

Introductie

Bij radiotherapie van maligniteiten in het kleine bekken, zijn zowel dunne darm als endeldarm de belangrijkste dosisbeperkende organen door het risico op ernstige acute en late bestralingsschade. In het kleine bekken gelokaliseerde tumoren zoals prostaat-, endeldarmkanker, en gynaecologische maligniteiten komen vaak voor op oudere leeftijd. Oudere patiënten worden regelmatig onderbehandeld daar men van de veronderstelling uitgaat dat de tolerantie voor radiotherapie van normaal weefsel, afneemt met het stijgen van de leeftijd. Recent klinisch onderzoek heeft echter laten zien dat schade aan normaal weefsel bij patiënten welke ouder waren dan 74 jaar, niet is toegenomen in vergelijking met jongere patiënten. Er is slechts op zeer beperkte schaal experimenteel onderzoek verricht naar de invloed van leeftijd op radiosensitiviteit. Vooral data met betrekking tot de relatie tussen leeftijd en late effecten van bestraling op normaal weefsel zijn zeldzaam.

In **hoofdstuk 1** wordt de relatie tussen de toenemende vergrijzing en de incidentie van kanker beschreven. Tevens worden de mogelijke behandelingsvormen van kanker bij de oudere mens besproken, met name behandeling met radiotherapie. De ontwikkeling van bestralingsschade aan de dunne darm en de endeldarm, zowel klinisch als histopathologisch, wordt beschreven. Behalve experimentele studies naar de relatie tussen veroudering en tolerantie van gezond weefsel, zijn ook moderne behandelingstechnieken van belang die de mogelijkheid bieden om de doses in de kritieke organen zoals dunne darm en endeldarm, te modifieren, ten einde het risico op late (irreversibele) schade te beperken.

Hoofdstuk 2: Nadat eerst experimenten werden uitgevoerd met bestraling van de endeldarm van jonge en oude Wistar ratten (respectievelijk 12 en 78 weken oud) met enkelvoudige doses en klinische en radiologische eindpunten, werden histopathologische studies verricht met een tweetal doses (de LD20 en LD80, respectievelijk 22 en 39 Gy). In dit hoofdstuk worden de vroege tijdpunten zoals 1, 2, 4 en 10 weken na bestraling beschreven.

In **hoofdstuk 3** worden de late effecten van bestraling van de endeldarm van Wistar ratten beschreven met tijdpunten van 24 en 52 weken na bestraling. Na 22 Gy werd op de vroege evaluatie tijdstippen bij 60% van de oudere dieren ulceratie gevonden met een discontinuïteit van de muscularis mucosae in het deel van de endeldarm binnen het bestralingsveld, terwijl dit bij de jongere dieren niet of nauwelijks het geval was. Echter na een dosis van 39 Gy, werd

ulceratie bij de jonge groep al gezien na 1 week en pas na 4 weken bij de oudere ratten.

Bij de late tijdstippen bleek de incidentie van ulceratie van de mucosa lager in beide leeftijdsgroepen in vergelijking met de vroege evaluatie momenten (0–50% na 52 weken), hetgeen een indicatie is voor het vermogen tot regeneratie van de mucosa. In tegenstelling tot de vroege tijdstippen was er geen sprake van een verschil in incidentie van ulceratie tussen de beide leeftijdsgroepen. Alleen bij de oudere groep bleek sprake van een significante toename in het aantal prolifererende cellen in het aangrenzende gedeelte van het bestralingsveld, 1 week na een dosis van 22 Gy, hetgeen duidt op een verschillend reaktiemechanisme na bestraling bij jonge en oude dieren. De vroege proliferatie werd tevens teruggevonden in een significante toename van het aantal endocriene cellen in de crypten van de darm, aangrenzend aan het bestralingsveld bij de oude ratten, 52 weken na bestraling. Deze entero-endocriene celproductie wordt beschouwd als een gevolg van de celproliferatie. De incidentie van ernstige schade aan de bloedvaten van de endeldarm, zoals occlusie, was significant hoger in de oudere groep, waarbij deze schade ook eerder optrad dan in de jongere dieren. Echter alle gevonden (kleine) verschillen tussen de beide leeftijdsgroepen tijdens de vroege tijdstippen, leiden niet tot significante verschillen op de latere tijdstippen waarbij ook de overleving van de dieren op de langere termijn vergelijkbaar was. Deze studies steunen de veronderstelling dat tolerantie voor radiotherapie op oudere leeftijd afneemt niet. Meer experimentele en klinische data met betrekking tot de relatie tussen leeftijd en tolerantie voor bestraling zijn noodzakelijk. Klinische trials waaraan ook oudere patiënten mogen deelnemen, eventueel met modificatie van de eindpunten, kunnen belangrijke vraagstukken van de geriatrische oncologie oplossen.

