

Margereductie bij pathologische lymfeklieren van stadium III longkanker patiënten



Selma Lemmens

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Fontys Paramedische Hogeschool Eindhoven, Universitair Medisch Centrum Utrecht



Inleiding

In het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) wordt voorafgaand aan de radiotherapie van een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) stadium III de IGRT-verificatie gedaan middels Cone Beam Computed Tomograpy (CBCT). Desondanks worden ruime bestralingsmarges gehanteerd. Uit eerder onderzoek is gebleken dat de ITV-PTV-bestralsingsmarge van de primaire tumor middels Van Herk's margeberekening gereduceerd kan worden van 10 mm naar 5 mm (1,2). Een gevolg hiervan is een vermindering van de opgetreden bestralingstoxiciteit in gezond longweefsel en organs-at-risk (OAR) (3). Het is van belang om deze toxiciteit verder te verminderen. In het UMCU blijkt dat bij stadium III NSCLC veelal sprake is van omvangrijke pathologische lymfeklier-doelvolumes. Echter ontbreekt het inzicht in mogelijkheden om de ITV-PTV-bestralsingsmarge van lymfeklier-doelvolumes te reduceren. Dit leidt tot de volgende onderzoeksvraag:

“In hoeverre is een margereductie van de huidige 10 mm ITV-PTV-bestralsingsmarge van lymfeklier-doelvolumes mogelijk bij stadium III NSCLC patiënten met behulp van de margeberekening ontwikkeld door Van Herk wanneer de IGRT-verificatie middels CBCT wordt gedaan?”

Met bijbehorende deelvragen:

1. Met welke indicatoren zijn lymfeklier-doelvolumes accuraat te identificeren op CBCT-beelden?
2. Hoe groot zijn de interfractionele-baseline-shifts van de lymfeklier-doelvolumes in X,Y,Z richting ten opzichte van benige anatomie en de primaire tumor?

Methode

❖ **Design:** Kwantitatieve meetstudie, retrospectief cohort onderzoek.

❖ **Onderzoekspopulatie:** Geïnccludeerd zijn stadium III NSCLC patiënten met pathologische lymfeklieren in het mediastinum en/ of supraclaviculair, die behandeld zijn via concurrente chemoradiatie, waarbij geldt: 66Gy in 33 fracties.

❖ **Dataverzameling deelvraag 1:** Alle CBCT-beelden zijn geanalyseerd om indicatoren op te stellen omtrent het accuraat identificeren van lymfeklieren. Hierbij geldt: schaal 1: lymfeklier niet differentieerbaar, schaal 2: lymfeklier differentieerbaar middels anatomisch referentiepunt met hoge contrastdichtheid (ARHC) en schaal 3: lymfeklier op zichzelf goed differentieerbaar.

❖ **Dataverzameling deelvraag 2:** Per CBCT-beeld zijn drie matches uitgevoerd. Op basis van de verschuivingen per match zijn de interfractionele-baseline-shifts voor lymfeklier-doelvolumes berekend indien de botmatch leidend is: verschuiving lymfeklier - verschuiving benige anatomie.

❖ **Aanvullende analyse:** Betreffende deelvraag 2 zijn de interfractionele-baseline-shifts voor lymfeklier-doelvolumes berekend indien de tumormatch leidend is: verschuiving lymfeklier - verschuiving primaire tumor. Daarnaast is op CBCT-beelden de afstand berekend tussen lymfeklier-doelvolumes en de primaire tumor/ benige anatomie. Hiermee is gekeken naar een mogelijk verband tussen de locatie van de lymfeklier en de grootte van de interfractionele-baseline-shifts.

❖ **Marge-analyse:** Vanuit de berekende interfractionele-baseline-shifts van lymfeklier-doelvolumes zijn systematische- en randomafwijkingen berekend voor botmatch en tumormatch (Tabel 1). De ITV-PTV-bestralsingsmarges zijn berekend in X,Y, Z richting, middels Van Herk's margeberekening voor botmatch en tumormatch (Tabel 2).

$$Marge = 2,5 \times \sum + 0,7 \times \sigma (2)$$

Resultaten

N Geïnccludeerde deelnemers: 30
N Geanalyseerde CBCT-beelden: 150

❖ **Deelvraag 1**
-Indicator zichtbaarheid van lymfeklier-doelvolumes op schaal 1-3
Schaal 1: 1 deelnemer, schaal 2: 28 deelnemers en schaal 3: 1 deelnemer.

-Indicator ARHC
Gebruikte ARHC's: Carina, Clavicula, Bronchus en Trachea.

