



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Brachytherapy for rectal cancer

Rijkmans, E.C.

Citation

Rijkmans, E. C. (2021, June 8). *Brachytherapy for rectal cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3176520>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3176520>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden

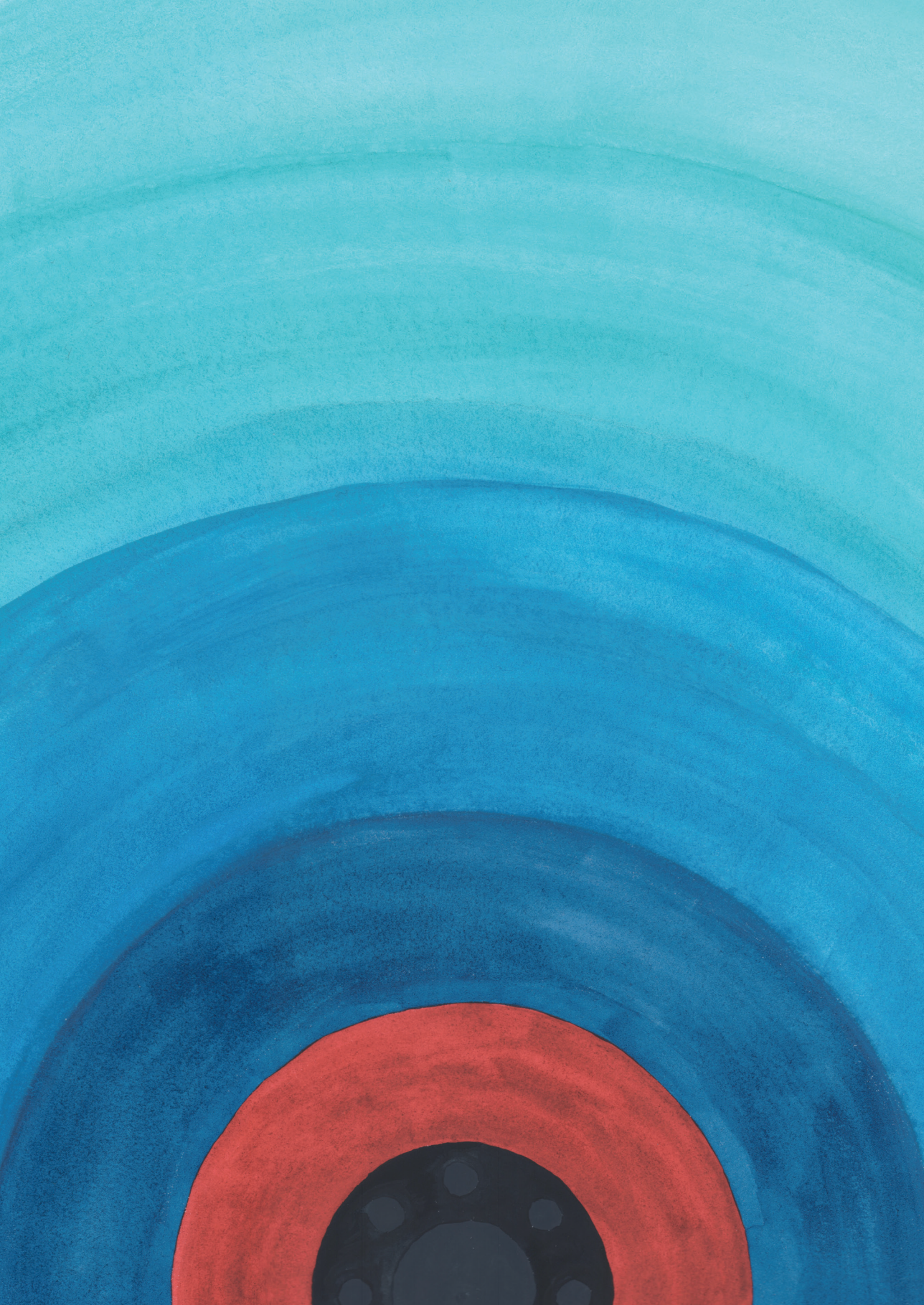


The handle <http://hdl.handle.net/1887/3176520> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Rijkmans, E.C.

