

Optimization of radiotherapy in lung cancer treatment : balance between survival and quality of life

Citation for published version (APA):

Pijls-Johannesma, M. (2008). *Optimization of radiotherapy in lung cancer treatment : balance between survival and quality of life*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2008

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Radiotherapie (RT) speelt een belangrijke rol in de behandeling van zowel niet-kleincellige (NSCLC) als kleincellige (SCLC) longkanker. De afgelopen jaren is op het gebied van RT een aanzienlijke vooruitgang geboekt, mede door de ontwikkeling van geavanceerde technologieën, betere tumor stadiering, meer inzicht in (moleculaire) radiobiologie en in de combinatie van verschillende behandelingen. Zo is bijvoorbeeld duidelijk aangetoond dat een gecombineerde behandeling van chemotherapie en radiotherapie resulteert in een toename van de lokale tumor controle met als gevolg een betere overleving. De bestralingsdosis van 60 Gy in 30 fracties vanaf 2 Gy blijkt effectief voor de ziektecontrole van postoperatieve microscopische ziekteuitbreiding, maar er lijkt toch een dosis van meer dan 100 Gy noodzakelijk te zijn om de tumor in zijn geheel te kunnen vernietigen. Theoretisch is een dosis van >84 Gy noodzakelijk voor 50% kans op een definitieve locale controle bij kleine tumoren. Echter, het toedienen van hoge dosis RT wordt beperkt door een aantal beperkingen met betrekking tot de totale tumordosis en het tumorvolume, omdat een hogere bestraalde dosis op het gezonde weefsel het complicatierisico van het gezonde weefsel doet toenemen. Daardoor kunnen dan meer behandelingsgerelateerde neveneffecten optreden, die naar verwachting de kwaliteit van leven (KvL) van de patiënt nadelig beïnvloeden. Als er vooruitgang wordt geboekt in de overleving, is het belangrijk om KvL te evalueren als gevolg van de behandeling.

Dit proefschrift beoogt meer inzicht te krijgen in de curatieve behandeling van longkanker met RT waarbij de positieve en negatieve effecten van intensieve RT worden onderzocht met betrekking tot zowel overleving als KvL. Het uiteindelijke doel is om met hulp van de bevindingen in dit proefschrift op een adequatere wijze medische beslissingen te kunnen nemen. Daarom zal ook de rol van nieuwe technologieën in longkanker worden meegenomen (**Hoofdstuk 1**).

Deel 1

De eerste hoofdstukken beschrijven de behandelingsfactoren die van invloed kunnen zijn op de lange termijn overleving. In **Hoofdstuk 2** wordt gekeken naar wat de meest effectieve manier is, m.b.t. verbetering van lange termijn overleving, om thoracale radiotherapie (TRT) te combineren met chemotherapie (CT) bij patiënten met kleincellige longkanker met een beperkte ziekteuitbreiding (LD-SCLC). We vonden dat vroegtijdige (< 30 dagen na start van CT) TRT in de gecombineerde behandeling met platinum-based CT de overleving verbeterde. Daarnaast bleek dat de studies met de hoogst gerapporteerde dosisintensiteit van de CT de hoogste overlevingspercentages hadden en tevens het grootste verschil in overlevingspercentage tussen vroege en late toediening van RT. In dezelfde studies werd bovendien de hoogste percentages therapietrouw gerapporteerd. Uit deze resultaten zou opgemaakt kunnen worden dat om de voordelen van de vroege toediening van RT tot uiting te zien komen, men afhankelijk is van een effectieve systemische behandeling, waarbij de patiënten in een relatief goede conditie moeten verkeren (2 jaar overleving van tenminste 30%). In **Hoofdstuk 3** worden vervolgens de tijdsfactoren voor een gecombineerde behandeling met CT en BRT meer gedetailleerd geanalyseerd. We vonden een aanzienlijke significante relatie tussen het tijdstip van de start van een behandeling tot aan het einde van de RT (SER) en de 5 -jaar overleving. Dit resultaat ondersteunt de hypothese dat er een versnelde celdeling optreedt na de start van cytotoxische therapie. Hiermee rekening houdend zou de beste overleving van patiënten met snel groeiende tumoren worden bereikt indien 2 of 3 cycli CT en

