

Towards understanding and reducing late side effects of radiotherapy in breast cancer patients

Citation for published version (APA):

Brouwers, P. (2020). *Towards understanding and reducing late side effects of radiotherapy in breast cancer patients*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20201023pb>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20201023pb](https://doi.org/10.26481/dis.20201023pb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Breast cancer

Chapter 1 provides an introduction to the treatment of early stage breast cancer and the side effects of radiation therapy, resulting in the questions in this thesis. Breast cancer is the most common cancer in women and the risk of being diagnosed with invasive breast cancer has increased over the past decades: in the Netherlands, one of seven women will be diagnosed with invasive breast cancer at one point in her life. At the same time, breast cancer treatment has improved significantly, almost 80% of all women diagnosed with breast cancer survives for at least 10 years. Consequently, there is an increasing group of long-time survivors. Given the good prognosis of (especially early discovered) breast cancer, there is growing attention for limiting the side effects of treatment, and thereby improving quality of life as much as possible, whilst maintaining the good oncological outcome.

Apart from surgery and systemic treatment, radiotherapy plays a major role in the treatment of breast cancer. In patients with early breast cancer, breast conserving therapy, i.e. lumpectomy followed by breast irradiation, is nowadays considered as standard of care. Optionally, chemotherapy or hormone therapy can be added. Adjuvant radiotherapy shows a relative reduction in loco-regional recurrences of 60-70% in patients treated with breast conserving surgery. If indicated, an additional dose can be given to the original tumour area (the boost). An additional boost to the tumour bed reduces the risk for local failure even further by a factor of 2. By combining surgery with radiation during breast-conserving treatment, this treatment is at least as safe as the standard mastectomy performed decades ago, but with the advantage that women can retain their breasts.

Side effects

Unfortunately, every anti-cancer treatment also has side effects. In the case of radiation, healthy cells can also be damaged. In case of breast conserving therapy, the breast radiation follows after surgery. Basically, no visible cancer cells are present anymore, the radiation therapy is a preventive treatment to eliminate any microscopic cancer cells and thereby prevent the disease from recur at a later stage. Because the exact location of these invisible cancer cell is unknown, we irradiate the whole breast (or partial) with or without a boost and whether or not supplemented with elective regional nodal areas. Any late side effects that could occur as a result of the radiation are reduced shoulder function, fluid retention in the arms (lymphedema, in case of irradiation of the armpit glands) and fibrosis (scarring / hardening) of the breast. The risk of fibrosis and the severity of this fibrosis enlarges with increasing radiation dose. Because breast irradiation is administered with tangential fields, there is also a small risk of damage to the lungs and in the case of left-sided breast cancer, to the heart.

The central theme of these thesis was to get insight in several aspects of some late side effects:

- To predict cosmetic outcome, not only to have clues how to improve cosmetic outcome, but also to use in shared decision making when choosing on radiation treatment. For this purpose, we used the data of the Young Boost Trial (YBT). In this trial the effect of a higher boost dose on local recurrence and cosmetic outcome was investigated in patients ≤ 50 years of age. We analysed the cosmetic outcome of the Young Boost Trial.
- To prevent late side-effects, i.e. cardiac injury, by investigating whether our technique of Voluntary moderately Deep Inspiration Breath Hold (vmDIBH) is actually reproducible.
- To record all late-side effects in a structured way:
 - o to identify patients needing additional care
 - o to enable development of prognostic models
 - o to be able to compare outcome data with other radiation therapy centres or with historic controls.

Consequently, the three main aims of this thesis were:

1. To determine which factors are important for:
 - a. *patient* reported cosmetic outcome
 - b. fibrosis (scored by *physician*)
 - c. cosmetic outcome (based on BCCT.core)

To determine these factors, we analysed which risk factors were associated with a worse cosmetic outcome in the YBT trial, based on the objective BCCT.core score. Further, we reported on the amount of moderate/severe fibrosis and defined the risk factors for moderate/severe fibrosis in the boost area (**Chapters 2 & 3**).

