

Leerboek kinderoncologie

[Tekst](#)[Bijlagen](#)[Register](#)

9 Therapeutische basisprincipes 3: radiotherapie

G.O. Janssens en E. Seravalli

- 1 Inleiding
- 2 Biologische aspecten van radiotherapie
- 3 Fysisch-technische aspecten van radiotherapie
 - 3.1 Uitwendige bestraling versus brachytherapie
 - 3.2 Elektronen, fotonen, protonen
- 4 Uitvoering
 - 4.1 Voorbereiding
 - 4.2 Behandeling
- 5 Bijwerkingen
 - 5.1 Algemene bijwerkingen
 - 5.2 Lokale bijwerkingen
- 6 Enkele begrippen
 - 6.1 Intensity-modulated radiotherapie (IMRT)
 - 6.2 Volumetric-modulated arc therapy (VMAT)
 - 6.3 Image-guided radiotherapie (IGRT)
 - 6.4 Intensity-modulated protontherapie (IMPT)
- 7 Conclusie
- Literatuur

1 Inleiding

Samen met chirurgie en chemo- of immunotherapie is radiotherapie een van de pijlers van de behandeling van kinderkanker. Een op de drie kinderen met kanker zal als onderdeel van de behandeling worden bestraald met ioniserende straling. Om die reden is de radiotherapeut een centrale figuur tijdens de multidisciplinaire oncologiebespreking.

Bij een behandeling met curatieve intentie wordt radiotherapie afhankelijk van het tumortype gepland vóór (rabdomyosarcoom) of ná (nietumor) de operatie. Bij sommige tumortypes of tumorlocaties wordt ook bestraald zonder chirurgisch ingrijpen (hodgkinlymfoom maar ook rabdomyosarcoom).

Ook bij kinderen die niet meer kunnen genezen en zich in een palliatief traject bevinden, kan radiotherapie de levenskwaliteit aanzienlijk verbeteren (pijnlijke botmetastasen, neurologische uitval).

De voorbije jaren heeft radiotherapie een snelle technologische ontwikkeling doorgemaakt, waardoor de nadelige effecten van bestraling op gezonde weefsels (denk aan nier-, long- en hartfunctie) steeds beter kunnen worden beperkt. In dit hoofdstuk beschrijven we enkele biologische aspecten van radiotherapie (bijvoorbeeld het nut van fractioneren) en enkele fysisch-technische aspecten (type straling, voorbereiding tot behandeling). De indicaties per tumortype worden in de betreffende hoofdstukken behandeld.

2 Biologische aspecten van radiotherapie

Ioniserende straling komt spontaan vrij uit radioactieve stoffen zoals iridium of cesium, maar kan ook worden opgewekt door lineaire versnellers of door cyclotrons en synchrotrons geïntegreerd in of verbonden met het toestel waarmee de patiënt wordt behandeld. De straling beschadigt het DNA van tumorcellen, maar ook van gezonde cellen, zodat die eraan doodgaan. Gevoelige cellen (lymfocyten, zaadcellen) sterven meestal binnen enkele uren na een bestraling, maar het merendeel van de cellen doorloopt nog enkele delingen alvorens af te sterven. In de praktijk betekent dit dat schade na bestraling van snel delende cellen (bijvoorbeeld beenmerg, slijmvliezen, huid) binnen dagen tot weken zichtbaar wordt terwijl schade aan langzaam delende cellen (bijvoorbeeld endotheel, bindweefsel, zenuwweefsel) zich pas na vele maanden tot jaren gaat uiten.

