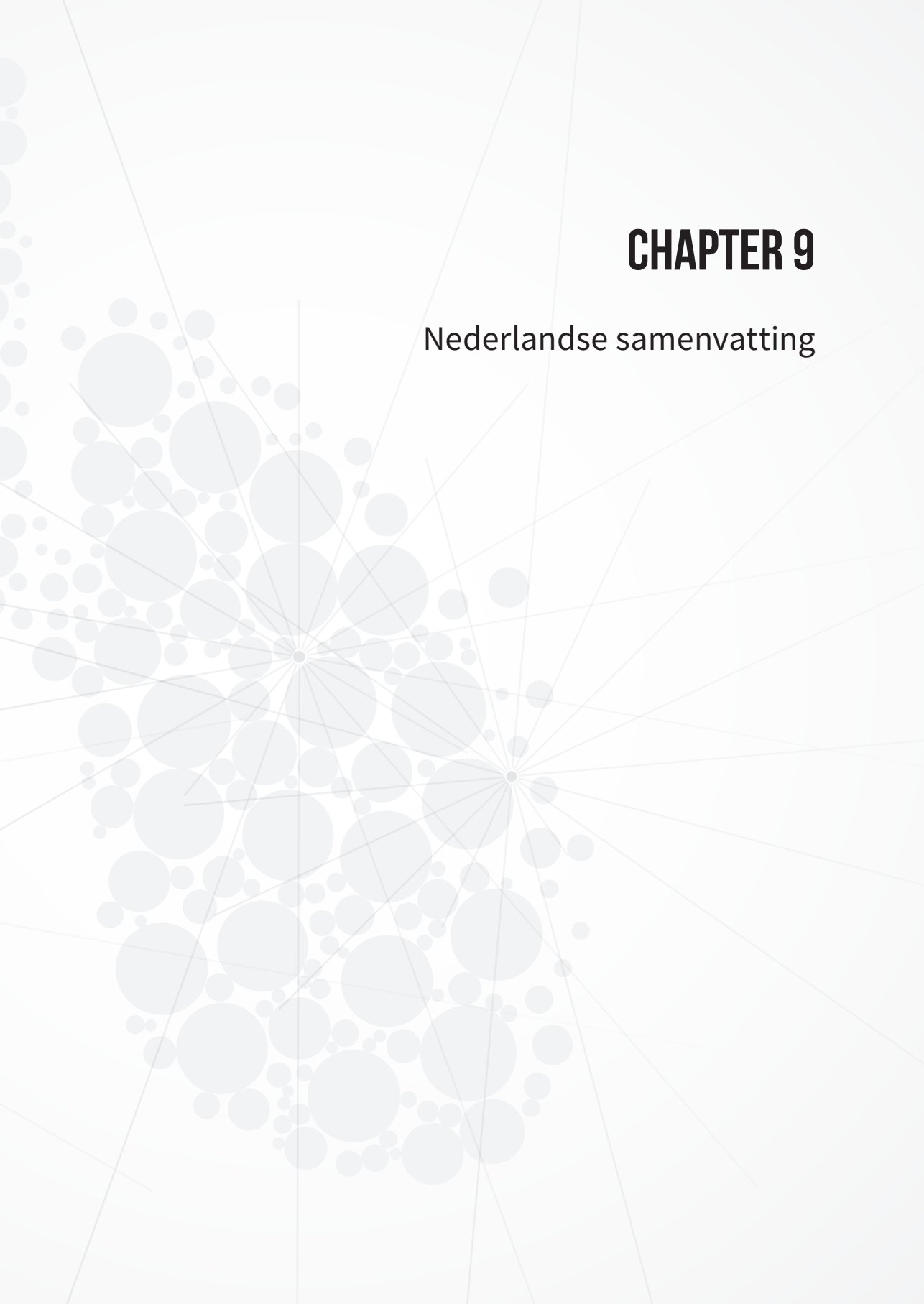




# CHAPTER 9

Nederlandse samenvatting



Longkanker is een van de meest voorkomende soorten kanker en is de belangrijkste oorzaak van kanker sterfte in zowel mannen als vrouwen. Er zijn grofweg twee verschillende subtypes gebaseerd op histologie: niet-kleincellige longkanker (NSCLC) en kleincellige longkanker (SCLC). In NSCLC presenteert zich ongeveer 60% met lokale of locoregionale ziekte en het merendeel van deze patiënten krijgt radiotherapie als enige modaliteit ofwel als onderdeel van een behandeling met meerdere modaliteiten. De inhoud van dit proefschrift richt zich vooral op bestraling van lokale NSCLC, maar ook op lokaal uitgebreide NSCLC. In patiënten met lokale ziekte was de hoeksteen van behandeling altijd chirurgie. Echter, slechts een minderheid van patiënten is operabel ten gevolge van pulmonale en/of cardiale comorbiditeit. Derhalve werd in de begin jaren negentig ‘Stereotactic Body Radiotherapy’ (SBRT) ontwikkeld als alternatief voor chirurgie. Stereotactische radiotherapie is een hoge precisie behandeling, waarbij er rekening houdend met tumor beweging, een hoge dosis in enkele fracties met een korte totale behandelduur wordt gegeven, gebruikmakend van beeld gestuurde radiotherapie tijdens de behandeling. Ten gevolge van de hoge lokale controle en lage kans op bijwerkingen in vroege stadia van NSCLC, vond in verschillende plaatsen ter wereld een snelle introductie van SBRT plaats. Gezien de uitstekende resultaten, wordt SBRT nu ook aan operabele patiënten aangeboden.

Het doel van dit proefschrift is om SBRT behandelingen verder te optimaliseren en de huidige indicaties uit te breiden door middel van gedetailleerde analyse van bijwerkingen, waardoor meer patiënten kunnen profiteren van de uitstekende lokale controle. In **hoofdstuk 1** wordt een algemene introductie gegeven over de epidemiologie, stadiëring en standaard behandeling van NSCLC. Daarnaast worden basis principes van SBRT uitgelegd en aansluitend wordt een overzicht van de opbouw van dit