

Cover Page



Universiteit Leiden

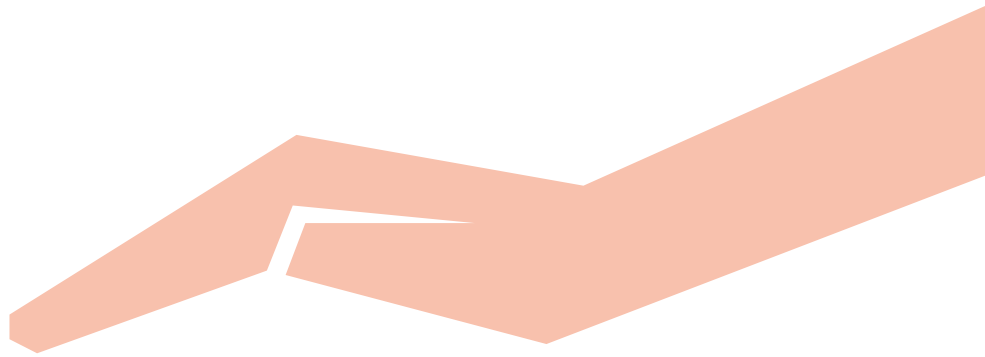


The handle <http://hdl.handle.net/1887/32932> holds various files of this Leiden University dissertation

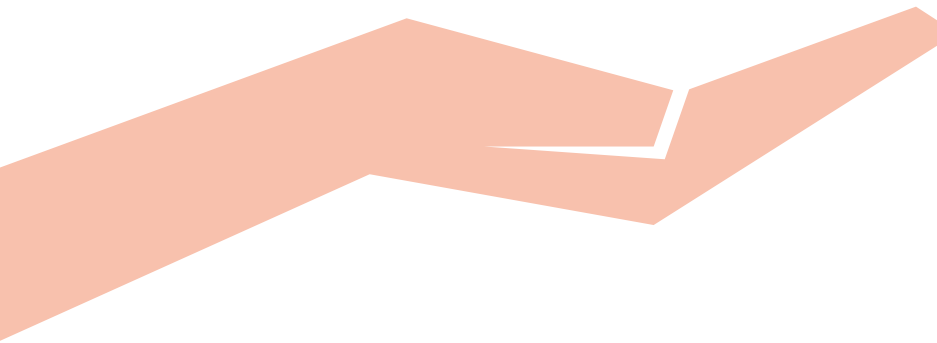
Author: Mast, Mirjam

Title: Avoiding the heart : about optimising whole breast irradiation

Issue Date: 2015-06-23



SAMENVATTING



Samenvatting

In preklinische en klinische studies is aangetoond dat vrouwen die bestraald worden voor borstkanker, ten gevolge van die bestraling een grotere kans hebben op het ontstaan van hart- en vaatziekten. Dit geldt vooral voor vrouwen met linkszijdige borstkanker. Daarom is het van belang dat met name voor deze laatste categorie vrouwen specifieke maatregelen genomen worden om de hartdosis zo veel mogelijk te beperken opdat coronair lijden veroorzaakt door bestraling wordt voorkomen.

Dit proefschrift bevat drie hoofdstukken. De bespreking van een aantal relevante aspecten om de hartdosis tijdens electieve borstbestraling waar mogelijk te verlagen, staat in elk hoofdstuk centraal.

In **hoofdstuk 1** wordt het optimaliseren van de wijze van intekenen van het te bestralen doelgebied besproken. Dit is de eerste stap op weg naar het opstellen van een bestralingsplan. Niet optimaal ingetekende doelgebieden kunnen tijdens de gehele bestralingsperiode leiden tot het onjuist bestralen van deze doelgebieden. Zowel het borstklierweefsel (Clinical Target Volume; CTV breast) als het operatiegebied (lumpectomieholte; Lumpectomy Cavity; LC) is met Magnetic Resonance Imaging (MRI) in plaats van Computed Tomography (CT), waarschijnlijk met meer nauwkeurigheid te bepalen. Daarom onderzochten wij in dit proefschrift of het toevoegen van MR beelden, gescand in rugligging, van meerwaarde zou kunnen zijn. Dit laatste zou tot gevolg kunnen hebben dat de interobserver variatie bij het intekenen van het CTV breast en de LC kleiner wordt. In onze studies vergeleken we dit in tien patiënten die een CT scan hadden ondergaan na een borstsparende operatie. Twee radiologen en twee radiotherapeuten hebben de relevante doelgebieden ingetekend gebaseerd op geregistreerde CT-MR beelden en gebaseerd op de reguliere CT beelden. Uit het onderzoek bleek dat door toevoegen van MR beelden de interobservervariatie van de intekeningen voor zowel het CTV breast als voor de LC niet kleiner was geworden. Bij het gebruik van de “Cavity Visualisation Score” (CVS) bleek dat de gemiddelde conformityindex groter werd, hetgeen duidt op een betere overeenkomst tussen de intekenaars, als het doelvolumen duidelijk zichtbaar was op CT en MR beelden. Wanneer er sprake is van een lage CVS zouden clips een goed hulpmiddel kunnen zijn om de LC beter te kunnen definiëren.

