

Samenvatting

In dit proefschrift wordt de vraag beantwoord of er de mogelijkheden zijn om erectiele disfunctie na uitwendige radiotherapie voor prostaatkanker te voorkomen. Hoofdstuk 1 geeft een algemene introductie over uitwendige radiotherapie voor prostaatkanker, de meest voorkomende bijwerking, namelijk erectiele disfunctie, en de mogelijkheden om erectiele disfunctie te verminderen dan wel te voorkomen. In hoofdstuk 2 tot en met hoofdstuk 7 worden zes studies beschreven, waarin diverse subvragen worden beantwoord. Hoofdstuk 8 beantwoordt de hoofdvraag van dit proefschrift: Is preventie van erectiele disfunctie na uitwendige radiotherapie voor prostaatkanker mogelijk?

HOOFDSTUK 1

Prostaatkanker is het meest voorkomende type kanker bij mannen in de westerse wereld met uitzondering van huidkanker. Een groot deel van de prostaatkanker patiënten wordt behandeld met uitwendige radiotherapie. Helaas geeft deze behandeling bijwerkingen in het maag-darmstelsel, de urinewegen en ook erectiele disfunctie bij een aanzienlijk deel van de patiënten. Dit proefschrift richt zich specifiek op erectiele disfunctie. Het vinden van technieken om de kans op erectiele disfunctie te reduceren, heeft grote potentie om de kwaliteit van leven na behandeling te verbeteren voor een groot aantal prostaatkanker patiënten.

HOOFDSTUK 2

Sinds de introductie van drie-dimensionale conformele radiotherapie zijn er slechts enkele prospectieve studies die de kans op erectiele disfunctie beschrijven. Bovendien hebben de meeste van deze studies patiënten te kort gevolgd en/of houden zij geen rekening met andere factoren die seksueel functioneren beïnvloeden. Hoofdstuk 2 is gebaseerd op een Nederlandse multicentra fase 3 dosis escalatie studie (studie code CKVO 96-10), waarin patiënten met gelokaliseerd adenocarcinoom van de prostaat werden gerandomiseerd tussen de voorgeschreven dosisniveaus van 68 Gy en 78 Gy. Er werd rekening gehouden met hormonale therapie en middelen voor erectiestoornissen, aangezien deze een grote invloed hebben op het seksueel functioneren. Tussen beide dosisniveaus werd geen verschil in erectiele disfunctie gevonden. Adjuvante hormonale therapie bleek echter wel tot een significante daling van

seksuele activiteit te leiden. Dit steunt de methodologie om rekening te houden met hormonale therapie, indien seksueel functioneren geanalyseerd wordt. Eén jaar na radiotherapie had 27% van de patiënten die voor behandeling potent waren erectiele disfunctie ontwikkeld. Dit percentage steeg tot 36% na twee jaar, waarna dit percentage stabiliseerde.

HOOFDSTUK 3

Het vinden van een anatomische structuur die verantwoordelijk is voor erectiele disfunctie na radiotherapie maakt het mogelijk deze structuur te sparen. Deze methode heeft een goede potentie om de kans op erectiele disfunctie na radiotherapie te verminderen. In hoofdstuk 3 wordt gezocht naar bewijs in de literatuur welke structuur gespaard moet worden. Er zijn drie benodigdheden voor een adequate erectie: (i) functionerende neurovasculaire bundels en caverneuze zenuwen die stikstofmonoxide afgeven in de penis, (ii) arteriële instroom door de arteria pudenda interna en arteria cavernosa en (iii) gezond erectiel weefsel dat de veneuze uitstroom uit de corpora cavernosa voldoende belemmert om de erectie te behouden. De meeste studies hebben de correlatie tussen de bestralingsdosis in de peniele bulbus en erectiele disfunctie geanalyseerd. Verscheidene auteurs hebben zelfs al geadviseerd de peniele bulbus te sparen. Echter, de peniele bulbus is geen essentiële structuur om een erectie te krijgen of te behouden en de studies laten tegenstrijdige resultaten zien. De neurovasculaire bundels zijn alleen geanalyseerd in studies met een klein aantal patiënten, waarbij in geen enkel geval een correlatie is gevonden tussen de dosis in de neurovasculaire bundels en erectiele disfunctie. De corpora cavernosa zijn slechts geanalyseerd in vier studies, welke verschillende resultaten lieten zien. Er geen studie beschikbaar die de rol van de arteria pudenda interna bestudeert bij erectiele disfunctie na radiotherapie.

HOOFDSTUK 4

Hoofdstuk 3 laat zien dat er niet duidelijk bewezen is welke specifieke anatomische structuur gespaard moet worden om erectiele disfunctie na uitwendige radiotherapie voor prostaatkanker te verminderen. Verschillende studies hebben wel aangetoond dat de arteriële bloedstroom in de arteria cavernosa verlaagd is en dat er veneuze lekkage is bij de corpora cavernosa na uitwendige radiotherapie. Helaas is er maar één retrospectieve studie, met slechts 28 patiënten, die de correlatie heeft bestudeerd tussen erectiele disfunctie en de bestralingsdosis in de corpora cavernosa. Deze studie vond geen correlatie. Hoofdstuk 4 is ook gebaseerd op de CKVO 96-10 studie. Zesennegentig patiënten met een follow-up van 2 jaar, die niet behandeld zijn met hormonale therapie, werden geanalyseerd. Er werd geen cor-

relatie gevonden tussen erectiele disfunctie en de bestralingsdosis in de corpora cavernosa of de peniele bulbus.