proefschrift gegeven. Dit proefschrift bestaat uit twee delen, die hieronder worden samengevat. In het eerste gedeelte zal de optimalisering in de voorbereiding van long SBRT behandelingen en follow-up (nacontrole) van SBRT bij vroeg stadium NSCLC besproken worden. Het tweede gedeelte van dit proefschrift gaat over nieuwe behandelstrategieën van SBRT bij vroeg stadium NSCLC, maar ook bij gevorderde stadia van NSCLC en pulmonaal gemetastaseerde ziekte.

## **DEEL EEN OPTIMALISATIE VAN SBRT IN VROEG STADIUM NSCLC**

Om te compenseren voor tumor beweging, set-up (patiënt positie instelling) en inteken variatie, wordt gebruik gemaakt van een marge rondom de tumor, om te voorkomen dat deze gemist wordt tijdens de bestraling. Tumor beweging en set-up kan gecorrigeerd worden door middel van beeld gestuurde radiotherapie tijdens de behandeling (bv. kV-CBCT). Echter, inteken variatie kan niet gecorrigeerd worden door beeld gestuurde radiotherapie en blijft daardoor gedurende de behandeling bestaan. Deze zogenoemde ‘systematische fout’ kan een hoge impact hebben op de definitieve dosis afgifte en dit kan gecompenseerd worden door de ‘Planning Target Volume’ (PTV) marge te vergroten. In **hoofdstuk 2** wordt de tumor

inteken variatie geëvalueerd in 16 patiënten met vroeg stadium NSCLC, ingetekend door 11 radiotherapeut-oncologen van vier verschillende instituten. De totale inteken variatie, gekwantificeerd door het kwadratische gemiddelde van de lokale standaard deviatie ten opzichte van het mediane tumor oppervlak, van alle patiënten was met 2.1 mm klein. Instituten I-III tekende significante kleinere volumina in dan instituut IV, met inteken variaties van respectievelijk 1.2 mm en 1.8 mm. Corresponderende marges om 90% dekking van de ingetekende contouren te verkrijgen waren respectievelijk 3.4 mm en 5.9 mm, waarbij andere geometrische onzekerheden buiten beschouwing werden gelaten. Concluderend is er weinig inteken variatie tussen de verschillende radiotherapeut-oncologen bij de intekening van vroeg stadium NSCLC.

