

SAMENVATTING

Prostaatkanker is, na huidkanker, de meeste voorkomende soort kanker bij mannen in de Westerse wereld. Radicale prostatectomie en radiotherapie (RT) zijn de standaard behandelopties voor een gelokaliseerde prostaatkanker. In verschillende studies is een duidelijke dose-response effect aangetoond bij radiotherapie. Uit deze studies is gebleken dat lange termijn uitkomst van RT voor prostaatkanker sterk afhankelijk is van de adequate bestralingsdosis. Patiënten die in het verleden behandeld zijn met conventionele dosis RT (60-66 Gy), hebben 15 jaar na de RT een slechte ziektevrije overleving (15-30%) en overall survival (10-20%).

Verscheidende retrospectieve studies hebben aangetoond dat hoge dosis RT tot een betere lokale controle zou kunnen leiden. Toch werd in het verleden, door de hoge kans op late bijwerkingen, nauwelijks een bestralingsdosis boven de 66 Gy (dosisescalatie) gegeven. Door het ontwikkelen en implementeren van nieuwe RT technieken zoals 3-dimensional conformal RT (3DCRT) en intensity-modulated RT (IMRT) werd het toedienen van hoge dosis RT (alsnog) mogelijk gemaakt.

In het NKI/AvL werd een haalbaarheidsonderzoek verricht, naar aanleiding van de belovende resultaten van de dosisescalatie studies uit de VS, waarbij verbetering werd gezien van de lokale controle door het toedienen van hoge dosis RT. Uit dit onderzoek is gebleken dat dosisescalatie middels 3DCRT goed mogelijk is met aanvaardbare bijwerkingen. Gezien de uitkomsten van deze studie, is in 1997 de Nederlandse gerandomiseerde studie (CKVO 96-10) geïnitieerd. In deze studie werden de uitkomst en de toxiciteit van de standaard arm (68 Gy) vergeleken met die van de experimentele arm (78 Gy). Voor deze studie werden patiënten uit 4 centra in Nederland geïnccludeerd (Daniel den Hoed kliniek te Rotterdam, Nederlands Kanker Instituut-Antonie van Leeuwenhoek ziekenhuis te Amsterdam, Radiotherapie Instituut Friesland te Leeuwarden, Zeeuws Radiotherapie Instituut te Vlissingen).

Na de algemene introductie in **hoofdstuk 1**, worden de lokale controle en de toxiciteit van de Nederlandse fase III dosisescalatie studie beschreven in **hoofdstuk 2**. Zoals in andere gerandomiseerde studies, heeft ook de Nederlandse studie aangetoond dat freedom from failure (FFF) (zowel biochemische als klinische recidieven) significant verbeterde door het verhogen van de bestralingsdosis aan de prostaat. Na een mediaan follow-up van 70 maanden, was FFF significant beter in de 78-Gy arm t.o.v. de 68-Gy arm (respectievelijk 56% vs. 45%, $p=0.03$). De verbeterde lokale controle ging echter niet gepaard met verbetering van de overleving. Patiënten die een hogere dosis RT hebben gekregen (78 Gy), hadden hogere incidentie van late darmtoxiciteit. Er zijn meerdere redenen mogelijk waarom geen enkele dosisescalatie studie een verbetering van de overleving heeft aangetoond. Dit zijn namelijk het overlijden aan andere aandoeningen, de korte follow-up in deze studies en/of vanwege het beperkt aantal patiënten. Men zou daarom kunnen twijfelen over het nut van de dosisescalatie bij prostaatkanker. Echter, hetzelfde probleem had men ook gezien bij het analyseren van verschillende gerandomiseerde

studies over de winst van de postoperatieve RT na een mammasparende operatie. Geen van deze studies heeft een verbetering aan kunnen tonen in de overleving. Echter na het poolen van de data van 10 gerandomiseerde studies in een grote meta-analyse (7,300 patiënten), werd een significante verbetering gezien in de overleving van patiënten die postoperatieve RT hebben gekregen na de mammasparende operatie (15-jaar risico op mortaliteit van mammacarcinoom in de RT-groep was 30.5% t.o.v. 35.9% voor patiënten die geen RT hebben ontvangen, dit komt overeen met een mortaliteitsreductie van 5.4%, $p=0.0002$). Het valt daarom te verwachten dat dosisesescalatie bij patiënten met prostaatkanker uiteindelijk zal leiden tot verbetering van de overleving na lange follow-up en/of na het verrichten van een meta-analyse van alle dosisesescalatie studies die verricht zijn in de VS, GB en Nederland.

