



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Radiation treatment in prostate cancer : balancing between tumor control and toxicity

Heemsbergen, W.D.

Publication date
2008

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Heemsbergen, W. D. (2008). *Radiation treatment in prostate cancer : balancing between tumor control and toxicity*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam]. The Netherlands Cancer Institute - Antoni van Leeuwenhoek Hospital.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Chapter 9

Summary

Samenvatting

Summary

In this thesis, we address the question how to optimize the relationship between risks and benefits of radiotherapy in prostate cancer. Chapter 1 is a general introduction. In Chapter 2-7 6 studies are described in which we study relationships between dose and outcome in terms of toxicity and tumor control. In Chapter 8 the results are discussed.

Chapter 1

Prostate cancer is a common disease in older men in Western countries. Data obtained at obductions, indicate a prevalence of about 30 % of (latent) prostate cancer in men of 50 years and older. Three important characteristics in the diagnosis of prostate cancer are: clinical tumor stage, Gleason score and the PSA value. In the management of localized prostate cancer, the main treatment options are: brachytherapy, surgery (both for relatively small tumors with good prognosis), external radiotherapy and hormonal therapy. A fourth option is the “wait and see” policy when it is expected that the patient will probably not suffer from further progression of the disease during his life. The procedure for external radiotherapy is as follows: firstly, a CT scan is made. Secondly, a three-dimensional treatment plan is constructed according which the patient will be treated for a period of several weeks, usually receiving a total dose of 66-78 Gray (Gy) in fractions of 1.8 – 3.0 Gy each day. Besides the tumor, also healthy organs in the neighborhood of the tumor (i.e. the rectum and bladder) will receive dose during treatment. This can cause acute and late side effects like diarrhea, rectal bleeding, fecal incontinence and dysuria. In this thesis the relationships between dose on one hand and tumor control and side effects on the other hand, are studied.

Chapter 2

Late rectal bleeding is a major dose limiting factor in the radiation treatment of prostate cancer patients. In this study we investigated how to describe best the relationship between the dose on the rectum plus anal region and late rectal bleeding. The results show that the best correlation is found, when relative dose parameters are calculated instead of absolute. Furthermore, we found optimal results when the anal region (i.e. the final 3 cm of the delineated rectum plus anal region) was excluded from the evaluated organ at risk. With regard to the calculated dose it was best to evaluate the rectal wall instead of the whole rectum including filling. And finally, we found that the volume irradiated to a relatively higher dose (i.e. 60 Gy) correlated best with late rectal bleeding. The data suggest also that the risk for bleeding

keeps rising with increasing irradiated volume; there is no threshold value dividing the dose parameter into low risk and high risk.

Chapter 3

In literature, many studies concerning dose effect relations in prostate cancer, describe the toxicity endpoint 'late rectal bleeding'. There exists however other relevant side effects that are a result of the irradiation of the rectum and anal region. In this Chapter, the correlations between dose distributions in the anorectal region and late gastrointestinal symptoms in patients treated for localized prostate cancer were studied. For this purpose, not only the whole delineated rectum plus anal region was evaluated but also sub-areas: we evaluated the upper 10 %, 20 %, 30 % of the delineated organ at risk, and so on, as well as the lower 10 %, 20 %, up to a 100 %. We analyzed data from a randomized study in which patients were treated with either rectangular or conformal fields with a dose of 66 Gy. The results of this explorative analysis show that only rectal bleeding significantly correlates with the dose to the whole delineated structure (rectum plus anal region). Evaluating sub-areas of the organ at risk revealed significant correlations between the upper 70 % - 80 % and the endpoint mucus loss and between the lower half of the delineated rectum plus anal region and the endpoints soiling and fecal incontinence.