Zoals eerder beschreven zijn er verschillende strategieën om rekening te houden met tumor beweging bij de intekening en bij het maken van het bestralingsplan. In **hoofdstuk 3** worden de klinische resultaten van de 'Mid-ventilation' aanpak beschreven, waarbij marges niet-lineair toenemen in tegenstelling tot de 'Internal Target Volume' (ITV) aanpak, hetgeen resulteert in kleinere marges bij grotere tumor beweging. Retrospectief hebben we 297 patiënten geanalyseerd met 314 perifere vroeg stadium NSCLC behandeld met SBRT. Na een mediane follow-up van 22 maanden, was de 2-jaars lokale controle 98%. De mediane tumor bewegingsamplitude vector voor alle patiënten was 6.5 mm en patiënten met grotere tumoren hadden niet meer lokale recidieven of een slechtere overleving. Verrassend was dat de zes patiënten met een lokaal recidief een significant kleinere amplitude vector hadden van 3.0 mm. Ondanks dat het 'Gross Tumor Volume' (GTV) significant groter was bij lokale recidieven, was er geen correlatie tussen GTV en een kleinere tumor bewegingsamplitude. De mediane tumoramplitude vector van 6.5 mm is bij benadering het afkappunt, waarbij de ITV aanpak resulteert in grotere PTV marges dan de 'Mid-ventilation' aanpak. Indien aangenomen wordt dat 50% van de tumoren potentieel het risico liepen om een lokaal recidief te ontwikkelen, bleek dat de kleinere marges de lokale controle of overleving niet beïnvloedden indien de amplitude vector  $\geq 6.5$  mm was. Dit zorgt voor een klinische onderbouwing om ademhalingsbeweging rechtstreeks in het PTV te verwerken in plaats van een ITV te gebruiken. In het geval van grote tumoren kan dit leiden tot een marge reductie met potentieel minder toxiciteit en meer patiënten die in aanmerking komen voor SBRT.

Respons evaluatie na SBRT wordt bemoeilijkt door uitgebreid fibrotisch litteken weefsel dat sterk kan lijken op een tumor recidief op herhaal CT-scans. Dit kan leiden tot onnodige 'salvage' thoracotomieën. In **hoofdstuk 4** laten we de resultaten zien van een validatie studie over eerder gerapporteerde 'High risk features' (hoog risico factoren=HRFs) gebaseerd op seriële CT-scans om een lokaal recidief na SBRT voor vroeg stadium NSCLC te detecteren. De HRFs zijn: enlarging opacity (groeïende densiteit), sequential enlarging opacity (achtereenvolgende groei densiteit), enlarging opacity after 12 months (achtereenvolgende groei densiteit na 12 maanden), bulging margin (uitbollende tumorrand), linear margin

disappearance (verlies van rechte tumorrand), loss of air bronchogram (verdwijnen van lucht bronchogrammen) en cranio-caudal growth (cranio-caudale groei). Uit een multicenter database met een pathologisch bewezen lokaal recidief, werden 13 patiënten in een 1:2 verhouding gematcht met 26 patiënten zonder een lokaal recidief op basis van dosis, PTV, follow-up tijd en longkwab. Alle HRFs waren significant gecorreleerd met een lokaal recidief, behalve 'loss of air bronchogram'. Receiver operating characteristic (ROC) analyse van het aantal HRFs om een lokaal recidief te detecteren had een 'area under the curve' (AUC) van 0.97, hetgeen identiek was aan de resultaten beschreven in het oorspronkelijke artikel. De aanwezigheid van  $\geq 4$  HRFs of de combinatie van de twee HRFs 'bulging margin' en 'cranio-caudal growth' resulteerde in de hoogste sensitiviteit en specificiteit. Concluderend hebben we de CT-gebaseerde HRFs voor detectie van een lokaal recidief na SBRT voor vroeg stadium NSCLC succesvol gevalideerd. Als alternatief voor aantal HRFs, stellen we een eenvoudiger model voor met de combinatie van de twee beste HRFs: 'bulging margin' and 'cranio-caudal growth' op basis van seriële CT-scans.

