



Philippe Coucke

De standaarden van radiotherapie in de gynaecologie: borstkanker

Philippe A. Coucke

Dienst Radiotherapie, CHU de Liège, ULg

KEYWORDS: BREAST CANCER – RADIOTHERAPY – LOCAL RECURRENCE – SURVIVAL

Aan de hand van de literatuur willen we een overzicht geven van wat als een standaardbehandeling kan worden beschouwd bij borstkanker. We hebben het vooral over de plaats van radiotherapie bij ductaal carcinoom en over de onmogelijkheid om momenteel een subgroep van patiënten te definiëren bij wie zou kunnen worden afgezien van bestraling na de heekundige ingreep. Voor infiltrerende borstkanker die met conservatieve borstklierchirurgie wordt behandeld, nemen we de recente publicaties door over het belang van een boost op het operatieveld na bestraling van de borstklier. We bespreken ook het gunstige effect op de overleving van radiotherapie na mastectomie bij patiënten met klierinvasie, ongeacht het aantal positieve klieren. Verder behandelen we enkele nog hangende punten in verband met de praktische aspecten van radiotherapie zoals het doelvolumen en de fractionering.

Inleiding

Gynaecologische kanker en vooral borstkanker vergen een multidisciplinaire aanpak. In die multidisciplinaire context neemt externe radiotherapie een belangrijke plaats in: radiotherapie beoogt vooral de consolidatie van de plaatselijke controle, maar ook een betere overleving. Aan de hand van een literatuuroverzicht willen we de bestaande 'standaarden' beschrijven, vooral de plaats van radiotherapie bij die multidisciplinaire aanpak. Daarbij rijzen meerdere vragen die nog niet beantwoord zijn. Prospectieve, gerandomiseerde studies ter zake zijn dan ook wenselijk.

Radiotherapie en borstkanker

De laatste jaren heeft radiotherapie weer aan belang gewonnen bij borstkanker. Lange tijd werd beweerd dat radiotherapie toxisch is en zelfs een nadelig effect zou hebben op de overleving, vooral na mastectomie (1, 2). Nu wordt echter doorgaans aangenomen dat radiotherapie gunstige effecten heeft, en niet alleen voor de plaatselijke controle (3).

Radiotherapie van de borst na conservatieve chirurgie

Uit een analyse van de EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group*) die werd uitgevoerd bij een groot aantal patiënten, blijkt dat postoperatieve radiotherapie na conservatieve chirurgie een gunstig effect heeft op de plaatselijke controle en de overleving (3). Die analyse bevestigt de historische resultaten van het NSABP-06 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*), dat recentelijk werd geactualiseerd en waarin een zeer gunstig effect werd waargenomen na conservatieve chirurgie van de borstklier (4). Na een follow-up van 20 jaar was het recidiefpercentage gedaald van 39,2% naar 14,3%. De gegevens van die studie bevestigen de resultaten van Milan, die ertoe hebben geleid dat mastectomie werd vervangen door conservatieve chirurgie indien die laatste werd gevolgd door radiotherapie (5).

De cijfers van het NSABP-06 zijn vergelijkbaar met de cijfers die door de EBCTCG werden gepubliceerd: een verbetering van de plaatselijke controle na 5 jaar met 18,6% (3). Ook de overleving verbeterde significant met 5,4% na 15 jaar (35,9 vs 30,5%, $p = 0,0002$). De plaatselijke controle en de overleving waren zowel bij N0-patiënten als bij N+-patiënten beter (**Tabel 1**). Algemeen wordt aangenomen dat dergelijke resultaten worden behaald bij bestraling van de hele borstklier met een dosis van 50Gy in fracties van 2Gy gevolgd door een boost, een extra stralendosis op de oude tumorplaats. Die primaire tumorplaats kan radiologisch gemakkelijk worden teruggevonden als de chirurgen clips ter plaatse laten.

