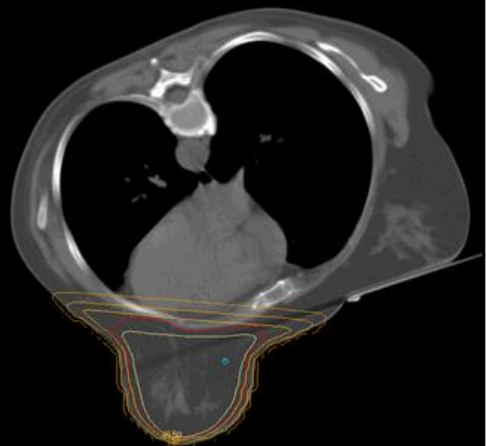
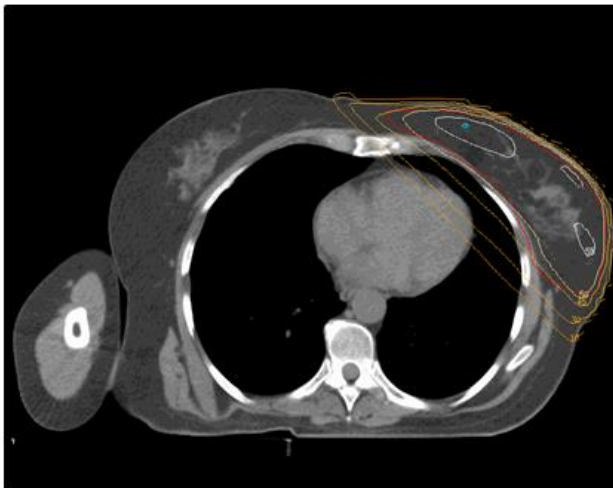


Ontwikkeling en validatie van radiotherapie in crawl positie om de stralingschade bij borstkankerpatiënten te voorkomen of te verminderen

Radiotherapie is standaardbehandeling bij borstkankerpatiënten na borstsparende heekunde. Het halveert de kans op ziekteherstel en verhoogt de kans op overleving na 15 jaar met 5%. Radiotherapie veroorzaakt echter ook schade aan gezonde weefsels. In de bestralingsperiode vergt de toxiciteit op de huid aandacht. Deze vroege, zogenaamde acute, bijwerkingen verdwijnen typisch binnen enkele weken. Binnen de 2 jaar na de behandeling kunnen esthetische veranderingen ontstaan zoals verharding (fibrose) en optrekking (retractie) van de bestraalde borst en verkleuring of verdunning (atrofie) van de huid. Deze bijwerkingen zijn blijvend. Een nog groter probleem kan zich manifesteren op lange termijn, typisch meer dan 5 jaar na de bestraling, en wordt veroorzaakt door randbestraling van organen die te dicht bij de borst liggen om deze volledig te kunnen vermijden. Randbestraling van het hart verhoogt de kans op hartinfarct en hartfalen en is vooral een probleem bij linkszijdige borstbestraling en bij bestraling van de lymfeklierzones achter het borstbeen. Randbestraling van de longen en van de andere borst verhoogt de kans op longkanker aan dezelfde zijde als de bestraalde borst en van borstkanker aan de andere zijde. Het onderzoek om stralingsbijwerkingen te verminderen is intensief.

