

Samenvatting

Het doel van dit proefschrift is het bestuderen van de veranderende rol van stereotactische bestraling (SABR) als behandelingsoptie voor potentieel operabele patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) in een vroeg stadium (stadium I-II). De eerste twee hoofdstukken geven een overzicht van de introductie van SABR voor vroeg stadium NSCLC en beschrijven de impact hiervan voor medisch inoperabele patiënten. Door een veranderende bevolkingssamenstelling wordt een toenemend aantal oudere patiënten gediagnosticeerd met NSCLC in een vroeg stadium, patiënten die door hun comorbiditeit vaak medisch inoperabel zijn of een verhoogd risico hebben op chirurgische complicaties. **Hoofdstuk 2** beschrijft de algemene aspecten van bestraling middels SABR. SABR wordt over het algemeen gegeven in acht fracties of minder, in tegenstelling tot wel 30 fracties of meer bij conventionele radiotherapie. De lokale controle beschreven na SABR is rond de 80-95% met over het algemeen weinig toxiciteit. De introductie van SABR in Nederland is geassocieerd met een verbeterde overleving van oudere patiënten met vroeg stadium NSCLC en was tevens geassocieerd met een afname in het aantal niet behandelde patiënten.

Hoofdstuk 3 beschrijft de uitdagingen voor behandelteams bij de implementatie van SABR, zoals het verkrijgen van een pathologische diagnose voor de behandeling bij met name oudere en kwetsbare patiënten, de beweging van de tumor gedurende de bestraling, de beoordeling van radiologische veranderingen na SABR en de diagnose en behandeling van nieuwe primaire longtumoren na SABR. Een belangrijk verschil tussen SABR en chirurgie voor vroeg stadium NSCLC is dat met chirurgie altijd een pathologische diagnose wordt verkregen, terwijl het verkrijgen van een pathologische diagnose voor de behandeling een uitdaging kan zijn, met name bij kwetsbare patiënten. Zesenzestig procent van onze patiënten behandeld met SABR hadden geen pathologische diagnose, waardoor sommigen zich afvroegen of de goede uitkomsten die gerapporteerd werden niet vertroebeld werden door de inclusie van niet-maligne tumoren.

In **Hoofdstuk 4** vergeleken we uitkomsten van patiënten met en zonder pathologische bevestiging van maligniteit. Deze analyse liet geen verschil in lokale en regionale controle, controle op afstandsmetastasen en algehele overleving zien tussen beide patiëntcohorten. Dit versterkt onze overtuiging dat in de Nederlandse populatie, met een lage incidentie van benigne ¹⁸F-DG-PET-avide longafwijkingen, de overlevingsvoordelen die zijn gerapporteerd na de introductie van SABR waarschijnlijk niet zijn vertroebeld door de inclusie van benigne afwijkingen.

Door de excellente lokale controle die gerapporteerd wordt na SABR voor vroeg stadium NSCLC, worden er steeds meer vitale patiënten behandeld met SABR. In **Hoofdstuk 5** hebben we de uitkomsten geëvalueerd van 177 patiënten, die behandeld zijn met SABR voor vroeg stadium NSCLC, die retrospectief beoordeeld werden als potentieel operabel. De algehele overleving na drie jaar was 85% en de lokale controle was 93%. Deze getallen zijn vergelijkbaar met uitkomsten vermeld na chirurgie. Hoewel deze patiënten retrospectief zijn geïdentificeerd als potentieel operabel, zijn deze uitkomsten een indicator dat excellente uitkomsten kunnen worden bereikt met SABR, en deze uitkomsten ondersteunen de vraag naar gerandomiseerde studies tussen SABR en chirurgie.

Om de uitkomsten tussen SABR en chirurgie voor vroeg stadium NSCLC meer direct te kunnen vergelijken hebben we ‘propensity score matching’ gebruikt om twee vergelijkbare patiëntcohorten te creëren; één met SABR patiënten behandeld in het VUmc en de andere met patiënten behandeld met een VATS-lobectomie in het VUmc en vijf regionale ziekenhuizen (**Hoofdstuk 6**). De analyse liet een betere locoregionale controle zien na SABR, met een één- en drie-jaars locoregionale controle na SABR van respectievelijk 96.8% en 93.3%, vergeleken met een één- en drie-jaars locoregionale controle na chirurgie van respectievelijk 86.9% en 82.6% ($p = 0.04$). Controle op afstandsmetastasen, vrijheid van ziekteprogressie en algehele overleving waren vergelijkbaar in beide groepen. Na SABR werden ook minder complicaties gezien, vergeleken met chirurgie. Dit was het eerste artikel dat ‘propensity score matching’ gebruikte om uitkomsten na SABR en VATS-lobectomie direct met elkaar te vergelijken, en draagt bij aan de vraag om een gerandomiseerd onderzoek naar beide behandelingen.

