

University of Groningen

Protontherapie voor seminoma testis

Sinnige, Peter F.; Reynders, Kobe J.; Bakker, Pauline A.C.

Published in:
 Tijdschrift voor Urologie

DOI:
[10.1007/s13629-023-00406-0](https://doi.org/10.1007/s13629-023-00406-0)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2023

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
 Sinnige, P. F., Reynders, K. J., & Bakker, P. A. C. (2023). Protontherapie voor seminoma testis. *Tijdschrift voor Urologie*, 13, 143–146. <https://doi.org/10.1007/s13629-023-00406-0>

Copyright

Other than for strictly personal use, 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), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Protonentherapie voor seminoma testis

Peter F. Sinnige · Kobe J. Reynders · Pauline A. C. Bakker

Geaccepteerd op: 2 augustus 2023 / Published online: 25 augustus 2023
© The Author(s) 2023

Samenvatting Seminoma testis wordt gekenmerkt door een hoge ziektevrije en algehele overleving. Bij beperkt lymfogeen gemetastaseerde ziekte is para-aortale en para-iliacale radiotherapie een curatieve behandeloptie. Het belangrijkste nadeel van deze behandeling is het verhoogde risico op secundaire maligniteiten nadien. Dit lijkt voornamelijk te gelden voor tumoren van de maag, pancreas, nieren en blaas. Het risico op tumorinductie is afhankelijk van de bestralingsdosis die op het orgaan komt. Met protonentherapie is het mogelijk om de dosis op deze organen te verminderen ten opzichte van fotonentherapie. Vanaf maart 2022 wordt deze behandeling aangeboden in de drie Nederlandse protoncentra. Dit artikel beschrijft de indicaties en onderbouwing voor het gebruik van protonentherapie bij patiënten met een seminoom. Daarnaast worden enkele technische aspecten besproken.

Trefwoorden protonentherapie · seminoom · radiotherapie · secundaire tumoren

Proton therapy for seminoma testis

Abstract Seminoma testis patients have high cure and survival rates. Radiotherapy to the para-aortic and para-iliac lymph nodes is a curative treatment option for patients with limited lymph node metastases. The most important risk following treatment is secondary tumor induction. This seems to be the case especially for tumors of the stomach, pancreas, kidneys and urinary bladder. The risk of tumor induction depends on the radiation dose delivered to a specific organ. Proton therapy has the unique capacity to reduce dose to these organs, when compared to conventional photon therapy. Starting in March 2022, proton therapy is offered in all three proton centers in the Netherlands. This article describes indications for treatment, technical aspects and scientific grounds for the use of proton therapy in seminoma patients.

Keywords proton therapy · seminoma testis · radiotherapy · radiation-induced tumors

Introductie

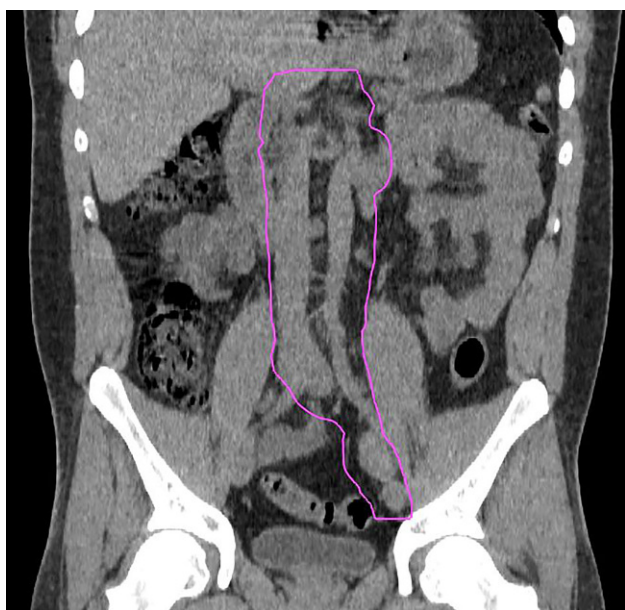
Seminoma testis is een chemo- en radiotherapiesensitieve kiemceltumor en heeft doorgaans een gunstige prognose. De mediane leeftijd bij diagnose is 35 jaar. 20 jaar na de diagnose is de overleving rond de 90–95%. De ziektespecifieke overleving is hoger: >95% [1]. Ook patiënten met pelviene en/of abdominale lymfekliermetastasen (stadium II) hebben nog steeds een goede prognose met beschreven ziektespecifieke overlevingskansen van 95–100% [2]. Dit betekent dat bij deze vroege stadia nieuwe behandelmethoden voornamelijk gericht zijn op het reduceren van toxiciteit, eerder dan op verdere verbetering van overleving.