Hoofdstuk 4: In de radiotherapie hebben de ontwikkeling van 3D-planningstechnieken en moderne lineaire versnellers de mogelijkheden geschapen om de bestralingsvelden zoveel mogelijk aan te passen aan de individuele situatie (tumor) van de patient. Dit kan enerzijds leiden tot verbeteringen in het sparen van de kritieke organen en anderzijds tot escalatie van de dosis in de tumorregio ten einde de overleving te verbeteren. Bij 3D-planning op basis van een CT is een exacte definitie en intekening van de tumor en de omgevende normale weefsels vereist. In dit hoofdstuk wordt een studie beschreven met betrekking tot de verschillen in definitie van het Clinical Target Volume (CTV) en het Planning Target Volume (PTV) bij een patient met baarmoederhalskanker waarbij een indicatie bestaat voor postoperatieve radiotherapie. Zeventien Nederlandse radiotherapeuten namen deel aan deze studie; zij definieerden bovenbeschreven volumina en tekenden de volumina en/of de bestralingsvelden aan op bijgeleverde simulatiefoto's. Deze volumina

werden vergeleken met een referentie PTV, waarvoor data van een groot aantal lymfangiogrammen en CT-scans van vrouwelijke patienten werden gebruikt. Er bleek geen consensus te bestaan met betrekking tot de definitie van het electieve deel van het CTV. De bestralingsvelden welke waren aangetekend op de simulatiefoto's, veelal gebaseerd op de anatomie van de benige structuren, waren in 41 % niet adequaat ter hoogte van de parametria in vergelijking met het referentie-PTV en in 40 % van de gevallen waarbij werd aangegeven dat de para-aortale klierketen tot het CTV behoorde, ter plaatse inadequaat. Meer standaardisatie in definitie van het CTV voor de diverse tumoren is noodzakelijk, met name voor het electieve gedeelte van het CTV.

In **hoofdstuk 5** wordt een vergelijking gemaakt tussen een conventionele en een 3D-conformatie bestralingstechniek bij 15 patienten met baarmoederhalskanker, stadium Ib-IIa, met histologisch bewezen lymfkliermetastasen. Met behulp van de conformatie bestralingstechniek was het mogelijk de gemiddelde kans op normale weefselschade (NTCP), voor zowel de dunne darm als de endeldarm, significant te reduceren. Verder onderzoek naar de klinische relevantie van dergelijke technieken ten einde de toxiciteit te verminderen, is noodzakelijk.

Hoofdstuk 6: Bij bestraling van tumoren in het kleine bekken kan de patient in buikligging gepositioneerd worden in een zogenaamd belly board. Dit heeft als doel om (een gedeelte van) de dunne darmen te sparen doordat ze verplaatsen naar de regio boven het bestralingsveld, waar een opening in het board gemaakt is. In dit hoofdstuk wordt een studie beschreven naar de reductie van volume van dunne darm binnen de bestralingsvelden van gynaecologische patienten, gebruik makend van het belly board. Er bleek sprake van een gemiddelde reductie van het volume dunne darm binnen bestraald gebied van 64 % (95 % CI 56- 72 %) in buikligging in het board, vergeleken met positionering in rugligging op de bestralingstafel. Gelijktijdig werd de nauwkeurigheid van de positionering in het belly board onderzocht waarbij gebruik gemaakt werd van elektronische megavolt afbeeldingsapparatuur en een zogenaamd off-line verificatie- en correctieprotocol. Bij een dergelijk protocol ter verificatie van de positionering wordt het megavoltbeeld na de betreffende fractie geanalyseerd en een eventuele correctie bij de volgende behandeling uitgevoerd. De gemiddelde dagelijkse random variatie in de positionering bleek klein (1 SD < 3 mm), hetgeen een significante verbetering betekende ten opzichte van de variaties in rugligging bij dezelfde patientengroep uit eerdere studies binnen ons instituut. De gemiddelde systematische fouten in x-, y-, en z-richting in buikligging in het belly board waren eveneens klein (1.7- 2.1 mm), waarbij een actie-drempel van 12 mm werd gehanteerd voordat een correctie van de positionering werd uitgevoerd.

Hoofdstuk 7: Wanneer de positionering van een patient gecontroleerd en eventueel gecorrigeerd wordt nadat een klein gedeelte van de betreffende fractie is gegeven, waarna de rest van de fractie wordt voltooid, spreekt men van zogenaamde on-line verificatie en correctie. Dit kan leiden tot een reductie van de marge tussen CTV en PTV welke onder andere aangebracht wordt voor de onnauwkeurigheid van de positionering. Een significante reductie van deze marge zou kunnen leiden tot een reductie in toxiciteit en eventueel tot een verhoging van de dosis in de primaire tumorregio. In dit hoofdstuk wordt een studie beschreven waarbij on-line verificatie en correctie werd toegepast bij gynaecologische patienten. De initiële aktie-drempel was 4 mm; de random variaties waren 1.5- 2 mm. De systematische variaties konden worden gereduceerd tot < 1 mm, hetgeen een reductie in de marge van CTV tot PTV van 4 mm mogelijk maakte (van 7 naar 3 mm). Echter, in vergelijking met off-line correctie, kost on-line correctie meer tijd bij de lineaire versneller gedurende de behandelingen. Bovendien is het meer belastend voor de patient door de herhaaldelijke onderbrekingen van de behandeling. On-line correctie van de positionering dient derhalve gebruikt te worden in gevallen waarbij sprake is van grote random fouten.