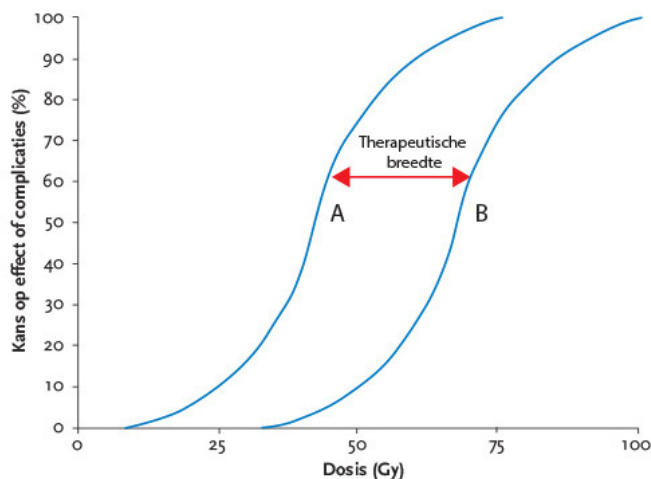
Hoofdstukken

[Voorwoord](#)[1 Inleiding in de kinderoncologie](#)[2 Presenterende klachten en verschijnselen](#)[3 Diagnostische basisprincipes 1: klinische c](#)[4 Diagnostische basisprincipes 2: pathologis](#)[5 Diagnostische basisprincipes 3: hematolog](#)[6 Diagnostische basisprincipes 4: beeldvorm](#)[7 Therapeutische basisprincipes 1: chemoth](#)[8 Therapeutische basisprincipes 2: immunot](#)[9 Therapeutische basisprincipes 3: radiother](#)

Maak notitie

Een groot deel van de DNA-schade kan echter door de cel zelf worden hersteld, mits er voldoende tijd zit tussen twee opeenvolgende bestralingssessies (minimaal zes tot acht uur). Bovendien beschikken normale cellen over een betere herstelcapaciteit dan tumorcellen. Net dit verschil zorgt ervoor dat tijdens gefractioneerde radiotherapie (waarbij met tussenpozen steeds een fractie van de totale dosis wordt toegediend) tumorcellen cumulatief beschadiging oplopen en uitgeschakeld worden, terwijl gezonde cellen zich in de tussenpozen kunnen herstellen.

Als subletale schade in normale weefsels foutief wordt hersteld, ontstaat een mutatie en kan de bestraling zelf de oorzaak zijn van een kwaadaardige tumor. In de literatuur wordt dit vaak als secundaire of stralingsgeïnduceerde tumor omschreven. De kans op secundaire tumoren na radiotherapie bedraagt slechts enkele procenten, maar is hoger bij jonge patiënten omdat het aantal celdelingen bij hen hoger is.



Kans op vernietiging van de tumor (A) en kans op complicaties in het normale weefsel functie van de totale stralingsdosis. De afstand tussen A en B wordt therapeutische breedte genoemd.

Figuur 9.1 Therapeutische breedte van radiotherapie

De hoeveelheid straling die men maximaal kan geven aan gezonde weefsels wordt in de kliniek bepaald door de 'tolerantie' van het gezonde weefsel voor bestraling. De gevoeligheid van een tumor voor radiotherapie in combinatie met de tolerantie van het omliggende weefsel bepaalt of genezing al dan niet kan worden bereikt. Dit verschil wordt de 'therapeutische breedte' genoemd (zie [figuur 9.1](#)). Radiotherapie alleen is voldoende om genezing te bereiken bij grote klierpakketten als gevolg van een Hodgkinlymfoom; de kans op schade aan gezonde weefsels blijft beperkt. Bij wekeledensaromen daarentegen (met uitzondering van rhabdomyosaromen) is het beter chirurgie en radiotherapie te combineren om de beste lokale controle te krijgen.

3 Fysisch-technische aspecten van radiotherapie

Bij iedere behandeling streeft men naar een optimale dosis in de tumor bij een minimale dosis in gezonde omliggende weefsels. Dit doel kan worden bereikt via inwendige bestraling (brachytherapie) en via uitwendige bestraling met fotonen, elektronen of protonen. Bij sommige vormen van radiotherapie worden ook andere deeltjes gebruikt, zoals koolstofionen.

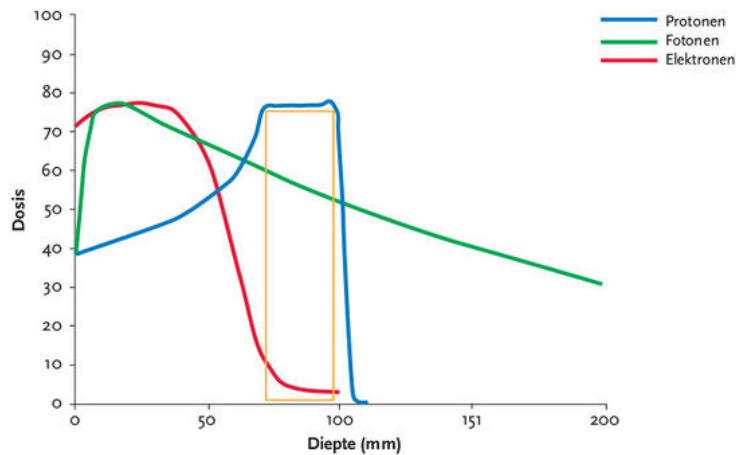
3.1 Uitwendige bestraling versus brachytherapie

