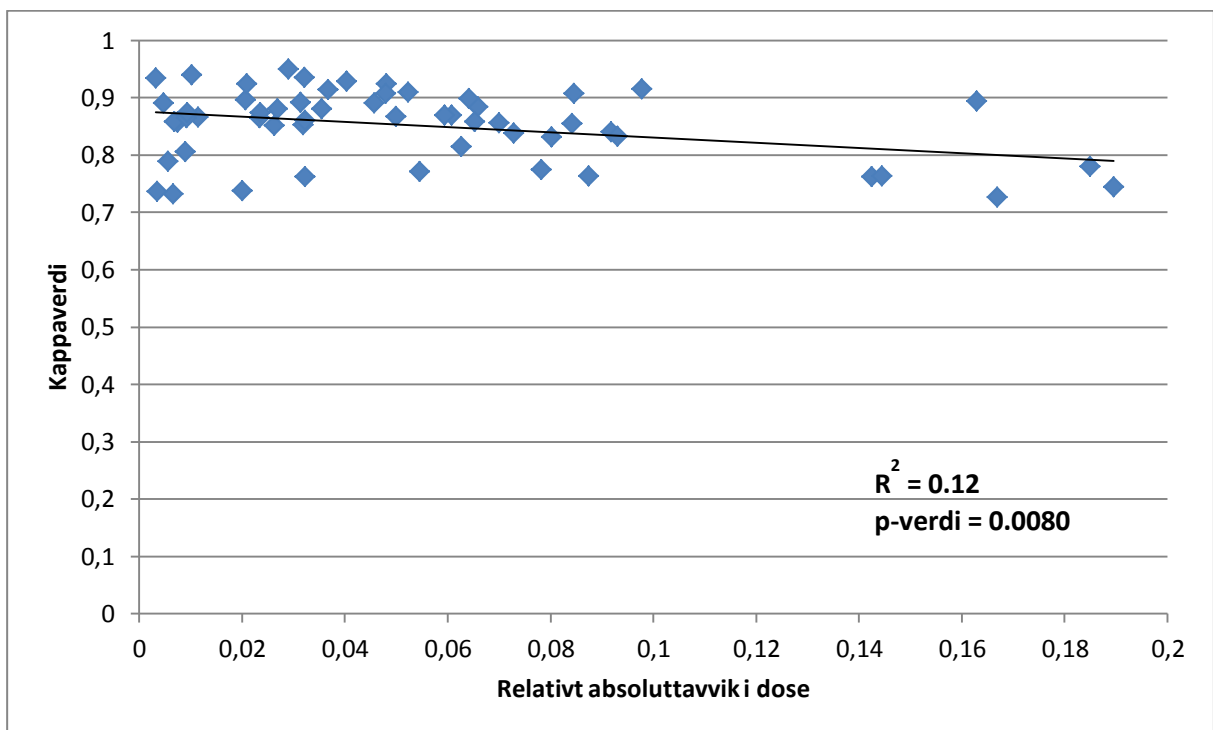
For hvert målvolument/organ ble det så laget et plot med data fra alle de 6 pasientene. Siden dosen til risikoorganene kan tenkes å variere stort fra pasient til pasient avhengig av hvor tumor er lokalisert i forhold til dem, ble det absolutte avviket dividert på den beregnede dosen til risikoorganet på masterkonturen. Dette fører til at plotene med data fra alle 6 pasienter er et plot med kappaverdi som funksjon av relativt absoluttavvik i dose. Disse plotene er vist i figur

33-36. Plotene inneholder også en linje som representerer en lineær regresjon av dataene. Lineær regresjon ble også gjort på plotene individuelt for hver pasient. Data fra de lineære regresjonene er oppført i Tabell 17, der radene merket “alle” for hvert målvolum/organ representerer dataene fra figurene 33-36.

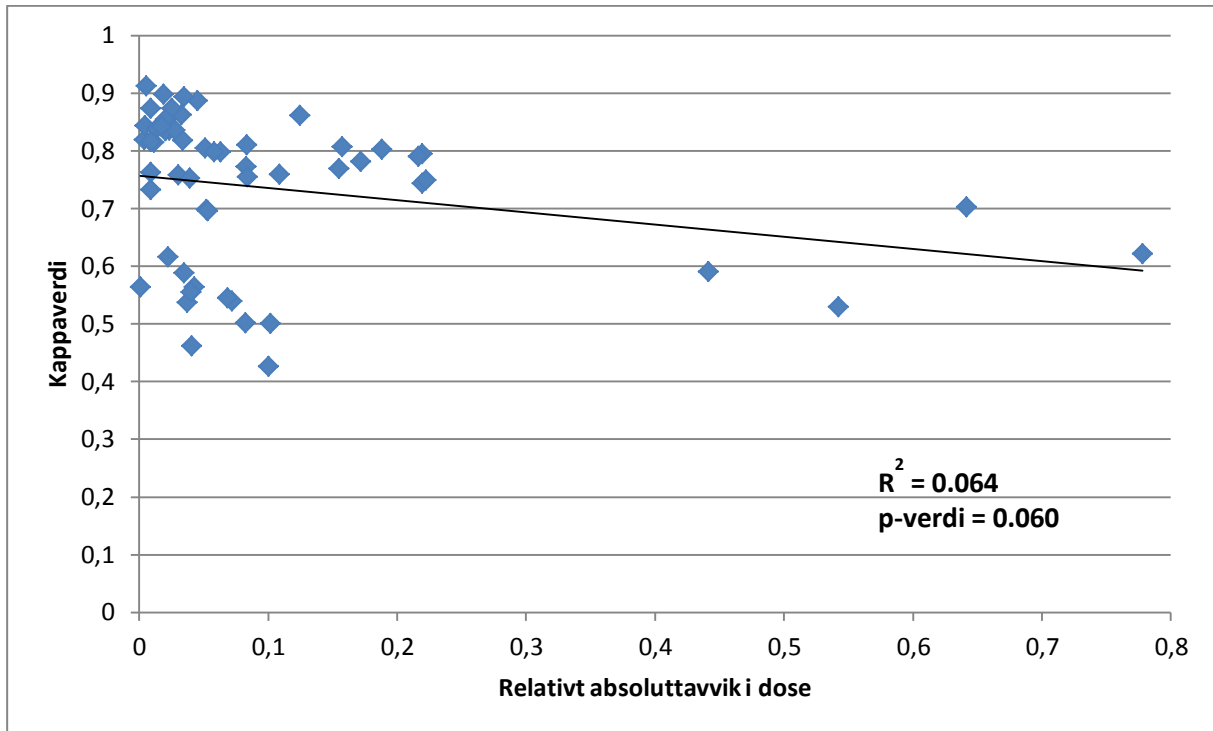
For plotene med data fra alle pasientene for HR-CTV og colon sigmoideum ser vi at den lineære regresjonen gir en R^2 på ca. 0.5, samt en p-verdi i størrelsesorden 10^{-9} . For blære er R^2 nede i 0.12 med p-verdi 0.008, mens rektum har R^2 lik 0.064 med p-verdi 0.06. Det er imidlertid store variasjoner for alle målvolumene/organene dersom vi ser på tallene pasient for pasient. For eksempel gir lineær regresjon av datapunktene fra LJU3 for rektum en R^2 på 0.85 med p-verdi 0.00017, mens datapunktene fra WIE2 for rektum gir R^2 lik 0.00013 med p-verdi 0.98. Felles for de fleste lineære regresjonene (alle unntatt 2) er at de beregner en negativ koeffisient til den beste lineære tilpasningen, som betyr at kappaverdien faller med økende avvik i dose dersom den lineære tilpasningen gir et riktig bilde av dataene.



