

# Samenvatting

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen in Nederland, met bijna 12,000<sup>1</sup> nieuwe diagnoses gesteld in 2006. De incidentie-cijfers voor borstkanker zijn verdubbeld sinds 1955, terwijl de sterfte aan borstkanker nagenoeg gelijk bleef. Deze verbetering in relatieve overleving brengt met zich mee dat evaluatie van eventuele late nadelige effecten van de behandeling steeds belangrijker wordt. Inzicht in late complicaties van de behandeling zou kunnen leiden tot zodanige aanpassing van behandelings- schema's, -technieken en indicatiestellingen dat het risico op nadelige effecten voor toekomstige patiënten wordt vermindert terwijl tegelijkertijd de therapeutische effectiviteit gewaarborgd blijft.

Hart- en vaatziekten en tweede tumoren worden over het algemeen als de meest serieuze late nadelige behandelingseffecten beschouwd aangezien deze aandoeningen niet alleen ernstige ziekte maar ook aanzienlijke sterfte tot gevolg kunnen hebben.

De belangrijkste doelstelling van dit proefschrift was de evaluatie van de lange termijn risico's op tweede tumoren en hart- en vaatziekten, inclusief cerebrovasculair vaatlijden, bij overlevenden van borstkanker. Hiertoe werd de Late Effects Breast Cancer (BC) Study uitgevoerd, een retrospectieve cohortstudie van 7,425 1-jaar overlevenden van borstkanker die in de periode 1970-1986 werden behandeld in twee grote kankercentra in Nederland.

**Hoofdstuk 2** beschrijft de oorzaak-specifieke sterfte over een lange follow-up periode voor alle 1-jaar overlevenden van de Late Effects BC Study. Na een mediane follow-up van 13.8 jaar waren 4160 vrouwen overleden, van wie 76% ten gevolge van borstkanker. In de loop van de follow-up nam het relatieve risico op overlijden aan borstkanker wel af, maar zelfs meer dan 25 jaar na de behandeling was de sterfte aan borstkanker nog altijd 6 maal verhoogd ten opzichte van de borstkankersterfte in de algemene vrouwelijke populatie. In tegenstelling tot onze verwachting was de algehele sterfte aan hart- en vaatziekten niet verhoogd in de studiepopulatie ten opzichte van de algemene populatie (Gestandaardiseerde Mortaliteit Ratio [SMR] = 1.0). Bij vergelijking echter van de bestraalde met de niet-bestraalde patiënten in het cohort bleek radiotherapie (RT) geassocieerd met een significant 1.7 verhoogd risico op cardiovasculaire sterfte, gecorrigeerd voor leeftijd en behandelperiode. In absolute

---

1. De getallen zijn weergegeven in de Angelsaksische notatie met een komma voor scheiding van de duizendtallen en met een decimale punt.

aantallen betekende dit dat op 1000 bestraalde patiënten die waren gevolgd over 10 jaar, er 19 meer overleden aan hart- en vaatziekten vergeleken met niet-bestraalde patiënten. Postmastectomie RT gegeven voor 1979 had een 2-voudig verhoogde cardiovasculaire sterfte tot gevolg, in overeenstemming met de literatuur over oudere radiatietechnieken, en vertoonde vervolgens een daling in risico voor de behandelperiode vanaf 1979 (Hazard Ratio [HR] = 1.5; 95% CI: 0.9 – 2.7). Voor postlumpectomie RT vonden we geen associatie met een verhoogd risico op cardiovasculaire sterfte (HR voor postlumpectomie RT vs geen RT = 1.0; 95% CI: 0.5 – 1.9).

De sterfte aan tweede primaire tumoren (contralateraal mammacarcinoom niet meegerekend) vertoonde een lichte maar wel statistisch significante stijging met een SMR van 1.16, overeenkomend met 5 extra overledenen per 10,000 patiënt-jaren. **Contralateraal mammacarcinoom** had slechts een bescheiden bijdrage (6%) aan de totale borstkankersterfte met 12 extra overledenen per 10,000 patiënt-jaren.

De belangrijkste conclusie is dat de cardiovasculaire sterfte voor patiënten bestraald na 1979 licht verhoogd is in geval van postmastectomie RT, en niet verhoogd in geval van RT gegeven voor borstsparende behandeling.