2. To investigate/develop an easy but reproducible and affordable breath hold manoeuvre to reduce the dose to the heart (Voluntary moderately Deep Inspiration Breath Hold, vmDIBH).
Chapter 4 reports on the careful step-by-step introduction of voluntary moderately deep inspiration breath hold (vmDIBH) in our institute.
3. To investigate whether patient reported outcome measures (PROMS) are sufficiently reliable to record late outcome (**Chapter 5**).

Cosmetic outcome and fibrosis

The EORTC "boost versus no boost" study had previously shown that the risk of a local recurrence can be reduced further by adding a boost to the whole breast irradiation, compared to irradiation of the whole breast alone. However, this study also showed that the younger patients still remained at a risk of a local failure of 13.5% percent at ten years. Because this was considered as an unacceptable high risk, a new study was designed, the so-called Young Boost Trial (YBT). In this study patients of 50 years and younger with early breast cancer were randomized between a standard boost dose or a high boost dose in addition to whole breast irradiation. The results regarding the influence on the boost dose on the risk of a local recurrence are not yet sufficiently mature for analysis, but preliminarily results of both arms together show that the risk of a local recurrence is much lower than previously estimated (about 2.2% at 4 years).

In **chapters 2 and 3** of this thesis we used data from the YBT to analyse cosmetic outcome at 4 years of follow up. Defining cosmetic outcome is often considered as controversial, because of its subjective nature. After all, who decides what is "beautiful"? To score cosmetic outcome as objectively as possible, we have used the BCCT.core program. This is a software program with which digital photographs, can be analysed, resulting in an objective score for the overall cosmetic outcome: excellent, good, fair or poor. This score is based on symmetry (7 features), skin colour and scar visibility.

Although an objective measure for cosmetic outcome is obviously important, especially in the context of studies, or to be able to detect changes over time, patients' satisfaction regarding her own breast is also essential. In **chapter 2** we investigated which symmetry features are most important for patients to be satisfied with the appearance of her breast. Our analysis showed that the distance between the nipple and the inframammary fold (the lower edge of the breast), the length of the breast contour and the severity of fibrosis are the most determining factors for patient satisfaction.

In **chapter 3** we investigated which treatment-related factors influence cosmetic outcome, based on the objective BCCT.core. It turned out that a higher boost dose compared to the standard boost dose, a photon boost instead of an electron boost, poor cosmesis before start radiation treatment (baseline cosmesis), a large boost volume and adjuvant chemotherapy were defined as risk factors for worse cosmetic outcome.

Prevention of cardiac toxicity

Breast or thoracic wall irradiation is generally largely given using tangential fields. In case of left-sided breast cancer, the heart can be partially located within the radiation field. It is known that dose to the heart can lead to heart damage, whereby the higher the dose in the heart, the higher the risk of heart disease during follow up. Therefore, it is important to keep the dose in the heart as low as possible.

Multiple respiratory techniques have been described to spare the heart. All techniques are based on the principle that during deep inspiration the heart moves out of the radiation field. A simple and inexpensive method is based on a voluntary breath hold. However, since the breath hold is voluntary, it is difficult to properly control this breath hold and therefore the reproducibility of this method is questioned.

In *chapter 4* we report on the step-by-step implementation of this voluntary moderate deep inspiration breath hold (vmDIBH) in Maastricht and how we have simplified the technique during the implementation process. Initially, patients received 3 CT scans in 2 days. On day 1, two CT-scans were obtained; one in both free breathing and one breath hold scan. If the breath hold scan showed that the heart had been properly moved backwards, a new breath hold scan was obtained 2 days later, after the patient had practicing breath hold at home. The depth of inhalation was checked with the "breathing stick". This breathing stick was a ruler that was placed vertically on the skin of the epigastric area (just outside the irradiated area) at a marked point. The depth of the breath hold could be determined by reading this ruler. During treatment, the radiation technician could check visually, and the patient could

feel, whether the tip of the stick made contact at the marked dot on the skin, ensuring a correct breath hold. Subsequently, this entire process was simplified to only the 2 CT scans on day 1, the trained scan was not necessary. Also, the breath hold appeared to be very reproducibly without using the breathing stick; the use of the breathing stick could therefore be omitted. In order to be able to simplify this technique step by step in a controlled way, we investigated the reproducibility in each step. We have analysed both the regular set-up photos and the results of epidiosimetry. In epidiosimetry, the dose is measured after the patient and compared with the expected dose, based on the initial treatment planning. In case of incorrect reproducibility, i.e. different position of the patient or deviant breath hold, you would measure an incorrect dose behind the patient. The results showed that, although there was quite some variation, both the geographical set-up and the measured dose in patients with vmDIBH did not differ significantly from patients who were irradiated during free breathing.