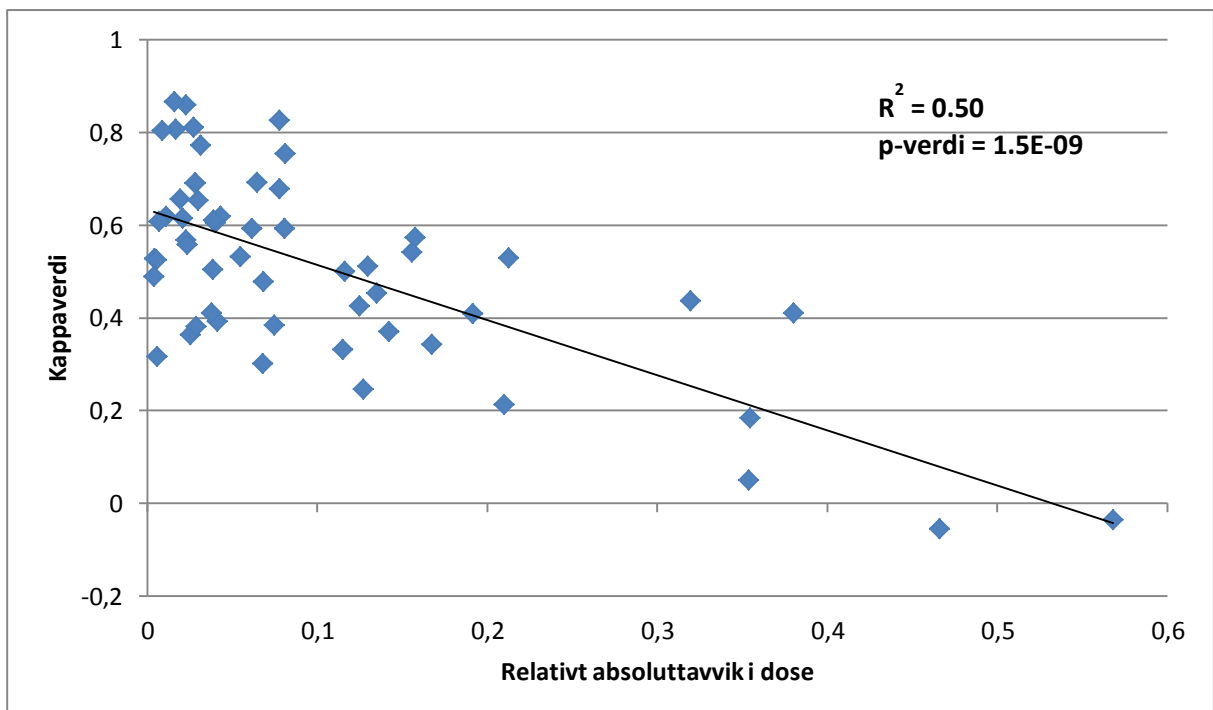
Figur 33: Plot av kappaverdi for observatørs kontur av HR-CTV og masterkonturen, som funksjon av avviket i D90 HR-CTV mellom doseplanen basert på masterkonturen og denne planen kopiert til observatørens kontursett. Avviket er dividert på beregnet dose til masterkonturen for å kunne sammenligne data fra de forskjellige pasientene bedre. Figuren inneholder punkter for alle observatørene på alle 6 pasienter. Den svarte linjen viser en lineær regresjon av punktene, og verdiene for R^2 og p for denne regresjonen er angitt i figuren.



Figur 34: Plot av kappaverdi for observatørs kontur av blære og masterkonturen, som funksjon av avviket i blære D2cc mellom doseplanen basert på masterkonturen og denne planen kopiert til observatørens kontursett. Avviket er dividert på beregnet dose til masterkonturen for å kunne sammenligne data fra de forskjellige pasientene bedre. Figuren inneholder punkter for alle observatørene på alle 6 pasienter. Den svarte linjen viser en lineær regresjon av punktene, og verdiene for R^2 og p for denne regresjonen er angitt i figuren.



Figur 35: Plot av kappaverdi for observatørs kontur av rektum og masterkonturen, som funksjon av avviket i rektum D2cc mellom doseplanen basert på masterkonturen og denne planen kopiert til observatørens kontursett. Avviket er dividert på beregnet dose til masterkonturen for å kunne sammenligne data fra de forskjellige pasientene bedre. Figuren inneholder punkter for alle observatørene på alle 6 pasienter. Den svarte linjen viser en lineær regresjon av punktene, og verdiene for R^2 og p for denne regresjonen er angitt i figuren.



Figur 36: Plot av kappaverdi for observatørs kontur av colon sigmoideum og masterkonturen, som funksjon av avviket i colon sigmoideum D2cc mellom doseplanen basert på masterkonturen og denne planen kopiert til observatørens kontursett. Avviket er dividert på beregnet dose til masterkonturen for å kunne sammenligne data fra de forskjellige pasientene bedre. Figuren inneholder punkter for alle observatørene på alle 6 pasienter. Den svarte linjen viser en lineær regresjon av punktene, og verdiene for R^2 og p for denne regresjonen er angitt i figuren.

Tabell 17: Resultater fra lineær regresjon av kappverdi for observatørs kontur av organ/målvolum og masterkonturen, som funksjon av avviket i dose til organet/målvolumet mellom doseplanen basert på masterkonturen og denne planen kopiert til observatørens kontursett. For å sammenligne alle pasientene med hverandre for et organ/målvolum er avviket dividert på beregnet dose til masterkonturen, derfor kan ikke koeffisienten merket * brukes direkte til å beregne hvor stort avvik i dose en kappverdi vil tilsvare.

Organ/målvolum	Pasient	R ²	p-verdi	Koeffisient
HR-CTV D90	LJU1	0.090	0.40	-0.023
	LJU2	0.72	0.0021	-0.090
	LJU3	0.86	0.00012	-0.11
	WIE1	0.78	0.0035	-0.059
	WIE2	0.031	0.65	-0.018
	WIE3	0.80	0.0011	-0.083
	Alle	0.49	1.6E-09	-0.52*
Blære D2cc	LJU1	0.44	0.037	-0.084
	LJU2	0.65	0.0050	-0.12
	LJU3	0.0027	0.89	0.0031
	WIE1	0.77	0.0045	-0.047
	WIE2	0.82	0.00077	-0.17
	WIE3	0.25	0.17	-0.083
	Alle	0.12	0.0080	-0.45*
Rektum D2cc	LJU1	0.80	0.00051	-0.21
	LJU2	0.26	0.13	-0.83
	LJU3	0.85	0.00017	-0.10
	WIE1	0.026	0.70	-0.31
	WIE2	0.00013	0.98	-0.012
	WIE3	0.38	0.080	-0.46
	Alle	0.064	0.060	-0.21*
Colon sigmoideum D2cc	LJU1	0.87	9.0E-05	-0.49
	LJU2	0.82	0.00028	-0.48
	LJU3	0.0096	0.79	0.041
	WIE1	0.37	0.11	-0.14
	WIE2	0.024	0.69	-0.11
	WIE3	0.48	0.038	-0.15
	Alle	0.50	1.5E-09	-1.19*

5 Diskusjon

For å være sikre på at fremtidige pasienter med livmorhalskreft får en så god behandling som mulig, er det viktig at det er enighet rundt hvilke områder som skal behandles, hvilke som bør spares, og hva som skal inkluderes i de respektive områdene. Variabiliteten mellom ulike observatører med ansvar for inntegning av disse områdene må være så liten at den ikke gir konsekvenser for utfallet av behandling av pasienter. Denne oppgaven har sett på de dosimetriske konsekvensene av interobservatørvariabilitet ved konturinntegning for MRI-basert brakyterapi ved livmorhalskreft, blant annet gjennom å se på avvikene fra doseplaner på masterkonturer.

