

Technische aspecten

Drie dimensionale conformatie radiotherapie (3DCRT) is meer dan het plaatsen van (twee dimensionale) blokken in de bestralingsvelden. Drie dimensionale planning, “Beams Eye View” blokken met hulp van de “multileaf collimator” (MLC) en controle over de positie op de behandeltafel door middel van MegaVolt Afbeelding (MVA) zijn belangrijke componenten van een dergelijke behandeling. Met de introductie van 3DCRT voor de behandeling van prostaat kanker werden de bestralingsvelden initieel groter dan in de periode daarvoor. Met name de programmatuur, welke een drie dimensionale marge rond het prostaat doelvolumen moest genereren, bleek verantwoordelijk voor deze veldgrootte. De theoretische tumorcontrole zou door gebruik van een twee dimensionale benadering 15% lager uitkomen ten opzichte van een drie dimensionale marge. Als de 95% isodose meer conform en krapper rond het doelvolumen wordt gekozen zal de theoretische tumorcontrole bij gebruik van 2 dimensionale blokken verder afnemen. (hoofdstuk 1)

Een andere reden voor de grotere bestralingsvelden bleek de onderdosering in craniocaudale richting als gevolg van de penumbra van de bestralingsbundels. Een relatief simpele oplossing in de vorm van twee kleine aanvulveldjes craniaal en caudaal stelde ons in staat de veldlengte te beperken. Deze 1,6 cm veldlengte reductie zorgde voor een significante beperking van het volume van blaas en rectum blootgesteld aan de hoge doses. (hoofdstuk 2)

Een verdere reductie van de afmetingen van de bestralingsveld kan verkregen worden door de behandelpositie en beweeglijkheid van het doelvolumen (prostaat met/zonder vesiculae seminalis) te controleren. Megavolt afbeelding en daaraan gekoppelde correctie protocollen zijn hiervoor van groot belang. In een prospectieve studie (DDHK 96/11; hoofdstuk 3), werden, door middel van herhaalde CT scan, de beweeglijkheid van de prostaat en de positie onnauwkeurigheid in rug en buikligging onderzocht. In rugligging wordt in het verloop van de behandeling een verplaatsing (anterior/posterior en craniocaudaal) en rotatie (over een links-rechts as) van de prostaat waargenomen als gevolg van een wisselende rectumvulling. Als gevolg van de bestralingsreacties van het rectum neemt de gemiddelde rectum vulling, en als gevolg prostaat positie, na 6 weken dezelfde positie in als bij de planning CT scan voor de start van behandeling. Deze verplaatsing veroorzaakt een “random” variatie welke groter is dan de systematische variatie in positie. In buikligging wordt geen tijdverloop gezien; de systematische variatie is in deze positie groter dan de “random” variatie.

De positionering van de patiënt bleek door het gebruik van zgn. MVA correctie protocollen nauwkeurig. Deze positie onnauwkeurigheid is kleiner dan die van de prostaatbeweging. Een groot aantal positie correcties moest plaatsvinden in buikligging. Ten opzichte van de patienten in rugligging hadden patienten in buikligging kleinere random variaties, maar iets grotere systematische variaties van de prostaat positie. De planning marge, welke de behandel en prostaat positie in rekening brengt is voor beide behandelposities gelijk. Om praktische overwegingen (beperking van het aantal MVA correcties) is gekozen voor de buikligging als behandelpositie. Wanneer de waargenomen variaties in rekening worden gebracht bleek een marge van 10 mm voldoende. Deze werd dan ook gebruikt in de CKVO studie. Binnen deze zelfde studie werd het vastgestelde verloop in positie in de loop van de tijd gebruikt om de booster marge richting rectum (na 7 weken behandeling) tot een minimum te reduceren.

De gevonden beweeglijkheid van de prostaat (rotatie) stelt ons in staat gebruik te maken van een zgn. “anisotrope” marge, welke met name de belasting van het meest distale deel van het rectum cq anus zal doen afnemen. Hierdoor zal de kans op klachten van dit gebied, met name met betrekking tot de opvang capaciteit van ontlasting, kunnen afnemen.

Het gebruik van MVA als mogelijkheid om de dosis in vivo te meten, kan gebreken van de behandeling zichtbaar maken. Te denken valt aan een bestraling apparaat dat niet goed functioneert,

onnauwkeurigheid in de aanmaak en toepassing van compensatoren en veranderingen van de anatomie van de patiënt. De vaststelling van de dosis afwijking en prostaatverplaatsing door darmgas met behulp van deze techniek is interessant. (hoofdstuk 4).