Chapter 4

To study the effect of a 10 Gy boost on tumor control and toxicity, a Phase III trial was initiated in the Netherlands in 1996 at the Antoni van Leeuwenhoek Hospital (Amsterdam) and the Erasmus Medical Center (Rotterdam). In this multicenter randomized trial, 669 patients were included in four hospitals. They were randomly assigned to either a standard dose of 68 Gy or an experimental dose of 78 Gy. In this Chapter the first study results are described: the acute and late toxicity levels in both arms. With regard to acute toxicity, there were no difference between the two dose arms; 44 % experienced a maximum of Grade ≥ 2 gastrointestinal (GI) toxicity and 41 % of Grade ≥ 2 genitourinary (GU) toxicity. For late toxicity, data were available up to 3 years of follow-up (median follow-up of 31 months). They showed a significant ($p \leq 0.05$) higher incidence of rectal bleeding needing treatment and a higher incidence of nocturia in the high dose arm. Furthermore, a number of factors associated with a higher incidence of GI and/or GU toxicity (acute and/or late) were identified: adjuvant hormonal therapy, pretreatment complaints, treatment group, previous transurethral resection of the prostate (TURP), and a history of abdominal surgery.

Chapter 5

We studied to what extent there is a direct relationship between acute and late GI toxicity, independent from the dose relationships that exist for acute as well as for late toxicity. Therefore we selected patients from the Dutch dose escalation study for whom we had detailed information on acute and late side effects. Apart from the acute toxicity grade as scored in the trial, we also defined two measures for acute reactions: proctitis related complaints and mucous discharge. For a number of late toxicity endpoints we evaluated whether an independent relationship existed with the defined types of acute reactions. We found significant results for fecal incontinence, intermittent bleeding and high stool frequency. For the endpoints severe late bleeding and late proctitis needing steroids, no association with acute reactions were found, when correcting for the dose effect in the multivariate analysis. In conclusion, we found that late GI toxicity after radiotherapy can be partly explained by late effects of acute toxicity (consequential late damage).

Chapter 6

The main results of the Dutch Phase III randomized trial are described in this Chapter. After a median follow-up of 51 months, tumor control (freedom from clinical and / or biochemical failure) was significantly better in the experimental dose arm (78 Gy), compared to the standard dose of 68 Gy. The cumulative incidence of moderate to severe GI complications was slightly higher in the experimental dose arm, but not unacceptable. For the endpoints clinical failures only and overall survival, no differences are found between the two dose arms.

Chapter 7

In this Chapter we investigated whether a large rectum filling visible in the planning CT scan was associated with a decrease in Freedom from any Failure (FFF) and Freedom from Clinical Failure (FFCF) for prostate cancer patients treated in the Dutch trial. We evaluated two definitions for a "large rectum with a risk for geometric miss: 1) a rectal volume on the planning CT scan of at least 90 cm³ combined with diarrhea during treatment, and 2) a large mean cross-sectional area of the rectum on the planning CT scan. The results showed that for patients with relatively large and unfavorable tumors, the FFF was significantly worse when they were at risk for geometric miss according either definition. Also the FFCF was decreased in this patient subgroup. An important comment is that with current image guidance techniques it is possible to geometrically optimize treatment, which could probably prevent geometric misses.

Chapter 8

In this Chapter, the study results are evaluated and discussed, also in relationship to more recent publications. With regard to the toxicity in the dose arms of the Dutch trial, data are presented which show that patients assigned to 78 Gy were more bothered with their stools than patients assigned to the standard dose of 68 Gy. The described results of the Dutch trial in terms of tumor control and toxicity are in agreement with recently published data of similar trials: improved FFF and a higher incidence of late GI toxicity. The outcomes in terms of Freedom from Clinical Failure are however different for the Dutch trial: other trials do find improved control in the experimental arm.

Samenvatting

Het onderwerp van dit proefschrift is de relatie tussen de uitwendige bestralingsdosis gegeven aan patiënten met prostaatkanker en het effect ervan, zowel op de tumorcontrole als het optreden van bijwerkingen. Hierbij vragen we ons specifiek af hoe de behandeling geoptimaliseerd kan worden met de minste risico's op toxiciteit en optimale tumorcontrole. Hoofdstuk 1 betreft een algemene inleiding op de studies die beschreven worden in Hoofdstuk 2 t/m 7. De beschreven studies betreffen data van twee gerandomiseerde onderzoeken: 1) een onderzoek waarbij patiënten bestraald werden met standaard rechthoekige (grote) velden of met kleinere conformatievelden (conform de vorm van de prostaat), en 2) een onderzoek waarbij patiënten bestraald werden met een standaarddosis of met een experimentele, hogere dosis. In Hoofdstuk 8 worden de resultaten van deze studies bediscussieerd en worden algemene conclusies gepresenteerd.