Det har under arbeidet med denne oppgaven blitt satt spørsmålstegn ved bruken av masterkonturer som “fasit” for hvordan anatomien i pasienten faktisk ser ut. Dette gjelder spesielt for de tre pasientene fra Wien, der vi under arbeidet med doseplanene i kapittel 4.2.1 så at den beregnede D90 HR-CTV for pasientene WIE1 og WIE3 var langt høyere for masterkonturen enn de øvrige observatørene. Det er tydelig fra konturinntegningene at Wiens inntegning av HR-CTV er langt mindre i volum enn de øvrige observatørens inntegninger. I tillegg så vi i kapittel 4.2.3 at alle 19 tilfellene der beregnet dose til blære ble for høy var på pasientene fra Wien, noe som kan ha sammenheng med inntegningen av HR-CTV. Diskusjonen i dette kapittelet vil bruke som forutsetning at masterkonturen gir det korrekte bildet av pasientens anatomi.

5.1 Årsaker til interobservatørvariabilitet

Variasjon i inntegningen av risikoorganer og tumor mellom ulike observatører kan skyldes flere årsaker. Det som potensielt er den største årsaken til interobservatørvariabilitet, er forståelse av hva som skal betraktes som en del av målvolumentene eller risikoorganene. Dersom to observatører i utgangspunktet er uenige om hvor mye som skal inkluderes i for eksempel GTV, er det klart at dette vil spille inn på den totale overensstemmelsen mellom disse to for det ferdige resultatet. For å kunne sammenligne brakyterapi gjort på ulike pasienter ved ulike sykehus er det derfor viktig at det eksisterer et felles reglement for hva som skal inkluderes i konturinntegningene for de enkelte målvolument og risikoorganer. For brakyterapi ved livmorhalskreft har GEC-ESTRO laget anbefalinger for bestemmelse av målvolument, samt hvordan disse skal innrapporteres [6],[18].

Observatørene kan også ha ulik erfaring fra tidligere pasienter med lignende sykdom. Det vil være enklere å identifisere de korrekte områdene av pasienten dersom man har lang erfaring. Hvis noen av observatørene i tillegg har vært en del av en arbeidsgruppe som har utarbeidet kriterier for hvilke områder som skal defineres som tumor (for eksempel i arbeidet til GEC-ESTRO), vil disse ha høyere sannsynlighet for å ende opp med inntegninger som ligner hverandres enn en observatør som jobber utfra de bestemmelsene han har fått beskjed om å følge uten selv å ha vært en del av den bakenforliggende prosessen.

Kvaliteten på bildematerialet kan også virke inn på interobservatørvariabilitet. Dersom bildene er av dårlig kvalitet, vil det være vanskeligere å avgjøre hva som hører til tumor/risikoorganer og hva som ikke gjør det. Bildegrunnlaget for denne oppgaven kommer fra to forskjellige sykehus, Ljubljana og Wien, og er tatt opp med henholdsvis 1.5 Tesla og 0.2 Tesla MRI-maskiner. Man vil fra MRI-teorien forvente at maskinen med det største eksterne magnetiske feltet vil gi de beste bildene. I Tabell 12, kapittel 4.1, så vi resultater av kappaanalyse på interobservatørvariabilitet for de ulike målvolumene og risikoorganene basert på hvilket sykehus pasienten kommer fra. For HR-CTV, IR-CTV, blære, rektum og colon sigmoideum var det små forskjeller mellom de to sykehusene. For GTV var det derimot klart større enighet rundt inntegning av GTV på pasientene fra Ljubljana; $\bar{\kappa}$ på 0.67 mot $\bar{\kappa}$ på 0.50 for pasientene fra Wien. Styrken på overenskomst er altså i kategorien “betydelig” for pasientene fra Ljubljana, mens den er nede i “moderat” for pasientene fra Wien. Denne forskjellen kan komme av at bildene fra Ljubljana er tatt opp med en bedre MRI-maskin, selv om det kan være andre forskjeller i hvordan bildeopptaket blir gjennomført ved de to sykehusene som kan tenkes å ha spilt inn.

Ettersom GEC-ESTRO er en europeisk gruppe, kan det være interessant å se om det er noen markant forskjell i enighet mellom de europeiske sykehusene i denne oppgaven kontra de ikke-europeiske. For henholdsvis GTV, HR-CTV, IR-CTV, blære, rektum og colon sigmoideum er $\bar{\kappa}$ mellom de europeiske observatørene 0.61, 0.77, 0.73, 0.86, 0.75 og 0.53. Tilsvarende er $\bar{\kappa}$ som involverer minst en av de to ikke-europeiske observatørene 0.54, 0.71, 0.70, 0.83, 0.72 og 0.54. En årsak til at de ikke-europeiske observatørene ligger høyere enn de europeiske på colon sigmoideum er resultatene fra observatør 4. Tabell 11, kapittel 4.1 viser at kappaverdiene for denne observatøren generelt ligger under de andre for colon sigmoideum, og i kapittel 4.2.1 ble det vist at denne observatøren viste store avvik i doseplanleggingen for colon sigmoideum. Uten å inkludere observatør 4 gir de øvrige

europiske observatørene en $\bar{\kappa}$ på 0.56 for colon sigmoideum. Det kan altså se ut som at det generelt er større enighet blant de europeiske observatørene, og spesielt for GTV og HR-CTV. Forskjellene er dog ikke av en dramatisk størrelse.

Innen de europeiske sykehusene er det noen som regnes som en kjernegruppe i Embrace. For henholdsvis GTV, HR-CTV, IR-CTV, blære, rektum og colon sigmoideum er $\bar{\kappa}$ mellom disse sykehusene 0.65, 0.76, 0.72, 0.85, 0.78 og 0.58. Tilsvarende er $\bar{\kappa}$ som involverer minst en observatør fra et sykehus som ikke regnes i denne kjernegruppen 0.58, 0.75, 0.72, 0.85, 0.74 og 0.53. Vi ser dermed at det er større enighet blant observatørene fra sykehusene som utgjør kjernegruppen i Embrace for 4 av 6 målvolum/risikoorganer, og like stor enighet for de 2 øvrige. Forskjellene er størst for GTV og colon sigmoideum, men er heller ikke her av en dramatisk størrelse.

5.2 Kappaanalyse

Kappaanalyse har blitt benyttet ved lignende undersøkelser av interobservatørvariabilitet tidligere, for eksempel ved sammenligning av konturer ved prostatakreft (Michalski et al., [26]) og livmorhalskreft (Lim et al., [27]). Lim et als analyse av interobservatørvariabilitet ga en kappaverdi på 0.68 for GTV, noe høyere enn resultatet for inntegning av GTV i denne oppgaven. Michalski et als resultater av kappastatistikk på CTV ved prostatakreft for 2 pasienter er på henholdsvis 0.41 og 0.42, som er en del lavere enn tallene for HR-CTV og IR-CTV i denne oppgaven.

Det er noen usikre elementer ved bruken av kappaanalyse i denne oppgaven. I kapittel 3.1 ble det forklart at inntegningene av GTV fra observatør 1 hadde “hull” i midten som en følge av at observatøren hadde unnlatt å tegne kontur der applikatoren befant seg. Da dette ikke følger anbefalingene fra GEC-ESTRO, samt at observatøren er enig i at området med hullet skal inkluderes i GTV ved fravær av applikator, ble hullet “tettet” av en metode i IDL før utregningen av kappaverdier med denne konturen. For å kunne benytte seg av metoden var det nødvendig å inngå et kompromiss, ettersom det viste seg vanskelig å fullstendig fylle hullet. Dette skyldes måten konturene er tegnet inn på. I stedet for å tegne en sluttet kontur i hvert enkelt snitt er konturen tegnet slik at den når den nærmer seg startpunktet i et snitt hopper til neste snitt og fortsetter inntegningen der. Det er derfor mulig at kappaverdiene for GTV som involverer observatør 1 er blitt påvirket av dette, selv om det er lite trolig at

påvirkningen er særlig stor. Et alternativ til denne metoden ville vært å endre konturen til å sluttes i hvert snitt.