HOOFDSTUK 5

Alhoewel meerdere klinische studies verschillende anatomische structuren hebben onderzocht, is de oorzaak van erectiele disfunctie na radiotherapie nog steeds grotendeels onbekend. Er is enig klinisch bewijs dat de schade aan de arteriële toevoer van de corpora cavernosa verantwoordelijk zou zijn. Hoofdstuk 5 beschrijft de eerste dierexperimentele studie naar het effect van gefractioneerde bestraling van de prostaat op de vaten in de penis van de rat. De penis liet arteriën zien met verlies van gladde spiercellen, verdikking van de intima en occlusies. Deze voorlopige data suggereert dat erectiele disfunctie na radiotherapie voor prostaatkanker wellicht veroorzaakt wordt door schade aan de arteriële toevoer van de corpora cavernosa.

HOOFDSTUK 6

Er zijn twee mogelijkheden om de kans op erectiele disfunctie na radiotherapie te reduceren. De ene is het vinden van een specifieke anatomische structuur die verantwoordelijk is voor erectiele disfunctie en deze vervolgens te sparen tijdens de behandeling. De andere mogelijkheid is een aspecifieke manier, waarbij alle structuren rondom de prostaat een lagere bestralingsdosis krijgen. Het klinisch doelvolume is een anatomisch volume dat de aangetoonde en verwachte tumor bevat die behandeld moet worden. In het geval van prostaatkanker is het klinisch doelvolume de prostaat, met of zonder zaadblazen. Om rekening te houden met de onzekerheden van intekening, deformatie en beweging van het klinisch doelvolume wordt er een marge toegevoegd aan het klinisch doelvolume. Het planning doelvolume is het klinisch doelvolume plus deze marge. Deze behandelingsmarge kan gereduceerd worden beneden de veelgebruikte 1 cm door gebruik te maken van technieken die de onzekerheid van beweging verminderen. Hoofdstuk 6 beschrijft een dergelijke techniek, genaamd stereographic targeting. Stereographic targeting werd ontwikkeld in ons ziekenhuis om een snelle en volautomatische accurate dagelijkse positionering van de prostaat mogelijk te maken. Dit wordt bereikt met behulp van in de prostaat geïmplanteerde goudmarkers, orthogonale afbeeldingen en een op afstand bestuurbare behandelingstafel. Deze nieuwe techniek heeft geleid tot een reductie in de standaard deviaties van de systematische en willekeurige fouten van respectievelijk 4.0 mm tot <0.5 mm en 3.0 mm tot <0.8 mm.

HOOFDSTUK 7

Stereographic targeting maakt een grote verbetering van positionering van de prostaat mogelijk. Om echter op veilige wijze de behandelingsmarge te reduceren is informatie nodig over deformatie van de prostaat en zaadblazen ten op zichte van de geïmplanteerde goudmarkers. Eénentwintig patiënten werden geïmplanteerd met 3 tot 4 goudmarkers en vervolgens werden zij geanalyseerd met behulp van herhaalde CT scans. Intraobserver intekeningsfouten waren tot 0.7 mm standaard deviatie. Deformatie van de prostaat was klein met een standaard deviatie van ongeveer ≤ 1 mm. Echter, voor de zaadblazen ging de standaard deviatie van de deformatie tot 3 mm. Hoofdstuk 6 geeft data over de overblijvende afwijking na stereographic targeting en voorgaande studies hebben informatie gegeven over intrafractie beweging. Omdat we nu informatie hebben over intekening, deformatie en beweging van de prostaat en zaadblazen, kan een nieuwe behandelingsmarge berekend worden. Hoofdstuk 7 geeft aan dat een behandelingsmarge van 5 mm voor de prostaat en 9 mm voor de zaadblazen gebruikt kan worden.

HOOFDSTUK 8

Hoofdstuk 8 geeft een algemene discussie en conclusie. Op dit moment is er geen duidelijk bewijs dat het sparen van een bepaalde anatomische structuur zal leiden tot een reductie van erectiele disfunctie na uitwendige radiotherapie voor prostaatkanker. Echter, het gebruik van geïmplanteerde goudmarkers and dagelijkse positioneringscorrecties door middel van stereographic targeting maakt het mogelijk de behandelingsmarge sterk te reduceren. Hierdoor krijgen alle structuren rondom de prostaat, inclusief diegene essentieel voor een erectie, een lagere bestralingsdosis. Het is waarschijnlijk dat dit ook zal leiden tot een lager percentage erectiele disfunctie. The HYPRO studie, die nu wordt uitgevoerd, zal deze hypothese binnen enkele jaren kunnen bevestigen.