Hoofdstuk 1

Prostaatkanker is een veel voorkomende ziekte in de Westerse wereld. Bij 30 % van mannen boven de 50 jaar wordt bij obductie een (latent) carcinoom aangetroffen. Prostaatkanker wordt doorgaans gediagnostiseerd aan de hand van drie belangrijke kenmerken: hoe uitgebreid is de tumormassa (het klinische stadium), hoe hoog is de waarde van het prostaat-specifieke antigen (PSA) in het bloed, en hoe agressief zijn de tumorcellen (samengevat in de zogenaamde Gleason score). Dit laatste wordt microscopisch bepaald. Er zijn verschillende soorten behandelingen voor prostaatkanker: operatie, inwendige bestraling, uitwendige bestraling en hormonale therapie. Ook wordt er wel voor gekozen om af te wachten en de patiënt te monitoren. Voor uitwendige bestraling wordt er doorgaans eerst een driedimensionale afbeelding van de patiënt (het bekkengebied) gemaakt met een CT scan. Op deze beelden wordt een bestraling gepland van het tumorgebied. Vervolgens wordt de patiënt gedurende een aantal weken dagelijks bestraald, volgens het opgestelde plan. Bij deze therapie wordt onvermijdelijk ook gezond weefsel bestraald, waardoor de patiënt tijdens en na de behandeling klachten kan krijgen, zoals pijnlijke stoelgang, bemoeilijkte urinelozing en bloed en slijmverlies. In dit proefschrift wordt aan de hand van diverse onderzoeken de relatie bestudeerd tussen de bestralingsdosis enerzijds (op tumor en omliggend weefsels) en de tumorcontrole en bijwerkingen anderzijds.

Hoofdstuk 2

Bij de behandeling van prostaatkanker met uitwendige radiotherapie, wordt het optreden van rectale bloedingen gezien als een belangrijke dosis-limiterende factor. Het verband tussen de specifieke dosis op het rectum en het vervolgens optreden van rectale bloedingen, is onderwerp geweest van vele studies. In het onderzoek beschreven in dit Hoofdstuk, wordt geanalyseerd op welke manier die relatie tussen dosis en bloeding optimaal beschreven kan worden. Ten eerste, moet er gekeken worden naar relatieve dosis of naar absolute dosis. Met andere woorden, wat is belangrijker: hoeveel cm³ van het rectum bestraald wordt tot een bepaalde dosis, of welk percentage van het orgaan deze dosis ontvangt. Ten tweede, moet er gekeken worden naar de dosis op alleen de rectumwand of op het gehele rectum inclusief de vulling. De derde vraagstelling: moet er gekeken worden naar het hele traject van het ingetekende rectum inclusief het anale kanaal, of moet deze weggelaten worden bij de evaluatie. En als laatste belangrijke vraag: hoe verhoudt de stralingsbelasting, in termen van lage, intermediaire en hoge dosis, zich tot de schade die wordt aangericht. Het resultaat van deze studie is dat evaluatie van de *relatieve* dosis van de *hogere* dosisniveaus op de *rectumwand*, *exclusief* het anale kanaal, het beste correleert met de uitkomst "late rectale bloeding". Een laatste belangrijke bevinding is dat het risico op bloeden toe blijft nemen over de hele range van bestraald volume; er is geen drempel ("threshold") waaronder geen risico's zijn.