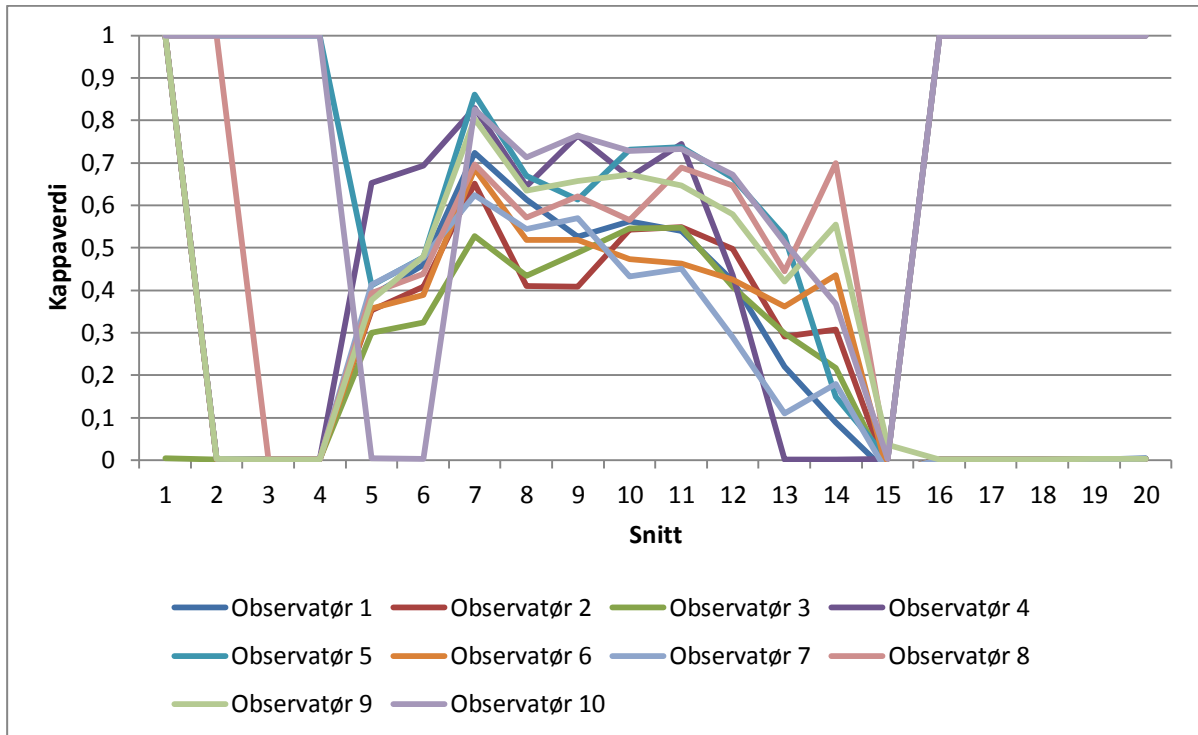
Et annet usikkert element er utvelgelsen av hvilket område kappaanalysen skal baseres på. Kappaanalysen er følsom for størrelsen på områdene der ingen av de to observatørene som sammenlignes mener risikoorganet/målvolumet befinner seg. Til å begynne med ble kappaanalysen gjennomført med hele bildesnittet som utgangspunkt. Senere gikk vi over til å bruke konturene som utgangspunkt for en 3-dimensjonal boks som ble definert slik at den akkurat omsluttet alle observatørenes inntegninger av konturen. Dermed ble områder der alle var enige om at konturen ikke befant seg tatt ut av analysen, slik at kappaverdien er et mål på overensstemmelsen i området der det var delte meninger om inntegningen. Denne overgangen førte til en reduksjon av kappaverdier mellom observatørene på opptil 0.05.

På grunn av denne avhengigheten av hvilket område man analyserer, kan det være at andre måter å definere hvilket område man ser på ville gitt andre resultater enn de vi har fått i denne oppgaven. For eksempel kunne det vært aktuelt å definere et 2-dimensjonalt område bildesnitt for bildesnitt ut fra inntegningene fremfor å lage en 3-dimensjonal boks over hele konturen. Videre kunne det tenkes et sirkulært område rundt inntegningene i hvert bildesnitt. Det er usikkert hva slags område som vil være det beste for å vurdere kappaverdiene, og om kappaverdiene fra disse alternative inndelingene i avgrensede områder vil avvike i stor grad fra kappaverdiene funnet i denne oppgaven.

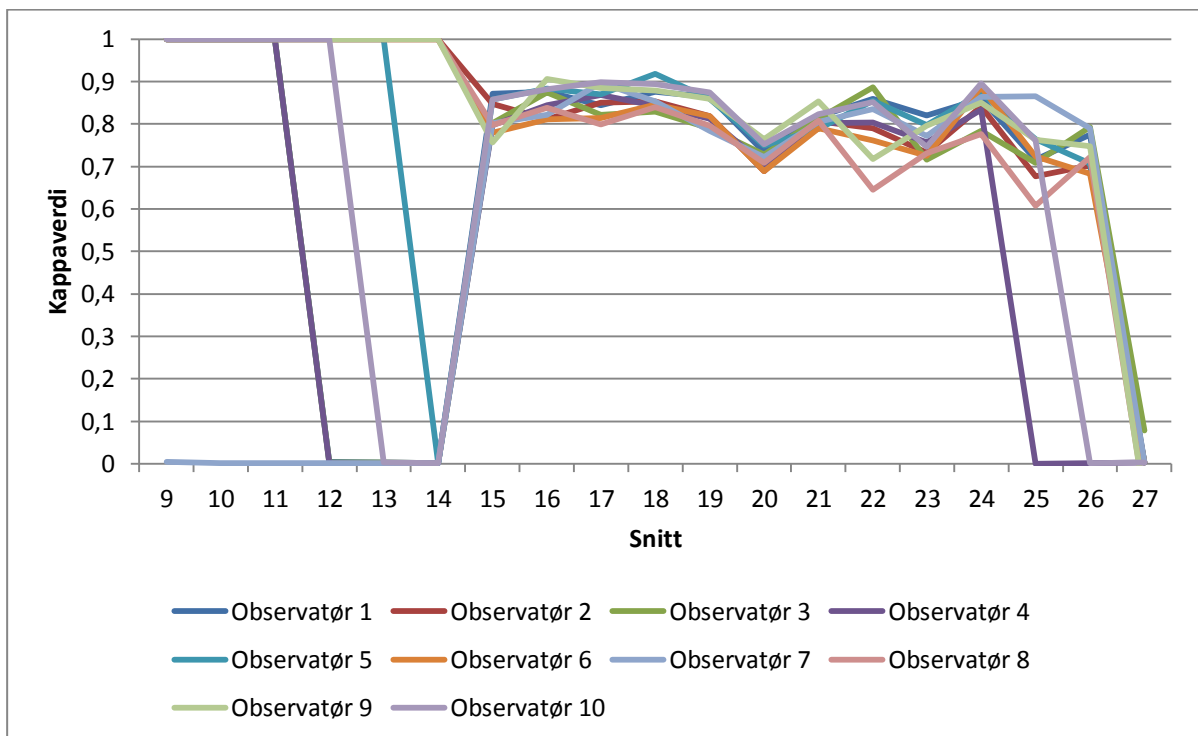
De beste resultatene for kappaverdier ble oppnådd for inntegning av blære. Resultatene for HR-CTV, IR-CTV og rektum viser også samsvar i kappaverdi i kategorien “betydelig”, samt inntegningene av GTV for pasientene fra Ljubljana. De største uenighetene gjelder GTV for pasientene fra Wien, samt colon sigmoideum. Noe av forskjellene i inntegning av colon sigmoideum og rektum har sin forklaring i at observatørene virker å være uenige i hvor colon sigmoideum slutter og rektum begynner, og også hvor colon sigmoideum begynner. Eksempler på dette kan ses i Figur 38 og Figur 37. I de 6 bildesnittene lengst kranialt for rektum er observatørene enten enige med masterkonturen om at rektum ikke er til stede i bildet (kappaverdi lik 1), eller har begynt å tegne rektum (kappaverdi på ca. 0). For snitt 12, 13 og 14 er fordelingen at omtrent halvparten av observatørene har begynt å tegne rektum. Tilsvarende ser vi for colon sigmoideum, men her er uenighetene både kranialt og kaudalt.

