

# Samenvatting

## Nederlandse titel

Stereotactische radiotherapie voor stadium I niet-kleincellig longcarcinoom: Uitkomsten op patiënten- en populatieniveau.

Dit proefschrift onderzoekt de uitkomst na stereotactische radiotherapie (SBRT) op individueel patiënten- en op populatieniveau. In de inleidende hoofdstukken worden de effectiviteit van SBRT en de voorlopers ervan uiteengezet, met name bij ouderen. **Hoofdstuk 2** beschrijft de behandelstrategieën en uitkomsten van longkanker in een vroeg stadium bij patiënten die niet-operabel zijn. Hoewel alle patiënten waren gediagnostiseerd met een vroeg stadium longcarcinoom dat in theorie te genezen was op basis van tumorgrootte en locatie, zijn veel patiënten toch niet-operabel door co-morbiditeit. Hierdoor onderging slechts een derde van de patiënten een behandeling met curatieve intentie. De overige tweederde onderging of palliatieve behandeling of er werd van verdere behandeling afgezien. Er is echter gebleken dat zowel curatieve als een hoge dosis palliatieve radiotherapie resulteert in een verbeterde overlevingskans. De bevinding dat hogere stralingsdoses leiden tot een betere uitkomst, ondersteunt de strategie om de dosis zo ver mogelijk op te hogen en dat is op dit moment het best haalbaar met behulp van SBRT. In **hoofdstuk 3** worden de resultaten beschreven van een curatieve behandeling door middel van chirurgie of SBRT bij oudere patiënten met een stadium I longcarcinoom. Voor deze oudere patiëntengroep is het, in tegenstelling tot de jongere, minder voor de hand liggend om voor een chirurgisch ingrijpen te kiezen. Leeftijd bleek, anders dan geslacht en lichamelijke conditie, echter geen voorspellende factor te zijn voor de overlevingskans in zowel de chirurgie als de radiotherapie groep. Dit suggereert dat bij oudere patiënten de behandelingsstrategie gebaseerd moet zijn op klinische en pathologische kenmerken en niet op basis van leeftijd. Een oudere leeftijd mag niet worden beschouwd als een contra-indicatie voor een ingrijpende behandeling.

In de volgende twee hoofdstukken wordt een verschuiving van de conventionele radiotherapie naar SBRT in Noord-Holland beschreven met de hierbij behorende resultaten. **Hoofdstuk 4** is een populatie-gebaseerd onderzoek waarin verschillen in behandeling en overleving bij oudere patiënten na SBRT worden onderzocht. Zoals in voorgaande hoofdstukken

verandering in therapie strategie wordt ook geassocieerd met een verbetering van de gemiddelde overleving van 5 maanden. Deze verbeterde overleving werd echter alleen gezien bij patiënten die radiotherapie ondergingen en niet bij de groep die chirurgisch of palliatief behandeld werd.. In **hoofdstuk 5** worden chirurgie en SBRT met elkaar vergeleken in een matched-cohort van oudere patiënten in Noord-Holland. Hieruit blijkt dat er op lange termijn geen verschil is in sterfte. Echter na chirurgisch ingrijpen is er in de eerste 30 postoperatieve dagen een verhoogde mortaliteit in vergelijking met de SBRT groep. Dit geeft aan dat er geen duidelijkheid bestaat over welke behandeling bij oudere patiënten moet worden beschouwd als de gouden standaard. Uit een systematische review (**hoofdstuk 6**) naar studies met patiënten met ernstige COPD, die ook als een hoog-risico populatie kunnen worden beschouwd, is eveneens gebleken dat SBRT en chirurgie resulteren in vergelijkbare overlevingskansen. Ook hier zijn echter de korte termijn complicaties, voornamelijk binnen de eerste 30 post-operatieve dagen, hoger na chirurgisch ingrijpen.

In het tweede gedeelte van dit proefschrift, hoofdstukken 7 tot en met 14, ligt de nadruk voornamelijk op de individuele patiënt. **Hoofdstuk 7** geeft een overzicht van volumetrisch gemoduleerde boog therapieën (volumetric modulated arc therapies; VMAT), een nieuwe ontwikkeling binnen de radiotherapie. VMAT biedt voordelen ten opzichte van de conventionele bestralingstechnieken op het gebied van dosisverdelingen en behandel tijd. VMAT kan worden geleverd op een standaard lineaire versneller en het resulteert in een kortere behandel tijd. Het reduceren van de behandel tijd heeft een aantal belangrijke gevolgen voor zowel patiënten op het gebied van comfort en het verminderen van intrafractie bewegingen, als voor behandelcentra, die meer behandelingen binnen dezelfde tijd kunnen uitvoeren. Ook is er een potentieel radiobiologisch voordeel doordat er geen reparatie van sublethale DNA schade door tumorcellen optreedt.