Follow up

Patients are often treated by several medical specialists (surgeon, oncologist, radiation oncologist). It is impossible and undesirable, to visit the outpatient clinic of each doctor for several years, both because of the expanding outpatient clinic as of the time it will cost the patient. However, it is important for the doctor to obtain information concerning the late side effects or complications (toxicity), both to learn about the effects of their treatment, but also because of a social demand to make treatment effects transparent. In addition, the patient should be offered additional care if she or he suffers from late side effects. To investigate whether we would receive adequate information from patients by asking them to complete questionnaires about the toxicity, we established the outpatient clinic for late effects in breast cancer (OCLO) (*chapter 5*). We asked patients who were irradiated for breast cancer 10 years ago to complete a comprehensive questionnaire about side effects and the quality of life. They were also asked to visit the outpatient clinic once in order to compare their answers with the doctors' findings.

Half of the patients (n = 341) were willing to fill in the questionnaires, 249 patients were willing to visit the outpatient clinic. We found that, at a group level, patients scored their toxicity a little higher than the doctor at the outpatient clinic reported. Consequently, we concluded that by using questionnaires to determine toxicity of the treatment, toxicity will certainly not be underestimated. It also turned out that the questionnaires can be used for identifying patients who need additional attention because of severe complaints; they can be asked to visit the outpatient clinic to look for solutions. We have therefore concluded that it is possible to rely on questionnaires the recording of late side-effects.

Discussion and future perspectives

In *chapter 6* the results are discussed and some important (future) projects are mentioned.

The ultimate goal is to use the results of the Young Boost Trial to make a prediction model for cosmetic outcome that can be used in the medical office. The patient and doctor can decide together on the intensity of the radiation (for example, whether or not to boost), whereby the patient can be well informed about the benefits (less chance of disease recurrence) and disadvantages (risk of side effects, for example worse cosmetic outcome).

An important relatively new development is the oncoplastic surgery. An increasing number of patients is undergoing oncoplastic surgery. In oncoplastic surgery, the lumpectomy cavity is closed and the contour of the breast is restored by translation and / or rotation the remaining breast tissue. Obviously, the aim of oncoplastic surgery is a better cosmetic result. However, it could be that after oncoplastic surgery (more wounds in the breast as a result of displacement, perhaps more seroma), more fibrosis occurs as a result of the radiation therapy. Unfortunately, no long term cosmetic results

of oncoplastic surgery are available. To obtain more information about late side effects, it is important to record them in a structured way.

Although we know more and more about risk factors concerning late side effects, there are still many uncertainties. Consequently, no consensus exists regarding optimal radiation treatment planning. For instance, is it more important to spare the heart as much as possible, resulting in underdosage at the medial side of the breast, or, in the case of a boost, a larger area in the breast receiving a higher dose, resulting in a worse cosmetic outcome? In the Netherlands, a project has been started to harmonize plan evaluation, with the aim of achieving national consensus.

To spare the heart during the radiation treatment, various, more or less invasive methods are available, all based on the fact that a breath hold moves the heart out of the radiation field. In the Netherlands, proton therapy became just recently available. With proton therapy it is possible to irradiate the target volume very precise and save surrounding tissues (such as the heart). Patients with breast cancer are only eligible for this treatment in The Netherlands, when a clinically relevant reduction in the risk of late heart damage can be achieved with proton therapy. For now, this clinically relevant reduction of hearts injury is estimated based om a prognostic model. To demonstrate the benefit of proton therapy, it is important to record late toxicity. In the long term, for example, data can be used to demonstrate that proton therapy does indeed reduce the risk of heart damage.

Therefore, there are several arguments for obtaining good follow-up data. In this thesis we made a proposal about how this could be possible (**Chapter 5**).