Effekten av denne uenigheten kan observeres på resultatene av den snittvise analysen av kappaverdiene. Her kommer det frem at kappaverdiene i det sentrale området for rektum er 0.87, omtrent på nivået til blære (0.89 sentralt). Kaudalt er $\bar{\kappa}$ for rektum på 0.71, mens kranialt er den nede i 0.43. Colon sigmoideum har sentralt $\bar{\kappa}$ på 0.69, mens kaudalt er $\bar{\kappa}$ 0.47 og kranialt 0.34. Denne uenigheten ser også ut til å ha gitt utslag i doseplanleggingen. I kapittel 4.2.1 så vi hvordan spesielt observatør 4 og 7 for 2 pasienter viste avvik for dose til rektum da doseplanen fra masterkonturen ble kopiert over til deres kontursett. Rektum ble i disse tilfellene gitt for høy dose i forhold til masterkonturen. Tilsvarende fikk observatør 4 en lavere dose til colon sigmoideum for de samme pasientene, mens dette skjedde for en av pasientene også for observatør 7. Dette kan tyde på at disse observatørene mener colon sigmoideum går over til rektum tidligere enn masterkonturen tilsier. Ettersom det er så stor uenighet omkring hvilke deler av tarmsystemet som skal regnes som colon sigmoideum og hvor skillet mellom colon sigmoideum og rektum går, kan det være nødvendig å gå gjennom retningslinjene for hvordan disse skal skilles fra hverandre.

Inndelingen i en sentral, en kaudal og en kranial region på kappaanalysen bildesnitt for bildesnitt er gjort på en høyst subjektiv måte. Ved gjennomgang av resultatene for hvert målvolum/risikoorgan fra hver pasient ble snittene som utgjorde et platå med tilnærmet like kappaverdier definert som det sentrale området. Snittene i den kaudale og sentrale regionen er snittene i hver ende inn mot platået, og der minst 5 av observatørene mente at målvolumet/risikoorganet var synlig på bildet. Man kunne valgt å definere sentral, kaudal og kranial region som hver tilsvarende tredjedel av snittene for å få en objektiv inndeling. Årsaken til at dette ikke ble gjort er at man da kunne risikert at én enkelt observatørs mening kunne fått potensiell stor innvirkning på resultatet. Hvis en av observatørene var alene om å tegne for eksempel colon sigmoideum i de 5 snittene lengst kaudalt, ville den sentrale regionen slik den er definert nå kunne flyttes inn i det kraniale området.



Figur 37: Kappaverdier for de ulike observatørens inntegning sammenlignet med masterkonturen for hvert bildesnitt. Figuren viser data for colon sigmoideum hos pasient LJU3.



Figur 38: Kappaverdier for de ulike observatørens inntegning sammenlignet med masterkonturen for hvert bildesnitt. Figuren viser data for rektum hos pasient LJU3. Snittene er nummerert til å stemme overens med nummereringen av snitt for colon sigmoideum i Figur 37.

5.3 Konsekvenser av interobservatørvariabilitet for doseplanlegging

For å se på konsekvensene interobservatørvariabilitet kan få for behandling av pasienter, bruker vi resultatene fra kapittel 4.2.2. Disse er basert på doseplanlegging på hvert enkelt kontursett for hver pasient, som så ble flyttet over på masterkonturen. Dosene som blir beregnet på masterkonturen tilsvarer behandlingen pasientene ville fått dersom sykehusene planla behandlingen utfra sin inntegning av konturene, men masterkonturen er slik konturene i realiteten var. Det var ikke mulig å oppfylle alle de fire kriteriene for planleggingen fulgt i oppgaven (se kapittel 3.3) i 12 av 56 tilfeller. I slike tilfeller må det gjøres en klinisk vurdering av hvilke kriterier man vil følge fra pasient til pasient, der man vurderer risikoen for senskader til risikoorganer opp mot sannsynligheten for å få lokal kontroll over tumor med den beregnede dosen. I denne oppgaven ble det for alle pasientene valgt å følge kriteriene for maksimal dose til risikoorganer med en så høy D90 HR-CTV som mulig.

Til tross for at 12 av 56 pasienter på observatørens egne kontursett ville blitt planlagt med D90 HR-CTV på under 7.5 Gy, ville kun én av pasientene faktisk fått D90 HR-CTV på under 7.5 Gy dersom masterkonturen var den riktige. Derimot ville hele 21 av 56 pasienter fått for høy dose til ett eller flere av risikoorganene, og av disse 21 gjelder 19 av tilfellene for høy dose til blære. Det gjennomsnittlige avviket i dose er ikke spesielt høyt for risikoorganene. At så mange av pasientene likevel får for høy dose kan komme av flere ting. For det første er grensen for dose til risikoorganene gitt som den minste dosen i det 2 cm³ volumet som har fått den høyeste dosen i organet. Interobservatørvariabilitet vil være mest følsomt i ytterkant av risikoorganene, da det er her observatørene tegner inn hva som skal inkluderes i organet. Når applikatoren er dosegradienten stor, avgitt dose faller raskt med avstanden til applikator (Figur 5). En liten endring i kontur kan dermed føre til stor endring av dose i dette området. Når det er snakk om et så lite volum som 2 cm³, vil det volumet av denne størrelsen som har fått den høyeste dosen i organet lett kunne variere fra observatør til observatør. Selv om uenigheten i inntegning av blæren totalt sett er liten, kan et lite avvik altså føre til en endring i beregnet dose.

En annen årsak til at så mange av pasientene får for høy dose til et risikoorgan er måten doseplanleggingen ble gjennomført på. Ettersom alle doseplanene ble laget med utgangspunkt i den samme applikatoren og de samme nålene som ble brukt ved behandling (basert på

masterkonturen), har ikke de ulike observatørene fått mulighet til å tilpasse behandlingen slik de ville gjort dersom de skulle behandlet pasienten selv. Dette kan ha vært en medvirkende årsak til at så mange av doseplanene ikke klarte å oppfylle alle kriteriene for doseplanlegging. Dermed måtte det planlegges slik at man akkurat lå under kriteriene til risikoorganene for å få så høy D90 HR-CTV som mulig. Det risikoorganet som nådde kriteriet og dermed var begrensende for D90 HR-CTV trenger derfor bare et lite avvik i inntegning for at dosen skal passere grenseverdien. Under arbeidet med denne oppgaven har dette organet ofte vært blæren, da HR-CTV i mange tilfeller har grenset helt inntil blæreveggen.

Resultatene fra beregningene av den totale dosen gitt under hele behandlingen (ekstern stråleterapi + brakyterapi) viser at de relative avvikene fra behandlingen på masterkonturen er forholdsvis lave. For rektum og colon sigmoideum er ikke gjennomsnittlig relativt avvik over 5 % for noen av de 6 pasientene, noe som er veldig bra. Den høyeste individuelle dosen som blir gitt til noen av disse risikoorganene er på 76.7 Gy EQD₂, 4.7 Gy over grenseverdien på 72 Gy EQD₂ brukt som grunnlag for planleggingen. I kapittel 3.3 ble det skrevet at for rektum og colon sigmoideum er anbefalingene for maksimal dose 70-75 Gy EQD₂, og vi valgte 72 Gy EQD₂ for å ha noe konkret å jobbe etter. 76.7 Gy EQD₂ er altså bare 1.7 Gy over den øvre grensen på 75 Gy EQD₂, og ikke dramatisk høyt.