Het beperkt voorkomen (23%) en de effecten op de werkbelasting maken deze bevinding niet goed praktisch toepasbaar. Ook worden hiermee de effecten van een wisselende vullinggraad door ontlasting, waarschijnlijk van groter belang dan darmgas, niet afgebeeld. Indien deze techniek wordt toegepast bij de implementatie van intensiteit gemoduleerde radiotherapie (IMRT) zal dit fenomeen leiden tot random dosisafwijkingen.

Het gebruik van prostaatmarkers of een directe afbeelding, met behulp van een zgn. Coned Beam CT scan, biedt ons de mogelijkheid de prostaat beweeglijkheid te bestuderen en (individueel) te corrigeren. De reductie van de marges is gebleken een van de belangrijkste factoren te zijn om de gezonde organen minder te belasten. De toepassing van meer ingewikkelde bestralingsplannen, zoals IMRT en/of meer dan 3(5) bestralingsvelden, hebben weinig opgeleverd bij gebruik van relatief grote marges. Enkel de toepassing van IMRT in het kader van een zgn. concomitant planning van electief en boost deel van de behandeling, leidt op zich tot een reductie van het bestraald volume.

Klinische aspecten

Dire dimensionale conformatie radiotherapie beoogt een beperking van de bestraling van de normale weefsels te bereiken. Dit kan (fysisch) worden geïllustreerd door een zogenaamd dosis volume histogram (DVH). Een reductie van het bestraald volume (uitgedrukt in een DVH) vertaalt zich echter niet direct in een verminderde toxiciteit. Ondanks een hoog significante reductie van het bestraald blaasvolume zijn de acute en late toxiciteit in de DDHK 94/14 toxiciteit studie niet afgenomen met 17-18% acute toxiciteit graad >1 en 9-11% late toxiciteit graad >1 (hoofdstuk 5 en 6). De dosis/volume relaties voor blaas toxiciteit zijn niet duidelijk. Late blaas complicaties worden hoofdzakelijk beïnvloed door urologische symptomen en frequentie voor de start van de behandeling. De oorzaak van de bestralingsreactie zou gezocht kunnen worden in de bestralingsreacties van het trigonum of van de urethra. Door de nauwe relatie van de prostaat en vesiculae seminalis met deze structuren zullen deze symptomen lastig te voorkomen zijn.

Rectum en darm toxiciteit werden uitgebreid onderzocht. Door een grote anatomische variatie in rectum en anus is er een grote overlap van bestraalde volumina, waardoor de effecten van 3DCRT worden gemaskeerd. Door de conformatie techniek ontstaat een klein, maar significant, verschil in de DVH. Een reductie van acute toxiciteit (graad 2) van 32% naar 19% werd waargenomen. Deze toxiciteit reductie lijkt vooral verklaard door een afname van anale toxiciteit en niet zozeer door afname van rectum/sigmoid toxiciteit. Voor rectum toxiciteit (graad 2) werd een niet significante reductie waargenomen van 18% naar 14%; voor anale toxiciteit een significante afname van 16% naar 8%. (hoofdstuk 5)

Met betrekking tot late rectale toxiciteit is er slechts een trend in het voordeel van de conformatie radiotherapie (graad >1 respectievelijk 10% en 7%). In een univariate analyse bleken zowel het volume van het rectum als de anus blootgesteld aan een dosis van $\geq 90\%$ van de tumordosis (TD) gerelateerd aan de late rectum toxiciteit. Ook werd een significante relatie gevonden tussen acute rectum en acute anus toxiciteit en late rectum complicaties (hoofdstuk 6)

In de analyse gebaseerd op de door de patiënten ingevulde vragenformulieren, gaf 85% van de patiënten aan geen of lichte symptomen te hebben van de behandeling. Ernstige klachten werden slechts door 2% van de patiënten aangegeven. Klachten gerelateerd aan de opvangcapaciteit van het rectum (compliance) lijken de overhand te hebben. Proctitis gerelateerde klachten lijken minder dominant.

Een andere opvallende conclusie uit deze analyse bleek de grote invloed van patiënt gerelateerde op de late toxiciteit. Vijf en twintig procent van de patiënten start al met darmklachten voor de behandeling. Met name de defaecatie frequentie, maar ook de aanwezigheid van urologische klachten en/of hoge mictie frequentie, voor de start van behandeling zijn gerelateerd aan late symptomen. Matig ernstige complicaties (graad 2) doen zich 2.5 tot 4 maal vaker voor indien patiënten starten met defaecatie / urologische klachten. Studies, zonder informatie over deze klachten voor de behandeling, zullen de toxiciteit van de bestralingsbehandeling overschatten. In de multivariate analyse bleken andere factoren geen aanvullende informatie te verschaffen als het anus DVH volume (90%TD) en de defaecatie frequentie voor de behandeling in rekening werden gebracht.

