

# Radiotherapie: principes en toepassingen

J.H.A.M. Kaanders,  
radiotherapeut

## Met bijzondere aandacht voor het hoofd-halsgebied

**Samenvatting.** Radiotherapie heeft een belangrijk aandeel in de behandeling van kanker met vaak als doel genezing. Dankzij moderne technische hulpmiddelen kan de bestraling worden toegediend ter plaatse van de tumor met maximaal sparen van de omringende gezonde weefsels. Daarnaast kunnen verschillen in de biologische effecten van straling in tumorweefsel en normaal weefsel benut worden om de behandeling te optimaliseren.

Vanwege de complexe anatomie van het hoofd-halsgebied dient juist in dit gebied de bestraling met hoge precisie te worden uitgevoerd. Om neveneffecten te beperken is intensieve begeleiding van de patiënt vóór, tijdens en na behandeling noodzakelijk.

KAANDERS JHAM. Radiotherapie: principes en toepassingen. Met bijzondere aandacht voor het hoofd-halsgebied. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996; 103: 350-3.

Uit het Instituut voor Radiotherapie van  
het Academisch Ziekenhuis Nijmegen.

Trefwoorden: Radiotherapie –  
Hoofd-halsgebied

Datum van acceptatie: 25 juni 1996.

Adres: J.H.A.M. Kaanders,  
Instituut voor Radiotherapie,  
AZ Nijmegen,  
Postbus 9101,  
6500 HB Nijmegen.

### 1 Inleiding

Ongeveer een kwart van de Nederlandse bevolking krijgt voor het 75e levensjaar kanker. Bij 45 procent van deze patiënten maakt bestraling deel uit van de behandeling. Dit betekent dat per jaar in Nederland circa 30.000 patiënten wegens een kwaadaardige aandoening bestraald worden. De tandarts en mondhygiënist zullen dus ook regelmatig met deze patiënten te maken krijgen. Bij vijf tot tien procent van de patiënten heeft de bestraling ook direct gevolgen voor de gezondheids-toestand van de mond. Het betreft de patiënten bij wie (een deel van) de mond of de speekselklieren bestraald worden. Deze bespreking beoogt enig inzicht te geven in de principes en toepassingen van radiotherapie.

### 2 Stralenfysica en bestralingsmodaliteiten

Radiotherapie maakt gebruik van ioniserende straling. Middels ionisaties vindt energie-afgifte van straling aan weefsels plaats, hetgeen resulteert in biologische effecten. De SI-eenheid (SI = internationaal eenhedenstelsel) voor de hoeveelheid geabsorbeerde stralingsenergie in materie is de *gray* (Gy).

Er wordt onderscheid gemaakt tussen *teletherapie* waarbij de bestralingsbron zich op enige afstand van het lichaam bevindt en *brachytherapie* waarbij de bestralingsbron in of tegen het lichaam wordt geplaatst. Voor teletherapie wordt voornamelijk gebruik gemaakt van lineaire versnellers. Hiermee kunnen fotonen en elektronen worden gegenereerd. Fotonen hebben, afhankelijk van hun energie, een diep door-dringend vermogen waarmee ook dieper gelegen tumoren behandeld kunnen worden. Elektronen geven hun energie af op enkele centimeters van het oppervlak en worden daarom vooral aangewend voor de behandeling van oppervlakkige tumoren, waarbij onderliggende weefsels gespaard kunnen worden.

Doel is een zo hoog mogelijke bestralingsdosis toe te dienen aan de tumor en de omliggende weefsels maximaal te sparen. Hiertoe wordt met behulp van de computer een bestralingsplan opgesteld dat zoveel mogelijk aan deze eisen tegemoet komt. Omliggende weefsels kunnen bijvoorbeeld gespaard worden door meerdere bestralingsbundels te gebruiken en deze vanuit verschillende richtingen te laten invallen. Verfijningen kunnen worden aangebracht door keuze van de energie, de mate van bijdrage van de diverse bundels te variëren, gebruik van weefselcompensatoren en gedeeltelijke

afscherming van de bestralingsbundels.

