

# Optimalisatie van radiotherapie voor hersen- en hoofd-halstumoren

Optimization of brain and head & neck radiotherapy

dr. D.B.P. Eekers

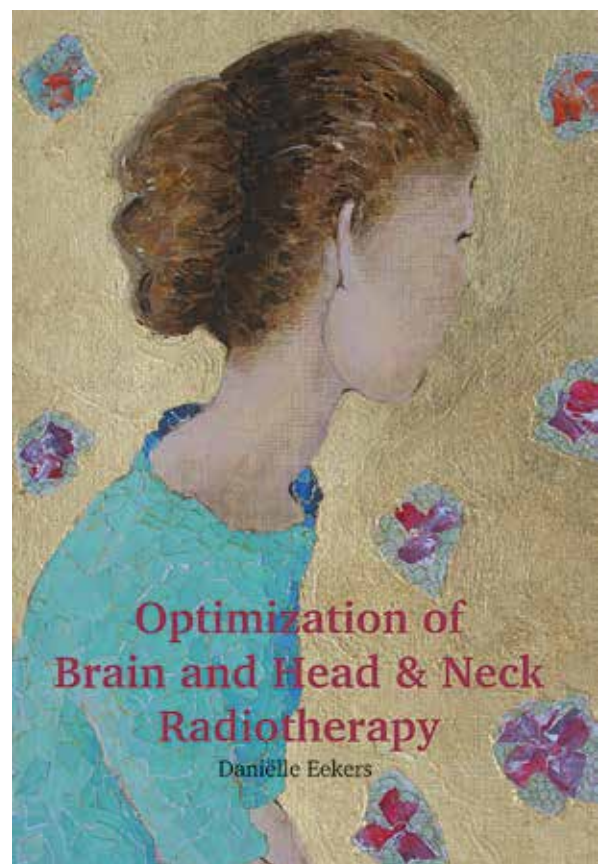
## SAMENVATTING

Op 7 december 2018 promoveerde D.B.P. Eekers aan de Universiteit van Maastricht op het proefschrift, getiteld 'Optimization of brain and head & neck radiotherapy'. Het onderzoek vond plaats bij MAASTRO Clinic onder leiding van prof. dr. P. Lambin, prof. dr. D. De Ruyscher, radiotherapeut-oncologen in Maastricht, en prof. dr. E.G.C. Troost, radiotherapeut-oncoloog te Dresden, Duitsland. In dit artikel staan de belangrijkste bevindingen uit het proefschrift.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2019;16:204-7)

## SUMMARY

December 7, 2018, D.B.P. Eekers defended her thesis at the Maastricht University, entitled 'Optimization of brain and head & neck radiotherapy'. Her studies were performed in MAASTRO Clinic under supervision of prof. P. Lambin, MD, PhD, prof. D. De Ruyscher, MD, PhD, radiation oncologists at in Maastricht, and prof. E.G.C. Troost, MD, PhD, radiation oncologist at Dresden, Germany. This article describes the most important results of the thesis.



## INLEIDING

Door het steeds verder optimaliseren van de radiotherapeutische behandeling van aandoeningen in hersenen en hoofd en hals wordt getracht een dosisreductie in het gezonde omringende weefsel en de zogenoemde risico-organen (OAR's)

te bereiken, wat leidt tot een vermindering van de kans op bijwerkingen. Een actuele en relevante vraag in relatie tot de drie recent geopende protonencentra (PTC) in Nederland is wat de meerwaarde van het gebruik van protonen hierbij zou kunnen zijn. Protonen, positief geladen deeltjes, gedragen