Hoofdstukken 8 en 9 beschrijven benigne veranderingen in CT dichtheid na SBRT, zowel in vroege als in late fasen na de behandeling. In **hoofdstuk 8** worden vroege CT dichtheitsveranderingen na VMAT vergeleken met die na standaard-3D conformele technieken voor long SBRT. Ondanks dat er bij meer dan de helft van de patiënten CT dichtheitsveranderingen optraden, was er geen verschil tussen de twee technieken in het type of de ernst van radiologische of klinische pneumonitis na SBRT. Klinische pneumonitis werd niet vaak vastgesteld. In **hoofdstuk 9** werden de lange termijn veranderingen in CT dichtheid na

densiteitsveranderingen optraden, was er geen verschil tussen de twee technieken in het type of de ernst van radiologische of klinische pneumonitis na SBRT. Klinische pneumonitis werd niet vaak vastgesteld. In **hoofdstuk 9** werden de lange termijn veranderingen in CT dichtheid na SBRT onderzocht bij patiënten met een minimale CT follow-up van 2 jaar. Bij nagenoeg alle patiënten werden op enig moment in de follow-up CT densiteitsafwijkingen vastgesteld. Het patroon van de CT densiteitsveranderingen veranderde continu gedurende een periode van meer dan een jaar na de behandeling. Dit heeft belangrijke gevolgen voor het maken van een goed onderscheid tussen goedaardige CT densiteitsveranderingen en een recidief maligniteit. CT veranderingen die jaren na de behandeling ontstaan, kunnen namelijk veroorzaakt worden door goedaardige fibrose en hoeven niet noodzakelijkerwijs een maligniteit te zijn.

De klinische beoordeling van fibrose na SBRT is subjectief en kwalitatief. **Hoofdstuk 10** beschrijft een nieuwe techniek waarmee objectief veranderingen in CT Hounsfield unit densiteit gemeten worden. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van een vervormbare registratie techniek voor het matchen van beelden. Vervormbare registratie is veel nauwkeuriger dan de traditionele rigide registratie technieken. De CT-densiteitsmetingen blijken goed te correleren met de door de arts gegeven scores voor de ernst van de radiologische pneumonitis. In **hoofdstuk 11** wordt deze nieuwe methode toegepast om de dosis-distributie te correleren met CT densiteitsveranderingen na SBRT. Een toename in CT densiteitsveranderingen blijkt gerelateerd aan een toename in dosis, grootte van het te bestralen gebied en de follow-up duur na SBRT. De meeste CT densiteitsveranderingen werden gevonden in de gebieden die bestraald werden met een dosis hoger dan 20 Gy. Echter na behandeling van grote tumoren (PTV > 100cc) worden late CT densiteitsveranderingen zelfs zichtbaar in gebieden die een lage stralingsdoses ontvingen.

In **hoofdstuk 12** wordt bevestigd dat de toxiciteit in normaal weefsel verhoogd is bij patiënten met grotere tumoren. Dosimetrische factoren correleerden met vroege toxiciteit na SBRT bij patiënten met een groot volume van het bestralingsgebied, welke varieerde van 87 tot 283 cc. Pneumonitis werd vaker geconstateerd (28%) dan bij de kleinere tumoren en pneumonitis correleerde het beste met de bestralingsdosis van de contralaterale long. In deze studie waren twee patiënten overleden aan oorzaken die mogelijk gerelateerd waren. Echter, voor patiënten met grote tumoren die niet in aanmerking komen voor een operatie of chemo-radiotherapie biedt SBRT de enige mogelijkheid op een lange-termijn controle van de

tumor. Ondanks dat deze patiënten een groter risico hebben op SBRT-gerelateerde complicaties dan patiënten met kleine tumoren, dienen deze complicaties geen reden te zijn om behandeling te ontmoedigen. Mede omdat het alternatief, het onbehandeld laten van de tumor, geassocieerd is met zeer ernstige complicaties door lokale progressie van de tumor. **Hoofdstuk 13** bediscussieert enkele aspecten die betrekking hebben op de wijze waarop de tumor met SBRT bestraald wordt. Ook wordt de noodzaak van geïmplanteerde markers in de tumor besproken. Ondanks dat radio-opake markers de targetting in sommige gevallen verbeteren, gaat de toevoeging van deze markers gepaard met een (laag) risico op complicaties. Ook na implantatie is er een risico op migratie. Huidige behandelingsstrategieën zonder het gebruik van markers maken gebruik van cone-beam CT-scans om de tumor voorafgaand aan de behandeling in beeld te brengen. Hiermee wordt de positie van de tumor voorafgaand aan de behandeling bevestigd.

**Hoofdstuk 14** is een samenvatting waarin vele aspecten van SBRT aan bod komen: de ontwikkeling van SBRT, oncologische uitkomsten, toxiciteit en controverses over de rol van SBRT en chirurgisch ingrijpen als voorkeursbehandeling. In dit hoofdstuk wordt uiteengezet hoe SBRT behandelingsstrategieën voor stadium I NSCLC heeft veranderd. Tot slot worden toekomstige onderzoeksmogelijkheden geschetst die moeten leiden tot een verdere verbetering van de genezingskans van patiënten met een vroeg stadium longkanker.