De grootste groep kinderen die in aanmerking komt voor bestraling zal door middel van uitwendige radiotherapie worden behandeld. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van een lineaire versneller (elektronen, fotonen) of een cyclotron/synchrotron (protonen) die kunstmatig straling opwekt.

Bij brachytherapie wordt een radioactieve bron, zoals iridium, vlak bij of in de tumor gebracht. Men onderscheidt een interstitiële vorm, waarbij onder narcose dunne buisjes in de tumor worden geprikt of in het tumorbed gelegd, en een intraluminale vorm ter behandeling van tumoren in lichaamsholtes zoals de vagina of de uterus. De dunne buisjes die zich in het lichaam van de patiënt bevinden, worden gekoppeld aan een kluisje met een radioactieve bron. Afhankelijk van de dosis en het gewenste dosistempo verblijft de radioactieve bron kort of langdurig op de gewenste plek. Dicht bij de buisjes is de dosis hoog, maar al op korte afstand neemt de dosis sterk af zodat de omliggende weefsels gespaard blijven.

3.2 Elektronen, fotonen, protonen

Lineaire versnellers kunnen hoogenergetische elektronen en fotonenbundels produceren. Elektronen zijn negatief geladen deeltjes, meestal met een energie tussen 4 en 18 MeV, die beperkt in het lichaam kunnen binnendringen (figuur 9.2). Bijgevolg worden ze gebruikt voor doelgebieden die zich in of meteen onder de huid bevinden. Het merendeel van de tumoren bij kinderen bevindt zich echter dieper dan 3 cm onder het huidoppervlak, wat elektronen slechts beperkt toepasbaar maakt binnen de kinderoncologie. Fotonen hebben geen lading en kunnen veel dieper in het weefsel doordringen. Fotonen staan, afhankelijk van de gegeven energie (meestal 6-18 MV) op grotere diepte hun energie af aan de weefsels.



Energieabsorptie van één bundel elektronen (15 MeV), fotonen (6 MV) of protonen (120 MeV), gericht op een doelgebied 70-100 mm onder het oppervlak. Distaal van de braggpiek valt de dosis protonen steil terug.

Figuur 9.2 Dosisdiepte-profiel

Protonen zijn positief geladen deeltjes. In een cyclotron of synchrotron worden ze versneld tot een energieniveau van 70-250 MeV, het noodzakelijke bereik voor klinische toepassingen. Het toestel kan zo afgesteld worden dat de energie afgegeven wordt in de buurt van de tumor.

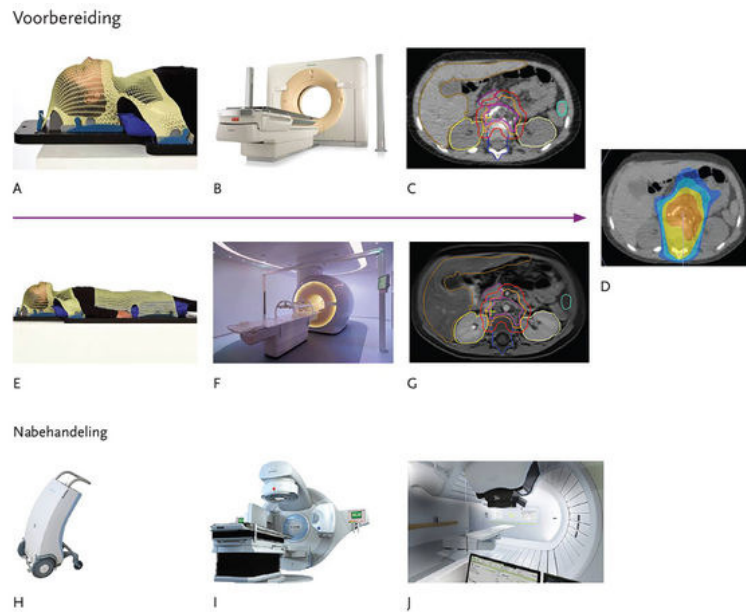
Terwijl fotonen hun energie afgeven over de gehele route doorheen het lichaam, valt de energie van protonen heel snel terug voorbij de zogeheten braggpiek. Het is mogelijk het toestel nauwkeurig af te stellen op de tumordiepte zodat distaal van de tumor nagenoeg geen straling meer optreedt en schade aan het gezonde weefsel dat zich daar bevindt wordt voorkomen. Sinds 2018 is de protonentechniek beschikbaar in Nederland, sinds 2019 in België.