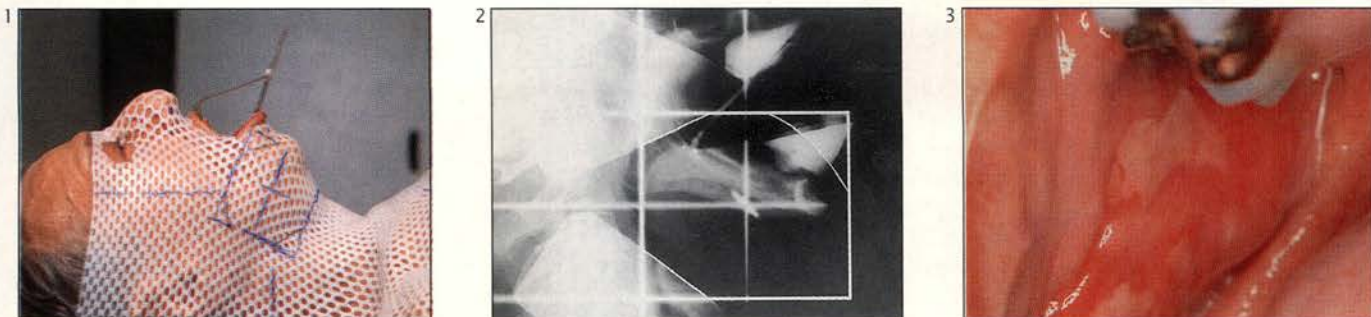
Een nieuwe ontwikkeling is de conformatie-therapie. Hierbij wordt drie-dimensionale – door middel van CT- of MRI-scanning verkregen – informatie gebruikt om te komen tot een verfijning van het behandelplan. Hierdoor kan de belasting van de omliggende gezonde weefsels nog verder vermindert worden.

Bij brachytherapie kan onderscheid gemaakt worden tussen: 1) interstitiële therapie, waarbij meestal via holle naalden of catheters bestralingsbronnen in het weefsel (tong, mamma) worden geplaatst; 2) intracavitair therapie, waarbij de bronnen in een lichaamsholte (nasopharynx, oesophagus, uterus) worden geplaatst; en 3) oppervlakte-applicaties, waarbij de bronnen tegen het lichaamsoppervlak (huid) worden gelegd. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een radioactief element, vaak iridium-192 (<sup>192</sup>Ir). De dosisafgifte bij brachytherapie geschiedt over een kort traject (millimeters) waardoor een zeer plaatselijke bestraling mogelijk is.

### 3 Radiobiologie

De wisselwerking tussen ioniserende straling en levende materie leidt vooral tot schade aan het DNA en de celmembranen. Herstel van deze schade is niet altijd mogelijk, vooral als het dubbelstrengs-DNA breuken betreft, hetgeen de dood van de cel tot gevolg kan hebben. De beschadiging aan het DNA blijkt pas bij de volgende celdeling. Het moment waarop bepaalde stralenschade merkbaar wordt, is daarom afhankelijk van de proliferatieve activiteit van het betreffende weefsel.

Het effect van ioniserende straling op weefsels wordt bepaald door verschillende biologische factoren. In de eerste plaats is er de zogenaamde 'intrinsieke stralengevoeligheid': verschillende celtypen leggen een verschillende gevoeligheid voor ioniserende straling aan de dag. Verder zijn er verschillen tussen celtypen wat betreft hun herstelcapaciteit voor DNA-schade. Ook de oxygenatietoestand van weefsels is van belang. Zuurstof versterkt via radicaalvorming het stralingseffect en cellen in hypoxie zijn daarom relatief radioresistent. De proliferatieve activiteit van weefsels speelt eveneens een rol. Snel prolifererende weefsels kunnen een deel van het celverlies reeds tijdens de bestralingsserie compenseren. Als laatste is de gevoeligheid van cellen afhankelijk van de fase van de celcyclus waarin zij zich bevinden. Vlak voor de mitose, als de chromosomen zich het sterkst concentreren, is de cel het gevoeligst.



Afb. 1. Bestralingsmasker waarop is aangegeven: markeringen voor positionering van de patiënt, bestralingsveld en afschermingen. De patiënt heeft een intra-orale mould.

Afb. 2. Röntgenbeeld van een bestralingsveld. De dikke witte lijnen markeren het bestralingsveld. De dunne witte lijnen geven aan waar afschermingen voor onder andere onderlip en epiglottis geplaatst zijn. De patiënt heeft een intra-orale mould.

