

# Chapter 10

**Nederlandse samenvatting**

**Dankwoord**

**Curriculum Vitae**

## Nederlandse samenvatting

De term hoofd-halskanker wordt gebruikt voor tumoren in het keel-neus-oor gebied (en dus niet in de hersenen). Ongeveer 5% van alle tumoren vinden hier hun oorsprong, dit betekent plusminus 3000 nieuwe gevallen per jaar in Nederland. De meest voorkomende vorm is het plaveiselcelcarcinoom, een kwaadaardige aandoening van de slijmvliezen van de neus-mond-keelholte. Ongeveer 1/3 van de patiënten heeft een tumor in een vroeg stadium, dan volstaat vaak één behandeling (chirurgie of radiotherapie). Het merendeel presenteert zich echter pas in een gevorderd stadium, en dan is vaak een combinatiebehandeling (van chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie) nodig. Vroeger werd de grote meerderheid van deze patiënten geopereerd, vaak gevolgd door radiotherapie. Aan het einde van vorige eeuw werd echter duidelijk dat ook een combinatie van bestraling en chemotherapie tot vergelijkbare overleving kon leiden. Dit wordt orgaansparende therapie genoemd, aangezien er geen organen en/of functionele eenheden worden verwijderd. Desondanks heeft deze aanpak ook de nodige toxiciteit. Radiotherapie geeft kans op zowel vroegtijdige als later optredende bijwerkingen door (onbedoelde) bestraling van de gezonde weefsels, zoals roodheid, mucositis (beschadiging van de slijmvliezen), smaakverlies, heesheid, een droge mond, plakkerig slijm, en verstijving van de spieren. Sommige van deze bijwerkingen zijn blijvend. Wanneer radiotherapie gecombineerd wordt met chemotherapie zijn deze effecten nog ernstiger. Het streven is dan ook om de bestraling zo nauwkeurig mogelijk te geven, waarbij de tumor de volle dosis krijgt en de gezonde weefsels zoveel mogelijk buiten schot blijven. Dit proefschrift beschrijft de behandeling van patiënten met een gevorderde hoofd-halstumor met geavanceerde bestralingstechnieken, waarbij getracht wordt de functionaliteit van de regio zoveel mogelijk te garanderen en de mate van bijwerkingen te verminderen.

Vroeger werd radiotherapie gegeven middels grote bestralingsvelden, waarbij de hele hoofd-hals regio werd bestraald, met forse nevenwerkingen tot gevolg. In de jaren 80 van de vorige eeuw kwam de CT-scan gebaseerde en later de intensiteit gemoduleerde radiotherapie (IMRT) beschikbaar. Deze laatste is een techniek waarbij het doelgebied vanuit meerdere richtingen met een groot aantal kleinere bestralingsvelden wordt bestraald, zodat de dosisconfiguratie veel nauwkeuriger kan worden gegeven, en waarbij een hoge dosis in de tumor en een zo laag mogelijk dosis in de gezonde weefsels en risicoorganen wordt gegeven. Aanvankelijk was dit een statische techniek, waarbij de bestraling werd gegeven met stilstaande bundels onder bepaalde hoeken. In 2008 kwam een dynamische variant beschikbaar, waarbij het bestralingsstool omheen de patiënt draait en waarbij de dosisintensiteit varieert tijdens de bestraling. Deze behandeling wordt volumetric modulated arc therapy (VMAT) genoemd. Hoewel VMAT strikt genomen een vorm van IMRT is, heeft eerstgenoemde enkele voordelen: het gaat sneller en het aantal dosispulsen is lager, zodat er (mogelijk) minder dosis in de rest van het lichaam komt. In hoofdstuk 2 worden de eerste ervaringen met het gebruik van VMAT in patiënten met complexe hoofd-halstumoren beschreven. Het blijkt dat bij gebruik van 2 bestralingsbogen, deze techniek erg nauwkeurige bestralingsplannen geeft die binnen 3 minuten kunnen gegeven worden.

Reeds vanaf de begindagen van IMRT in het hoofd-halsgebied werden de oorspeekselklieren (parotiden) zoveel mogelijk gespaard; dit was technisch gezien immers relatief makkelijk. Moeilijker ligt het wat betreft de onderkaaksspeekselklieren (submandibulaire speekselklieren): deze liggen vlakbij de lymfeklieren die mogelijke microscopische uitzaaiingen bevatten en dus dienen bestraald te worden. Het

zijn echter de submandibulaire speekselklieren die grotendeels het speeksel in rust produceren en die het gevoel van een vochtige mond geven. Hoofdstuk 3 beschrijft dat het mogelijk is om met VMAT de dosis in de (contralaterale) submandibularis te verlagen van >50 Gray tot <35 Gray waarbij de lymfeklieren toch de voorgeschreven dosis krijgen. Dit is een significante verlaging die wellicht klinisch relevant is, gezien de dosis waarbij de helft van de speekselklieren beschadigd raakt, rond de 39 Gray ligt.