-Indicator afstand ARHC tot lymfeklier-doelvolumes
De gemeten afstanden variëren van 0 tot 1,7 cm, met als grootste meting per ARHC: Carina: 1,5 cm, Clavicula: 1,7 cm, Bronchus: 1,6 cm en Trachea: 1,7 cm. Op basis hiervan is de maximale afstand van een ARHC tot lymfeklier-doelvolumes gesteld op 2,0 cm, om het ARHC betrouwbaar te kunnen gebruiken voor IGRT-verificatie.

❖ **Deelvraag 2 + Aanvullende analyse**
Grootste interfractionele-baseline-shifts ten opzichte van benige anatomie: 0,37 cm (X), 0,97 cm (Y) en 0,61 cm (Z). Grootste interfractionele-baseline-shifts ten opzichte van de primaire tumor: 0,77 cm (X), 0,70 cm (Y) en 0,88 cm (Z). 12 deelnemers: kleinere interfractionele-baseline-shifts bij botmatch, lymfeklier dichterbij benige anatomie. 18 deelnemers: kleinere interfractionele-baseline-shifts bij tumormatch, lymfeklier dichterbij primaire tumor.

❖ **Marge-analyse**

Tabel 1: Systematische afwijkingen ($\sum$) en randomafwijkingen (σ) op basis van de interfractionele-baseline-shifts in X,Y, Z richting (cm) voor botmatch en tumormatch

	Systematische afwijkingen in cm ($\sum$) ¹			Randomafwijkingen in cm (σ) ²		
<i>Botmatch</i>	X: 0,13	Y: 0,26	Z: 0,19	X: 0,02	Y: 0,05	Z: 0,02
<i>Tumormatch</i>	X: 0,17	Y: 0,17	Z: 0,18	X: 0,04	Y: 0,04	Z: 0,03

¹ Systematische afwijkingen zijn berekend met de volgende formule:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - M)^2}{n - 1}}$$

² Randomafwijkingen zijn berekend met de volgende formule: $RMS = \sqrt{\frac{x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_N^2}{N}}$

Tabel 2: De berekende ITV-PTV-bestralsingsmarges in X,Y, Z richting (cm) middels Van Herk's margeberekening (2) voor botmatch en tumormatch

	Marges lymfeklier-doelvolumes in cm ²		
<i>Botmatch</i>	X: 0,34 ¹	Y: 0,69	Z: 0,49
<i>Tumormatch</i>	X: 0,46	Y: 0,46	Z: 0,46

¹ Voorbeeld Margeberekening (X-richting botmatch): Marge= 2,5 x $\sum$ + 0,7 x σ = 2,5 x 0,13 + 0,7 x 0,02= 0,34 cm= 3 mm

² Middels de berekende $\sum$ en σ is per richting de margeberekening ingevuld. Hieruit volgen de volgende marges in mm:

Botmatch: 3 mm (X), 7 mm (Y) en 5 mm (Z) vs Tumormatch: 5 mm (X), 5 mm (Y), 5 mm (Z)

Interpretatie deelvragen

❖ **Deelvraag 1:** In geval van schaal 1 kan de marge niet gereduceerd worden, aangezien dan geen controle van de lymfeklier mogelijk is. De margereductie is toepasbaar in geval van schaal 2 en schaal 3. Bij NSCLC stadium III bevinden pathologische lymfeklieren zich in het mediastinum en supraclaviculair, daarom waren de gebruikte ARHC's een logische keuze. Structuren dichtbij het mediastinum: Carina, Trachea en Bronchus en supraclaviculair: Clavicula.

❖ **Deelvraag 2:** De interfractionele-baseline-shifts zijn in 18 gevallen kleiner ten opzichte van de primaire tumor en in 12 gevallen ten opzichte van de benige anatomie. Daarnaast is een verband vastgesteld tussen de locatie van de lymfeklier en de match die de kleinste interfractionele-baseline-shifts geeft; waar de lymfeklier zich het dichtste bij bevindt (primaire tumor of benige anatomie), geeft als leidende match de kleinste interfractionele-baseline-shifts.

Discussie

❖ In dit onderzoek is gebruik gemaakt van ARHC's om lymfeklier-doelvolumes te differentiëren op CBCT-beelden (4). Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat de verplaatsing van lymfeklieren op CBCT-beelden ook te evalueren is middels fiduciale goudmarkers (5-7). ARHC's zijn minder belastend voor de patiënt dan goudmarkers.