Conclusion:

We studied several aspects of late side effects. We found that the use of a photon boost instead of an electron boost, a high boost dose, cosmesis at baseline, adjuvant chemotherapy and boost volume have an adverse impact om cosmetic outcome. The next step will be to develop a nomogram to estimate cosmetic outcome, to use in shared decision making on radiation treatment.

In addition, we found that our technique of vmDIBH is as reproducible as radiation therapy during free breathing, making it an easy and valuable tool to reduce irradiate heart volume and thereby late cardiac injury. Currently proton therapy is implemented in the Netherlands to further reduce cardiac injury in selected patients.

Finally, we showed that scoring of late side-effects by patient questionnaires is a meaningful way to record late side-effects in a structured manner. It does not only enable identifying patients who need additional care, but it will also allow to analyse data at a group level, e.g. to analyse time-trends within the institute and differences between institutes.

Nederlandse samenvatting

Borstkanker

In *hoofdstuk 1* is een inleiding gegeven op de behandeling van relatief vroeg stadium borstkanker en de bijwerkingen van bestraling, resulterend in de vraagstellingen in deze thesis. Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen en het risico om borstkanker te krijgen is toegenomen in de afgelopen decennia. Inmiddels zal bij 1 op de 7 Nederlandse vrouwen ergens in haar leven de diagnose borstkanker gesteld worden. Tegelijkertijd is de behandeling van borstkanker sterk verbeterd, bijna 80% van alle vrouwen met de diagnose borstkanker leeft minimaal 10 jaar. Er is dus een toenemende groep vrouwen die borstkanker overleven en daarna lang(er) doorleven. Gezien de goede prognose van (met name vroeg ontdekte) borstkanker, is er steeds meer aandacht gekomen voor de late bijwerkingen van de behandeling van borstkanker. De focus is verlegd van verbeteren van de overleving naar verbeteren van de kwaliteit van leven, zonder dat de overleving daarbij slechter wordt.

Naast operatieve behandeling en systemische behandeling (hormoontherapie en/of chemotherapie) worden veel patiënten met borstkanker ook bestraald. De borstsparende behandeling bestaat uit een operatie waarbij de tumor wordt verwijderd (lumpectomie), gevolgd door bestraling van de borst. Eventueel kan er nog chemotherapie of hormoontherapie toegevoegd worden. De aanvullende bestraling zorgt ervoor dat de kans op terugkeer van de ziekte in de borst met 60-70% verlaagd wordt. Indien geïndiceerd kan nog een extra dosis op het oorspronkelijke tumorgebied gegeven worden (de boost), dit zal het risico op terugkeer van de ziekte nog eens met een factor 2 verkleinen. Door bij een borstsparende behandeling een operatie te combineren met bestraling, is deze behandeling minstens net zo veilig als de borstamputaties die decennia geleden standaard verricht werden, echter met als voordeel dat vrouwen hun borst kunnen behouden.

Bijwerkingen

Helaas heeft iedere antikankerbehandeling ook bijwerkingen. In geval van bestraling worden ook gezonde cellen beschadigd door de bestraling. Bij de behandeling van borstkanker volgt de bestraling na de operatie. Er zijn dan in principe geen zichtbare kankercellen meer, de bestraling is een preventieve behandeling om eventuele niet zichtbare kankercellen uit te schakelen en daardoor te voorkomen dat de ziekte in een later stadium weer terug kan komen. Omdat we niet goed weten waar de niet zichtbare kankercel zich bevindt, bestralen we de hele borst (of een deel) al dan niet aangevuld met een boost op de plaats waar de tumor oorspronkelijk gezeten heeft en al dan niet aangevuld met de regio waar de okselklieren zich bevinden. Eventuele late bijwerkingen die door de bestraling

zouden kunnen ontstaan, zijn een verminderde schouderfunctie, vochtophoping in de armen (lymfoedeem, in geval van bestraling van de okselklieren) en fibrose (verlittekening / verharding) van de borst. De kans op fibrose en de ernst van deze fibrose is groter bij een hogere bestralingsdosis. Omdat de borstbestraling met schampende velden toegediend wordt, is er ook klein risico op schade aan de longen en in geval van linkszijdige borstkanker, aan het hart.