Naast de Nederlandse dosisesescalatie studie, hebben ook andere gerandomiseerde studies aangetoond dat hoge dosis RT gepaard gaat met toename van late darmtoxiciteit. Men probeerde daarom RT technieken te ontwikkelen en vervolgens te implementeren zodat deze bijwerking gereduceerd zou kunnen worden. IMRT is een nieuwe behandeltechniek waarbij de RT-dosis gemoduleerd kan worden. Hierbij kan een hogere dosis aan de prostaat gegeven worden en tegelijk kan de dosis in de omringende organen zo laag mogelijk gehouden worden. In **hoofdstuk 3** wordt de toxiciteit van 41 prostaatkankerpatiënten, die behandeld werden met IMRT binnen onze studie, beschreven. Een belangrijke conclusie van deze studie is de significante reductie van acute darmtoxiciteit bij patiënten die behandeld zijn met IMRT vergeleken met de toxiciteit van patiënten die behandeld zijn met 3DCRT. De incidentie van late darmtoxiciteit was ook lager bij patiënten die behandeld zijn met IMRT, hoewel statistisch nog niet significant. Dit zou verklaard kunnen worden door het beperkt aantal patiënten en/of de korte follow-up. Radiobiologisch gezien zou, door het implementeren van IMRT, de significante reductie in acute toxiciteit zich moeten vertalen in een reductie van late toxiciteit. Uit eerdere publicaties van deze studie is gebleken dat acute toxiciteit de belangrijkste voorspeller is voor het optreden van late bijwerkingen (consequentiële bijwerkingen).

In **hoofdstuk 4**, werd de relatie tussen verschillende klinische en dosimetrische variabelen en het optreden van late urine obstructie uitvoerig bestudeerd. The cumulatieve incidentie van urine obstructie was 2.6% voor 68-Gy arm en 6.1% voor de 78-Gy arm ($p=0.2\%$). Uit deze studie is verder gebleken dat patiënten met pre-existerende mictieklachten, patiënten met acute RT-gerelateerde mictieklachten, patiënten met recente TUR-prostaat en patiënten met hotspots in de blaas een hoger risico hebben op het optreden van urine obstructie binnen 2 jaar na de RT. Urine obstructie 2-7 jaar na de RT werd vaker gezien bij patiënten waar hotspots werden gezien in de blaashals. Gezien het belang van de reductie van deze ernstige complicatie, dient bij de planning meer aandacht besteed te worden aan het voorkomen van hotspots in de blaas(hals).

Het verhogen van de RT-dosis in onze studie zorgde niet alleen voor verbetering van de lokale controle, maar helaas ook voor hogere kans op late darmtoxiciteit, zoals werd beschreven in hoofdstuk 2. In **hoofdstuk 5** werd het effect van de dosisescalatie op kwaliteit van leven (QoL) van deze patiënten uitvoerig onderzocht. Alle patiënten die geïnccludeerd en behandeld werden in het Erasmus MC- Daniel den Hoed kliniek (n=404) hebben deelgenomen aan een side-study, waarbij de QoL op verschillende tijdstippen werd onderzocht. Deze patiënten hebben de SF-36 QoL formulieren ingevuld vòòr starten van de RT (baseline) en 6, 12, 24, 36 maanden na het afronden van de behandeling. Uit deze side-study is gebleken dat er geen significante verslechtering van QoL is bij patiënten die 78 Gy hebben gehad ten opzichte van patiënten die 68 Gy hebben ontvangen. Echter, patiënten die behandeld werden in 78 Gy arm hadden over het algemeen wat lagere QoL-scores. Dit was met name het geval op het fysieke domein en minder op mentale domein van het SF-36. Late darm en blaas toxiciteit blijken enige invloed te hebben op de achteruitgang in de QoL-scores (trend maar niet significante correlatie). Gezien de lichte verslechtering van QoL-scores bij patiënten die hoge dosis RT hebben ontvangen, dient het nut van doosesescalatie bij iedere prostaatkankerpatiënt voorzichtig afgewogen te worden tegen het risico van verhoogde darmtoxiciteit en de eventuele verslechtering van QoL-scores. Wanneer de kans op te verwachten bijwerkingen bij een patiënt hoog is, de levensverwachting relatief kort is en de kans op lokaal recidief laag is, dient doosesescalatie vermeden te worden bij deze patiënt.

