

Samenvatting

Chirurgie is de eerste keuze bij de behandeling van patiënten met een stadium I niet-kleincellig longcarcinoom (NKCLC). Veel van deze patiënten zijn echter inoperabel vanwege comorbiditeit. Inoperabiliteit op basis van comorbiditeit zal naar verwachting toenemen omdat de levensverwachting van de algemene bevolking stijgt. Voor inoperabele patiënten met een stadium I NKCLC zijn de resultaten van conventionele 3D-conformatie radiotherapie teleurstellend. Het overlevingspercentage is inferieur aan die van chirurgie (5-30% versus 50-70%) (1-3). Uit studies blijkt dat een hogere bestralingsdosis niet alleen de lokale tumorcontrole verbetert van patiënten met een NKCLC, maar ook de overlevingskans (3, 4). Een verhoging van de dosis wordt echter beperkt door de grote bestralingsvelden die doorgaans nodig zijn om te compenseren voor tumorbeweging en de onzekerheid in de exacte ligging van de patiënt. Met de introductie van stereotactische radiotherapie kan de bestralingsbundel nauwkeuriger op de tumor worden gericht. Hierdoor kan de grootte van de bestralingsvelden worden beperkt en de dosis worden verhoogd zonder dat de bijwerkingen van de behandeling toenemen. Er bestaan verschillende systemen waarmee stereotactische radiotherapie kan worden uitgevoerd, maar karakteristiek voor alle stereotactische radiotherapie behandelingen is dat in een kort tijdsbestek een hoge dosis wordt toegediend.

In het Erasmus MC Daniel den Hoed Oncologisch Centrum worden patiënten met een stadium I NKSLC behandeld met het CyberKnife stereotactisch radiotherapie systeem, dat is uitgevoerd met “real-time respiratory tumor tracking”. “Real-time tumor tracking” corrigeert voor tumorbeweging als gevolg van de ademhaling door de bestralingsbundel de bewegende tumor te laten volgen. Omdat de tumor niet direct zichtbaar is tijdens de behandeling worden er radiopake markers geplaatst in of nabij de tumor. Om de bestralingsbundel nauwkeurig op de tumor te kunnen richten, is het essentieel dat de markers ten opzichte van de tumor niet verplaatsen (**hoofdstuk 2**). De markers worden via de percutane intrapulmonale techniek geplaatst. Onze resultaten tonen dat de markers zich over het algemeen niet verplaatsen ten opzichte van de tumor (mediane verplaatsing van 1.3 mm). Dit komt overeen met de resultaten van andere studies (5, 6). Grote verplaatsingen kunnen echter voorkomen; 12% van de markers waren meer dan 5 mm verplaatst en 5% van de markers waren meer dan 10 mm verplaatst. Omdat de verplaatsing van een marker groot kan zijn, raden wij aan om meer dan één marker te plaatsen. Het plaatsen van meer dan één marker maakt het mogelijk om marker verplaatsingen op eenvoudige wijze op te sporen door de onderlinge afstand van de markers te controleren. Dit is niet mogelijk als een enkele marker wordt geplaatst. De verplaatsing

van een enkele marker kan onopgemerkt blijven en leiden tot een grote systematische fout in het richten van de bestralingsbundel op de tumor. Een argument tegen het plaatsen van meer dan één marker is het grotere risico op een klaplong. Dit risico is echter gereduceerd door de ontwikkeling van alternatieve markerplaatsingstechnieken zoals transbronchiale, transoesofageale en vasculaire technieken (7-9).