TRT worden toegediend voor de start van deze versnelde celdeling (ongeveer 30 dagen in het geval van LD-SCLC). De lokale toxiciteit tussen groepen die behandeld werden met een korte of lange SER bleek niet significant te verschillen, echter was er een trend zichtbaar dat meer bestralingsgeïnduceerde longontsteking en slokdarmontsteking werd gezien in de groep met een korte SER. Over het algemeen blijken de percentages therapietrouw hoog te zijn in de studies waarbij CT en TRT gelijktijdig wordt toegediend (87%-100%), wat suggereert dat de behandeling goed tolereerbaar is.

Deel 2

In deel 2 van dit proefschrift worden verschillende aspecten van kwaliteit van leven (KvL) bij longkankerpatiënten die radiotherapie ondergaan besproken. Het doel van de studie beschreven in **Hoofdstuk 4** was om de voorkeur en de aanvaardbaarheid van bestaande KvL vragenlijsten te bepalen bij kankerpatiënten. Gebaseerd op voorafgestelde criteria zoals het percentage niet ingevulde items, het aantal door de patiënt moeilijk bevonden vragen en de voorkeur van de patiënt voor bepaalde categorieën, hebben we de meest gangbare KvL vragenlijsten voorgelegd aan een groep patiënten met longkanker. Na analyse bleek dat patiënten de voorkeur gaven aan voorgeschreven antwoordcategorieën met een zo kort mogelijke antwoord-range. Op basis van deze resultaten verwachtten we dat indien in toekomstig onderzoek naar KvL rekening wordt gehouden met deze voorkeur van de patiënt, de vragenlijsten beter zullen worden ingevuld en de analyses beter kunnen worden uitgevoerd. In **Hoofdstuk 5** hebben we vervolgens de relatieve impact van verschillende KvL domeinen/subschalen geëvalueerd met betrekking tot de globale KvL bij longkankerpatiënten voor aanvang van radiotherapie. Het bleek dat binnen deze patiënten groep vermoeidheid de meest overheersende rol speelt in de mate van de door de patiënt waargenomen globale KVLV. Feitelijk bleek alleen vermoeidheid een groter deel van de globale KvL te voorspellen dan de totale combinatie van functionele en symptoomschalen van andere KvL domeinen (somatisch, psychologisch, sociaal). Deze bevinding suggereert dat binnen onze studiepoulatie, de impact van vermoeidheid op de globale KvL grotendeels de impact van iedere andere functionele en symptoom subschaal overheerst. Daarnaast hebben we ook nog gekeken naar het verloop van de KvL bij patiënten die curatief behandeld worden met radiotherapie of chemoradiotherapie, zoals beschreven in **Hoofdstuk 6**. De resultaten laten zien dat de invloed van hoge dosis radiotherapie of gelijktijdige chemoradiotherapie in de behandeling van longkanker op de KvL beperkt is en slechts van tijdelijke aard. Ook hier kwam vermoeidheid als sterkste voorspeller van de algemene KvL naar voren, gevolgd door acute slokdarmontsteking.

Deel 3

De laatste 2 hoofdstukken richten zich op nieuwe technologieën binnen de radiotherapie in de behandeling van longkanker, waarbij vooral wordt gekeken naar het verschil in effecten ten opzichte van de huidige radiotherapiebehandeling in termen van overleving en de kwaliteit van leven. Omdat vanuit een theoretisch oogpunt, deeltjestherapie (protonen en koolstofionen) superieure resultaten verwacht worden in vergelijking met de huidige bestraling met fotonen, hebben we in **Hoofdstuk 7** onderzocht of er wetenschappelijk

