

Samenvatting

Een vroeg stadium glottische kanker (vroeg ontdekte stembandkanker) kan effectief met radiotherapie worden behandeld en geeft een uitstekende kans op genezing van 80-90%. Voor de conventionele Radiotherapie (RT) techniek die gebruikt wordt om deze tumoren te bestralen, maakt men gebruik van parallelle tegengestelde, wigvormige, fotonbundels (typische veldgrootte 25-50 cm²). De behandeling is conservatief van opzet waarbij de velden de tumor ruim afdekken maar waarbij ook veel gezond weefsel wordt meebestraald. De kritieke structuren die onnodig worden bestraald zijn onder andere: de contra-laterale stembanden, de arytnoid (bekerkraakbeentjes), slikspieren en de carotid arteriën (de halsslagader). Ten gevolgen hiervan kunnen klachten zoals: stem beschadiging, aanhoudend arytenoid oedeem, trismus en verhoogde risico op een hartaanval ontstaan. Er is een omgekeerd verband aangetoond tussen de dosering van de laryngeal structuren en de kwaliteit van leven betreffende stem- en eetfuncties. Dit stelt duidelijk de behoefte aan een nauwkeurige geoptimaliseerde RT techniek. Voorts is bekend dat vroeg stadium glottische tumoren zeer gelokaliseerd zijn, waarbij wél het slijmvlies maar niet de lymfevaten zijn aangetast. Het gebruik van een meer gelokaliseerde behandeltechniek zou daarom grote voordelen kunnen hebben. Voor het veilig en nauwkeurig bestralen van vroeg stadium glottische kanker streeft men naar zo klein mogelijk positioneringfouten, waarbij intra- en inter-fractiefouten zoveel mogelijk beperkt worden. Voor dit onderzoek is een techniek ontwikkeld voor gerichte bestraling van vroeg stadium glottische tumoren, waarbij slechts één stemband wordt bestraald (single vocal cord irradiation, SVCI) met intensiteit -gemoduleerde radiotherapie (IMRT). Deze techniek heeft als doel om de stemband optimaal te bestralen, zodanig dat omliggend gezond weefsel zo min mogelijk wordt beschadigd. De ontwikkeling van deze beeldgestuurde gerichte radiotherapie techniek (Image Guided Radiotherapy, IGRT) vormt het onderwerp van dit proefschrift en is samengevat in onderstaande paragrafen.

Hoofdstuk 1 is een introductie in de anatomie van het larynx (strottenhoofd), waarbij de conventionele radiotherapie (RT) techniek voor de behandeling van

vroeg stadium glottische kanker word beschreven.

In hoofdstuk 2 wordt een eerste stap voor het realiseren van de SVCI techniek beschreven, die van 4DCT gebruikt maakt om ademhalingsbewegingen te beoordelen. Voor elke patiënt werden CT- beelden in negen fasen geconstrueerd. De respiratoire beweging werd aan de hand van deze 4DCT data vastgesteld. De maximale verschuiving van de stembanden werd vastgesteld in de laterale richting, aan de achterkant van het layrnx. Hierbij bedroeg de gemiddelde standaard deviatie van de populatie aan patiënten 1.3 mm, met een overeenkomstige gemiddelde breedte van de luchtspleet van 11 mm. Er werd gesteld dat stembandbewegingen door ademhaling in het algemeen klein waren en geen beperkende factor voor SVCI vormden.

In de voorbereidende fase van de behandeling wordt een 4D-CT van elke patiënt gemaakt, volgens de methoden die in hoofdstuk 2 zijn beschreven. Per patiënt kon zo een gemiddelde anatomie en vervorming door ademhaling gemeten worden en uitzonderlijke afwijkingen worden vastgesteld. Met het gebruik van een middenfase CT-scan voor dosisplanning kunnen intra-fractie-systematische fouten voorkomen worden. Het klinisch doelvolume (Clinical Target Volume, CTV) wordt dan uitgebreid met geometrische marges die slechts deze residu fouten zullen afdekken.

Voor een effectief dagelijks klinisch gebruik vereist de zeer gerichte SVCI techniek een submillimeter precisie. In hoofdstuk 3 wordt een protocol omschreven, waarbij met behulp van CT op het bestralingstoestel (cone-beam CT, CBCT), dagelijks de patiëntpositie wordt gecorrigeerd (on-line protocol). Van de populatiestatistieken werden systematische en random residufouten afgeleid (na toepassing van de dagelijkse correctie) en de noodzakelijke CTV marges bepaald. Waar vóór correctie de systematische verschuivingen van de stembanden nog 2.4 ± 3.3 mm (cranial-caudal population mean $\pm$ SD, Σ) bedroegen, met een dagelijkse CBCT correctie werden deze verminderd tot 0.2 ± 0.5 mm in alle richtingen. Random positioneringsfouten (SD, σ) werden verminderd tot 1 mm. De extra dosis ten gevolge van het maken van afbeeldingen (ongeveer 1 mGy per scan) was verwaarloosbaar ten opzichte van de behandeldosis. Gesteld kan worden dat het on-line registreren en corrigeren met behulp van CBCT en bijbehorende registratiesoftware resulteert in submillimeter random en systematische verschuivingen van de stembanden in combinatie met een standaard masker voor fixatie. Deze hoge nauwkeurigheid, die vereist is voor het bestralen van één stemband, kan onder klinische omstandigheden worden gehaald. De geschatte geometrische veiligheidsmarges, noodzakelijk voor het ondervangen van inter- en intra-fractie-positioneringsvariatie, zijn klein genoeg (< 2 mm in alle richtingen) om de gezonde stemband nog te kunnen sparen.