Stereotactische radiotherapie is een belangrijke behandelmodaliteit voor patiënten met een stadium I NKCLC. In **hoofdstuk 3** rapporteren wij de resultaten van stereotactische radiotherapie met behulp van “real-time tumor tracking” in 70 patiënten met een stadium I NKCLC. De lokale tumorcontrole en de toxiciteit na “real-time tumor tracking” zijn vergelijkbaar met de resultaten na stereotactische radiotherapie met andere systemen. De lokale tumorcontrole was 96% na behandeling met 60 Gy en 78% na behandeling met 45 Gy. De lokale tumorcontrole was 100% voor T1 tumoren en 89% voor T2-tumoren. Het is op basis van onze studie niet mogelijk om conclusies te trekken over de invloed van bestralingsdosis en tumorgrootte op de lokale tumorcontrole aangezien er maar vier lokale tumorrecidieven waren. Desondanks is het opvallend dat ook andere studies een lagere lokale tumorcontrole hebben geobserveerd bij een lagere bestralingsdosis en bij grotere tumoren (10). De tweejaars-overleving was 62% in onze studie, vergeleken met 64-83% in andere studies (11, 12). Waarschijnlijk speelt patiëntselectie een belangrijke rol in de variatie van de overleving. Een nadeel van onze studie is dat er geen pathologische bevestiging van maligniteit was in 49% van de patiënten. In deze patiënten was de longfunctie vaak te slecht, en het risico van een klaplong te groot, zodat een transthoracale biopsie niet werd verricht. Dit is een veelvoorkomend probleem in radiotherapie studies, aangezien patiënten met een acceptabele longfunctie meestal geopereerd worden. Desondanks is het risico op maligniteit groot bij patiënten in deze oudere rokende bevolkingsgroep die een groeiende lesie hebben op de CT-scan, en een corresponderende aankleurende afwijking op de PET-scan (13). Hiervan uitgaande, is de lokale tumorcontrole na stereotactische radiotherapie hoog. Stereotactische radiotherapie kan als een goed alternatief voor chirurgie worden beschouwd in inoperabele patiënten met een stadium I NKCLC.

Het is van belang om de rol van stereotactische radiotherapie bij ouderen te onderzoeken aangezien het aantal ouderen met een stadium I NKCLC toeneemt en veel van deze patiënten geen geschikte kandidaten zijn voor een chirurgische behandeling. **Hoofdstuk 4** beschrijft de resultaten van stereotactische radiotherapie in 38 patiënten van 80 jaar en ouder met een stadium I NKCLC en met veel comorbiditeit (Charlson comorbiditeit score >5 in 16% van de

patiënten). Desondanks is de lokale tumorcontrole uitstekend en zijn er weinig bijwerkingen van de markerplaatsing en de bestraling. Vijf procent van de patiënten had bijwerkingen na markerplaatsing. Na de bestraling had 5% van de patiënten acute graad 3 bijwerkingen en 16% van de patiënten had late graad 3 bijwerkingen. De overleving van tachtigjarigen na stereotactische radiotherapie is echter kort vergeleken met chirurgische studies (44% versus 34-79% na 2 jaar) (14-16). Het verschil in overleving is echter niet verassend aangezien chirurgische studies zeer zorgvuldig patiënten selecteren met een goede conditie. Ondanks de zorgvuldige patiëntselectie, varieert de mortaliteit aanzienlijk na een chirurgische behandeling van tachtigjarigen (0-15%) (14, 16-19). Er worden betere uitkomsten gerapporteerd na beperkte resecties in gespecialiseerde centra. Helaas komen lang niet alle tachtigjarigen in aanmerking voor een chirurgische behandeling. “Best supportive care” in deze patiënten is echter niet altijd gerechtvaardigd. De twee-jaars-overleving van patiënten met een onbehandeld stadium I NKCLC was slechts 8% (20). De behandeling van tachtigjarigen met een stadium I NKCLC blijft uitdagend door de kwetsbaarheid van deze patiënten, en de hoge incidentie van comorbiditeit. Helaas ontbreken gerandomiseerde studies om keuzes in de behandeling te vergemakkelijken. De grootte van onze studie is beperkt. Desondanks toont onze studie aan dat stereotactische radiotherapie een goede behandeloptie is bij tachtigjarigen die niet in aanmerking komen voor een chirurgische behandeling, zelfs wanneer er sprake is van veel comorbiditeit.