Afb. 3. Bestralingsmucositis: roodheid van het wangslimvlies met plaatselijk vorming van pseudomembranen.

### 3.1 Fractionering

De bovengenoemde factoren zijn niet gelijk voor alle (tumor)weefsels. Door een bestralingsdosis gefractioneerd toe te dienen kunnen deze verschillen benut worden om een therapeutisch effect te verkrijgen. Zo is de capaciteit tot herstel van DNA-schade tussen de bestralingsfracties in de meeste normale weefsels groter dan in tumorweefsel. In tumoren zijn er vaak hypoxische gebieden. Tijdens een gefractioneerde behandeling kan in dergelijke gebieden de oxygenatie zich herstellen met als gevolg toename van de stralingsgevoeligheid. Ook zal in de loop van de behandeling een herverdeling van cellen over de verschillende fasen van de celcyclus optreden. Dit heeft tot gevolg dat cellen die eerder in een relatief ongevoelige fase verkeerden, bij volgende fracties wellicht tot in een gevoeliger fase zijn gevorderd.

De huidige gebruikelijke fractionering is voornamelijk op empirie gebaseerd. Voor de behandeling van hoofd-halstumoren bestaat deze 'conventionele' fractionering meestal uit fracties van 2 Gy die vijf maal per week gegeven worden tot een totale dosis van 60 tot 70 Gy in zes tot zeven weken. Echter, tumoren verschillen met betrekking tot bovengenoemde mechanismen en het conventionele schema is daarom niet in alle gevallen optimaal. De laatste jaren wordt daarom in de experimentele radiotherapie veel aandacht besteed aan andere vormen van fractionering. Zo kan het bij snel prolifererende tumoren voordelen bieden de behandeling in kortere tijd toe te dienen door meerdere malen per dag te bestralen. Anderzijds kan door gebruik van een groter aantal fracties met kleinere dosis per fractie een hogere totaaldosis worden toegediend met gelijkblijvende toxiciteit van de omringende weefselstructuren.

### 3.2 Oxygenatie

Het bestaan van hypoxie in de tumor heeft een negatieve invloed op de genezingskans. In de klinische radiotherapie zijn vele pogingen ondernomen om de zuurstofspanning in de tumor te verbeteren, bijvoorbeeld door bloedtransfusies te geven bij laag hemoglobine-gehalte of te bestralen in hyperbare zuurstof. Ook wordt getracht het probleem te omzeilen door combinatie met hypoxische radiosensitizers of met hyperthermie.

### 3.3 Individuele variatie

Het kiezen van de strategie die voor een bepaalde tumor het therapeutisch effect zo groot mogelijk maakt, is buitengewoon

moeilijk omdat er, ook binnen één bepaalde tumorsoort, per individu grote variaties kunnen zijn in bijvoorbeeld celkinetische eigenschappen en oxygenatietoestand. Daarom wordt veel belang gehecht aan de ontwikkeling van predictieve tests, die vóór aanvang van de behandeling een aantal van deze biologische karakteristieken in kaart kunnen brengen.

## 4 Radiotherapie; algemeen

Het doel van radiotherapie kan curatie of palliatie zijn. Bij palliatieve radiotherapie valt te denken aan de behandeling van skeletmetastasen, hersenmetastasen en andere tumorlokalisaties die klachten veroorzaken. Veertig procent van alle bestralingsbehandelingen is met palliatieve intentie. De overige behandelingen zijn curatief van opzet. Radiotherapie kan de hoofdbehandeling zijn, maar kan ook als aanvullende therapie gegeven worden, meestal na chirurgie.

Het orgaansparende karakter van radiotherapie is een belangrijke overweging bij de keuze van de behandeling. Daarom gaat bij bijvoorbeeld larynxcarcinomen, prostaatcarcinomen en blaascarcinomen vaak de voorkeur uit naar radiotherapie als primaire behandeling boven chirurgie. Door chirurgie te combineren met radiotherapie kan soms met een minder mutilerende ingreep volstaan worden. Een typisch voorbeeld hiervan is de borstsparende therapie bij het mammacarcinoom. Hierbij wordt de tumor met marge verwijderd, waarna de gehele mamma bestraald wordt om eventuele microscopische restlokalisaties onder controle te brengen.