drs. P. F. Sinnige (✉)
afdeling Radiotherapie, Rijksuniversiteit Groningen,
Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen,
Nederland
p.f.sinnige@umcg.nl

dr. K. J. Reynders
afdeling Radiotherapie-Oncologie (MAASTRO), GROW
School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht
University Medical Center, Maastricht, Nederland

dr. P. A. C. Bakker
Holland Protonen Therapie Centrum (Holland PTC), Delft,
Nederland
afdeling Radiotherapie, Leids Universitair Medisch
Centrum, Leiden, Nederland





Figuur 1 Doelgebied bij een patiënt met een linkszijdig seminoma testis, bestaande uit de para-aortale en para-iliacale klierketens

Radiotherapie bij seminoma testis

Historisch gezien heeft radiotherapie bij de behandeling van seminomen een ondergeschikte rol gekregen ten opzichte van chemotherapie. Hoewel de resultaten van radiotherapie (bij zorgvuldig geselecteerde patiënten) niet onder lijken te doen voor die van chemotherapie, is radiotherapie wat op de achtergrond geraakt vanwege de aandacht voor tumorinductie. De indicaties voor radiotherapie zijn echter niet gewijzigd ten opzichte van vroeger. Enkel voor stadium I is men de laatste jaren bij voorkeur een afwachtend beleid gaan voeren. De meeste patiënten die momenteel in Nederland met radiotherapie behandeld worden, hebben een stadium IIA- of IIB-seminoom (1 of meer pelviene/retroperitoneale lymfeklieren, alle <5 cm). Het doelgebied bestaat uit de para-aortale klierketen en de ipsilaterale para-iliacale klierketens (fig. 1). De dosis bedraagt 20–26 Gy op het gehele volume en 30–36 op de pathologisch vergrote klieren, in fracties van 2 Gy. Beschreven toxiciteit/complicaties op lange termijn zijn darmklachten, atherosclerose en hypertensie, achteruitgang van de nierfunctie, diabetes mellitus en een verhoogd risico op secundaire tumoren.

Radiotherapie – basisprincipes

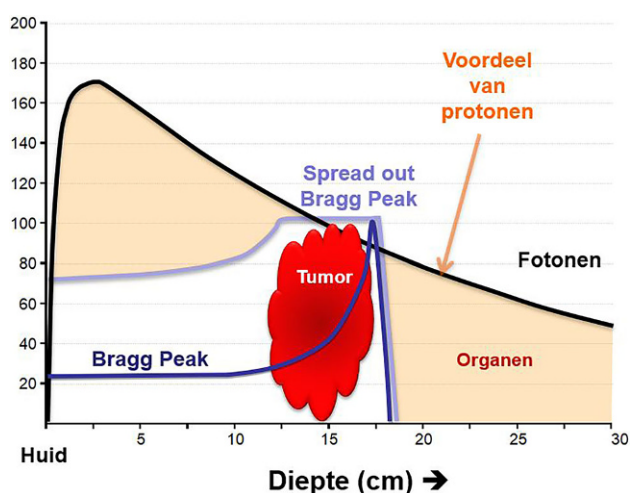
De meeste behandelingen met radiotherapie worden gegeven met elektromagnetische straling. Dit gebeurt in de meeste gevallen door middel van hoog-energetische röntgenstraling (fotonentherapie). De laatste jaren is een bestraling met deeltjes (met name protonen) sterk in opmars. Beide modaliteiten werken door middel van ionisatie van met name watermoleculen.