Het centrale thema van dit proefschrift was om inzicht te krijgen in verschillende aspecten van enkele late bijwerkingen:

- Om cosmetische uitkomst te voorspellen, niet alleen om aanwijzingen te hebben over hoe de cosmetische uitkomst te verbeteren, maar ook om te gebruiken bij gedeelde besluitvorming bij de keuze voor een bestralingsbehandeling. Voor dit doel hebben we de gegevens van de Young Boost Trial (YBT) gebruikt. In deze studie werd het effect van een hogere boostdosis op het risico op een lokaal recidief en het cosmetische resultaat onderzocht bij patiënten ≤ 50 jaar oud. We hebben de cosmetische uitkomst van de Young Boost Trial geanalyseerd.
- Om late bijwerkingen (hartschade) te voorkomen door te onderzoeken of onze techniek (Voluntary moderately Deep Inspiration Breath Hold (vmDIBH)) van breath hold (bestralen met ingehouden adem) daadwerkelijk reproduceerbaar is.
- Om alle late bijwerkingen op een gestructureerde manier te registreren:
 - om patiënten te identificeren die extra zorg nodig hebben
 - om de ontwikkeling van prognostische modellen mogelijk te maken
 - om uitkomstgegevens te kunnen vergelijken met andere radiotherapiecentra of met historische controles

De drie doelstellingen van dit proefschrift waren daarmee:

1. Bepalen welke factoren van invloed zijn op:
 - a) Door de *patiënte* gerapporteerde cosmetiek
 - b) Fibrose (gescoord door de arts)
 - c) Cosmetiek (op basis van een softwareprogramma (BCCT.core))

Om deze factoren te kunnen bepalen, hebben we geanalyseerd welke factoren geassocieerd zijn met een slechtere cosmetiek in de YBT. Daarnaast hebben we ook beschreven hoe vaak er matig tot ernstige fibrose werd gevonden en hebben we gekeken wat de risicofactoren waren voor matig tot ernstige fibrose (**Hoofdstuk 2 & 3**).

2. Onderzoeken en ontwikkelen van een gemakkelijke en reproduceerbare breath hold methode (bestralen met ingehouden adem) om zo de dosis in het hart zo laag mogelijk te krijgen (Voluntary moderately Deep Inspiration Breath Hold, vmDIBH).

In **hoofdstuk 4** beschrijven we hoe we deze vmDIBH stap voor stap hebben geïntroduceerd in ons instituut.

3. Onderzoeken of vragenlijsten verstuurd aan patiënten betrouwbare informatie opleveren over late bijwerkingen (**Hoofdstuk 5**).

Cosmetiek en fibrose

De EORTC “boost versus no boost” studie had eerder al laten zien dat het risico op een lokaal recidief (het plaatselijk terugkeren van ziekte in de borst) verder verlaagd kan worden door het toevoegen van een boost aan de bestraling van de gehele borst, vergeleken met bestraling van de gehele borst alleen. In deze studie bleek echter dat het risico op terugkeer van de ziekte in de borst, ondanks het toevoegen van de boost, bij de jongere vrouwen nog steeds meer dan ruim 13% na 10 jaar was. Omdat dit als een te hoog risico werd beschouwd, werd in 2003 een nieuwe studie opgezet, de zogenaamde Young Boost Trial (YBT). In deze studie werden vrouwen van 50 jaar oud of jonger, met vroege, beperkte borstkanker geïnccludeerd die een borstsparende operatie hadden ondergaan. Vervolgens werd er voor de bestralingsbehandeling geloot tussen een standaard boost dosis en een extra hoge boost dosis, in aanvulling op de standaard bestraling op de gehele borst. De resultaten wat betreft de invloed op de boost dosis op het risico van een lokaal recidief zijn nog niet gepubliceerd, maar de recidiefkans voor de totale studiepopulatie is veel lager dan tevoren was ingeschat (ongeveer 2.2% na 8 jaar).