Het bestralen van tumoren van de sinussen naast/boven de neusholte vormt een andere technische uitdaging: ze liggen immers in de buurt van het optisch systeem (de oogzenuwen en hun kruising; het chiasma) en de dosis die nodig is om de tumor -hopelijk- onder controle te krijgen (i.e. 70 Gray) ligt ruim boven de tolerantiedosis van het optisch systeem: de kans op onomkeerbare schade gaat snel omhoog boven 50-55 Gray. Omdat deze tumoren zich in een doosvormige omgeving bevinden tussen de ogen geeft het toevoegen van een bestralingsboog in de vorm van een hanenkam meer vrijheidsgraden, wat een gunstig effect kan hebben op de dosis in het optisch systeem. Uit de planningsstudie beschreven in hoofdstuk 4 blijkt dat er voor de helft van de patiënten een verlaging van de dosis van 3 tot 10 Gray in tenminste een van de optische structuren kon bereikt worden in het 50-60 Gray dosisgebied, zonder vermindering van de dosis in de tumor. Mogelijk kan dit het risico op blindheid verminderen, met gelijkblijvende tumorcontrole.

Naast een droge mond hebben patiënten na een bestraling in het hoofd-halsgebied ook vaak last van slikproblemen, doordat de slikstructuren zich binnen het bestralingsveld bevonden en daardoor ten dele verlittekend zijn. Vele studies tonen een verband tussen de bestralingsdosis op het slikapparaat en de mate van slikproblemen. IMRT en VMAT werden dan ook ingezet om niet alleen de speekselklieren, maar ook de slikstructuren te sparen. Het is echter de vraag of het gaandeweg sparen van steeds meer structuren niet ten koste gaat van een hogere (ongewilde) bestralingsdosis in de andere gezonde weefsels. In hoofdstuk 5 wordt de introductie van nieuwere en meer sparende technieken en technologieën beschreven wat betreft hun impact op de dosisverdeling, zowel ter hoogte van de tumor als de gezonde weefsels en risico-organen. Er werd een progressieve sparing gezien van met name de submandibulaire speekselklieren en de slikspieren, zonder dat dit ten koste ging van andere risico-organen zoals de parotiden. Ook werd (de homogeniteit van) de bestralingsdosis ter hoogte van de tumor niet minder. Ondanks deze bevindingen is het redelijk te veronderstellen dat het optimale plan nog niet gemaakt is; in de praktijk moeten er echter afwegingen gemaakt worden tussen de verwachte winst en de te leveren extra inspanningen. Verder is het gelukkig zo dat het inzetten van steeds sparende technieken tot nu toe niet heeft geleid tot een verhoogd risico op het terugkomen van de tumor.

In de literatuur zijn er vele studies die een verband hebben gelegd tussen het sparen van zowel speekselklieren als slikstructuren en een lagere kans op bijwerkingen, met een verhoogde kwaliteit van leven tot gevolg. Deze studies zijn gebaseerd op objectieve metingen van bijvoorbeeld het speeksel, maar ook op subjectieve gegevens, zoals vragenlijsten. Sommige studies baseren zich op (theoretische) modellen die een verband leggen tussen dosis en het risico op beschadiging van een bepaalde structuur. Het lijkt logisch dat een lagere dosis minder beschadiging geeft. Een recent groot vergelijkend onderzoek waarbij vele studies bij elkaar werden genomen zag bij gebruik van IMRT vooral winst wat betreft de speekselproductie.