Title: Brachytherapy for rectal cancer

Issue date: 2021-06-08



Appendices

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Introductie

In dit proefschrift wordt radicale radiotherapie door middel van uitwendige radiotherapie met een brachytherapie boost (inwendige bestraling) onderzocht in oudere patiënten met endeldarmkanker. Door de vergrijzende populatie, neemt de incidentie van endeldarmkanker toe. Met een toenemende leeftijd neemt de kans op complicaties en risico op overlijden van een standaard chirurgische behandeling toe. Alternatieve behandelingsmogelijkheden voor oudere patiënten met endeldarmkanker zijn daarom dringend nodig.

Omdat er grote verschillen zijn in de belastbaarheid van oudere patiënten met endeldarmkanker kan een geriatrische screening ondersteunen in de keuze voor een behandeling. Over het algemeen kunnen patiënten worden onderverdeeld in vier categorieën: (1) fitte patiënten; (2) medium fitte patiënten met een licht verhoogd operatie risico; (3) kwetsbare patiënten met een hoog operatie risico en (4) zeer kwetsbare patiënten, voor wie alleen palliatieve (ondersteunende) zorg wordt geadviseerd. Bij fitte patiënten kan een standaardbehandeling worden geadviseerd, maar kunnen aanpassingen aan de standaardbehandeling worden gemaakt om de toxiciteit te minimaliseren. Voorbeelden hiervan zijn het gebruik van kortdurende radiotherapie in plaats van chemoradiotherapie of het verkleinen van het bestraalde volume bij uitwendige radiotherapie. Bij medium fitte patiënten kunnen verdere aanpassingen worden doorgevoerd om de morbiditeit van de behandeling te verminderen. In geval van een klinische (bijna) volledige respons kan een watch-and-wait-strategie of lokale excisie worden verkozen boven standaard TME-chirurgie. De groep met een hoog operatierisico kan baat hebben bij een intensiever radiotherapie schema (radicale radiotherapie) als alternatief voor een operatie. In de zeer kwetsbare groep wordt alleen een kort palliatief radiotherapie schema geadviseerd om de tumor-gerelateerde klachten te verlichten.

Om een goed advies te kunnen geven aan kwetsbare patiënten met endeldarmkanker is het belangrijk om beter te begrijpen wie een hoog risico loopt op het optreden van ernstige bijwerkingen en hoe we de kans op bijwerkingen kunnen beperken. In hoofdstuk 2 wordt gekeken naar de dosis-respons relatie voor darmtoxiciteit bij uitwendige radiotherapie. In hoofdstuk 3, 4 en 5 worden de uitkomsten van een dosisescalatie studie, de HERBERT studie, beschreven. Twee aspecten die een rol kunnen spelen in het optimaliseren van de brachytherapie techniek worden vervolgens beschreven in hoofdstuk 6 en 7.

Hoofdstuk 2

In dit hoofdstuk wordt gekeken naar de dosis-respons relatie tussen dosis op de darmen en acute en late toxiciteit in een cohort van 157 patiënten met endeldarmkanker. Tevens zijn drie intekenmethoden voor de definitie van “darmen” met elkaar vergeleken; individuele dunne darmnissen, een darmvolume gedefinieerd door de EMBRACE studiegroep (EMBRACE bowelbag) en een darmvolume gedefinieerd door de RTOG studiegroep (RTOG bowelbag). Er werd geen

dosis-respons relatie gevonden met toxiciteit. Wel werd een duidelijke verhoogd risico op toxiciteit gevonden bij patiënten die eerdere buikoperaties hadden ondergaan en bij patiënten die gelijktijdig chemotherapie kregen.

Het verschil tussen de verschillende intekenmethoden was groot. Het volume van de EMBRACE bowelbag was ongeveer 2-3 zo groot als het volume van losse dunne darmlissen en het volume van de RTOG bowelbag was ongeveer 6 keer zo groot. De dosis-volume histogram parameters van beide bowelbags waren sterk gecorreleerd aan die van de losse dunne darm intekening en kunnen daarom worden gebruikt als alternatief. De sterkste correlatie werd gevonden voor de EMBRACE bowelbag en er wordt voorgesteld om deze definitie te gebruiken voor toekomstig onderzoek.

Op basis van literatuuronderzoek wordt voorgesteld om het volume van dunne darmlissen dat 15 Gy krijgt zo mogelijk te beperken tot minder dan 165 cc om het risico op graad 2-3 acute gastro-intestinale toxiciteit te minimaliseren. Met een omrekenfactor, gebaseerd op de correlatie, wordt een beperking van 350 cc voor het volume van 15 Gy op de EMBRACE bowelbag voorgesteld als meer praktisch alternatief.