Hoofdstuk 3

Bij radiotherapie voor prostaatkanker wordt veelvuldig de bijwerking "rectaal bloeden" beschreven in de literatuur. Echter, er zijn ook andere bijwerkingen bekend, zoals rectale incontinentie, die door de patiënt doorgaans ook als belastend worden ervaren. In de studie die beschreven wordt in dit Hoofdstuk, wordt gekeken naar de relatie tussen dosis op het rectum enerzijds en het optreden van slijmverlies, onbedoeld rectale incontinentie, ontlastingvlekken (door slechte functie van de sluitspier) en een verhoogde frequentie van de stoelgang, anderzijds. Hierbij wordt niet alleen het compleet ingetekende rectum (inclusief anaal kanaal) geëvalueerd, maar ook gedeeltes daarvan (de bovenste en onderste 90 %, 80 %, 70 %, enzovoort). De resultaten laten zien dat alleen de complicatie "bloeden" een duidelijke relatie heeft met zowel het hele rectum alsook met gedeeltes daarvan. De complicatie slijmverlies hangt samen met bestraling van de bovenste 70-80 %, de complicatie fecale incontinentie is geassocieerd met de dosis op de onderste helft van het ingetekende rectum inclusief de anale regio. De conclusie is dat bestraling van specifieke delen van het

ingetekende rectum (inclusief anale regio), samenhangen met specifieke klachten.

Hoofdstuk 4

Om het effect van een hogere bestralingsdosis te bepalen, is in 1996 een gerandomiseerde studie gestart waarbij geloot werd tussen een standaarddosis van 68 Gy en een experimentele dosis van 78 Gy. In totaal 669 patiënten uit vier Nederlandse ziekenhuizen deden mee aan deze studie, waarbij de meeste patiënten kwamen uit het Erasmus Medisch Centrum- Daniel den Hoed Kliniek te Rotterdam en het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam. De eerste resultaten van deze studie betreffen de bijwerkingen die geregistreerd zijn voor beide studie-armen, welke in dit Hoofdstuk beschreven staan. Voldoende gegevens over bijwerkingen waren voor deze studie beschikbaar t/m ongeveer 3 jaar na start behandeling (mediane follow-up van 31 maanden). Voor wat betreft acute klachten (tijdens de behandeling tot 6 maanden na start van de behandeling), blijken er geen verschillen te zijn in de gerapporteerde klachten tussen de groep patiënten die 68 Gy of die 78 Gy hadden geloot. Dit geldt zowel voor de klachten gerelateerd aan de anale regio en het rectum (bijvoorbeeld moeilijke stoelgang), als klachten gerelateerd aan blaas en urinewegen (bijvoorbeeld hoge plasfrequentie overdag of 's nachts). Voor late klachten werden er wel verschillen gevonden. Dit betrof een hogere incidentie van rectale bloedingen die behandeld moesten worden, en een hogere incidentie van de klacht "frequent nachtelijk plassen". Ook werden er diverse risicofactoren geïdentificeerd met een hogere kans op bijwerkingen: hormonale behandeling, bestaande klachten op het gebied van stoelgang en plassen, behandelgroep, eerdere medische ingreep bij de prostaat (de transurethrale resectie: TURP) en een eerdere buikoperatie in de anamnese.

Hoofdstuk 5

Het is bekend dat de kans op het optreden van zowel acute als late gastrointestinale bijwerkingen na bestraling van prostaatkanker, mede afhankelijk is van de dosis op het rectum en de anale regio. In dit Hoofdstuk wordt bestudeerd of er ook een directe relatie bestaat tussen acute en late schade; met andere woorden, verhoogd het optreden van acute schade de kans op late schade, onafhankelijk van het dosis-effect dat er bestaat. De data van de gerandomiseerde studie, waarin 68 Gy of 78 Gy werd geloot, zijn voor dit onderzoek gebruikt. Hiertoe werd een statistisch model gebruikt waarbij tegelijkertijd het effect van zowel de rectumdosis als het bestaan van acute toxiciteit op de kans van late schade, kan worden berekend. De

resultaten laten zien dat acute schade op zich zelf inderdaad geassocieerd is met meer late schade, daar waar het gaat om matig bloeden, verhoogde stoelgangfrequentie en rectale incontinentie. Voor het optreden van ernstige late bloedingen en late proctitis kon echter geen directe relatie met acute reacties worden vastgesteld.