In **hoofdstuk 2 en 3** van dit proefschrift hebben we gegevens van de YBT gebruikt om de cosmetische uitkomst tot 4 jaar na de bestraling te analyseren. Cosmetiek is ontzettend moeilijk om te scoren, omdat het een hele subjectieve maat is. Wie bepaalt immers wat ‘mooi’ is? Om cosmetiek toch zo objectief mogelijk te kunnen scoren hebben we gebruik gemaakt van het BCCT.core programma. Dit is een softwareprogramma dat aan de hand van digitale foto’s van de borsten een score geeft. Foto’s worden beoordeeld op symmetrie (op basis van 7 symmetrie kenmerken) tussen beide borsten, de kleur van de huid en de zichtbaarheid van het litteken. BCCT.core geeft dan een score betreffende de cosmetiek: slecht, matig, goed of uitstekend.

Hoewel een objectieve maat voor cosmetiek natuurlijk heel belangrijk is, vooral in studieverband of om verandering in de loop van de tijd goed te kunnen vervolgen, is de tevredenheid van de patiënte betreffende haar eigen borst ook van wezenlijk belang. In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht welke

symmetrie kenmerken voor patiënten het belangrijkste zijn om tevreden te zijn met het uiterlijk van de borst. Uit onze analyse bleek dat de afstand tussen de tepel en de inframammair plooi (de onderrand van de borst), de lengte van de borstcontour en de mate van fibrose het meest bepalend te zijn voor patiënttevredenheid.

In **hoofdstuk 3** hebben we onderzocht welke behandeling-gerelateerde factoren invloed hebben op de cosmetiek, gemeten met de objectieve BCCT.core. Het bleek dat een hogere boost dosis in vergelijking met de standaard boost dosis, een fotonen boost in plaats van een elektronen boost, een al minder fraaie cosmetiek vóór start van de bestralingsbehandeling, een groter volume van de borst wat de boost dosis krijgt en het ondergaan van aanvullende chemotherapie, risicofactoren zijn om een minder fraaie borst te ontwikkelen in de follow up.

Voorkómen van hartschade

Bij bestraling van de borst of borstwand wordt over het algemeen het grootste deel van de dosis gegeven middels schampvelden. Bij linkszijdige borstkanker is het dan mogelijk dat het hart voor een deel in het bestralingsveld ligt. Het is bekend dat dosis in het hart kan leiden tot schade aan het hart, waarbij geldt dat hoe meer dosis in het hart, hoe groter de kans op hartklachten op termijn. Het is dus van belang om de dosis in het hart zo laag mogelijk te houden.

Er zijn meerdere ademhalingstechnieken beschreven om het hart te sparen. Al deze technieken hebben als gemeenschappelijke deler dat bij een diepe inademing het hart verplaatst in de borstkas en weg beweegt van de borstwand. Een simpele en goedkope methode is op basis van een zogenaamde vrijwillige inademing. Echter, bij deze methode is het moeilijk om de inademing goed te controleren en daarom wordt getwijfeld aan de reproduceerbaarheid van deze methode.

In **hoofdstuk 4** beschrijven we stap voor stap hoe we deze voluntary moderate deep inspiration breath hold (vmDIBH) in Maastricht hebben geïmplementeerd, en hoe we de techniek gedurende het implementatieproces vereenvoudigd hebben. Aanvankelijk kregen patiënten 3 CT-scans in 2 dagen, waarbij op dag 1 een CT-scan werd gemaakt in zowel vrije ademhaling als een scan met ingehouden adem. Indien op de CT-scan te zien was dat het hart op de scan met ingehouden adem goed naar achteren verplaatst was, werd 2 dagen later een nieuwe scan met ingehouden adem gemaakt, nadat patiënte thuis wat adem oefeningen had gedaan. De diepte van inademing werd gecontroleerd met het 'ademstokje'. Dit ademstokje was een meetlat, die verticaal op de huid van de maagregio (net buiten het bestraalde gebied) geplaatst werd op een gemarkeerd punt. Door deze meetlat af te lezen, kon bepaald worden hoe diep de patiënte had ingeademd. Bij iedere bestraling kon dan gecontroleerd worden of patiënte even diep in had geademd. Vervolgens is dit hele proces vereenvoudigd naar alleen de 2 CT-scans op dag 1, een geoefende scan bleek niet nodig. Ook bleken patiënten heel