Hoofdstuk 3-5

In de hoofdstukken 3, 4 en 5 worden de resultaten van de HERBERT studie gepresenteerd. De HERBERT studie was een dosisescalatie studie naar de effectiviteit en veiligheid van een brachytherapie boost na uitwendige radiotherapie (EBRT) bij oudere kwetsbare patiënten met endeldarmkanker. Er werd gestart met een boost van 3x5 Gy, 6 weken na EBRT (13x3 Gy, 4/week). Bij uitblijven van ernstige toxiciteit werd de boost dosis met 1 Gy per inwendige bestraling verhoogd. Bij 8 Gy per fractie werd bij 3 van 6 patiënten graad 3 acute proctitis vastgesteld waardoor de maximum getolereerde brachytherapie boost dosis werd vastgesteld op 7 Gy per fractie.

In totaal werden tussen 2007 en 2013 38 patiënten met cT2-3N0-1 endeldarmkanker bestraald in deze studie. De mediane leeftijd was 83 jaar en de meesten hadden ernstige comorbiditeit waarbij 76% van de patiënten medisch niet-operabel werd geacht.

Van alle patiënten die vervolg endoscopieën ondergingen (33) hadden 29 patiënten een gedeeltelijke of complete respons (88%) waarvan 20 een complete respons (61%). Na een mediane follow-up van 30 maanden had 52% een aanhoudende respons. De kans op een aanhoudende response na 1, 2 en 3 jaar was respectievelijk 71%, 55% en 44%.

De overleving werd vooral door de leeftijd en comorbiditeit bepaald en was beperkt tot 63% na 2 jaar. Wel werd een verschil gezien tussen de patiënten met en zonder een complete respons. Na twee jaar was de lokale progressievrije overleving 60% in patiënten met een complete respons (cCR) en slechts 15% in patiënten zonder een complete respons (niet-cCR) ($p = 0,006$). De algehele overleving was 80% vs. 46% bij cCR vs. niet-cCR-patiënten ($p = 0,11$). Na een update met een langere follow-up van 43,7 maanden was dit verschil significant ($p = 0,01$) (niet gepubliceerd).

Patiënt-gerapporteerde, arts-gerapporteerde en endoscopisch waargenomen toxiciteit worden beschreven in hoofdstuk 4. Zowel door de arts als door de patiënt gerapporteerde toxiciteit liet een duidelijke toename zien van bijwerkingen in de derde week van de uitwendige bestraling en twee weken na brachytherapie. Deze bijwerkingen herstelden zich binnen twee maanden na brachytherapie. De meest patiënten (68%) hadden in de acute periode graad 2 proctitis klachten (matige klachten passend bij irritatie van de endeldarm). Een klein deel (13%) had graad 3 (ernstige) proctitis. Ernstige acute klachten waren geassocieerd met ernstige late toxiciteit. In totaal werd ernstige late proctitis klachten waargenomen bij 10 patiënten.

Endoscopische evaluatie van de normale rectumwand toonde voornamelijk erytheem en telangiëctasieën. Bij drie patiënten trad ernstig bloedverlies of ulceratie op tussen 12 en 18 maanden na de behandeling. Ter plaatse van de tumor werd vaak een ulcus waargenomen, variërend van een vlak ulcus tot diepe ulceratie. Deze toxiciteit werd alleen gescoord in de 28 patiënten met een respons. Een vlak ulcus (zonder opstaande rand) is typerend voor een complete response en werd waargenomen in 42%. Diepe ulceratie (42%) kan zowel passen bij een rest van de tumor als bij toxiciteit na radiotherapie of een combinatie van beiden. In de overige 14% werd alleen erytheem of een litteken gezien (complete response).

Hoofdstuk 5 evalueert de associatie van patiënt-, tumor- en dosimetrische parameters met respons en toxiciteit. Het tumorvolume bij diagnose was de beste voorspeller voor een klinische complete respons. In 74% van de patiënten met een tumorvolume kleiner dan 20 cc werd na 2 jaar geen groei/terugkeer van de tumor gezien, terwijl slechts 25% van de patiënten met een tumor groter dan 20 cc een aanhoudende response vertoonden ($p = 0,007$). Er werd tevens een relatie gezien tussen de respons op uitwendige radiotherapie en response op brachytherapie.