4 Uitvoering

4.1 Voorbereiding

Nadat de indicatie voor radiotherapie is gesteld en het intakegesprek heeft plaatsgevonden, wordt de concrete voorbereiding op de behandeling in gang gezet.

Een goede fixatie en mogelijkheid tot precieze herpositionering van de patiënt gedurende de gehele bestralingsserie zijn essentieel om maximale lokale controle met minimale beschadiging van de gezonde weefsels te verkrijgen. Om dit doel te bereiken zal de radiotherapeut vaak kiezen voor het gebruik van fixatiemiddelen. Afhankelijk van het doelgebied en de leeftijd van de patiënt kan dit een bestralingsmasker of een vacuümmatras zijn (zie figuur 9.3A en E). Bij onvoldoende compliance van de pediatrische patiënt dienen voorbereiding en zo nodig behandeling onder anesthesie te gebeuren.



A-G Optimale fixatie en beeldvorming zijn essentieel om de tumor goed te bestralen en de gezonde weefsels maximaal te sparen. Ter voorbereiding worden, afhankelijk van het doelgebied, een masker en vacuümkussens op maat gemaakt (A/E) en wordt een CT-scan verricht, al dan niet met een MRI-scan (B/F). Op de scans tekent de radiotherapeut risico-organen en doelgebieden in (C/G), waarna een bestralingsplan wordt gegenereerd (D).

H-J Bij iedere behandeling streeft men naar een optimale dosis in de tumor en een minimale dosis op de omliggende weefsels. Dit bepaalt de keuze voor inwendige bestraling of brachytherapie (H), of voor uitwendige bestraling met fotonen (I) of protonen (J).

Figuur 9.3 Van voorbereiding tot behandeling

Door middel van een CT-scan, gemaakt in radiotherapiehouding, en vaak ook een MRI-scan, wordt het doelgebied inclusief de aanliggende organen in beeld gebracht (zie [figuur 9.3B en F](#)). Wanneer een beweging, zoals ademen, het doelgebied of de organen kan beïnvloeden, wordt tijdens het verrichten van deze scans eveneens de ademhaling geregistreerd. Het ademhalingssignaal wordt daarna gecombineerd met de beeldvorming (4D-opname) zodat precies bekend is waar het doelgebied of het orgaan zich bevindt gedurende de ademhalingscyclus.

Op basis van alle beschikbare opnamen, ook die van eerdere tijdstippen, kan de radiotherapeut starten met het intekenen van de normale anatomische structuren en het te bestralen volume ([figuur 9.3C en G](#)). Bij het markeren van het doelgebied begint men consequent met het bruto tumorvolume (*gross tumor volume*, GTV), dat wil zeggen de macroscopische tumor of het tumorbed na de ingreep. Vervolgens markeert men het klinisch doelvolume (*clinical target volume*, CTV), dat is het GTV plus een marge voor de microscopische uitbreiding van de tumor. Ten slotte genereert men het geplande doelvolume (*planning target volume* (PTV), dat is het CTV plus een marge voor onnauwkeurigheid in de positionering van de patiënt, beweging van het doelgebied in de patiënt (door ademhaling of variaties in de vulling van blaas en rectum) en andere geometrische variaties die kunnen optreden tijdens voorbereiding en uitvoering van de bestraling.

Nadat alle volumes ingetekend zijn, kan de planningslaborant met behulp van een planningscomputer een optimaal bestralingsplan uitwerken ([figuur 9.3D](#)). Tot voor enkele jaren bepaalde de laborant alle parameters van de behandeling, tegenwoordig berekent het planningsstelsel nagenoeg alle parameters op basis van optimalisatiecriteria die de laborant ingeeft.

