

Samenvatting

Diarree is de voornaamste complicatie van de neo-adjuvante radiotherapeutische behandeling van rectumkanker (hoofdstuk 1). Alhoewel pre-operative radiotherapie de darmtoxiciteit vermindert, is het nog steeds een klinisch probleem. Conformele radiotherapietechnieken kunnen gebruikt worden om de darmtoxiciteit te verminderen. Toegewijde drie-dimensionele conformele radiotherapieplanning voor de behandeling van prostaatkanker resulteerde in een lage darmtoxiciteit (hoofdstuk 2). Vierenzestig patiënten met prostaatkanker werden behandeld met conformele radiotherapie tot een totale dosis van 72 tot 80 Gy. Geen acute graad 3 of 4 blaas- of rectumtoxiciteit werd vastgesteld. Acute graad 2 rectumcomplicaties werden gezien in 10% van de patiënten behandeld tot een dosis van ≤ 72 Gy en in 18% van de patiënten behandeld tot ≥ 76 Gy. Acute rectumklachten waren dosis-volume gerelateerd: patiënten zonder diarree hadden een gemiddeld rectumvolume van 8.5 cm^3 dat een dosis van 70 Gy of meer kreeg. Patiënten met een RTOG graad 2 diarree hadden een gemiddeld rectumvolume van 16.5 cm^3 ($p=0.042$). Late graad 1-2 blaas- en rectumcomplicaties werden geregistreerd in 10% van de patiënten. Deze resultaten tonen aan dat de blaas- en rectumtoxiciteit laag is na toegewijde drie-dimensionele conformele radiotherapieplanning.

Nauwkeurige kennis van de beweging van het voornaamste risico-orgaan (dunne darm) en het klinische doelvolumen (CTV) bij rectumkanker zijn noodzakelijk om drie-dimensionele conformele radiotherapieplanning voor rectumkanker toe te passen.

Hoofdstuk 3 beschrijft het volume en de beweging van de dunne darm in het bekken bij pre- en postoperatieve patiënten met rectumkanker. De dunne darmen van pre-operatief bestraalde patiënten lagen in het bekken significant meer anterior ($p \leq 0.01$) met minder volume ($p \leq 0.04$) in vergelijking met postoperatief behandelde patiënten. Dit anatomische verschil verklaart waarom 2 gerandomiseerde studies (Upsalla, CAO/ARO/AIO-94) minder toxiciteit bij pre-operatief geïrradieerde patiënten aantoonde in vergelijking met postoperatief geïrradieerde patiënten. Het compleet of gedeeltelijk afschermen van de dunne darmen met blokken kan wel de toxiciteit verminderen, maar kan ook leiden tot een onefficiënte behandeling door het niet bestralen van een deel van het doelvolumen, indien het klinische doelvolumen (CTV) en zijn beweging ervan niet gekend zijn. In hoofdstuk 4 wordt de interne beweging van het CTV berekend om dan met die kennis een

planningsdoelvolumen (PTV) te creëren. Beweging van het CTV werd in alle richtingen gemeten. De grootste beweging van het CTV kwam 10 cm craniaal van de anus voor (standaarddeviatie: 1 cm). Blaasvulling verschoof de anterieure grens van het CTV met gemiddeld 7 mm. Andere grenzen van het CTV worden bepaald door spier, bot of grote bloedvaten en vertonen geen beweging. Aanpassingen om van het CTV een PTV te maken, kunnen dus in verschillende richtingen met een ongelijke uitbreiding gebeuren. Het CTV werd ook vergeleken met het doelvolumen van de conventionele 3-velden techniek. Concluderend uit dit onderzoek raden wij aan om een blok geplaatst op de helft van de femur weg te laten omdat dit het CTV kan afschermen. Hierdoor ontstaat er een onefficiënte behandeling.

De volumereductie van bestraalde dunne darmen werd onderzocht met intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT) en vergeleken met de conventionele 3-velden techniek (hoofdstuk 5). IMRT deelt elke bestralingsbundel op in talrijke kleine (potlood) bundels en met deze (potlood) bundels worden intensiteitsmappen gecreëerd die resulteren in een homogene conformele bestraling van het CTV en PTV, met scherpe gradiënten naar de risico-organen. Met de conventionele planning was het volume dunne darm, bestraald $\geq 95\%$, 112 cm^3 en voor de IMRT planning 42 cm^3 . De beweging van het volume bestraalde dunne darm was veel groter voor IMRT dan voor conventionele planning. Het gebruik van IMRT kan leiden tot een klinisch relevante vermindering van het volume bestraalde dunne darm. We hebben evenwel klinische studies nodig om deze hypothese te bevestigen.