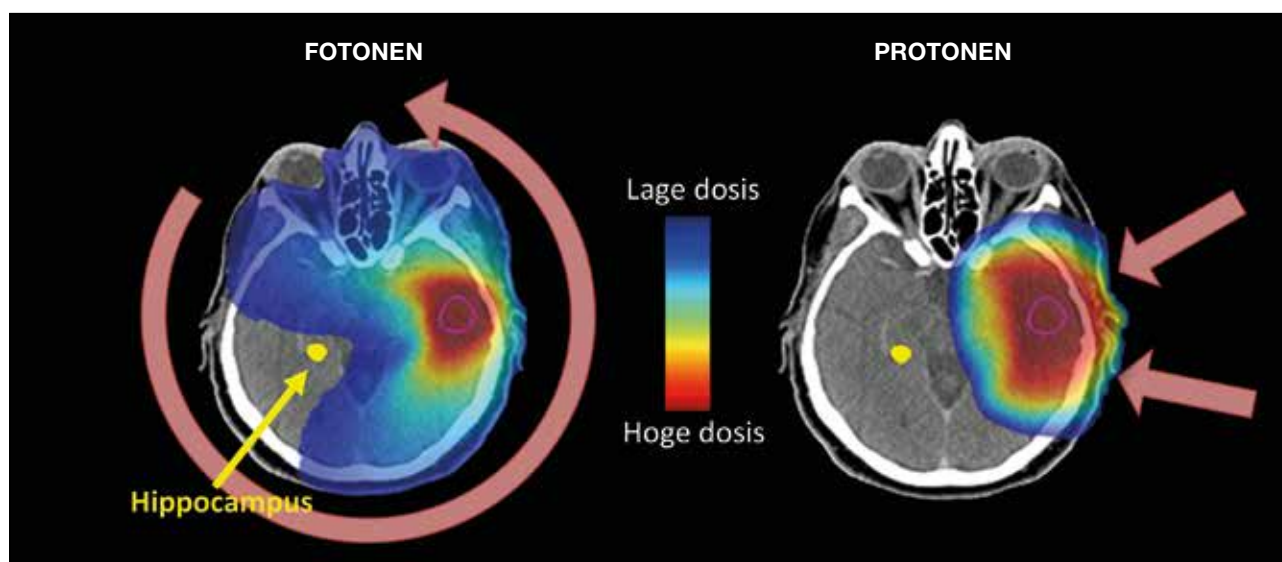
Correspondentie graag richten aan mw. dr. D.B.P. Eekers, radiotherapeut oncoloog, MAASTRO Clinic en ZON-PTC, Dr. Tanlaan 12, 6229 ET Maastricht, tel.: 088 445 56 66, e-mailadres: danielle.eekers@maastro.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** epilepsie, NTCP, posterior cerebellum, protonenbestraling, radiotherapie

**Keywords:** epilepsy, NTCP, posterior cerebellum, proton therapy, radiotherapy

ONTVANGEN 20 MAART 2019, GEACCEPTEERD 12 APRIL 2019.



**FIGUUR 1.** Voorbeeld van een dosisweergave van een behandelplan van een patiënt met een laaggradig glioom links temporo-pariëtaal op een transversale CT-coupe. De dosisverdeling is weergegeven van hoge dosis (rood) tot lage dosis (blauw). De linker roze pijl in het fotonenplan geeft de boogtherapie weer (VMAT) en de twee pijlen in het protonenplan laten de bundelrichting in dit vlak zien voor beide gebruikte bundels. Ingetekend zijn het tumorgebied (fuchsia) en de hippocampus (geel).

zich fysisch namelijk anders in weefsel dan fotonen, waardoor de dosisverdeling in het omliggende weefsel anders is (zie *Figuur 1*). Door intensieve nationale en internationale samenwerking zijn binnen het ‘Radiation Oncology Collaborative Comparison’ (ROCOCO)-consortium diverse in-silico-onderzoeken uitgevoerd, waarvan twee op het gebied van hoofd en hals en neuro-oncologie onderdeel zijn van dit proefschrift.<sup>1,2</sup> Hierbij werden verschillende radiotherapie-modaliteiten, waaronder protonentherapie, vergeleken met de gouden standaard, zijnde bestraling met fotonen door middel van volumetrisch gemoduleerde boogtherapie (VMAT).

### PROTONEN EN KOOLSTOFDEELTJES

Van 25 patiënten die vanwege een recidief of tweede primaire tumor in het hoofd-halsgebied opnieuw moesten worden bestraald, werden ‘state of the art’ bestralingsplannen gegenereerd in daarvoor gespecialiseerde centra. VMAT werd vergeleken met intensiteit-gemoduleerde protonentherapie (IMPT) en koolstofionentherapie (IMIT).<sup>1</sup> Daarnaast werd in een tweede onderzoek van 25 patiënten met een laaggradig glioom intensiteit-gemoduleerde bestralingstherapie (IMRT), IMPT en spiraalvormige tomotherapy (TOMO) vergeleken met de gouden standaard VMAT.<sup>2</sup> Beide onderzoeken lieten zien dat deeltjestherapie, met behoud van de voorgeschreven dosis op de tumor, de dosis in de gezonde OAR’s aanzienlijk kan verlagen. Of dit zich vertaalt in een klinisch relevant voordeel, is onderwerp van verder en binnen Nederland reeds geïnitieerd onderzoek. Om een dergelijk voordeel in reductie van bijwerkingen adequaat te kunnen

voorspellen, zijn modellen nodig die de kans op bijwerkingen relateren aan de ontvangen dosis. Voor zowel de primaire behandeling van het centrale zenuwstelsel (CZS) als voor herbestraling van hoofd-halstumoren ontbreken momenteel nog gevalideerde complicatiepredictiemodellen zoals die er bijvoorbeeld wel zijn voor de primaire bestraling van hoofd-halstumoren.<sup>3</sup>