Een correlatie tussen de voorgeschreven dosis op het ingetekende tumorvolume (CTV D90 / D98) en de klinische tumor respons kon niet worden aangetoond. Wel was CTV D90/D98 gecorreleerd aan acute en late proctitis. Bovendien waren CTV-volume, CTV-breedte en hoge dosisregio's in het CTV (D1cc / D2cc) geassocieerd met ulceratie ter plaatse van de tumor. Diepe ulceratie trad op bij 7 van 9 patiënten met een CTV D2cc groter dan 14 Gy per fractie en bij 3 van 18 patiënten met een CTV D2cc kleiner dan 14 Gy per fractie ($p = 0,002$).

Uit bovenstaande gegevens kunnen we concluderen dat een brachytherapie boost haalbaar is bij oudere patiënten met endeldarmkanker met een redelijk hoge kans op een complete respons, maar ook een aanzienlijk risico op toxiciteit. Patiënten met tumoren kleiner dan 20 cc bij aanvang die goed reageren op uitwendige radiotherapie lijken de beste kandidaten voor een brachytherapie boost.

Hoofdstuk 6

Een apart onderdeel van de HERBERT-studie is de repeat CT-studie. Hierbij werd bij 11 patiënten een aanvullende CT-scan gemaakt op het moment van de tweede en derde brachytherapie-applicatie. Het doel van deze studie was te onderzoeken of herhaalde beeldvorming beter is dan de gebruikte techniek in de HERBERT studie. In de HERBERT studie werd het behandelplan

voor de brachytherapie boost gemaakt op een scan die verkregen was voorafgaand aan of bij de eerste bestraling. In de repeat CT studie werd dit plan geprojecteerd op de CT-scan van de 2^e en 3^e applicatie. In slechts 12/22 scans werd een acceptabele dosisverdeling waargenomen bij het gebruik van het eerste behandelplan. In twee gevallen zou een aanzienlijke verbetering kunnen worden bereikt door herplanning, maar in de overige acht van de 22 situaties zou een interventie nodig zijn geweest om de positie van de applicator of de ballon aan te passen en/of lucht of ontlasting te verwijderen. Dit toont aan dat een enkelvoudig behandelplan, zoals gebruikt in de HERBERT-studie, resulteert in suboptimale dosisverdelingen.

Hoofdstuk 7

De beste methode voor het afbeelden van endeldarmkanker is MRI. Bij endorectale brachytherapie worden echter clips gebruikt die een artefact veroorzaken op MRI en daarom wordt een CT-scan gebruikt om het behandelplan op te berekenen. Gebruik van MRI tijdens endorectale brachytherapie zou mogelijk gemaakt kunnen worden als de clips kunnen worden vervangen door gouden markers. De REMARK-studie is daarom gestart als onderdeel van een groter project voor MRI-geleide brachytherapie bij endeldarmkanker. In deze studie werden vier type goudmarkers getest. Deze goudmarkers werd geplaatst via endoscopie. Twee methoden werden vergeleken: (1) in de tumor of rectumwand; (2) in het mesorectum rond de tumor. Twintig patiënten die neo-adjuvante uitwendige radiotherapie ondergingen werden geïnccludeerd en in totaal werden 64 goudmarkers geplaatst. Alle typen konden met succes worden geïmplanteerd. Na een mediane tijd van 17 dagen na plaatsing (spreiding 7 - 47 dagen) waren in totaal 42 (66%) van de markers nog steeds aanwezig (55% in de tumor vs. 90% in het mesorectum, $p=0,009$). Om verlies van markers te voorkomen heeft mesorectale plaatsing derhalve de voorkeur.

Discussie

In de discussie worden allereerst de uitkomsten van de HERBERT studie vergeleken met recente publicaties van radicale radiotherapie schema's en wordt een vervolgstudie voorgesteld. Vervolgens worden suggesties gegeven voor het optimaliseren van de brachytherapie techniek en de mogelijke toepassingen in neo-adjuvante en orgaansparende behandeling van endeldarmkanker.

Er zijn drie belangrijke onderzoeksgroepen die uitwendige radiotherapie combineren met een inwendige boost. Twee hiervan gebruiken contact-X-ray en één brachytherapie. Contact-X-ray is een vorm van inwendige bestraling waarbij een röntgenbuis direct tegen de tumor wordt geplaatst, terwijl brachytherapie gebruikt maakt van een radioactieve bron die door middel van een applicator naar de tumor wordt gebracht. De cumulatieve equivalente dosis die in deze studies wordt gegeven op de tumor varieert van 61 tot 100 Gy en de kans op een complete response van 61% tot 86%. De kans op significante late toxiciteit in de HERBERT studie was met 40% echter

een stuk hoger dan in de andere series (6-19%). De oorzaak hiervan kan worden verklaard door verschillen in patiënt selectie (bijvoorbeeld kleinere tumoren of minder comorbiditeit) en de techniek van de inwendige boost.