Heel wat vragen blijven nog onbeantwoord in verband met radiotherapie. Is een equivalente alternatieve fractionering mogelijk om de technische middelen te sparen? Kan bij sommige patiënten worden afgezien van een boost? Is partiële radiotherapie van de borst een goed alternatief voor bestraling van de hele borstklier?

Tabel 1: Resultaten in termen van plaatselijk recidief, kankersterfte en totale sterfte na conservatieve chirurgie wegens borstkanker al dan niet gevolgd door externe radiotherapie (ERT). CBS = conservatieve borstchirurgie.

	Plaatselijk recidief (10 jaar)		Kankersterfte (15 jaar)		Sterfte (15 jaar)	
	ERT-	ERT+	ERT-	ERT+	ERT-	ERT+
CBS	32,0%	10,3%	35,9%	30,5%	40,5%	35,2%
CBS NO	29,2%	10,0%	31,2%	25,1%	36,0%	31,4%
CBS N+	46,5%	13,1%	55,0%	47,9%	58,7%	50,5%

Tabel 2: Resultaten in termen van plaatselijk recidief, kankersterfte en totale sterfte na mastectomie wegens borstkanker al dan niet gevolgd door externe radiotherapie (ERT).

	Plaatselijk recidief (15 jaar)		Kankersterfte (15 jaar)		Overlijden (15 jaar)	
	ERT-	ERT+	ERT-	ERT+	ERT-	ERT
NO	8,0%	3,1%	27,7%	31,3%	38,2%	42,4%
N+	29,2%	7,8%	60,1%	54,7%	64,2%	59,8%
N+ (1-3)	19,5%	5,8%	47,7%	43,3%	52,7%	51,1%
N+ (> 4)	35,2%	15,4%	70,3%	68,0%	72,4%	70,8%

Tabel 3: Aantal patiënten dat moet worden behandeld (NNT) om een gunstig effect aan te tonen op de plaatselijke controle en de overleving (gegevens van de EBCTCG) (19).

	N+ (1 tot 3 klieren)	N+ (> 4 klieren)
Plaatselijk recidief		
Relatief risico	87%	82%
Absoluut risico	20%	24%
NNT	5	4
Overlijden		
Relatief risico	17%	11%
Absoluut risico	9%	10%
NNT	11	10

Moeten de klierstreken worden bestraald? Wat is de optimale sequentie als de patiënte een systemische en lokale en regionale behandeling vergt? Kunnen radiotherapie en hormonale therapie worden gecombineerd zonder risico op minder doeltreffendheid of meer toxiciteit?

Voor de zuiver technische factoren en met name de fractionering is aangetoond dat een korter schema met hogere fracties dan 2Gy (42,6Gy in 16 fracties) even goede resultaten oplevert als een standaardfractionering, zonder verhoogde toxiciteit op lange termijn (6, 7). Dat schema maakt een rationeler gebruik mogelijk van de technische middelen, die al bij al toch beperkt zijn. Ook werden gerandomiseerde studies uitgevoerd naar het nut van een boost (8, 9). Uit die studies blijkt dat een focale verhoging van de toegediende dosis de plaatselijke controle significant verbetert. Aanvankelijk werd gedacht dat het nut van een boost afhing van de leeftijd van de patiënt, maar nu blijkt dat een boost gunstig is ongeacht de leeftijd van de patiënt (10, 11). Over het nut van bestraling van de klierstreken, vooral van de supraclaviculaire klieren en de mamma internaketen (MIK), zijn de meningen nog verdeeld. Bestraling van de supraclaviculaire klieren is weinig toxisch, maar

bestraling van de MIK is toxisch, vooral wanneer achterhaalde technieken worden gebruikt. Het concept van bestraling van de klierstreken wordt momenteel onderzocht in een gerandomiseerde studie van de *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC 22922/10925). Wat de optimale sequentie betreft, is er een consensus om te starten met een systemische behandeling met chemotherapie, gevolgd door radiotherapie. De literatuurgegevens over hormonale behandeling zijn minder duidelijk. Het is bewezen dat tamoxifen in vitro de doeltreffendheid van ioniserende stralen vermindert. Sommige auteurs stellen zelfs dat synchrone toediening van tamoxifen en radiotherapie meer toxiciteit zou kunnen veroorzaken op lange termijn (lang- en borstklierfibrose) (12-14). Wij denken dat voorzichtigheid geboden is, zeker met alle andere antioestrogenen en zeker als de linkerborst moet worden bestraald. Aangezien het hart dicht bij de tangentiële velden ligt, zou de toxiciteit op middellange en lange termijn kunnen toenemen, omdat de meeste van die geneesmiddelen de stralengevoeligheid kunnen verhogen.