In het algemeen is er een indicatie voor postoperatieve radiotherapie als het vermoeden bestaat dat in het operatieterrein tumorrest is achtergebleven. Deze beslissing wordt in belangrijke mate gebaseerd op de bevindingen bij histopathologisch onderzoek van het resectiepreparaat, maar ook peroperatieve bevindingen kunnen doen besluiten tot nabehandeling.

De combinatie met chemotherapie wordt vaak gebruikt bij haematologische maligniteiten zoals Hodgkin- en non-Hodgkin lymfomen.

Het locoregionale tumorvolume bepaalt in hoge mate de succeskans van radiotherapie. Een plaveiselcelcarcinoom dat oppervlakkig groeit en zich beperkt tot bijvoorbeeld de stemband kan in negentig procent van de gevallen onder controle gebracht worden met radiotherapie alleen. Dit is nog maar vijftig procent voor dieper infiltrerende tumoren die stembandstilstand veroorzaken. De lokale controle bij het prostaatcarcinoom varieert van 95 procent voor tumoren in het vroegste stadium tot zeventig procent voor tumoren die zich al hebben uitgebreid tot buiten het prostaatkapsel.

## 5 Radiotherapie van het hoofd-halsgebied

Radiotherapie speelt een belangrijke rol bij de behandeling van patiënten met hoofd-halstumoren. Als er sprake is van een vroeg stadium van de ziekte, dan is er vaak voorkeur voor primaire radiotherapie, vooral als hierdoor orgaanfunctie en cosmetiek behouden kunnen blijven. Bij verder gevorderde tumoren wordt radiotherapie gebruikt als adjuvans na chirurgie om een maximale kans op locoregionale controle te verkrijgen.

Primaire radiotherapie is meestal de behandelingskeuze bij beperkte larynx- en hypopharynxcarcinomen, alle nasopharynxcarcinomen en carcinomen van de huid waarvoor mutilerende chirurgie nodig zou zijn (neus, oorschelp). Voor de vroege stadia van het oropharynxcarcinoom zijn de resultaten van chirurgie en radiotherapie ongeveer gelijkwaardig. Mondholletumoren worden meestal primair geopereerd.

Een belangrijk deel van de patiënten die chirurgisch worden behandeld, wordt postoperatief bestraald. Aanwezigheid van macroscopisch of microscopisch niet-vrije resectieranden en lymkliermetastasen met kapseldoorbraak hebben een belangrijke voorspellende waarde voor het optreden van een lokaal of regionaal recidief. Dit zijn daarom de belangrijkste indicaties voor postoperatieve radiotherapie.

### 5.1 Belang van zorgvuldige bestraling

De anatomie van het hoofd-hals gebied is complex. Tumoren in dit gebied kunnen zich al snel uitbreiden tot in of nabij essentiële organen en weefselstructuren. De bestraling dient daarom met hoge precisie te worden toegediend. Hiertoe worden diverse hulpmiddelen aangewend.

In de eerste plaats is een reproduceerbare positionering en adequate fixatie van de patiënt nodig. Tegenwoordig wordt hiervoor vaak gebruik gemaakt van thermoplastische materialen waarmee een masker op maat gemaakt wordt. Dit masker wordt bevestigd aan de behandelafel zodat de patiënt tijdens elke bestralingssessie dezelfde positie inneemt en ook behoudt (afb. 1). De bestralingsvelden worden op het masker aangegeven. Intra-orale moulds worden gebruikt voor positionering of afscherming. Bij bestraling van bijvoorbeeld tong- of mondbodemtumoren zorgt een mould er voor dat de mond geopend blijft en de tong tegen de mondbodem gedrukt wordt. Op deze wijze kan het palatumlijmvlies buiten het bestraalde volume gehouden worden. Moulds kunnen ook voorzien worden van een loodlegering voor afscherming van het mondlijmvlies.

Vervolgens is het van belang dat een nauwkeurige lokalisatie geschiedt van het te bestralen gebied en van de structuren die gespaard dienen te blijven. Hierbij wordt gebruik gemaakt van röntgenbeelden (afb. 2). Ingewikkelde technieken worden voorbereid met een zogenaamde therapie CT-scan. De scan wordt uitgevoerd in de positie waarin de patiënt ook bestraald gaat worden. Aan de hand van de CT-informatie wordt vervolgens een bestralingsplan uitgewerkt. Nauwkeuriger dosisberekening is mogelijk doordat de CT-scan informatie geeft over de röntgendichtheid van verschillende weefsels.