Gezien het feit dat dosisesescalatie gepaard gaat met een verhoogd risico op late darmtoxiciteit en mogelijk ook enige verslechtering van QoL-scores, ontstaat een zeer belangrijke vraag die beantwoord dient te worden; welke subgroepen van prostaatkanker zullen baat hebben bij hoge dosis RT en welke niet? Teneinde een antwoord te kunnen geven op deze essentiële vraag, werd een subgroep analyse verricht binnen onze patiëntenpopulatie (**hoofdstuk 6**). Uit deze analyse is gebleken dat patiënten met intermediate-risk prostaatkanker de meeste baat zullen hebben bij hoge dosis RT. Echter, er werd geen indicatie gevonden uit deze subgroep analyse om patiënten met low-risk of high-risk prostaatkanker uit te sluiten van dosisesescalatie. Het aantal low-risk patiënten die behandeld zijn in onze studie is te klein om daarover een degelijke conclusie te kunnen formuleren. In de high-risk groep, is de situatie nog ingewikkelder omdat 20% van high-risk patiënten naast de RT ook met hormonen zijn behandeld. Patiënten die hormonen en hoge dosis RT (78 Gy) hebben gekregen, hadden betere lokale controle ten opzichte van patiënten die naast de hormonale behandeling lage dosis RT (68 Gy) hadden gehad. Wat betreft het PSA gehalte, het is gebleken uit deze subgroep analyse dat patiënten met PSA > 10 µg/L en in het bijzonder patiënten met PSA tussen 8 en 18 µg/L, de meeste baat hadden bij dosisesescalatie. Bij patiënten met een PSA gehalte < 8 µg/L is hoge dosis RT waarschijnlijk niet noodzakelijk. Dit moet echter in de toekomst bewezen worden in een groot gerandomiseerde studie.

In **hoofdstuk 7**, kunt u de resultaten van de review lezen aangaande verschillende controversiële aspecten in de behandeling van high-risk prostaatkanker. We hebben de rol van dosisescalatie met en zonder hormonale behandeling in deze heterogenen groep patiënten, de optimale duur en timing van de hormonale behandeling geanalyseerd. Uit dit overzichtartikel kunnen wij concluderen dat de rol van dosisescalatie onomstreden is in patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker. Ondanks het feit dat de combinatie van RT en hormonale therapie zeer noodzakelijk is in high-risk patiënten, dient de exacte rol van dosisescalatie in deze patiënten nog uitvoerig onderzocht te worden in een gerandomiseerde studie. Verder is uit deze studie gebleken dat er redelijk sterke aanwijzingen zijn dat hormonen voor een minimale periode van 2 jaar gegeven moeten worden aan patiënten met high-risk prostaatkanker.

NIEUWE ONTWIKKELINGEN

Uit verschillende gerandomiseerde studies is gebleken dat de lokale controle significant verbeterd met dosisescalatie in vergelijking met lage dosis RT. Echter de verbeterde lokale controle (FFF) ging in deze studies gepaard met een hoge incidentie van late darmtoxiciteit. Men is daarom al jaren bezig met allerlei nieuwe ontwikkelingen om de darmtoxiciteit te kunnen verminderen en de uitstekende lokale controle te kunnen behouden.