reproduceerbaar in te ademen zonder gebruik van het ademstokje; het gebruik van het ademstokje kon dus afgeschaft worden. Om deze techniek stap voor stap gecontroleerd te kunnen vereenvoudigen, hebben we in iedere stap de reproduceerbaarheid onderzocht. Hiervoor hebben we zowel de reguliere set-up foto's als resultaten van de epidiosimetrie geanalyseerd. Bij epidiosimetrie wordt de dosis achter de patiënte gemeten en vergeleken met wat we verwachtten te meten op basis van de initiële dosisberekeningen. Als de reproduceerbaarheid niet goed zou zijn en een patiënte telkens anders zou liggen en anders zou inademen zou je een andere dosis meten achter de patiënte. De resultaten lieten zien dat, ondanks dat er best wat variatie was, zowel de geografische set-up als de gemeten dosis bij patiënten met vmDIBH niet significant verschilden van patiënten die met de standaard vrije ademhaling bestraald werden.

Follow up

Patiënten worden vaak behandeld door meerdere specialisten (chirurg, oncoloog, radiotherapeut). Het is ondoenlijk en onwenselijk om bij alle artsen meerdere jaren op controle te blijven komen, zowel vanwege het uitpuilende spreekuur van de arts als vanwege de tijdinvestering die dat van de patiënte vraagt. Het is echter belangrijk voor de specialist om toch informatie te krijgen over de late bijwerkingen of complicaties (toxiciteit) die een patiënte ondervindt, zowel om te leren over de effecten van je behandeling, als ook omdat er een maatschappelijke vraag is om de behandelresultaten transparant te maken. Bovendien moet de patiënt extra zorg worden geboden als zij of hij last heeft van late bijwerkingen. Om te onderzoeken of we, door patiënten vragenlijsten in te laten vullen over de toxiciteit die ze ervaren, adequate informatie zouden krijgen, hebben we de polikliniek voor late effecten bij het mammacarcinoom (borstkanker) (PLEM) opgericht (**hoofdstuk 5**). We hebben patiënten die 10 jaar eerder bestraald waren voor borstkanker gevraagd om een uitgebreide vragenlijst in te vullen over bijwerkingen die zij ervaren en de kwaliteit van leven. Ook werd hen gevraagd om eenmalig op de polikliniek te komen zodat we de rapportage van de artsen konden vergelijken met die van patiënten.

De helft van de patiënten (n=341) die we aangeschreven hebben, was bereid de vragenlijsten in te vullen, 249 patiënten waren bereid om ook op de polikliniek te komen. Het bleek dat op groepsniveau patiënten hun bijwerkingen iets ernstiger scoorden dan de arts op de poli dat deed. Door de vragenlijsten te gebruiken om de toxiciteit van de behandeling te bepalen, zal de toxiciteit dus zeker niet onderschat worden. Ook bleek dat we goed uit de vragenlijsten konden halen welke patiënten dermate ernstige bijwerkingen hadden, dat ze echt een keer op de polikliniek gezien moesten worden, om samen met hen te zoeken naar eventuele andere oorzaken van de klachten, en naar oplossingen

te zoeken. Wij hebben derhalve geconcludeerd dat het mogelijk is om op vragenlijsten te vertrouwen om de toxiciteit inzichtelijk te maken.

Discussie en toekomstperspectieven

In **hoofdstuk 6** worden de resultaten bediscussieerd en in een breder kader geplaatst.