### POSTERIOR CEREBELLUM

Een belangrijke, potentiële bijwerking van straling op de hersenen is een reductie in de cognitie. Vaak wordt deze bijwerking pas in de jaren na de behandeling opgemerkt en uit dit zich in een onder andere verminderd geheugen en concentratievermogen. Er zijn aanwijzingen dat de dosis op de hippocampus hierbij een rol speelt. In dit proefschrift wordt een nieuw potentieel relevant OAR voor de toekomstige ontwikkeling van een NTCP-model gericht op cognitie geïntroduceerd, zijnde het achterste deel van de kleine hersenen (posterior cerebellum). Er is namelijk groeiend bewijs, op basis van onder andere structurele en functionele beeldvormingsonderzoeken, dat ook het posterieure cerebellum een rol speelt bij neurocognitie, naast de meer bekende rol van het cerebellum bij coördinatie en balans.<sup>4</sup>

### HERSENATLAS

Om gericht dosis aan bijwerkingen te kunnen koppelen voor de ontwikkeling van deze NTCP-modellen, is het van belang om in detail te weten welke dosis het betreffende OAR heeft ontvangen bij de bestraling. Een nauwkeurige en uniforme

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bestraling met protonen en koolstofdeeltjes verminderen de dosis in risico-organen.
- 2** Het posterior cerebellum is mogelijk een risico-orgaan dat de moeite waard is om te sparen.
- 3** Risico-organen in het centraal zenuwstelsel dienen inter(nationaal) uniform te worden ingetekend.
- 4** De EPTN-hersentlas en tolerantietabel (zie [www.cancerdata.org](http://www.cancerdata.org)) maken toekomstige vergelijking van radiotherapeutische behandelingen mogelijk, zoals in de Nederlandse 'model-based' benadering voor protontherapie.
- 5** Bestralen is een niet-invasief alternatief voor medicatieresistente, niet-neoplastische focale epilepsie die niet in aanmerking komt voor resectie.

3D-afgrenzing (delineatie) per OAR op beeldvorming is daarbij noodzakelijk. Deze delineatie gebeurt handmatig op computertomografie (CT) en magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) en is vanwege de inter- en intra-waarnemer-variabiliteit, naast tijdrovend, ook een bekende bron van fouten. De correcte lokalisatie van de relevante OAR's is cruciaal om de dosis ter plaatse maximaal te kunnen reduceren tijdens het berekenen van het optimale behandelplan voor de patiënt.

Om de hierboven genoemde CZS-OAR-delineatie-variabiliteit te reduceren, werd binnen een internationale groep van deskundige radiotherapeut-oncologen op het gebied van neuro-oncologie overeenstemming bereikt door een 'European Particle Therapy Network' (EPTN) consensus-gebaseerde CZS-delineatie-atlas samen te stellen.<sup>5</sup> Om internationaal gebruik mogelijk te maken, werd deze CZS-atlas online beschikbaar gesteld ([www.cancerdata.org](http://www.cancerdata.org)).<sup>6</sup> De atlas omvat de delineatie van 15 CZS-OAR's, inclusief het eerder genoemde posterior cerebellum. De structuren zijn afgebeeld op twee MR-scans met verschillende veldsterkten (3 en 7 Tesla) en op één CT-scan met twee verschillende helderheids- en contrastinstellingen. De OAR's worden daarbij in drie richtingen weergegeven (axiaal, coronaal en sagittaal) op 1 mm-coupees.

### TOLERANTIE RISICO-ORGANEN

Om de tumor de benodigde dosis te kunnen geven en de kans op bijwerkingen maximaal te reduceren, worden op literatuur gebaseerde grenswaarden gehanteerd voor OAR's. Om een uniforme vergelijking van verschillende behandelmodaliteiten in de toekomst mogelijk te maken, zijn deze grenswaarden gerapporteerd in een EPTN-consensus tolerantietabel voor normale weefsels van alle momenteel bekende en relevant geachte CZS-OAR's.<sup>7</sup> Omdat voor de tolerantiedosis, naast weefsel-specifieke radiobiologische kenmerken ( $\alpha/\beta$ ) en

de totale dosis, ook het aantal fracties van belang is, is er een online tabel in equivalente dosis (EQD2) ([www.cancerdata.org](http://www.cancerdata.org)) ter beschikking gesteld.<sup>8</sup> De EQD2 geeft de dosis weer omgerekend in fracties van 2 Gy. De online tolerantietabel maakt het mogelijk eenvoudig en uniform de toegestane maximale dosis per totaal aantal bestralingen (fracties) voor de verschillende OAR's op te zoeken.