Partiële radiotherapie van de borst bij een subgroep van geselecteerde patiënten is in de mode, maar heeft haar waarde nog niet

bewezen in een gerandomiseerde studie (15). Wel is al duidelijk dat al die technieken van partiële radiotherapie significant meer kosten dan een standaardbehandeling (16).

Radiotherapie na mastectomie

In gerandomiseerde studies waarin chemotherapie na mastectomie werd vergeleken met geen behandeling, werd aangetoond dat een systemische behandeling alleen niet volstaat om de plaatselijke controle te verbeteren. Er blijft immers een risico bestaan op recidief. Dat laatste bedraagt naargelang van de studie van 3 tot 31%. In klinische studies waarin adjuvante chemotherapie werd vergeleken met chemotherapie plus radiotherapie, was het recidiefpercentage steeds de helft lager. Twee belangrijke studies daarover zijn de *British Columbia*-studie en de studie van de *Danish Breast Cancer Group* (17, 18). Beide studies kunnen om verschillende redenen worden aangevochten, maar in beide studies werd een significante verbetering van de overleving waargenomen met radiotherapie. Een interessante vaststelling is dat de klierstreken in die studies als doelvolume werden beschouwd. Die observaties werden andermaal bevestigd door de resultaten van de EBCTCG (3). De plaatselijke controle na 15 jaar was 15% beter en de kankersterfte was 4,1% lager ($p = 0,006$). **Tabel 2** toont de resultaten van een subgroepanalyse naargelang van de klierinvasie. De resultaten blijven gunstig, vooral bij N+-patiënten, ongeacht het aantal aangetaste klieren. Maar als de okselklieren niet zijn aangetast, draaien de overlevingscijfers om. Dat wijst erop dat radiotherapie een schadelijk effect zou kunnen hebben bij patiënten met een lager risico (2). Het aantal patiënten dat moet worden behandeld om een daling van het plaatselijke en regionale risico en van de kankersterfte waar te nemen, werd berekend. De cijfers worden weergegeven in **tabel 3** (19). Momenteel wordt aangenomen dat radiotherapie na mastectomie geïndiceerd is bij klierinvasie en/of een tumor die aanvankelijk groter was dan 5cm, en/of aanwezigheid van een bepaalde pathologische factor (positieve resectiemarge of invasie < 2mm van de rand, lymfatische embolieën, T4). Opnieuw is de kosten-batenverhouding beter met een adjuvante behandeling na mastectomie (20).

Radiotherapie wegens ductaal carcinoom in situ (DCIS)

Bij analyse van de *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) stellen we vast dat radiotherapie na conservatieve chirurgie even goede resultaten oplevert als een mastectomie wegens een DCIS: het percentage plaatselijke controle na 5 jaar was respectievelijk 99,5% en 98,6%. Ook de gerandomiseerde studies en vooral de studies van de EORTC en het NSABP wijzen op een betere plaatselijke controle en een significante daling van het aantal recidieven van ductaal carcinoom en invasieve kanker (voor een review van de studies uitgevoerd bij DCIS [21]). In de studies EORTC 10853 en NSABP B-17 moesten de marges gezond zijn. In de EORTC 10853-studie werd een inspanning geleverd om na te gaan of geen toediening van radiotherapie een optie was bij een