Een belangrijk toekomstig doel is om met behulp van de resultaten van de Young Boost Trial een voorspellingsmodel betreffende de te verwachten cosmetiek te maken, dat gebruikt kan worden in de spreekkamer. De patiënte en de arts kunnen dan samen beslissen over de intensiteit van de bestraling (bijvoorbeeld wel of geen boost) waarbij de patiënte goed geïnformeerd kan worden over de voordelen (minder kans op terugkeer ziekte) en de nadelen (meer kans op bijwerkingen, zoals slechtere cosmetiek). Een belangrijke relatief nieuwe ontwikkeling is daarbij de oncoplastische chirurgie. Patiënten worden steeds vaker oncoplastisch geopereerd. Bij oncoplastische chirurgie wordt de lumpectomieholte gesloten en wordt de contour van de borst hersteld door het resterende borstweefsel te verplaatsen en/of te draaien. Het doel van deze operatie is uiteraard een fraaier cosmetisch resultaat. Het zou echter kunnen dat door de oncoplastische chirurgie (meer wonden in de borst als gevolg van verplaatsing, wellicht meer seroom) er juist meer fibrose als gevolg van de bestraling optreedt. Helaas zijn er nog weinig data over de resultaten van deze operatie op de langere termijn. Om meer informatie te verkrijgen over de late bijwerkingen, is het belangrijk om deze op een gestructureerde manier vast te leggen.

Hoewel we steeds meer weten van risicofactoren betreffende late bijwerkingen, bestaan er ook nog veel onduidelijkheden. Als gevolg hiervan is er bijvoorbeeld nog geen consensus over het optimale bestralingsplan. Is het bijvoorbeeld belangrijker om het hart zo maximaal mogelijk te sparen, met als gevolg een onderdosering aan de binnenzijde van de borst, of, in geval van een boost, een groter gebied in de borst die een hogere dosis krijgt met als gevolg een minder fraaie cosmetiek? Inmiddels is er in Nederland een project gestart ten behoeve van harmonisatie van planevaluatie, met als doel landelijke consensus te bereiken.

Om het hart te sparen tijdens de bestralingsbehandeling, hebben we laten zien dat de bestraling tijdens vrijwillige “breath hold” even goed reproduceerbaar is als bestraling in vrije ademhaling, zodat het een eenvoudige methode is om de kans op hartschade te verkleinen (**hoofdstuk 4**). Sinds kort hebben we in Nederland een drietal protonencentra. Met protonentherapie is het mogelijk heel nauwkeurig het doelgebied te bestralen en omgevende weefsels (zoals het hart) te sparen. Patiënten met borstkanker komen vooralsnog alleen in aanmerking voor deze behandeling als er met protonentherapie een klinisch relevante verlaging van het risico op late hartschade kan worden bereikt. Dit wordt nu ingeschat aan de hand van een model. Om de winst van de protonentherapie

aan te tonen, is het scoren van late toxiciteit belangrijk. Zo kan op de lange termijn middels data aangetoond worden dat protonentherapie inderdaad leidt tot een verlaging van het risico op hartschade.

Er zijn dus meerdere argumenten om goede follow up data te verkrijgen. In dit proefschrift hebben we een voorstel gedaan over hoe dit mogelijk zou zijn (*hoofdstuk 5*).

Conclusie:

Concluderend hebben we verschillende aspecten van late bijwerkingen bestudeerd. Uit onze analyse bleek dat een hogere boost dosis in vergelijking met de standaard boost dosis, een fotonen boost in plaats van een elektronen boost, een al minder fraaie cosmetiek vóór start van de bestralingsbehandeling, een groter volume van de borst wat de boost dosis krijgt en het ondergaan van aanvullende chemotherapie, risicofactoren zijn om een minder fraaie borst te ontwikkelen. De volgende stap is het ontwikkelen van een nomogram om de cosmetische uitkomst te schatten, die gebruikt kan worden bij gedeelde besluitvorming over bestraling.

Bovendien hebben we geconstateerd dat onze techniek van vmDIBH net zo reproduceerbaar is als bestralingstherapie tijdens vrije ademhaling, waardoor het een eenvoudig en waardevol hulpmiddel is om het bestraalde hartvolume en daardoor late hartschade te verminderen. Momenteel wordt protonentherapie in Nederland geïmplementeerd om hartschade bij geselecteerde patiënten verder te verminderen.

Ten slotte hebben we aangetoond dat het scoren van late bijwerkingen door middel van patiënten vragenlijsten een zinvolle manier is om late bijwerkingen op een gestructureerde manier vast te leggen. Hiermee kunnen niet alleen patiënten worden geïdentificeerd die extra zorg nodig hebben, maar kunnen ook gegevens op groepsniveau worden geanalyseerd, b.v. tijd-trends binnen één instituut of verschillen tussen instituten.