Deze geïoniseerde moleculen zijn zeer reactief en in staat om chemische verbindingen te verbreken en de macromoleculaire structuur te verstoren. Deze beschadiging van het DNA in een cel leidt tot celdood of het onvermogen tot verdere celdeling (senescentie). Op deze manier kan tumorcontrole bereikt worden, maar ook een door behandeling geïnduceerde toxiciteit ontstaan.

Cellen zijn op meerdere manieren in staat om deze DNA-schade te repareren. Doorgaans zijn normale cellen daar beter in dan tumorcellen. Door de behandeling op te knippen in kleinere delen ('fracties') wordt dit verschil uitgebuit. Met andere woorden, fractioneren vergroot de therapeutische breedte.

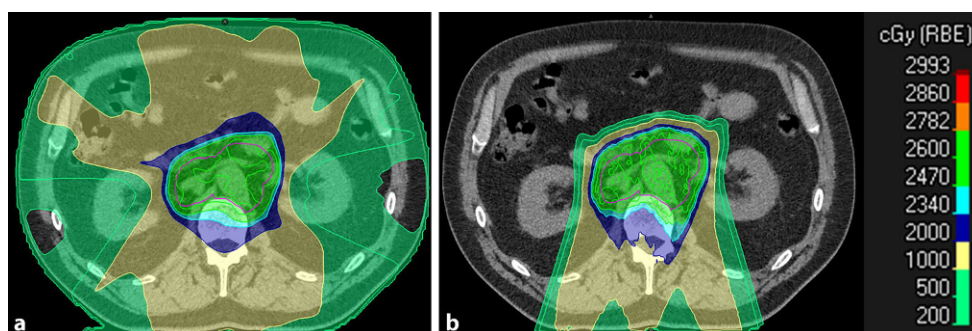
Een bundel röntgenstraling kenmerkt zich door een hoge intrededosis vlak onder de huid met daarna een geleidelijke afname (fig. 2). Om de voorgeschreven dosis in een dieper gelegen doelgebied te krijgen, worden meerdere bundels gebruikt of een boogtechniek toegepast, de zogeheten *volumetric modulated arc therapy* (VMAT). Door VMAT wordt de dosis als het ware 'uitgesmeerd'. Door de boogvorm krijgen de omringende organen een zo laag mogelijke dosis, maar het tumorgebied door de overlap juist de optimale dosis. Deze dosisverdeling is goed te zien in fig. 3a. Verbeteringen van bestralingstoestellen en planningssoftware leiden tot steeds betere bestralingsplannen en dosisverdelingen, maar de eigenschappen van een röntgenbundel blijven een beperking. Tijdens het optimalisatieproces moeten hierin keuzes gemaakt worden.

Een proton is een deeltje is met een massa en een lading (in tegenstelling tot een foton). Het kenmerk



Figuur 2 Percentuele dieptedosiscurves (PDD's). De afgegeven dosis is afgezet tegen de diepte in weefsel. Voor een röntgenbundel geldt dat vlak onder de huid de dosis het hoogst is, waarna deze langzaam afneemt. Bij protonentherapie is er een geleidelijke dosisafgifte, totdat op een bepaalde diepte alle resterende energie (dosis) afgegeven wordt (Bragg-piek). Door een aantal van dit soort pieken op verschillende dieptes toe te passen, kan een tumor in zijn geheel behandeld worden (*spread out Bragg-piek*). zwarte lijn fotonen, blauwe lijn protonen

Figuur 3 Dosisverdelingen bij een patiënt met een stadium IIA-seminoma testis. **a** Dosisverdeling met volumetric modulated arc therapy (VMAT; fotonen). **b** Dosisverdeling met protontherapie



van een proton is, dat het tijdens het reizen door materie geleidelijk energie verliest. Naarmate er meer energie verloren gaat, neemt de snelheid af. Het bijzondere van een proton is, dat wanneer de snelheid laag genoeg is, vrijwel alle resterende energie in een zeer kort traject wordt afgegeven. Dit punt wordt de Bragg-piek genoemd (fig. 3b). De diepte waarop dit gebeurt, is afhankelijk van de beginsnelheid van het deeltje en de dichtheden die zich in het bundelpad bevinden. Achter de Bragg-piek wordt vrijwel geen bestralingsdosis meer afgegeven.