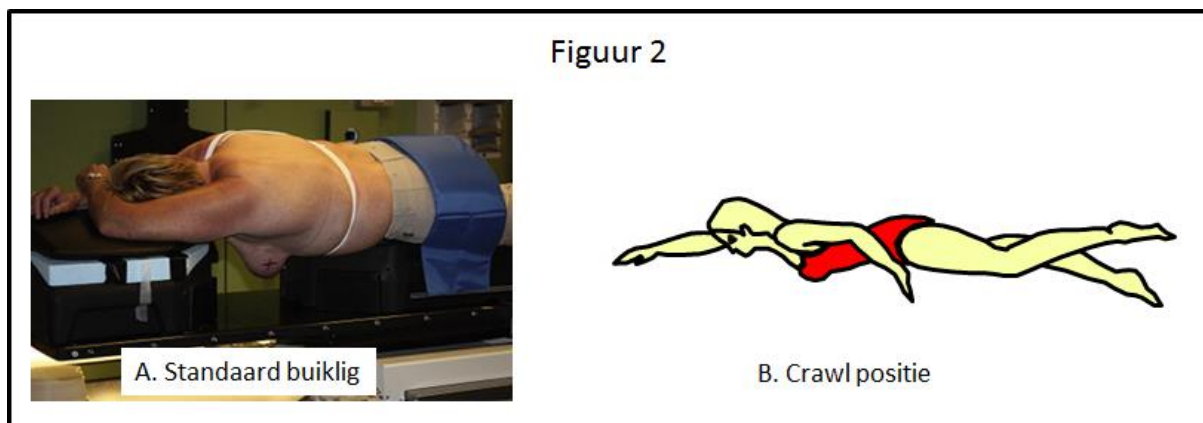
Ruglig is de wereldwijde standaardpositie voor borstbestraling. Het is nochtans lang gekend dat de anatomische karakteristieken van de borst in ruglig minder gunstig zijn voor radiotherapie dan in buiklig. Figuur 1 toont dat de borst zich in ruglig als een parasol uitspreidt over long en hart. In buiklig daarentegen verwijderd de borst zich van long en hart onder invloed van de zwaartekracht. De CT-scans in ruglig en buiklig (figuur 1, onderaan) tonen aan dat randbestraling van long en hart beter kan vermeden worden in buiklig dan in ruglig. Bovendien zorgt buiklig ervoor dat de borst versmalt en huidplooiën opengerokken worden, wat eveneens gunstig is voor radiotherapie. De theoretische voordelen van buiklig zijn duidelijk. De nadelen van buikligbestraling zijn van praktische aard. De positionering vereist complexe hulpstukken, is moeilijk reproduceerbaar. De positie is oncomfortabel. Weinig centra beschikken over bestralingstechnieken in buiklig.

Figuur 1: ruglig en buikligpositionering



Dank zij het KankerPlan, een initiatief van voormalig minister Laurette Onkelinx, werd een haalbaarheidsstudie van buikligradiotherapie opgestart. Twee projecten van Actie 29 werden uitgevoerd door een consortium van onderzoekers uit UZ-Gent, UGent en Clinique et Maternité Sainte Elisabeth (CMSE) Namur. In Actie 29 project 015 (2009-2012) werden technieken en hulpstukken ontwikkeld en verbeterd om radiotherapie in buiklig in routine te kunnen uitvoeren. Tegelijkertijd werden ook de bestralingstechnieken in ruglig verbeterd. In Actie 29 project 008 (2013-2015) werden vergelijkende klinische studies tussen de buikligtechniek en de beste rugligtechnieken geanalyseerd. De resultaten van deze studies waren significant beter voor de buikligtechniek. Bestraling in buiklig vermindert alle vormen van acute huidtoxiciteit met een factor 3. De pijnlijke vochtige desquamatie werd waargenomen bij 20% van de patiënten in ruglig en bij 6% in buiklig ($p < 0.001$). Het gemiddelde risico op bestraling-geïnduceerde longkanker wordt gereduceerd van 0.5% voor patiënten in ruglig tot 0.2% voor buiklig (15 jaar follow-up). De kans op zware hartschade werd gemiddeld met ongeveer $1/3^e$ gereduceerd in buiklig, maar dit gunstige effect werd niet waargenomen voor alle patiënten. Doorgedreven onderzoek, waarbij de expertise van CMSE in bestraling met ademhalingscontrole werd gecombineerd met de expertise van UZ-Gent in buikligpositionering leidde tot een nieuwe techniek van buikligbestraling tijdens diepe inspiratie. De ontwikkeling van deze techniek was de kern van het doctoraatsonderzoek van dr. Thomas Mulliez. De techniek verlaagt de kans op hartschade bij alle patiënten.