### EPILEPSIE

Een andere doelstelling van dit proefschrift was het bepalen van de rol van radiotherapie bij de behandeling van epilepsie. Er werd een systematische review verricht naar de effectiviteit van primaire radiochirurgie of stereotactische radiotherapie voor niet-neoplastische focale epilepsie bij volwassenen die resistent zijn tegen anti-epileptica.<sup>9</sup> Hiertoe werden 16 onderzoeken met in totaal 170 patiënten systematisch bestudeerd, waarin werd bestraald met verschillende bestralingsschema's variërend van 1 tot 15 fracties. In 12 van 16 onderzoeken werd een positief effect gezien van de bestraling op de epilepsiefrequentie. Van de 170 epilepsiepatiënten rapporteerden er na de bestraling 98 (gemiddeld 58%; range 25%-95%) geen of nog zeldzame epilepsieaanvallen (gedefinieerd als radiotherapie-aangepaste Engel-klasse (RAEC) I en II). Uiteindelijk werd bij 34 patiënten (20%) alsnog chirurgisch ingrijpen nodig geacht vanwege cystevorming, radionecrose, oedeem, intracraniele drukverhoging of persisterende epileptische aanvallen. Voor deze in Nederland nieuwe radiotherapie-indicatie werd op basis van deze 16 gepubliceerde onderzoeken een dosis-effectmodel berekend dat een verband legt tussen de voorgeschreven dosis en de epilepsie (RAEC)-frequentie. Interessant voor de toekomst zou zijn om te bestuderen of verder fractioneren van de bestraling kan leiden tot een verdere reductie van de bijwerkingen.

## CONCLUSIE

Voor toekomstige prospectieve klinische onderzoeken, met inbegrip van nieuwe bestralingstechnieken en/of -modaliteiten, zoals bij het vergelijken van fotonen- en protonenbestralingen, wordt het gebruik van de consensus-gebaseerde EPTN CZS-atlas en tolerantietabel sterk aanbevolen. Aanvullend onderzoek wordt verricht om meer kennis te verkrijgen van het potentieel van deeltjestherapie. Dankzij al onze collega's uit vakgebieden die betrokken zijn bij de behandeling van de oncologische patiënt en de solide, onderlinge samenwerkingsverbanden in de gehele radiotherapiegemeenschap en daarbuiten, is er nu een unieke mogelijkheid om de behandeling van hersen- en hoofd-halstumoren nog verder te optimaliseren.

## REFERENTIES

1. Eekers DB, et al. Benefit of particle therapy in re-irradiation of head and neck patients. Results of a multicentric in silico ROCOCO trial. *Radiother Oncol* 2016;121:387-94.
2. Eekers DB, et al. Intensity-modulated proton therapy decreases dose to organs at risk in low-grade glioma patients: results of a multicentric in silico ROCOCO trial. *Acta Oncol* 2018;1-9.
3. Beetz I, et al. NTCP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva after treatment with intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol* 2012;105:101-6.
4. Eekers DB, et al. The posterior cerebellum, a new organ at risk? *Clin Transl Radiat Oncol* 2017;8:22-6.
5. Eekers DB, et al. on behalf of the taskforce 'European Particle Therapy Network' of ESTRO. The EPTN consensus-based atlas for CT- and MR-based contouring in Neuro-Oncology. *Radiother Oncol* 2018;128:37-43.
6. Eekers DB, et al. EPTN International Neurological Contouring Atlas. *CancerData* 2017. doi:10.17195/candat.2017.08.1.
7. Lambrecht, et al. Dose constraints of organs at risk in neuro-oncology for radiation therapy delivered to adult patients; the European Particle Therapy Network consensus. *Radiother Oncol* 2018;128:26-36.
8. Eekers DB, et al. EPTN consensus-based guideline for the tolerance dose per fraction of organs at risk in the brain. *CancerData* 2018. doi:10.17195/candat.2018.01.1
9. Eekers DB, et al. Evidence on the efficacy of primary radiation therapy for drug-resistant localized non-neoplastic epilepsy in adults: a systematic review. *Seizure* 2018;55:83-92.
10. Klaver YL, et al. Selection of brain tumour patients for proton therapy: the Dutch approach. *WFNOS* 2018;3:74-8.