Ook werd onderzocht wat de beste methode is om de MR beelden met die van de CT te fuseren. Nadat we vijf verschillende registratiemethoden hebben vergeleken, blijkt dat chirurgische clips niet altijd zichtbaar zijn op MR beelden, en dat “multimodality” markers gebruikt dienen te worden om een optimale CT-MR registratie te laten plaatsvinden. Wij concludeerden dat het beste resultaat wordt bereikt wanneer de markers, geplaatst op de te bestralen borst, worden gebruikt.

In **hoofdstuk 2** worden de resultaten van drie planningstudies, betreffende de electieve linkszijdige bestraling van het borstklierweefsel, beschreven. Uit onze studies werd duidelijk dat de gemiddelde dosis in de LAD met 50% kan worden verlaagd wanneer een ademhalingsgecontroleerde techniek wordt toegepast tijdens de bestraling. Er zijn verschillende ademhalingsgecontroleerde technieken beschikbaar. In RCWEST wordt de “Active Breathing Control” (ABC) methode toegepast. We hebben aangetoond dat 98% van de patiënten in staat is om deze methode uit te voeren.

Ook is de waarde van een aantal bestralingstechnieken onderzocht. Deze planningstudies laten zien dat een betere homogeniteit kan worden bereikt als een tangentiële Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) techniek wordt toegepast; dit vergeleken met

3D-conformatie radiotherapie (3D-CRT) techniek beide in combinatie met een ademhalingsgecontroleerde techniek. Deze tangentiële IMRT techniek is goed uitvoerbaar en leidt tot een significante verlaging van de dosis in het hart en de Left Anterior Descending (LAD) coronair arterie. Vooral het caudale gedeelte van het hart, inclusief de LAD, krijgt een lagere dosis. We concluderen dan ook dat een tangentiële IMRT techniek in combinatie met een ademhalingsgecontroleerde techniek een substantiële bijdrage levert aan het verlagen van de dosis in het hart, vooral in het caudale gedeelte van het hart.

Tevens werd de meerwaarde van een TomoTherapie en een protonen techniek onderzocht. In beide gevallen werd eveneens de waarde van een ademhalingsgecontroleerde techniek onderzocht. Als we gebruik maken van de ademhalingsgecontroleerde techniek blijkt uit deze planningsstudie dat, vergeleken met een IMRT-techniek, de gemiddelde dosis die het hart en de LAD ontvangen lager uitkomt. Echter, vanwege de lange bestralingstijden is het uitvoeren van een ademhalingsgecontroleerde TomoTherapie-techniek (nog) niet uitvoerbaar. De laagste hart- en LAD-dosis werd bereikt met het toepassen van een protonentechniek. Dit laatste gold zowel mét, als zonder het toepassen van de ademhalingsgecontroleerde techniek. Om deze reden zou de protonentechniek theoretisch gezien de voorkeur hebben. Momenteel is een protonentechniek nog niet toepasbaar in Nederland. Indien de protonen techniek beschikbaar zou zijn, raden we aan om alvorens te besluiten deze techniek bij patiënten met borstkanker toe te passen eerst een afweging te maken waarin worden meegenomen: de verwachte efficiency van de behandeling, de te verwachten toxiciteit van de behandeling, mogelijkheden voor het uitvoeren van “Accelerated Partial Breast Irradiation” (APBI) en kosten.

Wij concluderen dat het uitvoeren van een tangentiële IMRT-techniek in combinatie met een ademhalingsgecontroleerde techniek de beste combinatie is. Of door het toepassen van deze ademhalingsgecontroleerde bestralingstechnieken daadwerkelijk de kans op het ontstaan van hart-en vaatziekten na bestraling verkleind wordt, kan niet uit deze planningsstudies worden geconcludeerd.