4.2 Behandeling

Na ongeveer een week van voorbereiden kan de daadwerkelijke behandeling starten. Bij de uitvoering van het bestralingsplan op het toestel moet erop gelet worden dat de houding van de patiënt identiek is aan de bestralingsvoorbereiding. De patiënt wordt ingesteld door middel van lasers in de bestralingsruimte en markeringslijntjes die op de huid zijn getekend bij het maken van de voorbereidende CT-scan. Met geïntegreerde beeldvorming op het bestralingsstelsel (*cone-beam* CT of MRI) controleert de bestralingslaborant of de houding van de patiënt correspondeert met de voorbereidende CT-scan. Wanneer de houding overeenstemt met de voorbereiding kan de bestralingssessie starten, zo niet, dan wordt de positie van de patiënt gecorrigeerd door de bestralingsstafel te verplaatsen. Meestal duurt een

bestralingssessie vijf tot tien minuten, waarna de patiënt de behandelkamer en het ziekenhuis weer kan verlaten.

5 Bijwerkingen

De bijwerkingen van radiotherapie kunnen worden opgedeeld in algemene versus lokale effecten en in acute versus late effecten.

5.1 Algemene bijwerkingen

Vaak gemelde algemene bijwerkingen zijn vermoeidheid en enige malaise. Het mechanisme hierachter is niet duidelijk bekend en patiënten hebben vaak ook andere behandelingen ondergaan met soortgelijke bijwerkingen, maar er is wel enige samenhang tussen deze algemene bijwerkingen en de bestralingsdosis, het bestraalde volume en het bestraalde orgaan.

5.2 Lokale bijwerkingen

Met de introductie van geavanceerdere beeldvormende technieken in de radiotherapie, zoals CT en meer recent ook MRI, is betere visualisatie van het tumorbed en de omliggende gezonde structuren mogelijk geworden, en daardoor ook een betere verdeling van de bestralingsdosis. De nieuwe hoogconformele bestralingstechnieken beperken de nadelige effecten van bestraling op de gezonde weefsels. Dit is extra belangrijk bij organen in volle ontwikkeling. Literatuur gebaseerd op patiënten behandeld voor de introductie van de CT-scanner in bestralingshouding, dus grosso modo uit de periode voor 1995-2000, geeft wel een beeld van de late schade na behandeling met radiotherapie uit het 2D-tijdperk, maar deze gegevens kunnen in veel gevallen niet goed worden geëxtrapoleerd naar de late effecten van hoogconformele bestralingstechnieken.

In het algemeen neemt kans op lokale bijwerkingen toe met de totale dosis, de dosis per fractie en het bestraalde volume. De combinatie met chirurgie en sommige systemische middelen kan de bijwerkingen van radiotherapie nog versterken. Individuele verschillen tussen de patiënten zorgen er echter voor dat niet iedereen bijwerkingen krijgt bij een gegeven totale dosis en volume. Acute bijwerkingen zijn niet direct leeftijdsgebonden, late bijwerkingen zijn dat wel.

Acute lokale bijwerkingen

De belangrijkste acute lokale bijwerkingen betreffen huid en slijmvliezen. De acute huidreactie begint met roodheid gevolgd door droge schilfering en kan bij uitzondering eindigen in een nattende epidermolyse, die spontaan herstelt binnen twee weken. Bij bestraling op de behaarde hoofdhuid treedt tijdelijk haaruitval op. Bij doses boven de 40 Gy is deze haaruitval vaak permanent. Wanneer slijmvliezen van het spijsverteringskanaal (van mondholte tot endeldarm) in het bestralingsveld liggen, kan een ontstekingsreactie ontstaan die pijnklachten, problemen met slikken, misselijkheid, braken en diarree veroorzaakt. Afhankelijk van de dosis is na één tot zes weken volledig herstel te verwachten.

Late lokale schade

Het spectrum van late lokale schade is vrij uitgebreid, complex en minder voorspelbaar dan dat van de acute reacties. Meestal wordt deze schade gezien vanaf zes maanden tot dertig à veertig jaar na de radiotherapie.