Hoofdstuk 6

De belangrijkste uitkomst van de gerandomiseerde trial (68 Gy of 78 Gy) staat in dit Hoofdstuk beschreven: de tumorcontrole in beide studie-armen na een mediane follow-up van 51 maanden. De data laten zien dat voor het belangrijkste eindpunt volgens het studieprotocol, biochemisch en/of klinisch falen, er een significant betere tumorcontrole is in de experimentele dosis-arm: na 5 jaar is de tumorcontrole 54 % voor de 68 Gy groep en deze is 64 % in de 78 Gy groep. Het aantal patiënten met matige tot ernstige bijwerkingen is iets hoger in de hoge dosis arm: dit wordt echter als acceptabel beschouwd. Voor wat betreft de klinische recidieven alleen, is er geen verschil te zien tussen beide studie-armen. Ook de overleving is met de huidige follow-up gelijk voor beide armen.

Hoofdstuk 7

In de literatuur is een onderzoek verschenen waarin een verband wordt gelegd tussen een bestraling die gepland is met een vol rectum en het optreden van tumorrecidieven. De oorzaak hiervan moet gezocht worden in het feit dat een planning CT scan waarop het rectum heel vol is niet representatief is voor de gemiddelde positie van het rectum tijdens de bestraling, en daardoor ook niet voor de prostaatpositie. In dit Hoofdstuk worden de data van de Nederlandse trial (78 Gy versus 68 Gy) gebruikt om te onderzoeken of een dergelijk verband te vinden is. De resultaten laten zien dat bij patiënten die gepland zijn met een groot rectumvolume, de tumorcontrole lager is dan voor patiënten die een kleiner rectumvolume hebben op de planningsscan. Voorts wordt dit verband alleen gevonden bij patiënten met een uitgebreide tumor en niet bij patiënten met een kleine beperkte tumor. Geconcludeerd wordt dat het plannen van de bestraling niet altijd optimaal is geweest. Dit zou mogelijk opgelost kunnen worden door technieken en procedures te implementeren die sinds enige tijd al gangbaar zijn in diverse instituten, zoals het herscannen van patiënten bij een (te) vol rectum, het laxeren voor de CT scan, het volgen van een dieet voor en tijdens de behandeling en het volgen van de prostaatpositie tijdens de bestraling, bijvoorbeeld met behulp van prostaatmarkers.

Hoofdstuk 8

In dit Hoofdstuk worden de resultaten van de beschreven studies in Hoofdstuk 2 t/m Hoofdstuk 7 samengevat en bediscussieerd, waarbij ook meer recente publicaties worden genoemd die betrekking hebben op de besproken onderwerpen.

In relatie tot de gevonden verschillen in rectale toxiciteit tussen de twee dosisarmen in de Nederlandse trial (68 Gy versus 78 Gy), wordt aangetoond dat er ook een verschil is in beleving van toxiciteit: patiënten in de hoge dosis arm rapporteren vaker dat ze een problematische stoelgang hebben. Verder wordt er een vergelijking gemaakt tussen de resultaten van de Nederlandse gerandomiseerde trial en recent gepubliceerde data van twee vergelijkbare trials uit Engeland en Amerika. Voor wat betreft de toxiciteit en de primaire uitkomst (biochemisch of klinisch falen) zijn de resultaten van de studies vergelijkbaar: ze concluderen alledrie dat een hogere dosis leidt tot meer rectale toxiciteit en minder recidieven. Voor wat betreft het eindpunt “klinisch falen”, zijn er wel verschillen: de nederlandse studie laat geen verschil zien tussen beide armen, de andere twee studies echter wel.

De algemene conclusies van dit proefschrift benoemen de belangrijkste resultaten van de diverse studies, en de daarmee geassocieerde mogelijkheden die er in de kliniek zijn om de behandeling van prostaatkanker verder te optimaliseren.