## DEEL TWEE UITBREIDING VAN DE TOEPASSING VAN SBRT

In het geval van een lokaal recidief na SBRT, zijn er nauwelijks lokale behandelingsmogelijkheden, omdat patiënten bijna altijd inoperabel zijn. **Hoofdstuk 5** beschrijft de resultaten van een analyse over herbestraling met SBRT van primaire longtumoren of long metastasen na een eerdere behandeling met SBRT. In totaal werden 29 patiënten herbestraald op 32 long tumoren. Het mediane interval tussen de eerste SBRT behandeling en de herbestraling was 14 maanden. Na een mediane follow-up van 12 maanden, werd graad 3-4 toxiciteit 14 keer gescoord in acht patiënten en drie patiënten waren overleden ten gevolge van een massale bloeding. Er was geen correlatie tussen de gemiddelde longdosis en longtoxiciteit of dosis op de grote vaten en bloedingen. Alle patiënten met graad 4-5 toxiciteit hadden centraal gelegen tumoren en centrale tumoren waren groter dan perifeer gelegen tumoren. Deze data laten zien dat herbestraling met SBRT mogelijk is, echter bij centraal gelegen tumoren werden meer bijwerkingen gezien.

De combinatie van SBRT op de primaire tumor en gefractioneerde radiotherapie op de lymfeklieren met concurrent chemoradiatie is nog niet onderzocht. Derhalve werd de fase I Hybride trial geïnitieerd (NCT01933568), waarbij de veiligheid van gecombineerde SBRT op de primaire tumor en gefractioneerde radiotherapie op de lymfeklieren met concurrent chemoradiatie bij lokaal gevorderde longkanker zal worden onderzocht, middels een Mean-Lung Dose (gemiddelde longdosis) escalatie design. Vooraf aan de start van de Hybride trial, vond een 'treatment planning' onderzoek plaats, waarbij de technische haalbaarheid van de Hybride behandeling werd onderzocht. Resultaten van dit 'treatment planning' onderzoek worden gepresenteerd in **hoofdstuk 6**. Patiënten die in aanmerking kwamen voor dit

onderzoek hadden stadium III longkanker met een perifere gelegen primaire tumor met een diameter kleiner dan 5 cm. In tien patiënten werden drie bestralingsplannen vergeleken: het standaard gefractioneerde bestralingsplan van 24x2.75 Gy op de primaire tumor en lymfeklieren en twee Hybride plannen. In de Hybride plannen was de dosis op de primaire tumor 3x14 Gy (Hybrid low) of 3x18 Gy (Hybrid high), terwijl de lymfeklieren in beide plannen 24x2.75 Gy kregen. Dosis op het normale weefsel werd vergeleken en dosimetrische analyse van de Hybride behandeling werd verricht in vijf patiënten. De gemiddelde longdosis nam toe met 1.0 Gy ( $p=0.050$ ) en 3.1 Gy ( $p=0.005$ ) in respectievelijk alle Hybrid low en Hybrid high bestralingsplannen. De gemiddelde Dmax in het myelum nam af met respectievelijk 11.3 Gy ( $p=0.01$ ) en 10.6 Gy ( $p=0.03$ ). Bij de Hybrid low nam de gemiddelde oesophagus V35 af met 4 Gy ( $p=0.03$ ). Alle andere normale weefsel dosis parameters toonden niet significante verschillen. Een Hybride behandeling was haalbaar in acht van de tien patiënten. Gemiddelde 'pass rates' waren >95% voor zowel 'electronic portal imaging device' (EPID) dosimetrie als Octavius. Concluderend is de combinatie van SBRT en gefractioneerde radiotherapie uitvoerbaar ten koste van een hogere gemiddelde longdosis. De veiligheid van deze behandeling zal worden onderzocht in de fase I Hybride trial.

**Hoofdstuk 7** betreft de algemene discussie van dit proefschrift. In het eerste gedeelte van de discussie wordt SBRT vergeleken met chirurgie en andere lokale behandelingen. Daarna worden strategieën om de behandeling van SBRT verder te optimaliseren bediscussieerd en nieuwe behandel perspectieven beschreven.