De verbetering van overleving en lokale tumorcontrole zijn de primaire doelen van elke kankerbehandeling. Even belangrijk is het behouden of verbeteren van de kwaliteit van leven (QoL) van de patiënt. De invloed van een behandeling op de QoL is vooral van belang bij patiënten met een NKCLC omdat de overlevingsduur beperkt is en de incidentie van comorbiditeit in deze patiëntengroep hoog is. **Hoofdstuk 5** rapporteert de invloed van stereotactische radiotherapie op de kwaliteit van leven bij 39 patiënten met een niet operabel, pathologisch bewezen stadium I NKCLC. De “European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire” (EORTC QLQ-C30) en de longkanker specifieke vragenlijst (EORTC QLQ-LC13) werden gebruikt om veranderingen in de kwaliteit van leven op te sporen. De vragenlijsten werden voor de behandeling ingevuld en op regelmatige intervallen na de behandeling. De globale gezondheid en respiratoire symptomen bleven onveranderd na stereotactische radiotherapie. De enige significante verandering in QoL scores was een verbetering in het emotioneel functioneren. Ondanks de beperkte grootte van onze studie laat de afwezigheid van grote veranderingen in QoL zien dat patiënten met een

stadium I NKCLC behandeld kunnen worden met stereotactische radiotherapie zonder dat dit een significante verslechtering van de kwaliteit van leven geeft.

De uitkomsten van stereotactische radiotherapie zijn veel belovend. Desondanks worden er grote verschillen gezien in de bestralingsdosis als deze wordt berekend met een eenvoudig of een geavanceerd algoritme (21-24). **Hoofdstuk 6** vergelijkt de dosis van 53 bestralingsplannen berekend met het “equivalent path-length algoritme” (EPL), en daarna herberekend met het nauwkeurigere “Monte Carlo algoritme” (MC). Onze resultaten laten zien dat de dosisberekening met het EPL algoritme de gegeven bestralingsdosis overschat met 6-33%. Dit impliceert dat tumoren op dit moment worden behandeld met een zeer uiteenlopende dosis. Een van de doelen van onze studie was om een aanbeveling te maken voor een MC dosisvoorschrift welke het huidige EPL dosis voorschrift benadert (3 x 20 Gy). Aangezien de EPL dosis het meest wordt overschat in kleine tumoren, raden wij aan om de MC dosis te laten afhangen van de grootte van de tumor. Op basis van de afname in D95 (dosis in 95% van het PTV), stellen wij voor om de EPL dosis om te zetten naar een MC voorschrift van 3 x 16 Gy, 3 x 17 Gy, of 3 x 18 Gy afhankelijk van de tumorgrootte. Het onderscheid in tumorgrootte lijkt ook klinisch relevant omdat grotere tumoren mogelijk een hogere dosis nodig hebben om lokale tumorcontrole te bereiken (10, 11, 25, 26). De dosis “constraints” voor gezonde weefsels kunnen gemakkelijk worden omgerekend doordat de EPL en MC dosis voor de gezonde weefsels sterk aan elkaar gecorreleerd zijn. Andere treatment planning studies benadrukken ook de onnauwkeurigheid van het EPL dosisberekeningsalgoritme. Een studie gebaseerd op de RTOG 0236 trial suggereert 3 fracties van 18-19 Gy indien nauwkeurigere algoritmes worden gebruikt (27). Deze aanbeveling is hoger dan die van ons (3 x 16-18 Gy) omdat het oorspronkelijke dosisvoorschrift in die studie was gebaseerd op 3 x 20 Gy “unit density” zonder heterogeniteitscorrectie (hetgeen een hogere dosis is dan 3 x 20 Gy EPL).

Toekomst Perspectieven

Het gebruik van een nauwkeuriger algoritme voor dosisberekening zal niet alleen een beter inzicht geven in de werkelijke dose-effect relatie, maar het zal ook de vergelijking van behandeluitkomsten vergemakkelijken. Het Monte Carlo algoritme is nu het meest nauwkeurige dosisberekeningsalgoritme. Het kan tegenwoordig in de praktijk worden toegepast omdat de berekentijden drastisch zijn verlaagd door “high performance” computers en “variance

reduction” technieken. In hoofdstuk 6 geven wij een aanbeveling voor MC gebaseerde dosisvoorschriften. Aanvullend onderzoek is nodig om de nieuwe MC dosisvoorschriften te verifiëren en een nieuwe dosis-effect relatie te definiëren voor dosisverdelingen berekend met MC. Dit kan via prospectieve klinische studies worden onderzocht of via retrospectieve analyse, waarbij bestaande bestralingsplannen worden herberekend met MC en de MC dosis wordt gerelateerd aan 1) de lokale tumorcontrole en 2) de incidentie van complicaties.