Intra-operatieve HDR brachytherapie is een andere techniek in de conformele radiotherapie en is beschreven in hoofdstuk 6. Het is een eenvoudige en adequate techniek voor lokaal gevorderde rectumtumoren omdat tijdens de operatie de darmen en de blaas gemakkelijk van het doelvolumen kunnen weggehouden worden. Om het doelvolumen te kunnen aflijnen werden er tijdens de operatie nietjes geplaatst. Een 5-mm dik en buigzaam matje met parallelle holle buisjes werd op het doelvolumen gelegd. In de holle buisjes kwam een radioactieve bron die via de computer gestuurd werd. Om de proceduurtijd te verminderen, werd de planning gemaakt via een standaardplan dat geen rekening hield met de kromming van het matje. Op basis van de reële geometrie van het matje werd een nieuwe planning gemaakt en werd de dosis in de nietjes berekend. Een gemiddelde dosis van $9.55 \pm 0.21 \text{ Gy}$ werd gevonden met de nieuwe planning in plaats van de

voorgeschreven dosis van 10 Gy op 1cm ($p < 0.0001$). De grootste afwijking werd gevonden in het centrum van het matje. In 18% van de nietjes was de dosis kleiner dan 13 Gy, wijzend op een minder goed aangedrukt matje. De overige nietjes kregen een dosis hoger dan 13 Gy. Deze resultaten tonen aan dat de techniek voldoet aan onze kwaliteitseisen.

Hoofdstuk 7 beschrijft het locale falen, de plaats van het locale falen en de overleving van patiënten met rectumkanker die behandeld zijn met intra-operatieve brachytherapie. Na exclusie van de gemetastaseerde patiënten, werden 37 patiënten met een primaire lokaal gevorderde rectumtumor of met een lokaal recidief behandeld met externe radiotherapie, chirurgie en intra-operatieve brachytherapie. Intra-operatieve brachytherapie werd alleen toegepast indien de resectiemarge ≤ 2 mm was. Een dosis van 10 Gy werd voorgeschreven op een diepte van 1 cm, berekend vanaf het oppervlak van het matje en gebruik makend van standaardplannen. De mediane opvolgperiode was 3 jaar. Twaalf patiënten (32%) ontwikkelden een lokaal recidief, dat bij 5 patiënten (14%) gelegen was in het intra-operatieve bestralingsveld. Het locale falen kwam significant meer voor bij patiënten met een lokaal recidief dan bij patiënten met een primaire tumor. De kans op een lokaal recidief na 3 jaar was 37% voor patiënten met een negatief snijvlak en 26% voor patiënten met een positief snijvlak ($p = 0.51$). De overleving was significant verschillend voor primaire/recidieverende tumoren, tumor stadium en graad. Buiten het intra-operatieve bestralingsveld werden meer locale recidieven gevonden dan in het intra-operatieve bestralingsveld. Ook werd geen verschil in het locale falen gevonden tussen patiënten met positieve en negatieve snijvlakken. Dus goede locale controle met intra-operatieve brachytherapie kan behaald worden in een kleine groep van patiënten met slechte prognose.

Conclusie en toekomstperspectieven

Diarree in de behandeling van lokaal gevorderd rectumkanker is nog steeds een probleem. Drie-dimensionele conformele radiotherapieplanning voor prostaatkanker stelt ons in staat om de radiotherapiedosis te verhogen zonder de toxiciteit te verhogen. Pre-operatief behandelde patiënten hebben minder dunne darmen in het bekken en daardoor minder toxiciteit. Met de berekende beweging van het klinisch doelvolume zijn we in staat om een planningsvolume te maken met ongelijke marges. Dit planningsvolume kan op zijn beurt gebruikt worden in de drie-dimensionele conformele radiotherapie. Door de ingewikkelde vorm van het planningsvolume was de winst met de drie-dimensionele conformele radiotherapieplanning echter gering en werd intensiteitsgemoduleerde radiotherapie toegepast. Met intensiteitsgemoduleerde radiotherapie zijn we beter in staat om de radiotherapiedosis te richten op het PTV en minder op de darmen. Klinische resultaten zullen in de toekomst moeten bewijzen dat de neveneffecten met een intensiteitsgemoduleerde radiotherapiebehandeling minder voorkomen. Intra-operatieve radiotherapie is een andere techniek om een hoge dosis op het doelvolume te geven zonder de risico-organen te bestralen. Met deze techniek hadden patiënten met een positief snijvlak in vergelijking met patiënten met een negatief snijvlak een gelijk aantal locale recidieven en werden meer locale recidieven buiten het intra-operatieve bestralingsveld geconstateerd dan in het bestralingsveld. Deze resultaten wijzen erop dat intra-operatieve radiotherapie een effectieve techniek is, alhoewel er geen gerandomiseerde studies bestaan. Een gerandomiseerde studie lopende in meerdere kankercentra zou een beter antwoord geven op deze vraag.