In hoofdstuk 4 wordt beeldgestuurde SVCI met IMRT behandeld. Een in eigen beheer ontwikkeld IMRT bundelhoekoptimalisatie algoritme werd gebruikt om optimale coplanaire en niet-coplanaire bundelhoeken te verkrijgen. De hoeken werden gebruikt om IMRT plannen te construeren voor één stemband. Ter vergelijking werden ook conventionele behandelplannen met wigvormige 6 MV

fotonbundels beschouwd. We vergeleken de tumordosering en de dosering van kritieke organen van de conventioneel parallel tegengestelde bundels met die van computergeoptimaliseerde coplanaire en niet coplanaire bundelplaatsingen met intensiteitsgemoduleerde bundelprofielen. De dosisberekeningen werden uitgevoerd in een Monte-Carlo-gebaseerd (MC) dosisplanningssysteem (Treatment Planning System, TPS). Voor zowel de conventionele als voor de IMRT plannen, was de gemiddelde tumordosis, gemiddeld over de populatie ($\pm$ SD) 67 ± 1 Gy. De dosis in de contralaterale stemband werd teruggebracht van 66 ± 1 Gy in de conventionele plannen tot 39 ± 8 Gy en 36 ± 6 Gy bij de coplanaire en niet-coplanaire IMRT plannen. IMRT gaf consequent een vermindering in dosis in kritieke organen. We concludeerden dat beeldgestuurde SVCI met IMRT een significante bijdrage kan leveren aan het sparen van gezonde weefsels zonder daarbij CTV dekking op te offeren. Ook opent dit de mogelijkheid tot herbestraling voor de jongere patiënt (mocht dit noodzakelijk zijn in verband met secundaire primaire tumoren in de omgeving). In dit onderzoek (Hoofdstuk 4) presenteren we tevens een klasseoplossing van bundelhoeken met als doel de IMRT behandeling voor één stemband te standaardiseren.

Het is bekend dat de hoge conformiteit, die kenmerkend is voor IMRT behandelingen, erg gevoelig is voor geometrische onzekerheid tijdens een behandeling. In hoofdstuk 5 hebben we de gevoeligheid van IMRT plannen voor positioneringsfouten, ademhaling en vervorming onderzocht. Een 4DCT beelden die voorafgaand aan de behandeling werd gemaakt, werd gebruikt voor constructie van het IMRT dosisplan dat als referentie diende. De invloed van positioneringsfouten werd gesimuleerd door het toepassen van verschuivingen in de CT scans voor planning, gevolgd door een herberekening met originele bundelsegmenten, monitoreenheden, etc. De effecten van ademhaling en vervorming werden afgeleid uit de CT-scans bij in- en uitgeademde toestand, en vervolgscaans na 22 Gy, 44 Gy en 66 Gy. Deze simulatie toont, dat bij beschouwing van realistische intra- en interfractie geometrische variaties, het gebruik van 2 mm isotrope marges in combinatie met CBCT-gestuurde repositionering, handhaving van de CTV dosis en sparing van de contralaterale stemband toelaat.

Hoofdstuk 6 introduceert SVCI als een concurrerende kandidaat voor de behandeling van vroeg glottische kanker. Gegeven de zeer vergelijkbare uitkomsten van conventionele RT en laser chirurgie (LS), wanneer het aankomt op genezing van vroeg glottische kanker, zal de uiteindelijke keuze afhangen van de functionele uitkomst. Uitkomsten in termen van QoL en het behoud van de stemfunctie pleiten in het algemeen voor RT, ondanks het feit dat RT een groter oppervlak bestrijkt dan LS (twee stembanden in plaats van één). Met het gebruik van hypofractioneerde SVCI met IMRT wordt een verbetering in het stemgebruik, een korte behandeltime en de mogelijkheid tot herbehandeling met sparing van de larynx voorzien. We pleiten dan ook voor hypofractioneerde SVCI als concurrerende kandidaat voor LS. Desalniettemin ontbreekt het aan gerandomiseerde onderzoeken voor het vergelijk tussen SVCI met IMRT en LS technieken, hetgeen noodzakelijk is voor een juiste afweging tussen deze twee

kandidaten.

Hoofdstuk 7 geeft een overzicht van de onderwerpen in dit proefschrift met een nadruk op de mogelijke voordelen van SVCI met IMRT in het beheersen van vroeg glottische kanker. Ook presenteren we de eerste klinische resultaten van de behandeling van een patiënt met de SVCI-IMRT techniek die beschreven is in dit proefschrift.