bewijsmateriaal is, dat de klinische behandeling van longkanker met protonen en koolstofionen effectiever is dan een behandeling met fotonen. Het bleek echter, dat voor de meeste indicaties, geen duidelijke conclusie over de klinische effectiviteit kon worden getrokken aan de hand van de huidige gepubliceerde resultaten in de literatuur. De reden waarom momenteel nog geen duidelijke uitspraak kan worden gedaan over de effectiviteit van deeltjesbestraling is voornamelijk door het gebrek aan methodologisch goed opgezette vergelijkende studies. Hierdoor is het moeilijk om verschillende behandelingen te vergelijken. Vaak zijn bijvoorbeeld de patientengroepen verschillen van samenstelling of is de onderzoeksopzet zodanig gekozen dat de selectie van de patientenpopulatie niet onwillekeurig heeft plaats gevonden waardoor vertekening van de resultaten kan ontstaan. Verder dient men in ogenschouw te houden dat een groot deel van het onderzoek naar deeltjestherapie is uitgevoerd in een fysisch laboratorium, los van een ziekenhuis of radiotherapeutisch instituut. De eisen aan de apparatuur binnen een fysisch laboratorium zijn over het algemeen minder streng vergeleken met de eisen waaraan de apparatuur moet voldoen binnen een medische instelling voor de behandeling van patiënten. Het is daarom aannemelijk te denken dat de resultaten uit het verleden, verkregen vanuit een fysisch laboratorium, gunstiger zouden zijn geweest indien deze waren verkregen binnen een medische instelling.

In ons literatuuronderzoek vonden we dat de klinische uitkomsten (overleving en het voorkomen van neveneffecten van de behandeling) van longkanker patiënten die behandeld waren met protonen therapie gelijk waren aan die van de moderne fotonenbestraling (b.v. stereotactische radiotherapie). Daarnaast lijkt een behandeling met koolstofionen minder neveneffecten te veroorzaken. Door de relatief grote onzekerheid rondom de beschikbare resultaten van eerder onderzoek naar de effectiviteit van deeltjesbestraling en daarbij de relatief hoge kosten voor deze behandeling, kan deeltjesbestraling (nog) niet als standaardbehandeling van longkanker worden ingevoerd. Echter, gezien het potentiële voordeel zoals is aangetoond in een aanzienlijk aantal planningsstudies die het overweldigende theoretische voordeel van protonen en koolstofionen beschrijven, is het gerechtvaardigd om verder toekomstig onderzoek naar de effectiviteit van deeltjesbestraling te verrichten. Tot slot richt **Hoofdstuk 8** zich op de verschillende aspecten met betrekking tot de kosten van deeltjestherapie.

Tot slot wordt in **Hoofdstuk 9** beschreven, welke aspecten relevant kunnen zijn voor toekomstig onderzoek. Zo is het bijvoorbeeld zinvol om, in navolging op de tijdsfactoren zoals besproken in Hoofdstuk 2 en 3, meer in detail de impact van verschillende behandelfactoren te onderzoeken in de (chemo)radiotherapiebehandeling voor longkanker. Onlangs is een studie opgestart waarbij een meta-analyse van individuele patiënten zal worden uitgevoerd. Hierbij zullen de tijdsfactoren en het tijdstip van de start van een behandeling tot aan het einde van de RT (SER) nader worden onderzocht en zal tevens gekeken worden naar de invloed van andere behandelfactoren op de overleving van longkankerpatiënten, zoals de totale bestralingsdosis, de dosisintensiteit van de chemotherapie en de verschillende chemotherapie schema's.

Daarnaast, omdat er vele technologieën in ontwikkeling zijn, is het goed om te bepalen wat de kosteneffectiviteit van deze behandelingen is en hoe investeringen het meest adequaat gemaakt kunnen worden. Zo zijn we binnen een huidig project de kosteneffectiviteit verschillende technologieën in de behandeling van longkanker aan het onderzoeken zoals bv stereotactische radiotherapie en deeltjestherapie.