For blære og HR-CTV er de gjennomsnittlige relative avvikene noe høyere, opp mot 9 %. Dette er fortsatt en feilmargin som kan kategoriseres som bra. Samtidig er den høyeste individuelt beregnede dose til blære på 100 Gy EQD₂, hele 10 Gy mer enn grenseverdien på 90 Gy EQD₂.

Det stilles dog spørsmålsteget ved om 90 Gy EQD₂ er en korrekt grenseverdi for blæren. Georg et al har i en undersøkelse vist at det ikke var økning i prosentandel pasienter med ettervirkninger av behandlingen ved økning i dose til blære opp til 105 Gy EQD₂ [28]. Derimot viser undersøkelsen en økning i prosentandel alvorlige senskader kontra mindre alvorlige skader ved doser over 95 Gy EQD₂.

5.4 Bruken av kappaverdi som indikator på avvik i dose

Det virker som om kappaverdien kan gi en indikasjon på hvordan dosen til forskjellige organer varierer fra observatør til observatør. p-verdiene fra Tabell 17 i kapittel 4.3 antyder at det er en signifikant korrespondanse mellom kappaverdi og avvik i dose, men verdiene på R^2 viser at dette i så fall skyldes en mer intrikat sammenheng enn kun en lineær avhengighet. Det er også store variasjoner fra pasient til pasient, så man skal være forsiktig med å bruke kappaverdien i individuelle tilfeller som noe mer enn en indikator på at det kan oppstå avvik. Det som ser ut til å kunne fastslås er at en lavere kappaverdi fører til et større avvik i dose. Kappaverdi som mål på uenighet i konturinntegning ser dermed ut til å være en fornuftig verdi å bruke.

En årsak til at kappaverdien ikke kan brukes direkte som mål på avvik kan også her være at vi for risikoorganene ser på dose til et volum på kun 2 cm^3 . Dermed vil små forskjeller i inntegningen, som ikke nødvendigvis vil gi et stort utslag på kappaverdien, kunne føre til relativt store avvik i D2cc til et risikoorgan. For HR-CTV, der vi ser på minste dose gitt til 90 % av målvolument, vil vi forvente en klarere sammenheng mellom kappaverdi og beregnet dose. Vi ser av Tabell 17 at p-verdien for den lineære regresjonen for HR-CTV er nede i $1.6\text{E}-09$, noe som betyr en sterk korrespondanse mellom kappaverdi og avvik i dose.

5.5 Forslag til videre arbeid

Vi har sett at det er usikkerhet rundt kvaliteten på masterkonturene, og det er blitt besluttet å gå over masterkonturene fra både Ljubljana og Wien på ny for å få en så god presentasjon av de faktiske forholdene i pasientene som mulig, men disse var ikke klare i tide til å bli brukt i denne oppgaven. Da disse blir klare vil det være en naturlig oppfølging av oppgaven å bruke disse som grunnlag for de samme beregningene som er blitt gjort her.

Et alternativ til bruk av masterkonturer er å lage en felleskontur basert på inntegningene til de ulike observatørene. I arbeidene til Michalski et al., [26] og Lim et al., [27], ble det brukt en metode kalt STAPLE for å lage en slik felleskontur. Metoden vekter inntegningene til observatørene etter hvor det er størst enighet om konturen for å lage en felleskontur som ligger tettest mulig opp mot en kontur observatørene kan si seg enige i. Bruk av en slik metode ville også være mulig med observatørdata tilgjengelig i denne oppgaven.

Helt til slutt kunne det være interessant å se nærmere på sammenhengen mellom beregnet dose og kappaverdier. Dersom det hadde vært mulig å bruke kappaverdien som et direkte mål på hvordan interobservatørvariabilitet kan påvirke dosefordelingen i en pasient, ville dette muliggjort en langt mer effektiv måte å utføre lignende sammenligninger i fremtiden.

Litteraturliste

- [1] Dødsårsaksregisteret, SSB. *Dødsårsaker i Norge 1991-2009*. www.ssb.no/dodsarsak/tab-2010-12-03-01.html. 29.juni 2011.
- [2] Cancer Registry of Norway. *Cancer in Norway 2008 – Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2009.
- [3] Krefregisteret. www.krefregisteret.no/no/Forebyggende/Masseundersokelsen-mot-livmorhalskreft/Livmorhalskreft/. 29.juni 2011.
- [4] Schiffman HM, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB et al. *Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia*. J Natl Cancer Inst. 85:958-964, 1993.
- [5] Krefregisteret. www.krefregisteret.no/no/Generelt/Nyheter/Farre-far-livmorhalskreft/. 29.juni 2011.
- [6] Haie-Meder C, Pötter R et al. *Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV*. Radiotherapy and Oncology 74:235-245, 2005.
- [7] Hricak H, Lacey C, Sandles L et al. *Invasive cervical carcinoma: Comparison of MR imaging and surgical findings*. Radiology 166:623-631, 1988.
- [8] Subak LE, Hricak H, Powell CB, Azizi E, Stern JL. *Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging*. Obstetrics & Gynecology 86:43-50, 1995.
- [9] Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, Lang S et al. *Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer*. Radiotherapy and Oncology 83:148-155, 2007.
- [10] Bjørge T, Thoresen SO, Skare GB. *Incidence, survival and mortality in cervical cancer in Norway 1956-1990*. Eur J Cancer 29A(16):2291-2297, 1993.

- [11] Oncolex. www.oncolex.no/GYN/Diagnoser/Livmorhals/Bakgrunn/Arsaker. 30.juni 2011.
- [12] Oncolex. www.oncolex.no/GYN/Diagnoser/Livmorhals/Bakgrunn/Stadier. 30.juni 2011.
- [13] Nygård JF, Skare GB, Thoresen SO. *The cervical cancer screening programme in Norway 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer*. J Med Screen 9(2):86-91, 2002.
- [14] Dimopoulos J, Pötter R, Lang S et al. *Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy*. Radiotherapy and Oncology 93:311-315, 2009.
- [15] Hellebust TP. *Severe late complications after radiotherapy for advanced cervical cancer with special emphasis on brachytherapy*. Thesis for the degree of Ph.D, 2009.
- [16] ICRU. *ICRU Report 38. Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology*. ICRU, Bethesda, MD, 1993.
- [17] AboutBrachytherapy.com <http://www.aboutbrachytherapy.com/en-us/health/cancers/cervical-cancer/Pages/safety.aspx>. 1.juli 2011.
- [18] Pötter R, Haie-Meder C et al. *Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy – 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology*. Radiotherapy and Oncology 78:67-77, 2006.
- [19] Vlaardingerbroek MT, den Boer JA. *Magnetic Resonance Imaging: Theory and Practice*. Tredje utgave, 2003.
- [20] Bjørnerud A. *The Physics of Magnetic Resonance Imaging: FYS-KJM 4740*. Kompendium for FYS-KJM 4740 ved UiO, 2006.
- [21] Landis JR, Koch GG. *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics 33(1):159-174, 1977.
- [22] Kundel HL, Polansky M. *Measurement of observer agreement*. Radiology 228:303-308, 2003.
- [23] Kreyszig E. *Advanced engineering mathematics*. Åttende utgave, 1999.
- [24] Embrace. *Embrace protocol*. www.embracestudy.dk. 28.juni 2011.

- [25] Trnková P, Pötter R, Baltas D et al. *New inverse planning technology for image-guided cervical cancer brachytherapy: Description and evaluation within a clinical frame*. *Radiotherapy and Oncology* 93:331-340, 2009.
- [26] Michalski JM, Lawton C et al. *Development of RTOG Consensus Guidelines for the Definition of the Clinical Target Volume for Postoperative Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer*. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 76(2):361-368, 2010.
- [27] Lim K, Small Jr. W, Portelance L et al. *Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity-Modulated Pelvic Radiotherapy for the Definitive Treatment of Cervix Cancer*. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 79(2):348-355, 2011.
- [28] Georg P, Lang S, Dimopoulos J et al. *Dose-Volume Histogram Parameters and Late Side Effects in Magnetic Resonance Image-Guided Adaptive Cervical Cancer Brachytherapy*. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 79(2):356-362, 2011.