- Hersenen: achteruitgang van hogere cerebrale en hormonale functies.
- Hoofd-halsgebied: groeistoornissen, droge mond, gebitsproblemen, schildklierfunctie.
- Hart: schade aan hartkleppen, kransslagaders, hartspierfunctie.
- Nier: achteruitgang van de nierfunctie.
- Milt: functionele asplenie.
- Gonaden: infertiliteit.
- Botten: verlies aan lengtegroei (wervelkolom), asymmetrische groei (lange beenderen).
- Spieren: fibrose.
- Secundaire tumoren: vooral in hersenvliezen, hersenen, schildklier, borstklier en weke delen.

6 Enkele begrippen

6.1 Intensity-modulated radiotherapie (IMRT)

Een vorm van 3D-conforme bestraling, waarbij het toestel vanuit meerdere (meestal vijf tot negen) hoeken het doelgebied bestraalt. Dit wordt gecombineerd met een *multileaf collimator* (MLC), opgesteld tussen de kop van de versneller en de patiënt. Door de lamellen van de MLC te verschuiven tijdens de bestraling kan de dosis gemoduleerd worden waardoor kritische structuren beter kunnen worden gespaard en het doelgebied nauwkeurig wordt geraakt.

6.2 Volumetric-modulated arc therapy (VMAT)

Geavanceerde vorm van IMRT waarbij bestraald wordt terwijl het toestel rondom het doelvolumen draait. Tijdens deze rotatie bewegen de fijne lamellen van de MLC om gezonde structuren maximaal te sparen, en variëren de draaisnelheid en het stralingsdebiët van de lineaire versneller. Door VMAT wordt de dosis sneller afgegeven en dus de bestralingstijd verkort.

6.3 Image-guided radiotherapie (IGRT)

Deze modaliteit wordt gecombineerd met IMRT of VMAT. Tijdens het bestralingsproces wordt het beeldvormend onderzoek herhaald en wordt de positie van de patiënt gecorrigeerd op basis van deze actuele informatie. Het beeldvormend onderzoek gebeurt meestal met behulp van een *cone-beam* CT-scanner (CBCT) geïntegreerd in het bestralingsstelsel. Sinds kort beschikken enkele toestellen over een geïntegreerde MRI-scanner om de tumor of het tumorbed nog nauwkeuriger te kunnen volgen.

6.4 Intensity-modulated protontherapie (IMPT)

Deze geavanceerde protonenbestraling deelt het doelgebied op in voxels. Het bestralingsstelsel scant het hele doelgebied en plaatst per voxel de gewenste dosis.

7 Conclusie

Radiotherapie is een essentieel onderdeel van de behandeling bij kinderen met kanker. Door middel van ioniserende straling wordt in de tumorcel het DNA beschadigd. Met gefractioneerde bestraling kan het omliggende gezonde weefsel zich redelijk goed herstellen, terwijl tumorcellen bij een poging tot delen te gronde gaan. Optimalisatie van de beeldvorming voor en tijdens de bestraling heeft ervoor gezorgd dat de stralingsdosis steeds preciezer op de tumor zelf kan worden gericht met minimale belasting van de normale omliggende weefsels.

Kernpunten

- Een op de drie kinderen met kanker krijgt radiotherapie.
- Tijdens gefractioneerde radiotherapie worden tumorcellen cumulatief beschadigd en bijgevolg uitgeschakeld terwijl gezonde cellen voldoende tijd krijgen voor herstel van de subletale schade.
- Bij iedere behandeling wordt gestreefd naar een optimale dosis in de tumor en een minimale dosis op de gezonde omliggende weefsels. Dit bepaalt de keuze voor een bepaalde bestralingstechniek.
- Optimalisatie van de beeldvorming voor en tijdens de radiotherapie is essentieel voor maximale tumorcontrole met minimale belasting van de normale weefsels.
- IMRT, VMAT, IGRT, IMPT zijn de *state of the art* in de radiotherapie.

Literatuur

- De Ru VJ, redactie. Radiobiologie en stralingsbescherming. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2015.
- Hegeman JAM, Froma AA, de Ru VJ, et al. Radiotherapie bij de oncologische patiënt. Amsterdam: Elsevier gezondheidszorg; 2014.