Het is bekend dat de prostaat en de zaadblaasjes bewegen tijdens en tussen de bestralingen in. De beweeglijkheid wordt (ook) van buiten af beïnvloed door de vulling van de endeldarm. Wanneer men geen rekening houdt met deze beweeglijkheid, zou een deel van de prostaat gemist kunnen worden, terwijl een deel van de endeldarm onnodig bestraald wordt (dit fenomeen heet geographical misser waardoor de lokale controle slechter zou kunnen worden en endeldarmbelasting hoger zou kunnen uitvallen). Wanneer de beweeglijkheid van de prostaat en de zaadblaasjes tijdig opgespoord wordt, kan men het plan online zodanig aanpassen/corrigeren dat het bewegen van de prostaat geen negatieve invloed zal hebben op de uitkomst van de RT. Dit concept vormt de basis van het zogenaamd image-guided RT (IGRT).

In ons instituut wordt IGRT op verschillende fronten bedreven. Tegenwoordig worden bij alle prostaatkankerpatiënten 3-4 markers geplaatst in en om de prostaat. Deze markers kunnen vervolgens digitaal opgespoord worden. Gebruik makend van de zogenaamd "stereographic targeting", kan men systematische en random fouten in de positie van de prostaat detecteren. Bij afwijkingen van > 2 mm zal men onmiddellijk een correctie toepassen zonder dat er sprake zal zijn van verlenging van de behandel tijd.

Het gebruik van de nieuwe imaging techniek (cone-beam CT; VMAT, Elekta Synergy) vòòr het toedienen van de bestraling geeft een uitstekend beeld van de "anatomy of the day". Hierdoor kan men het plan dagelijks aanpassen aan de positie van de prostaat en de zaadblaasjes, maar ook aan de positie van kritieke organen, namelijk de endeldarm en de blaas.

Patiënten met “very low-risk” prostaatkanker kunnen tegenwoordig behandeld worden in ons instituut met de Cyberknife (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA), een 4-dimensionaal IGRT systeem waarbij onmiddellijk een correctie voor beweging van tumor en organen at risk toegepast kan worden. In een pilot studie, zijn inmiddels 10 patiënten met “very low-risk” prostaatkanker behandeld in ons instituut met de Cyberknife (4 fracties van 9.5 Gy). Deze behandeling bleek haalbaar te zijn en werd goed getolereerd door patiënten. Men heeft ook een uitstekende coverage van het doelvolume kunnen bereiken met optimale sparing van de endeldarm, de blaas en de urethra.

Door het toepassen van verschillende image-guidance technieken (stereographic targeting, cone-beam CT en het gebruiken van de Cyberknife) wordt bestraling van prostaatkanker steeds veiliger. Hierdoor kunnen de marges van het CTV naar het PTV kleiner gemaakt worden waardoor de darm en de blaas minder belast worden. Vervolgens zullen de acute en late bijwerkingen van de RT verminderd worden.

Algemene conclusies and aanbevelingen van de CKVO 96-10 studie

- Het nut van dosisesescalatie bij prostaatkankerpatiënten is onomstreden.
- Patiënten met intermediate-risk prostaatkanker en met een PSA gehalte van 8-18 µg/L hebben de meeste baat bij dosisesescalatie. Echter, uit deze studie kan men noch low-risk noch high-risk patiënten hoge dosis RT veilig onthouden. Grote gerandomiseerde studies dienen deze vraag in de toekomst te beantwoorden.
- Door het implementeren van IGRT, zal de late darmtoxiciteit fors verminderd worden.
- Ondanks de toename van late darmklachten bij patiënten die behandeld zijn met hoge dosis RT, heeft dosisesescalatie in onze studie niet geleid tot significante verlaging van de QoL-scores.
- Men dient “predictive models” voor toxiciteit te ontwikkelen om vervolgens patiënten te identificeren die hoog risico lopen op RT-gerelateerde bijwerkingen. Bij deze patiënten, dient het nut van dosisesescalatie in termen van lokale controle voorzichtig te worden afgewogen tegen het risico op bijwerkingen en eventuele achteruitgang van QoL.
- De optimale combinatie van RT en hormonale behandeling in high-risk prostaatkanker is helemaal uitgekristalliseerd.
- Meer aandacht dient besteed te worden aan het optimaliseren van de RT-planning. Met het oog op het verminderen van incidentie van ernstige late urine obstructie dienen hotspots in de blaas(hals), wanneer mogelijk, voorkomen te worden.