Gebaseerd op dezelfde patiënten vragenlijsten werden aanvullende DVH (hoofdstuk 7) en zogenaamde dose map (hoofdstuk 8) analyses verricht in nauwe samenwerking met de collegae van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis / Nederlands Kanker Instituut uit Amsterdam.

Na drie jaar follow-up werd in 19% van de patiënten (licht tot ernstig) rectaal bloedverlies gemeld. De gemiddelde DVH van het rectum (met of zonder anus) voor de zogenaamde “bloeders” bleek statistisch ongunstiger ten opzichte van de “niet-bloeders”. Deze relatie was niet aanwezig voor het anus volume.

De analyse van de (relatieve) DVH van de rectum wand (met of zonder de anale regio) liet een relatie zien tussen het volume bestraald met een dosis van 25 tot 60 Gy en rectaal bloedverlies na drie jaar follow-up. De grootste significantie werd gevonden op het dosis niveau van 60 Gy voor de rectum wand (zonder het anale gebied) met een breekpunt op 70% van het volume. Bij een DVH onder dit niveau werd in 21% bloedverlies gezien; boven dit niveau 52%. In het (probability) model op basis van de klinische data, werd een toename van de kans op rectaal bloedverlies voorspeld van 10% naar 63% als het bestraald (60 Gy) volume toeneemt van 25% naar 100%. Hoewel één breekpunt als meest significant wordt aangegeven moeten wij niet de andere dosis punten vergeten. Men moet niet vergeten dat deze toxiciteit studie werd verricht met conservatieve doses en behandelvolumina. De gevonden relaties zullen op hogere bestralingsdoses nader onderzocht moeten worden. De toekomstige CKVO/NKB analyse zal hierop een antwoord geven.

Zoals eerder vermeld bleek rectaal bloedverlies niet de meest belangrijke klacht als uiting van late toxiciteit. Details uit de patiënten vragenlijsten leren ons dat 5% van de patiënten last heeft van diarree, 19% bloedverlies, 31% een verhoogde defaecatie frequentie, 34% vlekken in de onderkleding, 26% slijm of faeces verlies, 15% pijnlijke krampen, 23% slijm verlies en 16% loze aandrang (hoofdstuk 8). Matig ernstige of ernstige klachten worden slechts door 2-5% van de patiënten gemeld. Met behulp van de zogenaamde dose maps werd wederom een relatie gevonden tussen rectaal bloedverlies en het oppervlak blootgesteld aan doses ≥ 60 Gy. In dezelfde multivariabele analyse bleken vlekken in het ondergoed gerelateerd aan roken en acute klachten van dezelfde aard. Een verhoogde defaecatie frequentie is gerelateerd aan acute darmklachten en de leeftijd.

Verschillende delen van het rectum oppervlak (dose map) blootgesteld aan doses ≥ 60 Gy werden getest in een zogenaamd proportional hazard rate model. Bloed en slijmverlies (proctitis klachten) bleken gerelateerd aan de craniale 80% van het rectum/anus oppervlak. Voor vlekken en incontinentie bleek de caudale 40% het meest voorspellend. Voor loze aandrang bleek dit in de craniale 10-20% gelegen.

In een multivariabel model bleven de acute klachten voor vlekken in de onderkleding significant, terwijl het blootgestelde oppervlak zijn significantie verloor.

Voor slijmverlies bleek deze relatie precies anders. Het blootgestelde oppervlak bleef significant voorspellend en de acute klachten niet.

Bij de onderverdeling van het rectum/anus oppervlak in meerdere delen (voor, achter, links, rechts en cranial en caudaal) werd geen aanvullende significante relatie ontdekt.

Andere belangrijke aspecten van de behandeling van prostaat kanker zijn de gevolgen voor de seksualiteit. Zowel radiotherapie als chirurgie zullen beiden, in zekere mate, met name de kwaliteit van de erectie beïnvloeden (erectiele disfunctie). De combinatie met hormonale therapie (androgene onderdrukking), voor een langere periode, zal de negatieve seksuele gevolgen verder versterken.