In **hoofdstuk 3** wordt het lange termijn risico op contralateraal mammacarcinoom (CBC) besproken bij de 1-jaar overlevenden van de Late Effects BC Study, met speciale aandacht voor de effecten van verschillende bestralingsschema's, chemotherapie en familiale belasting voor mammacarcinoom. Over het geheel genomen gaf radiotherapie geen significant verhoogd risico op contralateraal mammacarcinoom. De associatie met radiotherapie werd echter wel sterker naarmate de diagnose borstkanker op jongere leeftijd werd gesteld (voor < 35 jaar: HR = 1.78; 95% CI: 0.85 – 3.72; voor > 45 jaar: HR = 1.09; 95% CI: 0.82 – 1.45). Borstwandbestraling na mastectomie met een direct elektronenveld gaf een significant lagere radiatieblootstelling in de contralaterale borst dan gehele borst-bestraling na een lumpectomie met tangentiele velden. Vrouwen die voor haar 45e jaar postlumpectomie bestraling hadden ondergaan, ondervonden 1.5 maal zo hoog risico op contralateraal mammacarcinoom in vergelijking met vrouwen die waren bestraald na een mastectomie. De gemiddelde radiatiedosis op het mediale deel van de contralaterale borst was hoger (3.8 Gy) dan op het laterale deel (1.3 Gy). We vonden dan ook een sterkere dosis-respons relatie tussen radiatie en het risico op contralateraal mammacarcinoom wanneer de radiatiedosis op het mediale deel van de contralaterale borst werd gerelateerd aan het voorkomen van mediaal gelegen contralateraal mammacarcinoom. Deze bevinding maakt een bijdrage van radiatie-geïnduceerde carcinogenese in de contralaterale mamma aannemelijk. In onze studie is voor het eerst gekeken naar het gezamenlijke effect van radiotherapie en familiale belasting voor borstkanker op het risico op contralateraal mammacarcinoom. Voor patiënten jonger dan 45 jaar bij diagnose bleek het gezamenlijke effect van postlumpectomie bestraling en een positieve familiegeschiedenis voor borstkanker groter dan verwacht op grond

van optelling van de afzonderlijke risico's (HR = 3.31; 95% CI: 1.96 – 5.60; *P* voor afwijking van additief model = 0.045).

Voor adjuvante chemotherapie vonden we een associatie met een verlaagd risico op contralateraal mammacarcinoom, maar alleen voor de eerste 5 jaren na behandeling. Deze bevinding wijst erop dat het effect van chemotherapie voornamelijk bestaat uit het uitschakelen van reeds aanwezige tumorcellen in de contralaterale mamma.

Samenvattend blijken jonge patiënten met een sterk familiale belasting voor borstkanker gevoeliger te zijn voor stralings-geïnduceerd mammacarcinoom dan patiënten zonder familieleden met borstkanker. Deze bevinding dient meegenomen te worden bij de overwegingen ten aanzien van een borstsparende ingreep bij jonge borstkankerpatiënten, zeker bij BRCA1/2 genmutatiedraagsters, en zal verder moeten worden uitgezocht.

Vervolgens wordt de behandelings-specifieke incidentie van hart- en vaatziekten beschreven in de 4414 10-jaar overlevenden van de Late Effects BC Study (**hoofdstuk 4**). Na een mediane follow-up van bijna 18 jaar, vonden we 942 gevallen van hart- en vaatziekten, in absolute zin overeenkomend met 62.9 extra diagnoses per 10,000 patiënt-jaren (**Gestandaardiseerde Incidentie Ratio** = 1.30; 95% CI: 1.22 – 1.38). Bestraling van de borst alleen was niet geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Bestraling van het parasternale veld, hetzij links hetzij rechts gegeven, gaf echter voor de periode 1970-1979 een toegenomen risico op hart- en vaatziekten in vergelijking met geen bestraling (HR voor myocard infarct = 2.55; 95% CI: 1.55 – 4.19; *P* < .001; HR voor hartfalen = 1.72; 95% CI: 1.22 – 2.41; *P* = .002). Bij patiënten bestraald op het parasternaal veld na 1979 was het risico op een myocard infarct niet meer verhoogd, in tegenstelling tot de risico's op hartfalen (HR = 2.66; 95% CI: 1.27 – 5.61; *P* = .01) en klepafwijkingen (HR = 3.17, 95% CI: 1.90 – 5.29; *P* < .001). Patiënten die na 1979 waren behandeld met radiotherapie en adjuvante chemotherapie (cyclophosphamide, methotrexaat en fluorouracil [CMF]) hadden een hoger risico op hartfalen dan patiënten die alleen met radiotherapie waren behandeld (HR = 1.85; 95% CI: 1.25 – 2.73; *P* = .002). Het gecombineerde effect van roken en bestraling op het risico van een hartinfarct was groter dan verwacht op grond van optelling van de afzonderlijke risico's (HR = 3.04; 95% CI: 2.03 – 4.55; *P* voor afwijking van additief model = .039).