De patiënten behandeld met een VATS-lobectomie in deze analyse waren geselecteerd uit zes verschillende ziekenhuizen. Aangezien sommige deelnemende chirurgen mogelijk hun leercurve voor de verrichting nog niet hebben voltooid, kan het zo zijn dat de chirurgische uitkomsten niet optimaal zijn. Daarom hebben we de ‘propensity score matching’ analyse herhaald, maar nu met chirurgische patiënten behandeld in het Erasmus MC, een tertiair kankercentrum in Nederland (**Hoofdstuk 7**). De vergelijking van onze SABR patiënten met deze chirurgisch behandelde patiënten liet geen significant verschil zien in tumor controle en algehele overleving.

Het groeiende bewijs van vergelijkbare uitkomsten na SABR en chirurgie, samen met de wens van patiënten om meer invloed te hebben op hun behandeling, zijn redenen om gezamenlijke besluitvorming aan te moedigen bij patiënten met vroeg stadium NSCLC. Op deze manier kunnen patiënten de behandeling kiezen die het beste hun persoonlijke

voorkeuren past. Bij gezamenlijke besluitvorming is het belangrijk dat patiënten toegang hebben tot betrouwbare en begrijpelijke informatie over hun behandelopties. Daarom hebben we de kwaliteit, leesbaarheid en gebruiksvriendelijkheid van online patiëntinformatie over SABR uit Nederland, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk geanalyseerd (**Hoofdstuk 8**). In totaal hebben we 20 websites gevonden, waarvan er niet één een excellente of goede score kreeg voor gebruiksvriendelijkheid of leesbaarheid, en behaalden maar twee websites een redelijke score. Vijfenvijftig procent van de websites die we bestudeerd hebben, scoorde slecht op kwaliteit en 35% scoorde zelfs zeer slecht. Deze resultaten geven weer dat, hoewel SABR steeds vaker wordt gebruikt voor de behandeling van vroeg stadium NSCLC, er maar heel weinig kwalitatief goede informatie beschikbaar is voor patiënten. Om patiënten meer te betrekken bij de besluitvorming rondom hun behandeling is het van belang dat er wordt gewerkt aan betere patiëntinformatie.

Door het groeiende bewijs dat de resultaten na SABR en chirurgie voor vroeg stadium NSCLC vergelijkbaar zijn, worden steeds vaker patiënten die niet strikt inoperabel zijn behandeld met SABR. Daarmee groeit het besef dat er behoefte is om de vervolgschema's na de behandeling te optimaliseren, aangezien patiënten met minder comorbiditeit een langere algehele overleving hebben. Aangezien de literatuur over de lange termijn uitkomsten na SABR beperkt is, hebben we de uitkomsten van 855 patiënten die behandeld zijn met SABR voor een vroeg stadium longtumor geanalyseerd (**Hoofdstuk 9**). Hierbij hebben we ons met name gefocust op lokale recidieven en tweede primaire longtumoren, aangezien deze beide in opzet curatief behandeld kunnen worden. De vijf-jaars lokale controle was 90.9%, met een mediane tijd tot het lokale recidief van 22 maanden (range 7 tot 87 maanden). Het jaarlijkse risico op een tweede primaire longtumor was in dit cohort 2-5% per jaar. Alhoewel maar 22% van de patiënten met een lokaal recidief hiervoor een in opzet curatieve behandeling onderging, werd 80% van de patiënten met een tweede primaire longtumor wel radicaal behandeld. Het lage aantal patiënten dat curatief werd behandeld voor een lokaal recidief werd veroorzaakt door zowel de pre-existente comorbiditeit bij onze patiëntenpopulatie, als het lage aantal geïsoleerde lokale recidieven. Zowel het brede tijdsinterval tot aan het lokale recidief, als het aanhoudende risico op een tweede primaire longtumor, zijn argumenten voor langdurige vervolging met CT-scans bij alle patiënten behandeld met SABR voor een vroeg stadium NSCLC, die fit genoeg zijn om enige vorm van radicale behandeling te ondergaan.

De literatuur over curatieve behandeling van een lokaal recidief na SABR is zeer beperkt en er zijn zorgen dat intra-thoracale adhesies, veroorzaakt door SABR, een operatie kunnen bemoeilijken. In **Hoofdstuk 10** presenteren we 17 patiënten, die in totaal 21 operaties

hebben ondergaan voor een lokaal recidief na SABR voor een primaire longtumor of voor longmetastasen. Maar twee patiënten hadden een graad IIIa complicatie (Dindo-Clavien classificatie) en de 30-dagen mortaliteit na de operatie was 0%. Deze bevindingen suggereren dat een curatieve operatie voor een lokaal recidief na SABR veilig kan worden uitgevoerd in geselecteerde patiënten.