Door selectie van de patiënten op basis van prognostische factoren (zoals leeftijd, conditie en/of ongunstige tumor gerelateerde factoren) blijkt de seksuele kwaliteit van patiënten, welke wachten op een prostatectomie, gunstiger (hoofdstuk 9). Vergelijkende studies, zonder uitgangswaarden of correctie voor de seksuele kwaliteit bij het starten van de behandeling, zullen de complicaties van de bestraling overschatten.

Een andere interessante observatie van deze studie zijn de psychologische gevolgen van de diagnose en voorbereidingen van de daadwerkelijke behandeling. In deze periode rapporteren

15-20% van de patiënten een verminderde seksuele interesse, activiteit en bevrediging. De invloed van deze psychologische aspecten op de kwaliteit van de seksualiteit na de behandeling is niet duidelijk.

De oorzaken voor het verlies van erectie kwaliteit na prostatectomie en radiotherapie worden niet volledig begrepen. Naast psychologische factoren, roken, arteriosclerose, diabetes, vele medicamenten, directe schade of secundair aan een litteken reactie spelen allen een rol in het ontstaan van erectiele disfunctie. Er wordt gesuggereerd dat de effecten van bestraling plaatsvinden op het niveau van de arterioles. Sildenafil veroorzaakt een relaxatie van de gladde spieren in de corpora cavernosa waardoor bloed zich in deze organen verzameld. In hoofdstuk 10 wordt een (cross over) gerandomiseerde studie beschreven. In deze studie wordt de werking van sildenafil bestudeerd bij patiënten die tenminste 6 maanden tevoren bestraald werden met een dosis van tenminste 68 Gy. Vierhonderd zes patiënten werden aangeschreven. Zestig (15%) hadden interesse en waren geschikt voor deze studie. Bij gebruik van sildenafil geeft 45% van de patiënten een verbetering aan en meld 55% een succesvolle coïtus. Alle bijwerkingen waren mild of matig, van voorbijgaande aard en resulteerde niet in het staken van de medicatie. Een potentiële tekortkoming van deze studie betreft het ontbreken van seksuele informatie voor de behandeling. Bij gebruik van een placebo geeft 8% van de patiënten een verbetering aan en zegt 18% in staat te zijn tot een succesvolle coïtus. De verschillende aspecten van deze waarneming zullen in de toekomst bestudeerd worden. De medicatie is niet de enige factor.

CKVO studie

In samenwerking met de collegae van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis / Nederlands Kanker Instituut werden de gegevens van de DDHK 94/14 toxiciteit studie gebruikt als voorbereiding op de analyse van de CKVO 96/10 dosis escalatie studie. De conclusies van deze analyse, zoals beschreven in hoofdstuk 7 en 8, zullen getest worden op de dosis niveaus van de CKVO studie.

De kwaliteit van de behandeling en het datamanagement van de CKVO studie werden onderzocht. De controle van de het intekenen van de risico organen en doelvolumina en de vergelijking van de planning procedure werd beschreven door Rasch (literatuur lijst). De 3 dimensionale expansie routine van de verschillende planning systemen leidde tot significante verschillen in de creatie van het PTV. Deze routine werd aangepast. De verschillen in planning veroorzaakte een (blijvend) verschil in behandeld volume. Een verdere verfijning van de bestralingstechniek in de vorm van IMRT en de zgn. concomitant boost technique (gelijktijdige boost techniek) werd gerealiseerd bij de behandeling van de laatste 41 patiënten in Amsterdam.

De verschillen in de intekening van het rectum veroorzaakte verschillen in de (theoretische) risico berekeningen van mn rectum complicaties. Door meer strikte afspraken over de inteken procedure werd getracht de onnauwkeurigheid mbt dit aspect te verkleinen.

Het datamanagement werd geëvalueerd en gecorrigeerd om tot een uniforme score te kunnen komen. Om de verschillen in interpretatie van de toxiciteit te verkleinen werden de gegevens van de patiënten vragenlijsten gebruikt naast de aantekeningen en acties van de behandelend radiotherapeut om tot een gemodificeerde (acute en late) EORTC/RTOG en SOMA/LENT score te komen.

In hoofdstuk 11 wordt de eerste toxiciteit analyse gepresenteerd met een mediane controle tijd van 31 maanden. Er werd geen significant verschil vastgesteld voor beide dosis niveaus wat betreft de acute rectum en blaas toxiciteit. De klachten, voorafgaande aan de behandeling, en de verschillende dosis/volume groepen bleken gerelateerd aan de acute rectum toxiciteit (graad ≥ 2). Patiënten met hormonale therapie bleken minder acute rectum toxiciteit te ontwikkelen.