De belangrijkste conclusie is dat ook radiotherapie uit de jaren '80 is geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Bestraalde borstkankerpatiënten moet worden geadviseerd om te stoppen met roken teneinde hun risico op hart- en vaatziekten terug te dringen. Het effect van niet-anthracycline bevattende chemotherapie op het toegenomen risico op hartfalen dient verder te worden uitgezocht.

In **hoofdstuk 5** beschrijven we het behandelings-specifieke risico op cerebrovasculaire aandoeningen (CVA en TIA) in de 4414 10-jaar overlevenden van de Late Effects BC Study. Over het geheel genomen was het risico op CVA in de studiepopulatie 25% lager dan in de al-

gemene vrouwelijke bevolking. Voor patiënten bestraald op het supraclaviculaire gebied en/of het parasternale veld was het risico op CVA niet verhoogd (HR = 1.0; 95% CI: 0.7 – 1.6) ten opzichte van patiënten die niet met radiotherapie waren behandeld of die waren bestraald op velden gelegen buiten het supraclaviculaire of parasternale gebied. Toegenomen risico's op CVA werden gevonden bij vrouwen die hormonale therapie (tamoxifen) hadden gehad, en bij vrouwen bekend met hypertensie of hypercholesterolemie, met HRs van respectievelijk 1.9, 2.1 en 1.6.

Uit deze resultaten volgt dat lange termijn overlevenden van borstkanker geen verhoogd risico op cerebrovasculaire aandoeningen hebben in vergelijking tot de algemene bevolking. Hormonale behandeling is geassocieerd met een toegenomen risico op CVA, terwijl bestralingsvelden waarin de arteria carotis is gelegen geen verhoogd risico op CVA geven ten opzichte van andere velden.

**Hoofdstuk 6** behandelt het risico op hart- en vaatziekten na borstbestraling met alleen tangentele velden. Voor deze studie combineerden we de gegevens van de patiënten behandeld met tangentele velden uit de Late Effects BC study met gegevens van patiënten uit vier andere ziekenhuizen die dezelfde behandeling hadden ondergaan. Bij in totaal 1601 patiënten, allen behandeld voor borstkanker stadium T1-2,N0 in de periode 1980-1993, werd de incidentie van cardiovasculaire ziekten bepaald. Patiënten bestraald op andere velden of behandeld met adjuvante chemotherapie, waren uitgesloten van de studie. Van alle patiënten met linkszijdige borstkanker werd op simulator films de zogenaamde "maximum heart distance" gemeten, de maximale afstand tussen de achterste veldgrens van het tangentele borstveld en de hartcontour, als een benadering voor het bestraalde hartvolume. Na een mediane follow-up van 16 jaar was de incidentie van cardiovasculaire ziekten 11.6% bij patiënten met rechtszijdige borstkanker, en 16% bij patiënten met linkszijdige borstkanker. Linkszijdige versus rechtszijdige borstkanker was geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen (HR = 1.38; 95% CI: 1.05 – 1.81); HRs voor ischemische hartziekten (ICD-9, 410-414) en andere hartaandoeningen (ICD-9, 420-429) waren respectievelijk 1.35 (95% CI: 0.93 – 1.98) en 1.53 (95% CI: 1.09 – 2.15). Er was geen significante toename van het risico op cardiovasculaire aandoeningen met het toenemen van de gemeten maximale hartafstand. Concluderend hebben patiënten bestraald met tangentele velden voor linkszijdige borstkanker een hoger risico op cardiovasculaire ziekten dan patiënten met rechtszijdige borstkanker. Het risico neemt echter niet toe met het groter worden van het bestraalde hartvolume.

Ten slotte wordt in de algemene discussie van **hoofdstuk 7** een aantal belangrijke onderwerpen besproken die te maken hebben met de opzet en de resultaten van de Late Effects BC Study, en die nog niet eerder in de afzonderlijke artikelen aan de orde waren geweest. De toepassing van een actief follow-up beleid wordt uitgelegd, gevolgd door een opsomming van nieuwe bevindingen uit onze studies die zijn verkregen met behulp van deze aanpak.