❖ Een sterk punt van dit onderzoek is dat alle data op exact dezelfde manier verzameld is. Daarnaast zijn alle waardes na het noteren in de dataverwerkingstabel nogmaals gecontroleerd om de betrouwbaarheid van de meetprocedure te verhogen.

❖ Een kanttekening binnen dit onderzoek is dat per deelnemer slechts 5 CBCT-beelden zijn meegenomen. De betrouwbaarheid zou hoger zijn indien alle CBCT-beelden per deelnemer meegenomen werden, echter was dit niet mogelijk binnen het tijdsbestek waarin dit onderzoek uitgevoerd diende te worden.

❖ De onderzoeksmethode zorgt ervoor dat stapsgewijs toegewerkt wordt naar een valide margereductie voor lymfeklieren. Middels de gedetailleerde onderzoeksmethode kan gesteld worden dat herhaling van het onderzoek hetzelfde resultaat zal opleveren.

❖ Tot op heden geldt binnen het UMCU een uniforme ITV-PTV-bestralsingsmarge voor lymfeklier-doelvolumes in alle richtingen. Bij niet-uniforme marges kan de marge per richting variëren. In wetenschappelijke literatuur werden aanzienlijke variaties gevonden in de interfractionele-baseline-shifts per richting bij lymfeklier-doelvolumes, dit wijst erop dat niet-uniforme marges gunstig kunnen zijn (5).

Aanbevelingen

Beroepspraktijk:

- ❖ Niet-uniforme marges per richting, om meer gezond weefsel te kunnen sparen.
- ❖ Online IGRT-verificatie, voor een betere controle op de gereduceerde marge.
- ❖ Patiëntspecifiek kiezen welke match leidend moet zijn gedurende de IGRT-verificatie.
- ❖ Gebruik maken van ARHC's, om lymfeklier-doelvolumes te verifiëren op CBCT-beelden.

Vervolgonderzoek:

- ❖ Herplanningen uitvoeren met de gereduceerde ITV-PTV-bestralsingsmarge bij lymfeklier-doelvolumes om de theoretische winst te kwantificeren.

Conclusie

Uit dit onderzoek blijkt dat de huidige 10 mm ITV-PTV-bestralsingsmarge van lymfeklier-doelvolumes gereduceerd kan worden naar 3 mm (X), 7 mm (Y) en 5 mm (Z) wanneer de botmatch leidend is en naar 5 mm (X), 5 mm (Y) en 5 mm (Z) wanneer de tumormatch leidend is. Aangezien binnen het UMCU de grootste marge als rondomarge wordt gebruikt, kan geconcludeerd worden dat het mogelijk is om de huidige 10 mm ITV-PTV-bestralsingsmarge van lymfeklier-doelvolumes te reduceren naar 7 mm bij een leidende botmatch en naar 5 mm bij een leidende tumormatch voor stadium III NSCLC patiënten met behulp van de margeberekening ontwikkeld door Van Herk wanneer de IGRT-verificatie middels CBCT wordt gedaan.

Met dank aan

Gert Meijer (Opdrachtgever, Werkbegeleider), Inge Bijzet (Werkbegeleider) en Inge Braspenning (Begeleider)

Referenties

1. Schouwenars I, Sciences BI. Towards Adaptive Radiotherapy in Lung Cancer to Account for Baseline Shifts. 2014;1:1–11.
2. Van Herk M. Errors and Margins in Radiotherapy. Semin Radiat Oncol. 2004;14(1):52–64.
3. Hardy D, Liu CC, Cormier JN, Xia R, Du XL. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2010;21(9):1825–33.
4. Hoffmann L, Holt M, Knap MM, Khalil AA, Möller DS. Anatomical landmarks accurately determine interfractional lymph node shifts during radiotherapy of lung cancer patients. Radiother Oncol. 2015;
5. Schaake EE, Belderbos JSA, Buikhuisen WA, Rossi MMG, Burgers JA, Sonke JJ. Mediastinal lymph node position variability in non-small cell lung cancer patients treated with radical irradiation. Radiother Oncol [Internet]. 2012;105(2):150–4. Beschikbaar op: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.09.007>
6. Roman NO, Shepherd W, Mukhopadhyay N, Hugo GD, Weiss E. Interfractional positional variability of fiducial markers and primary tumors in locally advanced non-small-cell lung cancer during audiovisual biofeedback radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2012;83(5):1566–72. Beschikbaar op: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.051>
7. Schaake EE, Rossi MMG, Buikhuisen WA, Burgers JA, Smit AAJ, Belderbos JSA, e.a. Differential motion between mediastinal lymph nodes and primary tumor in radically irradiated lung cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;90(4):959–66.