Vedlegg

Programkode 1

; Program som leser inn kontur for hvert målvolum/risikoorgan fra observatør og lagrer
; denne i en matrise.

```
lokasjon='C:\Users\Trond Simen\Documents\Skole\MASTER\  
by='Lju3'  
observer='obs1'
```

```
cd, lokasjon+'\Images\'+by
```

```
files=FILE_SEARCH('* .dcm', COUNT=dim_z)  
obj = OBJ_NEW('IDLffDICOM')  
read = obj->Read(files(0))  
dim_xy = obj->GetValue('0028'x, '0010'x)  
dim_xy = *dim_xy[0]  
res_xy= obj->GetValue('0028'x, '0030'x)  
res_xy=float(strmid(*res_xy[0], 0, 9))  
res_z = obj->GetValue('0018'x, '0050'x)  
res_z=float(strcompress(*res_z[0], /REMOVE_ALL))  
orient= obj->GetValue('0020'x, '0037'x)  
orient = float(strcompress(strsplit(*orient[0], '\', /EXTRACT), /REMOVE_ALL))
```

```
; finne alle filer
```

```
bilder=fltarr(dim_xy, dim_xy, dim_z)
```

```
num=intarr(dim_z)  
for i=0, dim_z-1 do begin  
    read = obj->Read(files(i))  
    inst = obj->GetValue('0020'x, '0013'x)  
    num(i)=fix(*inst[0])  
endfor
```

```
;n_sort=reverse(sort(num))
```

```
n_sort=sort(num)
```

```
pos=fltarr(3, dim_z)  
pos_z=fltarr(dim_z)
```

```
for i=0, dim_z-1 do begin  
    ind=n_sort(i)  
    read = obj->Read(files(ind))  
    image = obj->GetValue('7fe0'x, '0010'x)  
    bilder[*,*, i]=*image[0]
```

```

    posi = obj->GetValue('0020'x, '0032'x)
        pos(*,i)=strsplit(*posi[0],'\',/extract)
        pos_z(i)=pos(2,i)
endfor

pos=pos(*,*,0)
pos_z=pos_z(*,0)

; Fordi bildene var rotert i forhold til aksesystemet konturene er tegnet inn i,
; må konturene roteres tilsvarende

if by eq 'Lju1' then vinkel = acos(0.8877926031294)
if by eq 'Lju2' then vinkel = acos(0.93042517531859)
if by eq 'Wie1' || by eq 'Wie2' || by eq 'Wie3' then vinkel = acos(1)

;Rotasjonsmatrise rundt x-aksen
xrot = [[1,0,0], [0, cos(vinkel), -sin(vinkel)], [0, sin(vinkel), cos(vinkel)]]

if by eq 'Lju3' then begin
    vinkel1 = acos(0.94592428334258)
    vinkel2 = acos(0.09128117465001)

    xrotttest = [[cos(vinkel2),0,sin(vinkel2)], [(-sin(vinkel1))*(-sin(vinkel2)), cos(vinkel1),
(-sin(vinkel1))*(cos(vinkel2))], [(-sin(vinkel2))*(cos(vinkel1)), sin(vinkel1),
(cos(vinkel1))*(cos(vinkel2))]]

    vinkel3 = -1.57080
    xrot = [[cos(vinkel3),0,sin(vinkel3)],[0,1,0],[-sin(vinkel3),0,cos(vinkel3)]]#xrotttest

endif

pos_rot = xrot#pos

cd, lokasjon+'Submitted structures\'+observer+'\'+by

file=file_search('RS*')

read_rtss, file(0), struct

a=struct.structuresetroi
a=*a[0]

roi_num=a.roinum
roi_name=a.roiname

for i=0, n_elements(roi_num)-1 do begin
    print, roi_num(i), ' ', roi_name(i)
endfor

num=0

```

READ, num, prompt = 'Skriv konturnr: ' ;Her kan bruker angi hvilken kontur det skal jobbes med

```
a=struct.roicontourmodule
a=*a[0]
```

```
c=a.contours
```

```
n=long(0)
for i=0, n_elements(c)-1 do begin
    d=*c[i]
    e=d.data
    if fix(strcompress(e.(0), /REMOVE_ALL)) eq num then begin
        for j=1, n_tags(e)-1 do begin
            f=e.(j)
            g=size(f)
            for k=0, g(2)-1 do begin
                n=n+1
            endfor
        endfor
    endif
endfor
```

```
cont=fltarr(3,n)
```

```
n=long(0)
for i=0, n_elements(c)-1 do begin
    d=*c[i]
    e=d.data
    if fix(strcompress(e.(0), /REMOVE_ALL)) eq num then begin
        for j=1, n_tags(e)-1 do begin
            f=e.(j)
            g=size(f)
            for k=0, g(2)-1 do begin
                cont(0:2,n)=f(0:2, k)
                n=n+1
            endfor
        endfor
    endif
endfor
```

```
cont = xrot#cont
```

```
x_pos_sum = 0
```

```
y_pos_sum = 0
```

```
;siz=size(bilder)
```

```
for i = 1, dim_z do begin
    x_pos_sum = x_pos_sum + pos_rot[0,i-1]
```



```

        y_pos_sum = y_pos_sum + pos_rot[1,i-1]
    endfor

    x_pos_snitt = x_pos_sum / dim_z
    y_pos_snitt = y_pos_sum / dim_z

    kontur_hjelp = fttarr (3,(size(cont,/dimensions))[1])

    fill_master = intarr(dim_xy, dim_xy, dim_z)

    for bildenummer = 0, dim_z-1 do begin

        j = 0

        for i = 1, ((size(cont,/dimensions))[1])-1 do begin
            if abs(pos_rot[2,bildenummer]-cont[2,i-1]) lt 1 then begin
                kontur_hjelp[* ,j]=cont[* ,i-1]
                j = j + 1
            endif
        endfor

        print, j
        dummy=intarr(dim_xy,dim_xy)
        if j gt 2 then begin

            kontur_til_bilde = fttarr (3,j)

            for i = 0, j-1 do begin
                kontur_til_bilde[0,i] = (kontur_hjelp[0,i]-x_pos_snitt)/res_xy
                kontur_til_bilde[1,i] = (kontur_hjelp[1,i]-y_pos_snitt)/res_xy
            endfor

            res_master = polyfillv(kontur_til_bilde[0,*], kontur_til_bilde[1,*], dim_xy,
dim_xy)
            dummy(res_master)=1

        endif

        fill_master(* ,*,bildenummer)=dummy

    endfor

    roi_ind=where(roi_num eq num)

; Metoden som tetter hullene i GTV for observatør 1
if observer eq 'obs1' and strmid(strcompress(roi_name(roi_ind), /REMOVE_ALL), 0, 2) eq
'GT' then begin
    for i=0, dim_z-1 do begin
        dum=fill_master(* ,*,i)
    endfor
endif

```

```

        dum=morph_close(dum, replicate(1,2,2))
        fill_master(*,*,i)=dum
    endfor
    window, 0, xsize=dim_xy, ysize=dim_xy
    tvscl, fill_master(*,*,14)
    cursor, x, y, /WAIT, /DEVICE
    dum=intarr(dim_xy, dim_xy, 9)
    dum(*,*, 1:7)=fill_master(*,*,9:15)
    dum(*,*, 0)=fill_master(*,*,9)
    dum(*,*, 8)=fill_master(*,*,15)
    dum2=0*dum
    dum2(x-1:x+1, y-1:y+1, 7)=1
    index=where(dum2)
    index=region_grow(dum, index, stddev_multiplier=0.1)
    dum2(index)=1
    for i=1, 7 do begin
        fill_master(*,*,9+i-1)=fill_master(*,*,9+i-1)+dum2(*,*,i)
    endfor
endif

roi=where(fill_master)

print, 'Lagrer fil..'

save, filename=by+'_'+observer+'_'+strmid(strcompress(roi_name(roi_ind),
/REMOVE_ALL), 0, 2)+'.sav', roi

print, 'Program avsluttet'

end