Hoewel goede resultaten worden geboekt, lukt het in een niet onaanzienlijk deel van de patiënten niet om ze te genezen. Het blijft dan ook streven naar meer succesvolle behandelingen. Zo geeft de toevoeging van chemotherapie aan bestraling in het hoofd-halsgebied een absolute overlevingswinst van 6.5% na 5 jaar, zodat deze combinatiebehandeling nu standaard wordt geacht. Aangezien dit een erg belastende behandeling is, worden alternatieve strategieën onderzocht. Het geven van chemotherapie voorafgaand aan de bestraling (inductie chemotherapie) heeft het voordeel dat er achteraf een potentieel kleiner gebied dient bestraald te worden, met mogelijk minder beschadiging van de risico-organen. Hoofdstuk 6 beschrijft een planningsstudie waarbij zowel op de CTscan voor als na de chemotherapie een bestralingsplan werd gemaakt dat dezelfde dekking moest hebben van de tumor maar met zoveel mogelijk sparen van de gezonde weefsels. Op de CTscan na de chemotherapie werd de tumor op 2 manieren ingetekend: (1) het hele gebied waar de tumor zich ooit bevond, en (2) enkel het gebied waar na de chemotherapie nog tumor zichtbaar was. Bij gebruik van de eerste intekenstrategie was er maar een kleine verlaging van de dosis in een enkel risico-orgaan; bij gebruik van de tweede intekeningsset was er een duidelijkere winst te zien in meer risico-organen. Deze laatste strategie wordt echter afgeraden om klinisch te gebruiken omdat het risico om tumor te missen reëel wordt geacht. Mogelijk zou een lagere dosis in het overgangsg gebied voldoende zijn, maar hiervoor is verder onderzoek nodig.

Hoewel IMRT en VMAT tegenwoordig standaard worden gebruikt bij bestraling van patiënten met een hoofd-halstumor, heeft een belangrijk deel achteraf toch last van een droge mond en keel. Het zou nuttig zijn om patiënten te kunnen identificeren die een (verhoogd) risico hebben op deze problematiek. Recente ontwikkelingen in de MRI beeldvorming maken het mogelijk om niet alleen anatomische maar ook functionele opnames te maken. Hoofdstuk 7 beschrijft de karakterisering van deze beelden wat betreft de speekselklieren. Bepaalde parameters van de beelden veranderden tijdens en na bestraling, en hoewel de reeks patiënten (te) klein is, zou er een verband kunnen zijn tussen de grootte van deze veranderingen en de dosis in de speekselklieren. Verdere data worden nu prospectief verzameld.

Zowel nationaal als internationaal bestaan richtlijnen wat betreft de behandeling van hoofd-halstumoren. De behandeling van strottenhoofd (larynx) kanker is wat betreft het T3 stadium niet eenduidig: dit stadium kan worden gezien als een tussengebied, niet beperkt en niet uitgebreid, zodat er een mogelijk risico van over- maar ook onderbehandeling is. Behandeling van hoofd-halstumoren is in Nederland goed georganiseerd, en gebeurt in een beperkt aantal centra die samen de NWHHT (Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren) vormen. Hoofdstuk 8 beschrijft een rondvraag waarin wordt geïnventariseerd hoe het T3 larynxcarcinoom in Nederland wordt behandeld. Behalve overeenkomsten werden ook verschillen gezien, met name in het gebruik van chemotherapie in combinatie met radiotherapie: sommige instituten zetten bijna standaard chemotherapie in waar andere afdelingen dit bijna nooit doen. De bestralingsdosisen waren redelijk vergelijkbaar hoewel de dosis ter hoogte van de lymfekliergebieden waar een risico op microscopische aantasting bestaat (en dus een lagere dosis voldoende zou zijn) varieerden tussen 50.3 Gray en 57.75 Gray. Het is niet duidelijk welke dosis noodzakelijk is; binnenkort start een Nederlandse studie die de preventieve dosis in de lymfeklierregio's onderzoekt. Gezien deze verschillen streeft het landelijk platform hoofd-hals radiotherapie, bestaande uit bestralingsartsen en fysici betrokken bij de behandeling van hoofd-halstumoren, naar een verdere harmonisatie en standaardisatie van bestralingsdosis en -techniek.

De behandeling van hoofd-halstumoren is complex en intensief, en heeft aanzienlijke bijwerkingen tot gevolg. Toch overlijdt ongeveer 1/3 van de patiënten uiteindelijk aan deze ziekte. Meerdere strategieën worden daarom geëxploreerd. Zo zijn er verschillende (inter)nationale studies die het effect onderzoeken van een hogere bestralingsdosis en/of toevoegen van studiemedicatie in de hoop de kans op genezing te verhogen. Anderzijds zijn er studies die een minder intensieve behandeling onderzoeken in groepen patiënten met een betere prognose. Verder wordt gewerkt aan technische innovaties, met als doel het bestralingsplan nog beter te maken. Over afzienbare tijd zijn in Nederland protonenbestralingen mogelijk, waarbij de gezonde weefsels bij bepaalde patiënten nog beter kunnen worden gespaard. Kortom, het veld is volop in beweging, met als doel de kosten en de baten van de behandeling van patiënten met een hoofd-halstumor nog beter in evenwicht te brengen.