Het merendeel van de patiënten die met stereotactische radiotherapie worden behandeld zijn inoperabel en hebben perifeer gelegen tumoren. De ervaring met stereotactische radiotherapie bij patiënten met een centraal gelegen tumor is nog beperkt. Risicoaangepaste behandelingschema's worden op dit moment gebruikt aangezien ernstige toxiciteit is gemeld bij een dosis van 60-66 Gy in drie fracties (28). Om de rol van stereotactische radiotherapie bij patiënten met een centraal gelegen tumor te bepalen is aanvullend onderzoek nodig om de uitkomst na langere termijn van aangepaste schema's te bepalen. De rol van stereotactische radiotherapie bij operabele patiënten met een stadium I NKCLC staat in de belangstelling. Voor operabele patiënten met een stadium I NKCLC heeft chirurgische behandeling de voorkeur. Desondanks kan stereotactische radiotherapie een minder invasief en goed alternatief zijn. Een multi-institutionele Japanse studie rapporteerde een veel belovend resultaat na stereotactische radiotherapie in een subgroep van operabele patiënten. Bij operabele patiënten behandeld met een biologische effectieve dosis ≥ 100 Gy was de lokaal tumorcontrole $>90\%$ (11). Deze uitkomsten zijn vergelijkbaar met die na chirurgie. Prospectief gerandomiseerde studies die chirurgie vergelijken met stereotactische radiotherapie zijn gestart. Een hiervan is de STARS trial, een internationale studie die CyberKnife stereotactische radiotherapie vergelijkt met chirurgische resectie van een stadium I NKCLC. Een andere studie is de Nederlandse ROSEL trial.

Naast de behandeling van patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom, wordt de ervaring met stereotactische radiotherapie nu voorzichtig uitgebreid naar patiënten met oligometastasen in de long. Okunieff rapporteerde een uitstekend lokale tumorcontrole van 91% na drie jaar met 50-55 Gy in 5 fracties (29). In het Erasmus MC Daniel den Hoed Oncologisch Centrum worden op dit moment patiënten met maximaal 5 oligometastasen geïncludeerd in de LUMERAS studie. Het doel van deze “single-arm”, niet gerandomiseerde studie is om te bepalen of stereotactische radiotherapie een lokale tumorcontrole van tenminste 90% kan bereiken in patiënten met long metastasen; een uitkomst die vergelijkbaar wordt geacht aan chirurgische behandeling.

Conclusies

- Markers die geplaatst worden via de percutane intrapulmonale techniek zijn over het algemeen stabiel; er kunnen echter grote verschuivingen optreden.
- Het is raadzaam om meer dan één marker te plaatsen voor “real-time tumor tracking” aangezien multiële markers het mogelijk maken om marker verplaatsingen op eenvoudige wijze op te sporen door de onderlinge afstand van de markers te controleren.
- De resultaten van stereotactische radiotherapie met “real-time tumor tracking” zijn uitstekend en vergelijkbaar met de resultaten na behandeling met andere stereotactische systemen (lokale tumorcontrole na twee jaar van 96% na behandeling met 60 Gy).
- Stereotactische radiotherapie moet overwogen worden bij de behandeling van ouderen, ook bij de aanwezigheid van comorbiditeit.
- Patiënten met een stadium I NKCLC kunnen behandeld worden met stereotactische radiotherapie zonder dat hun kwaliteit van leven significant afneemt.
- Het emotioneel functioneren verbetert significant in patiënten met een stadium I NKCLC die behandeld zijn met stereotactische radiotherapie door middel van het CyberKnife.
- Simpele dosis berekeningsalgoritmes zoals het “equivalent pathlength” algoritme overschatten de dosis in het “planning target volume”.
- Voor het omrekenen van de dosis met “equivalent pathlength” naar Monte Carlo (MC) raden wij aan om de MC dosis voor te schrijven op basis van tumor-grootte (3 x 16 Gy voor tumoren <3 cm, 3 x 17 Gy voor tumoren van 3-5 cm, en 3 x 18 Gy voor tumoren >5 cm).