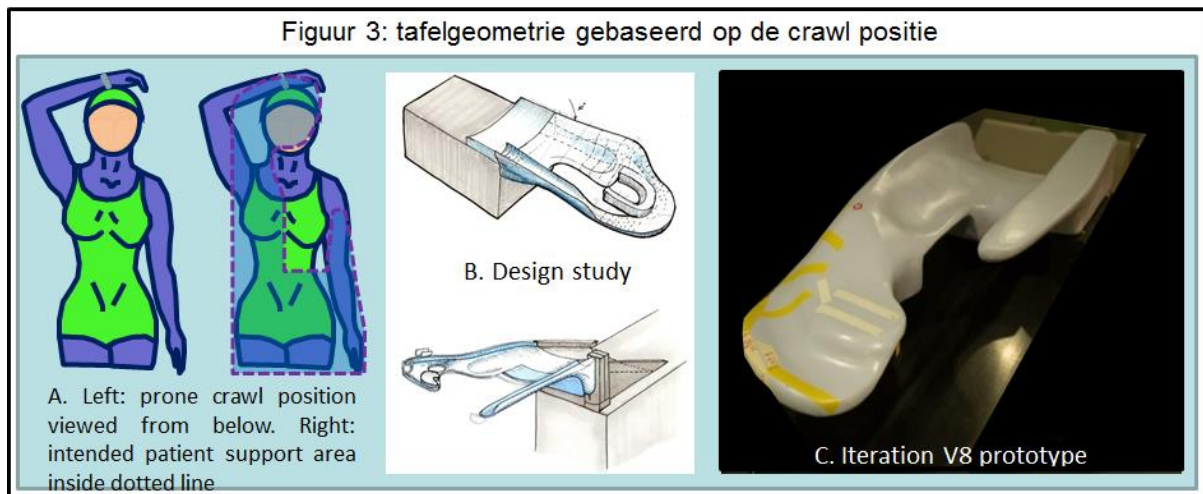
Het onderzoek is nu in een fase waarbij ongeveer 7 op 10 van de patiënten na borstsparende heekunde kunnen bestraald worden met de buikligtechniek. Buikligbestraling is geen optie bij 3 op 10 van de patiënten. Het betreft hier in de eerste plaats patiënten die naast borstbestraling ook bestraling van de regionale lymfeklieren nodig hebben. Daarnaast is er een kleinere groep patiënten voor wie de standaard buikligpositie te moeilijk is. Om de problemen bij deze 2 patiëntengroepen beter te begrijpen dienen wij de standaard buikligpositie nauwkeurig te analyseren. Figuur 2A is hiervoor goed geschikt. In standaard buikligpositie liggen de patiënten met beide armen boven het hoofd. Door deze armpositie en door het steunplatform voor armen en hoofd wordt de beste toegang voor stralingsbundels naar de regionale lymfeklieren geblokkeerd. Daarnaast vereist deze positie extreme armelevatie langs de geopereerde zijde hetgeen na chirurgische lymfeklierresectie oncomfortabel of voor sommige patiënten zelfs onmogelijk is.



Het onderzoek dat Think-Pink ondersteunt, gaat uit van een radicaal nieuwe buikligpositie die lijkt op een fase van de crawltechniek in het zwemmen (figuur 2B). In de crawlpositie ligt de arm langs de geopereerde zijde langs het lichaam. Hierdoor bevindt de oksel-schouderzone zich in de meest comfortabele houding na lymfeklierresectie. Bovendien is de anatomie gunstig voor lymfeklierbestraling.

Met betrekking tot de crawltechniek stonden wij voor een fundamenteel probleem. De techniek is totaal nieuw en de bestaande buikligtafels zijn ongeschikt om de crawl positie te ondersteunen. Dit probleem was tegelijk een kans. Wij kunnen een buikligtafel voor crawlpositie zodanig ontwerpen dat de ongehinderde toegang van stralingsbundels vanuit de beste richtingen mogelijk wordt. In samenwerking met het Industrial Design Center, HoWest, UGent werd de geometrie van ondersteuning in crawl positie bestudeerd (figuur 3A). Uitgaande van de ondersteuningsgeometrie werden, middels een designstudie (figuur 3B), prototypes gebouwd (figuur 3C). De optimalisatie van prototypes is een iteratief proces van testen en verbeteren. Bij deze testen zijn vrijwilligers en ex- patiënten betrokken. De testen met de

crawlprototypes tonen beter comfort, betere stabiliteit en een gunstigere anatomie dan met de standaard buikligtechniek.



Crawl prototypes werden ook gebruikt voor het CT-scannen van Thiel-gebalsemde lichamen van overleden vrouwen, die hun lichaam afgestaan hebben voor wetenschappelijk onderzoek. In-silico (i.e. computer-) studies op CT-beelden bevestigden het potentieel van de crawlpositie om de borst en de regionale lymfeklieren te bestralen. Bovendien bleken de ongehinderde bundelrichtingen uitstekende eigenschappen te vertonen om de ongewenste dosis op hart en longen te verminderen. De computersimulatie van bestraling in crawl positie toont een 50% reductie van longdosis in vergelijking met de conventionele ruglig bij bestraling van borst en regionale lymfeklieren. Bovendien observeerden wij simultane dosisverminderingen in het hart, de schildklier en de contralaterale borst.