Vervolgens worden mechanismen geschetst die ten grondslag (kunnen) liggen aan de cardiotoxiciteit van radiotherapie en chemotherapie. Sommige resultaten uit de voorgaande artikelen die met elkaar in tegenspraak lijken, worden verder toegelicht en ook komen beperkingen van late-effecten studies aan bod. We beoordelen de impact van verschillende nadelige effecten door de absolute extra risico's van de betreffende aandoeningen te vergelijken. Het absolute extra risico op cardiale aandoeningen was 70/10,000 bestraalde patiënten per jaar; voor longkanker, slokdarmkanker en contralateraal borstkanker bedroeg dit extra risico respectievelijk 5.8, 1.3, en 13 per 10,000 bestraalde patiënten per jaar. De invloed van radiotherapie op het vóórkomen van cardiovasculaire aandoeningen was duidelijk hoger dan op het optreden van secundaire maligniteiten. Behandeling met chemotherapie (CMF) en radiotherapie gaf een sterkere toename van het risico op hartfalen dan behandeling met radiotherapie alleen. Voor chemotherapie vonden we geen effect op de ontwikkeling van solide tumoren afgezien van een tijdelijk beschermend effect op het voorkomen van contralateraal mammacarcinoom. De klinische implicaties worden besproken. Voor wat betreft cardiovasculaire ziekte dient er onderscheid gemaakt te worden tussen patiënten die in het verleden zijn behandeld en toekomstige patiënten. Vrouwen die met oudere radiatietechnieken zijn behandeld, met potentieel schadelijke effecten op het hart, zouden we willen adviseren om risicofactoren voor hart- en vaatziekten te laten controleren en behandelen, zoals hypertensie, suikerziekte en hypercholesterolemie, en te stoppen met roken. Voor toekomstige patiënten is de verwachting dat met de komst van "Intensity Modulated Radiotherapy" en "Image Guided Radiotherapy" de omliggende gezonde weefsels beter kunnen worden gespaard. Of deze technieken geen late hartschade tot gevolg hebben, zal toekomstig onderzoek moeten uitwijzen. Tot het zover is, lijkt het raadzaam om hartsparende technieken toe te passen bij de radiotherapeutische behandeling van borstkanker. Het gegeven dat de mediane tijd tot het optreden van een contralateraal mammacarcinoom in onze studie 7,7 jaar was, onderstreept het belang van controle gedurende ten minste 10 jaar na de diagnose van het eerste mammacarcinoom. Ook dienen jonge patiënten uit erfelijk belaste borstkankerfamilies te worden voorgelicht over het extra risico op het ontwikkelen van contralateraal mammacarcinoom na borstbestraling met tangentele velden. Ideeën voor verder onderzoek worden genoemd. Nog steeds is niet duidelijk wat de meest stralengevoelige structuur van het hart is; hiervoor zijn prospectieve studies nodig. Tevens dient te worden uitgezocht of er ten aanzien van de radiatiedosis een drempelwaarde bestaat waarboven het risico op cardiovasculaire ziekte begint toe te nemen. We vonden een verhoogd risico op hartfalen na CMF in combinatie met radiotherapie; dit effect zal bevestigd moeten worden in andere studies. Nog veel belangrijker is het dat er aandacht komt voor de cardiotoxische effecten op langere termijn van meer recent gebruikte kankergeneesmiddelen, zoals anthracyclines en trastuzumab. Verder onderzoek is nodig om de gevoeligheid voor radiatie-geïnduceerde borstkanker bij BRCA1/2 mutatie dragsters te bestuderen; wellicht spelen nog andere, tot nu toe onbekende genmutaties een rol.

Tot slot worden er zorgen geuit over het vernietigende effect van de invoering van de Wet Geneeskundige Behandelings Overeenkomst in 1995, waarin werd vastgelegd dat medische dossiers slechts 10 jaar bewaard mochten worden. Het mag duidelijk zijn dat onderzoek naar late effecten van medische behandelingen hiermee in Nederland volstrekt onmogelijk wordt. Na een rapport van de Gezondheidsraad uit 2004 werd de vernietigingsverplichting - die 1 april 2005 zou ingaan - vlak voor die datum voorlopig ongedaan gemaakt door de bewaartijd te verlengen van 10 naar 15 jaar. Op 1 april 2010 loopt de overgangperiode af, en er is dringend behoefte aan een wetswijziging waarin wordt voorzien in een veel ruimere bewaartijd van ten minste 50 jaar. Ondertussen gaat de vernietiging van medische dossiers onverminderd door. Vinden we dat erg? Vast wel...