Meer urologische klachten voorafgaande aan de behandeling en hormonale therapie bleken gerelateerd aan meer acute urologische toxiciteit (graad ≥ 2), terwijl een transurethrale resectie (TURp) voorafgaande aan de radiotherapie aanleiding gaf tot minder acute urologische klachten.

Hoewel het percentage late gastro intestinale klachten licht hoger is voor de patiënten behandeld met een dosis van 78 Gy is dit verschil niet significant met uitzondering van de indicator: rectaal bloedverlies waarvoor laser behandeling of transfusie (2 en 9% na drie jaar, respectievelijk). Gastro intestinale toxiciteit (EORTC/RTOG) graad ≥ 2 wordt in respectievelijk 23,2 en 29,7% waargenomen; graad ≥ 3 in 2,3 en 4,7% voor respectievelijk 68 Gy en 78 Gy. Prognostische factoren voor het ontstaan van deze late darm toxiciteit bleken abdominale chirurgie in de voorgeschiedenis, de klachten voorafgaande aan de behandeling en de dosis/volume groep.

Ook voor late urologische toxiciteit wordt een licht verschil te nadele van de hoge bestralingsdosis gezien. Wederom is dit verschil niet significant. Na 3 jaar wordt respectievelijk 28,5% en 30,2% urologische toxiciteit (graad ≥ 2) vastgesteld. Graad ≥ 3 wordt waargenomen bij 5,1 en 6,9% van de patiënten bestraald op de respectievelijke dosis niveaus van 68 en 78Gy. Risicofactoren voor late urologische toxiciteit zijn: hormonale therapie, TURp voorafgaande aan de behandeling en urologische klachten voorafgaande aan de behandeling.

De invloed van de waarneming van de patiënten zelf, zoals vertaald in de patiënten vragenlijst, op de uiteindelijke toxiciteit score is groot. Als gevolg lijken de toxiciteit percentages van deze studie hoger dan die vermeld worden in de literatuur. Wij zijn van mening dat de patiënt de “gouden standaard” zou moeten zijn. In een aantal publicaties wordt het verschil in toxiciteit ervaring van de patiënt en de behandelend dokter onderschreven. Toekomstig onderzoek zal oa gericht zij op het verschil tussen de officiële toxiciteit score systemen (EORTC/RTOG en SOMA/LENT) ten opzichte van de beleving van de patiënt. Met name het verschil in beleving van de patiënt en de urologische SOMA/LENT score behoeft aandacht. Het gewicht wat in de SOMA/LENT score wordt gegeven aan de mictie frequentie lijkt te groot.

Toekomstige analyses zullen plaatsvinden met gebruik van de klinische en fysische data van de CKVO studie. Toxiciteit studies met en zonder dosis volume relaties, dose maps en rectum modellen zullen worden ondernomen. Als de gegevens, met betrekking tot de tumorcontrole, rijp genoeg blijken, zal ook voor tumorcontrole een dergelijke analyse plaatsvinden. Het ligt in de bedoeling de gegevens van de CKVO studie te koppelen aan de andere internationale studies (MD Anderson Hospital, Houston en het Royal Marsden Hospital, London) op dit gebied. Deze meta-analyse zal ons inzicht kunnen geven over de dosis effect relatie voor de tumorcontrole op de verschillende dosis niveaus van deze studies.

Wij hopen dat de gegevens van de toxiciteit studie en de CKVO studie ons een gedetailleerd idee gaan geven over de toxiciteit gerelateerd aan de 3DCRT bestraling van prostaat kanker. Met meer nauwkeurige modellen zal een voorspelling van de bijwerkingen en complicaties mogelijk zijn. Met deze modellen kunnen wij de behandeling individualiseren. Een verdere verfijning door middel van (image guided) IMRT of het gebruik van tumor biologische markers lijken in de nabije toekomst te realiseren.

Vele vragen zijn echter nog onbeantwoord. Naast de vragen zoals hierboven weergegeven zijn er andere praktische en interessante vragen:

Wat is de rol van de brachytherapie? Hoe ligt de verhouding tussen een prostatectomie en radiotherapie (uitwendig en door middel van brachytherapie)?

Met name de laatste vraag is fascinerend. Maar daar waar beide behandelmodaliteiten nog steeds een verdere verbetering in techniek laten zien, zal een vergelijkende studie helaas nog (enige) jaren op zich laten wachten.