Met de informatie verkregen bij de lokalisatieprocedure worden loodafschermingen op maat gefabriceerd, welke in de bestralingsbundel worden geplaatst. Bij de meest moderne bestralingstoestellen bestaat de mogelijkheid om de bundelconfiguratie geheel op maat van de patiënt te maken, waardoor deze loodafschermingen niet meer nodig zijn.

Om te controleren of de bestraling volgens plan verloopt, worden met het bestralingstoestel zelf 'megavoltfoto's' gemaakt. Deze met megavoltenergie verkregen opnamen zijn

van mindere kwaliteit dan de gebruikelijke röntgenfoto's, maar zijn voldoende voor verificatie van de behandeling. Tegenwoordig is het ook mogelijk om de behandeling 'on-line' te volgen via een continu doorlichtingsbeeld op een monitor.

### 5.2 Normale weefseffecten

De keuze van het doelgebied en de toe te dienen bestralingsdosis zijn gebaseerd op de gunstigste verhouding tussen waarschijnlijkheid van tumorcontrole en het risico op ernstige neveneffecten. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen vroeg- en laat optredende normale weefseffecten. Vroege effecten van bestraling zijn waarneembaar in weefsels met hoge proliferatieve activiteit. Typische voorbeelden zijn slijmvlies- en huidreacties die al in de eerste weken van de behandeling kunnen optreden en na beëindigen van de behandeling weer binnen enkele weken genezen. Late stralenschade daarentegen kan zelfs na enkele jaren nog tot expressie komen in weefsels die een lage proliferatieve activiteit hebben zoals zenuwweefsel. De late reacties worden niet alleen veroorzaakt door een direct effect op het betreffende weefselparenchym, maar kunnen ook een gevolg zijn van vasculaire schade waardoor veranderingen in de bloedvoorziening optreden.

### 5.3 Mucositis

De belangrijkste vroege bijwerking van radiotherapie in het hoofd-halsgebied is bestralingsmucositis. In de eerste weken van de behandeling ontstaat er een roodheid van het slijmvlies later gevolgd door vorming van een fibrineus beslag, zogenaamde pseudomembranen (afb. 3). In extreme gevallen kunnen ulceraties en bloedingen optreden. Bij een conventioneel gefractioneerde bestraling is de mucositis maximaal in de laatste week van de behandeling of in de week daarna. Als regel geneest het slijmvlies volledig binnen drie à vier weken. Secundaire infecties kunnen optreden, met name candidiasis. De mucositis gaat gepaard met pijnklachten waardoor de voedselinname belemmerd kan zijn.

### 5.4 Xerostomie en smaakverlies

Een andere belangrijke bijwerking die ook reeds vroeg tijdens de behandeling kan optreden is xerostomie.

Speekselklieren zijn zeer gevoelig voor ioniserende stralen. Indien meer dan vijftig procent van het speekselklierenvolume tot een dosis van 40 Gy of meer bestraald wordt, zal er een significante en irreversibele reductie van de speekselsecretie optreden.

Ook de samenstelling van het speeksel verandert en het speeksel wordt viskeuzer. Spreken en slikken worden hierdoor bemoeilijkt. Door daling van de pH, vermindering van de buffercapaciteit en verstoring van de antimicrobiële functie is er verhoogde infectiegevoeligheid en kan de groei van zuurminnende micro-organismen toenemen.

Als de smaakpapillen meebestraald worden, kan ook smaakverlies optreden wat door xerostomie versterkt kan worden. De smaakgevoelens herstelt zich grotendeels binnen enkele maanden.

### 5.5 Overige bestralingseffecten in en rond de mond

Later optredende bestralingseffecten in het mond-kaakgebied zijn onder andere trismus als gevolg van fibrose en cariës door

verlies van speekselklierfunctie, veranderde orale flora en veranderd voedingspatroon. Een ernstige complicatie is osteoradionecrose. Dit is onder meer het gevolg van late vasculaire stralenschade met als gevolg inadequate bloedvoorziening van het kaakbot. De afweer tegen infecties is hierdoor verminderd en het bestraalde bot regeneert slecht.