De resultaten van de coronair-arterie-calcium (CAC) studie worden uiteengezet in **hoofdstuk 3**. De CAC scores werden bepaald op een CT scan die zonder toevoegen van contrast werd uitgevoerd. Volgens de literatuurgegevens blijken deze scores een uitstekende voorspeller te zijn voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. Daarom wordt de CAC-score gezien als een surrogaat voor schade in de coronair-arteriën. In de eerste studie hebben we aangetoond dat de CAC-scores (bepaald voor de start van de bestraling) van vrouwen met borstkanker in de leeftijdscategorie van 55-64 jaar significant hoger waren dan de CAC-scores in een cohort asymptomatische Amerikaanse vrouwen zonder borstkanker. Deze bevinding wekt de suggestie dat vrouwen met borstkanker meer risico met zich mee dragen op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten.

In de tweede studie hebben we drie jaar na afloop van de radiotherapie een significant lagere stijging gevonden van de CAC scores in de LAD in de groep van vrouwen met linkszijdige borstkanker en bestraald met de ademhalingsgecontroleerde techniek vergeleken met vrouwen bestraald voor linkszijdige borstkanker zonder de ademhalingsgecontroleerde techniek. Tevens bleek, in de groep vrouwen die linkszijdig werden bestraald met de ademhalingsgecontroleerde techniek, dat het verschil tussen de CAC score van de LAD en de CAC score van de rechter coronair arterie (RCA), bepaald voor elke individuele patiënt, drie jaar na de bestraling minder stijgt in vergelijking met vrouwen die linkszijdig werden bestraald zonder de ademhalingsgecontroleerde techniek. Beperkingen van deze studie zijn de kleine aantallen en de relatief korte follow-up. In het **discussie**-hoofdstuk worden diverse toekomstperspectieven uiteengezet. Ten aan-

zien van het intekenen van het doelvolume ontraden we om MR beelden routinematig te gebruiken naast de CT beelden. Dit geldt voor zowel het intekenen van het borstklierweefsel als voor het intekenen van de lumpectomieholte. Verder concluderen we dat de tangentiële IMRT-techniek in combinatie met een ademhalingsgecontroleerde, de beste techniek is voor het electief bestralen van linkszijdige borstkanker. Dit is gebaseerd op het feit dat uit onze planningsstudies naar voren is gekomen dat in alle onderzochte patiënten een betere dosishomogeniteit was gevonden, en tevens een verlaging van de dosis in het hart, met name in het caudale gedeelte van de LAD. Omdat geen absolute drempelwaarden kunnen worden gedefinieerd, adviseren wij, gebaseerd op onze bevindingen en daaromtrent gepubliceerd onderzoek, om de volgende drempelwaarden voor linkszijdige borstbestralingen toe te passen.

We gaan uit van een fractioneringsschema van 42.65Gy in 16 fracties.

1. Gemiddelde hart dosis < 2 Gy;
2. Gemiddelde long dosis < 5 Gy;
3. Gemiddelde dosis buiten het te bestralen gebied, Planning Target Volume (PTV), zo laag mogelijk.
4. Bij patiënten jonger dan 45 jaar moet de dosis in de contralaterale borst zo laag mogelijk gehouden worden. In patiënten met een BRCA 1/2 genafwijking is dit zo mogelijk van nog groter belang.

Onze planningstudies tonen aan dat deze drempelwaarden haalbaar zijn. Verder adviseren we de ademhalingsgecontroleerde techniek toe te passen bij alle patiënten met linkszijdige borstkanker, zonder een leeftijdsgrens aan te houden of criteria te stellen aan de grootte van de te bestralen borst.

Conclusie: we hebben beschreven dat verbeteringen in radiotherapie-technieken bij borstkanker kunnen worden behaald. Echter, ondanks deze inspanningen zal het gezonde weefsel nog steeds een zekere dosis ontvangen als de gehele borst wordt bestraald. Mede hierom is het individualiseren van de bestralingsbehandeling van groot belang. Vervolgonderzoek zal tot doel moeten hebben negatieve (late) effecten van de radiotherapie te beperken en de kwaliteit van leven van de patiënt te verhogen. De introductie van partiële borstbestraling (APBI) zal verder onderzocht moeten worden. Dit geldt eveneens voor de vraag of de electieve borstbestraling wellicht volledig achterwege gelaten kan worden na borstsparende operatie. Besluitvorming hieromtrent kan niet worden geforceerd zonder de patiënt hierin te kennen en kennis te nemen van haar wensen. In samenspraak met de patiënt kan het behandelend team dan de meest optimale behandeling kiezen.