Wij bouwen nu prototypes waarmee patiënten mogen behandeld worden. Met deze prototypes kunnen de beste technieken voor positionering, immobilisatie, planning en bestraling ontwikkeld worden. Deze ontwikkeling kan gebeuren dank zij de participatie van patiënten in klinische studies. De radiotherapie borstverpleegkundige, Annick Van Greveling, speelt een cruciale rol in de uitvoering van deze studies. De studies richten zich op 4 delen van de crawlbehandeling: positionering, immobilisatie, dosisplanning en uitvoering van de behandeling. De doelgroepen bestaan uit patiënten die bestraling van borst en regionale lymfeklieren nodig hebben.

Positionering wordt verbeterd met de medewerking van vrijwilligers. Vrijwilligers zijn vrouwelijk personeel van de dienst radiotherapie en patiënten die onder begeleiding van Annick Van Greveling hebben deelgenomen aan eerdere studies betreffende borstbestraling in buiklig. Patiënten met grote verschillen in lichaamsbouw en met variatie in positionering in standaard buikligpositie – gaande van gemakkelijk tot zeer moeilijk – worden gevraagd om deel te nemen in de positioneringstudies op crawlprototypes. Evaluatie van comfort en reproduceerbaarheid wordt uitgevoerd door Annick Van Greveling in samenwerking met de klinische coördinator van borstkankerradiotherapie dr. Liv Veldeman en de research coördinator prof. Wilfried De Neve. Deze resultaten worden gebruikt om de crawlpositioneringstafel stapsgewijs te verbeteren.

Immobilisatieresearch richt zich op de preventie, opsporing en correctie van 'inzakken' van de borst en de omringende niet ondersteunde regio mocht dit probleem optreden bij crawlpositionering. 'Inzakken' is een typisch probleem bij gebruik van buiklig voor borstbestraling. Gegevens voor crawlpositionering zijn onbestaande. Een tweede researchdeel betreft het ontwikkelen van radiotherapie tijdens diepe inspiratie in crawlpositie om de hartdosis te verlagen. Borstverpleegkundige Annick Van Greveling, dr. Liv Veldeman en dr. Vincent Remouchamps gebruiken hun unieke ervaring in buikligbestraling tijdens diepe inspiratie voor de crawlpositie.

Dosisplanningresearch richt zich op het ontwikkelen van een klasseoplossing (generische, algemeen toepasbare procedure) voor het bestralen van borst en regionale lymfeklieren in crawlpositie. Dit zal gebeuren in samenwerking met prof. Ir. dr. Werner De Gerssem, Ir. Tom Vercauteren en researchverpleegkundige Bruno Speleers met behulp van de batterij aan technieken voor het

ontwikkelen van klasseoplossingen die beschikbaar zijn in UGent. De specifieke taak van de borstverpleegkundige Annick Van Greveling zal de optimalisatie van de crawlpositie zijn om de vrije toegang van goede bundelrichtingen voor een performante klasseoplossing te verzekeren. Via vergelijkende biologische dosisplanning (ruglig-/crawlpositie) zullen verschillen in kans op toxiciteit en genezing berekend worden.

Uitdagingen bij **uitvoering van de behandeling** zijn het vergemakkelijken van de toegang tot de crawlpositioneringstafel en het benutten van de mogelijkheden van de crawlpositie om de precisie te verbeteren met behulp van een vloerlaser. De crawlpositioneringstafel is half open wat problemen zou kunnen geven voor patiënten met een beperkte mobiliteit. Bij deze patiënten zal Annick Van Greveling onderzoeken of mobiliteitstraining en het juiste gebruik van de handgrepen en steunen op tafel de toegang vergemakkelijkt. Voor dit deel van het onderzoek werkt zij samen met kinesist Diederik Strijbol. Indien nodig zal ons team ook technieken onderzoeken om patiënt-specifieke schuimkussens te vervaardigen om drukpunten van de crawlbehandelingstafel te elimineren.

Het uiteindelijke doel van het onderzoeksproject is klinische vertaling van het crawlpositioneringsconcept voor radiotherapie van borstkanker. De cruciale rol van de borstverpleegkundige Annick Van Greveling in het onderzoeksteam is evident. Het belangrijkste technische objectief is een geoptimaliseerde crawlbehandelingstafel met bijbehorende standaard operationele procedures. We denken dat we dit kunnen bereiken in 2 jaar. Het belangrijkste klinische objectief is het verlagen van de kans op ernstige bijwerkingen ten gevolge van radiotherapie voor borstkanker.

Onderzoek radiotherapie voor borstkanker,
Team UZ-Gent, CMSE Namur, UGent
30 juni 2015