## 5.6 Belang van intensieve mondzorg

Het is noodzakelijk dat patiënten die bestraling krijgen op het mond-kaakgebied en/of de speekselklieren zowel voor, tijdens als na de bestralingsbehandeling intensieve begeleiding krijgen van tandarts en mondhygiënist. Vanwege de bemoeilijkte voedselinname dienen patiënten tevens dieetadvies te krijgen. Ook adequate pijnstilling is belangrijk.

Er zijn aanwijzingen dat bestralingsmucositis verminderd kan worden door selectieve eliminatie van Gram-negatieve bacteriën in de mond door lokale toepassing van antibacteriële middelen.<sup>1</sup> Deze Gram-negatieve bacteriën zouden, mogelijk door het vrijkomen van endotoxinen, de ontstekingsreactie kunnen verergeren.

De mogelijkheden voor vermindering van xerostomie zijn beperkt. Bij een deel van de patiënten is de speekselsecretie nog te stimuleren met bijvoorbeeld suikervrij snoep. Een enkele patiënt vindt baat bij het gebruik van kunstspeeksel. Pilocarpine kan de xerostomie zowel objectief als subjectief doen verminderen.<sup>2</sup> Een nadeel is dat dit middel hinderlijke bijwerkingen heeft als overmatig transpireren, misselijkheid, duizeligheid en rhinitis.

De meest effectieve preventie van bijwerkingen en complicaties is in handen van de radiotherapeut: zo weinig mogelijk belasten van normale weefsels door optimaal gebruik van bestralings technieken en hulpmiddelen voor afscherming.

## 5.7 Resultaten

De resultaten van behandeling worden in hoge mate bepaald door het histologisch type van de tumor, de lokalisatie en het stadium. De kans op haematogene metastasering is relatief gering bij plaveiselcelcarcinomen die in een vroeg stadium verkeren. De prognose is dan vooral afhankelijk van het al dan

niet bereiken van locoregionale controle. Bij grotere tumoren en vooral bij de aanwezigheid van multipole lymfkliermetastasen en ook bij sarcomen is de kans op haematogene metastasering groter. Door overmatig alcoholgebruik en roken hebben veel patiënten ook een verhoogde kans op het krijgen van andere maligniteiten en niet-maligne aandoeningen als hart- en vaatziekten.

Met *primaire* radiotherapie wordt een goede loco-regionale controle bereikt bij onder andere vroege stadia van larynxcarcinoom, oropharynxcarcinoom en hypopharynxcarcinoom. Met *postoperatieve* radiotherapie kan in bepaalde gevallen de kans op locoregionale controle en waarschijnlijk ook de prognose ten aanzien van de overleving worden vergroot. Als na chirurgie het resectievlak niet vrij van tumor blijkt te zijn, is de kans op recidief zestig tot tachtig procent. Met postoperatieve bestraling kan dit risico worden teruggebracht tot 25-45 procent. Hetzelfde geldt bij multipole lymfkliermetastasen en/of tumorgroei door het lymfklierkapsel. Bestraling met meerdere fracties per dag en methoden ter verbetering van de tumoroxigenatie zijn vooral bij hoofd-halstumoren onderzocht. Bij bepaalde tumorsoorten kan hiermee voordeel behaald worden.

## 6 Besluit

Radiotherapie is een veelzijdig vakgebied met een voortdurende afwisseling van medische, biologische, technische en psychosociale aspecten. De radiotherapeut kan daarom zijn werk niet doen zonder de hulp van onder andere fysici, technici, radiotherapeutisch laboranten, verpleegkundigen en de radiobiologen. Op haar beurt is de radiotherapie slechts een element van de multidisciplinaire zorg die nodig is voor patiënten met kanker.

## Literatuur

- 1 Spijkervet FKL. Irradiation mucositis and oral flora. Reduction of mucositis by selective elimination of oral flora. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1989. Academisch proefschrift.
- 2 Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 390-5.

## Summary

### RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER

Key words: Radiotherapy – Head and neck cancer

Radiotherapy plays an important role in the treatment of cancer and is often applied with curative intent. With the help of modern technical equipment irradiation can be delivered at the tumour localization with maximal sparing of the surrounding normal tissues. Also can differences in the biological effects of irradiation between tumour and normal tissue be utilized to optimize treatment by increasing the chances for cure while limiting side effects. The complex anatomy of the head and neck requires that irradiation is delivered with high precision. Intensive support of the patient before, during, and after treatment is of great importance to control side effects.