```

Programkode 2

; Program som henter opp alle observatørens inntegninger av et risikoorgan/målvolum

```

lokasjon='C:\Users\Trond Simen\Documents\Skole\MASTER\'
by='Lju3'
roi_name='Gt' ;Gt = GTV

```

```

cd, lokasjon+'Submitted structures\'
observer=file_search('*', count=nobs, /test_directory)

```

```

cd, lokasjon+'Images\'+by

```

```

files=FILE_SEARCH(*.dcm', COUNT=dim_z)
obj = OBJ_NEW('IDLffDICOM')
read = obj->Read(files(0))
dim_xy = obj->GetValue('0028'x, '0010'x)
dim_xy = *dim_xy[0]

```

```

res_xy= obj->GetValue('0028'x, '0030'x)
res_xy=float(strmid(*res_xy[0], 0, 9))
res_z = obj->GetValue('0018'x, '0050'x)
res_z=float(strcompress(*res_z[0], /REMOVE_ALL))

bilder=fltarr(dim_xy, dim_xy, dim_z)

num=intarr(dim_z)
for i=0, dim_z-1 do begin
    read = obj->Read(files(i))
    inst = obj->GetValue('0020'x, '0013'x)
    num(i)=fix(*inst[0])
endfor

n_sort=sort(num)

for i=0, dim_z-1 do begin
    ind=n_sort(i)
    read = obj->Read(files(ind))
    image = obj->GetValue('7fe0'x, '0010'x)
    bilder[:, :, i]=*image[0]
endfor

struk=intarr(dim_xy, dim_xy, dim_z, nobs)

for i=0, nobs-1 do begin
    dummy=intarr(dim_xy, dim_xy, dim_z)
    cd, lokasjon+'Submitted structures\''+observer(i)+'\'+by
    restore, filename=by+'_'+observer(i)+'_'+roi_name+'.sav'
    dummy(roi)=1

    struk(*, *, *, i)=dummy

    print, i, ' ', observer(i)
endfor

end

```

Programkode 3

; Program som regner ut kappverdiene for alle observatørene mot hverandre
; for målvolumet/risikoorganet hentet frem med programkode 2

```

ant_obs = 11

kappa_mat=fltarr(ant_obs,ant_obs)
SE_mat=fltarr(ant_obs,ant_obs)

si=size(struk)

```

```

; Lager den 3-dimensjonale boksen som akkurat rommer alle inntegninger
min_x=si(1)
min_y=si(2)
min_z=si(3)
max_x=0
max_y=0
max_z=0
for by1=0, 10 do begin
    dum=struk(*,*,*,by1)
    ind=where(dum)
    index=array_indices(dum, ind)
    min_x_1=min(index(0,*))
    max_x_1=max(index(0,*))
    min_y_1=min(index(1,*))
    max_y_1=max(index(1,*))
    min_z_1=min(index(2,*))
    max_z_1=max(index(2,*))
    if min_x_1 lt min_x then min_x=min_x_1
    if min_y_1 lt min_y then min_y=min_y_1
    if min_z_1 lt min_z then min_z=min_z_1
    if max_x_1 gt max_x then max_x=max_x_1
    if max_y_1 gt max_y then max_y=max_y_1
    if max_z_1 gt max_z then max_z=max_z_1
endfor

ii=0
for by1=0, 10 do begin
    jj=0
    for by2=0, 10 do begin
        dum_1=reform(struk(min_x:max_x,min_y:max_y,min_z:max_z,by1))
        dum_2=reform(struk(min_x:max_x,min_y:max_y,min_z:max_z,by2))

        a = float(n_elements(where(dum_1 eq 1 and dum_2 eq 1)))
        b = float(n_elements(where(dum_1 lt dum_2)))
        c = float(n_elements(where(dum_1 gt dum_2)))
        d = float(n_elements(where(dum_1 eq 0 and dum_2 eq 0)))
        abcd = a+b+c+d

        p_null = (a+d)/abcd
        ;print, "p_null: ", p_null
        p_e = (((a+b)/abcd)#((a+c)/abcd))+(((c+d)/abcd)#((b+d)/abcd))
        ;print, "p_e: ", p_e
        kappa = (p_null-p_e)/(1-p_e)
        ;print, "kappa:", kappa
        SE_kappa = sqrt((p_null(1-p_null))/(abcd#((1-p_e)^2)))
        ;print, "standardavvik:", SE_kappa
        nedre_grense = kappa - (1.96#SE_kappa)
        ovre_grense = kappa + (1.96#SE_kappa)
        ;print, "95%-konfidensintervall:", nedre_grense, ovre_grense
    endfor
endfor

```

```

        kappa_mat(ii,jj)=kappa
        SE_mat(ii,jj)=SE_kappa
        jj=jj+1
    endfor
    ii=ii+1
endfor

print, kappa_mat

end

```

Programkode 4

; Program som regner ut kappaverdiene for hvert snitt for alle observatørene mot
; masterkonturen for målvolumet/risikoorganet hentet frem med programkode 2

```

ant_obs = 11

si=size(struk)

; Lager den 3-dimensjonale boksen som akkurat rommer alle inntegninger
min_x=si(1)
min_y=si(2)
min_z=si(3)
max_x=0
max_y=0
max_z=0
for by1=0, 10 do begin
    dum=struk(*,*,*,by1)
    ind=where(dum)
    index=array_indices(dum, ind)
    min_x_1=min(index(0,*))
    max_x_1=max(index(0,*))
    min_y_1=min(index(1,*))
    max_y_1=max(index(1,*))
    min_z_1=min(index(2,*))
    max_z_1=max(index(2,*))
    if min_x_1 lt min_x then min_x=min_x_1
    if min_y_1 lt min_y then min_y=min_y_1
    if min_z_1 lt min_z then min_z=min_z_1
    if max_x_1 gt max_x then max_x=max_x_1
    if max_y_1 gt max_y then max_y=max_y_1
    if max_z_1 gt max_z then max_z=max_z_1
endfor

by2=0 ;Masterkonturen
dum_2=reform(struk(min_x:max_x,min_y:max_y,min_z:max_z,by2))

ant_snitt = max_z-min_z+1

```

```
kappaverdier = fttarr(ant_snitt)
```

```
;Beregner kappaverdi snitt for snitt, observatør for observatør
```

```
for by1=1, 10 do begin
```

```
  dum_1=reform(struk(min_x:max_x,min_y:max_y,min_z:max_z,by1))
```

```
  for i = 0, ant_snitt-1 do begin
```

```
    a = float(n_elements(where(dum_1(*,*,i) eq 1 and dum_2(*,*,i) eq 1)))
```

```
    b = float(n_elements(where(dum_1(*,*,i) lt dum_2(*,*,i))))
```

```
    c = float(n_elements(where(dum_1(*,*,i) gt dum_2(*,*,i))))
```

```
    d = float(n_elements(where(dum_1(*,*,i) eq 0 and dum_2(*,*,i) eq 0)))
```

```
    abcd = a+b+c+d
```

```
    p_null = (a+d)/abcd
```

```
    p_e = (((a+b)/abcd)#((a+c)/abcd))+(((c+d)/abcd)#((b+d)/abcd))
```

```
    kappa = (p_null-p_e)/(1-p_e)
```

```
    kappaverdier(i) = kappa
```

```
  endfor
```

```
  print, kappaverdier
```

```
endfor
```

```
end
```