Deze specifieke eigenschap van protontherapie kan gebruikt worden om de bestralingsdosis op bepaalde risico-organen te verminderen. Zo kan bij de bestraling van een seminoompatiënt de stralingsdosis op maag, pancreas, nieren en blaas worden verlaagd. Hierdoor zal het risico op inductie van secundaire tumoren afnemen. Daarnaast is er een grote dosisreductie op de darmen. Afhankelijk van het orgaan en de anatomie van de patiënt kunnen dosisreducties tussen de 30 en 90% behaald worden [3–5].

Secundaire tumoren na radiotherapie

Wanneer de reparatiemechanismen van gezonde cellen na DNA-schade toch tekortschieten, kunnen mutaties optreden, die in sommige gevallen leiden tot tumorinductie. De kans dat dit gebeurt, is afhankelijk van de dosis, het bestraalde volume en het type weefsel. Klierweefsel is hier bijvoorbeeld veel gevoeliger voor dan spierweefsel.

Uit diverse cohortstudies is gebleken dat het risico op secundaire maligniteiten bij patiënten met een seminoom verhoogd is na radiotherapie. Dit verhoogde risico wordt doorgaans uitgedrukt in een ‘gestandaardiseerde incidentieratio’ (*standardized incidence ratio*; SIR). Een SIR van 4 betekent dat het risico voor met radiotherapie behandelde patiënten 4× zo hoog is als in een referentiepopulatie.

Na radiotherapie worden SIR’s voor een tweede maligniteit beschreven van 1,6–1,9 [6, 7]. Overigens zijn de laatste jaren na chemotherapie vergelijkbare getallen gepubliceerd [6, 7]. De toename in secundaire tumoren is orgaanafhankelijk. Voor pancreascarcinoom bijvoorbeeld worden SIR’s van 3,1 tot zelfs 5,7 gerapporteerd [6–8]. De cumulatieve incidentie van een

tweede solide maligniteit voor patiënten die zijn behandeld vanwege seminoma testis was in een grote Nederlandse cohortstudie 12,6% na 25 jaar [1]. Na radiotherapie worden voor pancreas-, maag-, blaas-, en niertumoren het meest consequent een verhoogd risico beschreven [6–11]. Daarbij wordt gezien dat de leeftijd ten tijde van de behandeling uitmaakt: hoe jonger, hoe hoger het risico. Bij de interpretatie van de SIR’s is enige voorzichtigheid geboden, omdat de data afkomstig zijn van studies bij patiënten die veelal meer dan 50 jaar geleden behandeld zijn, met uitgebreidere doelgebieden (bijvoorbeeld supradiafragmaal) en met hogere doseringen dan nu gebruikelijk is met moderne radiotherapietechnieken.

Voor tumorinductie als gevolg van radiotherapie wordt over het algemeen aangenomen dat er: 1) geen drempeldosis is, en 2) sprake is van een lineair verband tussen het risico op solide tumoren en de gegeven dosis. Dit betekent dat elke verlaging van de orgaandosis bijdraagt aan een verlaging van het risico op het ontwikkelen van een secundaire maligniteit.

Moderne radiotherapie maakt gebruik van planningstechnieken waarmee de dosis op risico-organen zo laag mogelijk gemaakt wordt. Er blijft echter steeds een keuze waar de dosis dan wél mag komen. Dit speelt met name bij fotontherapie een rol vanwege de in de regel wat minder gunstige bundeleigenschappen. In het voorbeeld in fig. 3a is uit de dosislijnen af te leiden dat een verlaging van de nierdosis gepaard is gegaan met een hogere dosis in de rest van het abdomen.