Voordat een brachytherapie boost als standaardbehandeling kan worden aangeboden moet eerst worden onderzocht wat de meerwaarde is ten opzichte van uitwendige radiotherapie alleen. Dit is de rationale voor de HERBERT II studie. Hierin zullen kwetsbare patiënten met endeldarmkanker worden gerandomiseerd tussen 13x3 Gy uitwendige radiotherapie met of zonder een brachytherapie boost van 3x7 Gy.

Optimalisatie van de brachytherapie techniek

Technische verbeteringen van high-dose-rate (HDR) brachytherapie kunnen door betere dekking van de tumor en betere sparing van het normale weefsel zorgen voor een hogere kans op tumor controle en een lagere kans op toxiciteit. Het uiteindelijke streven is om een MRI-gestuurde adaptieve brachytherapie werkwijze te ontwikkelen. Door het implementeren van MRI kan de tumor beter worden gevisualiseerd en zal daardoor nauwkeuriger en conformer bestraald worden. Afspraken rondom de definities van het doelgebied en de voorgeschreven dosis kunnen de kwaliteit van de brachytherapie verder verbeteren en kan vergelijking tussen instituten of verschillende boost technieken mogelijk maken. Er worden suggesties gedaan voor definities die de principes volgen van beeldgestuurde adaptieve brachytherapie die zijn ontwikkeld voor gynecologische brachytherapie.

Het beperken van de dosis op de normale rectumwand zou naast een conformer bestralingsplan ook door afscherming kunnen worden bereikt. In de huidige applicator kan in het centrale kanaal een loden of wolfram staaf worden ingebracht waardoor de dosis grotendeels wordt tegengehouden. Ook het vergroten van de afstand tot de normale rectumwand door optimaal gebruik van de ballon zal tot een aanzienlijke dosis reductie kunnen leiden.

Toepassing van brachytherapie in de curatieve behandeling van endeldarmkanker

Brachytherapie kan ook gebruikt worden als neo-adjuvante techniek, als alternatief voor neo-adjuvante uitwendige radiotherapie. Doordat er een veel kleiner volume bestraald wordt en het bestraalde volume wordt verwijderd bij de operatie is het risico op lange termijn bestralingseffecten zeer gering. Een prospectieve serie toont een vergelijkbare lokale controle als neo-adjuvante uitwendige radiotherapie met maar 4,8% lokale recidieven bij cT2-3 tumoren. Er is echter steeds meer interesse in het vermijden van een operatie en derhalve is de combinatie van uitwendige bestraling of chemoradiotherapie met een brachytherapie boost zeer interessant, niet alleen voor ouderen, maar ook voor jonge fitte patiënten. Er worden veel manieren onderzocht om de niet-chirurgische behandeling te intensiveren om de kans op een complete response zo groot mogelijk te maken. Zo wordt bijvoorbeeld gekeken of chemotherapie kan bijdragen aan een orgaansparende behandeling en wordt lokale excisie of hoge dosis radiotherapie onderzocht als alternatief voor een totale mesorectale excisie (TME)

na neo-adjuvante (chemo)radiotherapie. Een radiotherapie boost kan, zoals in dit proefschrift beschreven, worden gegeven met brachytherapie, maar ook door middel van contact-x-ray of stereotactische uitwendige radiotherapie. Indien deze opties niet leiden tot een complete response zal alsnog een TME-operatie moeten volgen. Daarmee bestaat dus het risico op extra toxiciteit in het geval van een onsuccesvolle orgaansparende behandeling. De potentiële voordelen en risico's van een in opzet orgaansparende behandeling moeten door middel van gezamenlijke besluitvorming met de patiënt worden besproken.

Concluderend is brachytherapie voor endeldarmkanker een veelbelovende techniek, waarbij dosisescalatie mogelijk is tot wel 90 Gy. Verdere ontwikkeling van MRI-gestuurde adaptieve brachytherapie en training van brachytherapie teams is nodig om deze techniek op grotere schaal mogelijk te maken.