Protontherapie bij seminoma testis

De gunstige eigenschappen van protontherapie op het vlak van dosisafgifte in het weefsel zorgen voor een dosisreductie op gezonde organen en dus theoretisch ook tot een reductie van secundaire tumoren. Om die reden is binnen de beroepsgroep (NVRO) de consensus bereikt dat, gezien de jonge leeftijd en excellente prognose van deze patiënten, protontherapie de voorkeur verdient boven fotontherapie. Momenteel ligt deze behandeling ter beoordeling bij het Zorginstituut Nederland. Protontherapie voor seminoma testis is al wel mogelijk in de drie Nederlandse protonencentra (Groningen, Maastricht en Delft).

De eerste patiënten zijn in maart 2022 behandeld; op het moment van schrijven zijn zo'n 35 behandelingen verricht in Nederland. Alle patiënten worden vervolgd in het kader van toxiciteitsregistratie. Er worden onder meer data verzameld over klachten, kwaliteit van leven en comorbiditeit (inclusief nieuwe tumoren).

Patiënten kunnen (na bespreking in een multidisciplinair overleg) naar een protonencentrum worden verwezen via een radiotherapeut. De oncologische follow-up wordt vaak (afhankelijk van de reisafstand) in het verwijzend ziekenhuis gedaan.

Conclusie

Protontherapie is een aantrekkelijke techniek om dosisreductie te verkrijgen op gezonde organen bij patiënten met stadium IIA/B-seminoma testis. De verwachting is dat dosisreductie voornamelijk zal leiden tot een reductie van het risico op late toxiciteit. Hierbij wordt de vermindering van de kans op secundaire tumoren het meest relevant geacht. Alle patiënten worden prospectief vervolgd, waardoor de behandeling landelijk geëvalueerd kan worden. Protontherapie voor seminoma testis wordt aangeboden in alle drie de protonencentra in Nederland.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Literatuur

1. Groot HJ, Leeuwen FE van, Lubberts S, et al. Platinum exposure and cause-specific mortality among patients with testicular cancer. *Cancer*. 2020;126(3):628–39.
2. Heinzlbecker J, Schmidt S, Lackner J, et al. Therapy of clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review. *World J Urol*. 2022;40(12):2829–41.
3. Pasalic D, Prajapati S, Ludmir EB, et al. Outcomes and toxicities of proton and photon radiation therapy for testicular seminoma. *Int J Part Ther*. 2020;7(2):11–20.
4. Simone CB 2nd, Kramer K, O'Meara WP, et al. Predicted rates of secondary malignancies from proton versus photon radiation therapy for stage I seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(1):242–9.
5. Efstathiou JA, Paly JJ, Lu H-M, et al. Adjuvant radiation therapy for early stage seminoma: proton versus photon planning comparison and modeling of second cancer risk. *Radiother Oncol*. 2012;103(1):12–7.
6. Groot HJ, Lubberts S, Wit R de, et al. Risk of solid cancer after treatment of testicular germ cell cancer in the platinum era. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2504–13.
7. Hellesnes R, Kvammen Ø, Myklebust TÅ, et al. Continuing increased risk of second cancer in long-term testicular cancer survivors after treatment in the cisplatin era. *Int J Cancer*. 2020;147(1):21–32.
8. Horwich A, Fossa SD, Huddart R, et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer*. 2014;110(1):256–63.
9. Lewinshtein D, Gulati R, Nelson PS, Porter CR. Incidence of second malignancies after external beam radiotherapy for clinical stage I testicular seminoma. *BJU Int*. 2012;109(5):706–12.
10. Belt-Dusebout AW van den, Wit R de, Gietema JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4370–8.
11. Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(19):1429–39.

drs. Peter F. Sinnige, radiotherapeut-oncoloog

dr. Kobe J. Reynders, radiotherapeut-oncoloog

dr. Pauline A.C. Bakker, radiotherapeut-oncoloog