subgroep van patiënten (10, 22). Bij analyse van de verschillende factoren blijkt dat niet zo te zijn en daarom mag radiotherapie niet worden weggelaten. Bovendien heeft radiotherapie een gunstig effect op de controle op lange termijn. Bij de niet-bestraalde patiënten in de EORTC 10853-studie was het percentage controle na 10 jaar slechts 74% tegen 85% bij de patiënten die een aanvullende behandeling hadden gekregen (23). Het recidiefpercentage was echter toch hoger dan 10%, ook na bestraling. In de NSABP-studie waren de overeenstemmende cijfers na 12 jaar respectievelijk slechts 50,4% en 63,6%. Gezien de hoge incidentie van laat recidief kunnen we ons afvragen of we ook niet een boost zouden moeten geven bij een DCIS. Die vraag wordt onderzocht in de BIG 3-07-studie. De ontwikkeling van zelfs late recidieven zet de houding die lange tijd werd aangeraden door de groep van Van Nuys in California, op de helling. Hun recidiefpercentage in geval van kleine, laaggradige letsels met resectieranden van meer dan 10mm die chirurgisch werden behandeld, maar niet werden bestraald, bedroeg 13,9% na 12 jaar (24, 25). Na postoperatieve radiotherapie daalde dat percentage echter tot 2,5%. Wong et al. hebben een prospectieve, niet-gerandomiseerde studie uitgevoerd om na te gaan of kan worden afgezien van radiotherapie bij geselecteerde patiënten (laaggradige tumor en resectiemarge breder dan 1cm). Zij hebben een recidiefpercentage gemeten van 12% (26). Therapeutische onthouding na conservatieve chirurgie wegens een DCIS kan dus niet worden aanbevolen, vooral omdat de kosten-batenverhouding van radiotherapie zeer gunstig is (16, 27).

Conclusies

Externe radiotherapie verbetert de plaatselijke controle significant in die mate dat ze steeds moet worden voorgesteld na conservatieve chirurgie zowel bij patiënten met een infiltrerende tumor als bij patiënten met een ductaal carcinoom. Na mastectomie is externe radiotherapie geïndiceerd in geval van okselklierinvasie of afhankelijk van andere factoren zoals de grootte van de tumor, de nabijheid van de tumor tot de resectierand, huid aantasting en een belangrijke component lymfovasculaire embolieën. Die adjuvante plaatselijke behandeling heeft een niet-onbelangrijke invloed op de overleving, die in absolute cijfers even sterk is als het effect van een systemische behandeling op de overleving. Therapeutische onthouding is dus niet aan de orde, tenzij bij patiënten bij wie een mastectomie werd uitgevoerd, bij wie geen klieraantasting werd geobjectiveerd en die geen andere tumorale of pathologische factoren vertonen die wijzen op een hoger risico op plaatselijk recidief. Hoge leeftijd volstaat niet als reden om therapeutische onthouding aan te bevelen (28). Partiële radiotherapie van de borst is zeer populair in de VS, maar zou verder moeten worden onderzocht in een prospectieve, gerandomiseerde studie.

Referenties

1. Cuzick J, Stewart H, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987;71:15-29.
2. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447-53.
3. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1757-70.
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
5. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
6. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:467-71.
7. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1143-50.
8. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-65.
9. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-8.
10. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265-71.
11. Levitt SH. Irradiation of the lymphatics in the primary treatment of breast cancer. *Strahlenther Onkol* 1991;167:505-8.
12. Ahn PH, Vu HT, Lannin D, Obedian E, DiGiovanna MP, Burtness B et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005;23:17-23.
13. Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, Fox K, Solin LJ. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:11-6.
14. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:24-9.
15. Arthur DW, Vicini FA. Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1726-35.
16. Suh WW, Pierce LJ, Vicini FA, Hayman JA. A cost comparison analysis of partial versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:790-6.
17. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.
18. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62.
19. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E et al. Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
20. Dunscombe P, Samant R, Roberts G. A cost-outcome analysis of adjuvant postmastectomy locoregional radiotherapy in premenopausal node-positive breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:977-82.
21. Coucke PA, Barthelemy N, Jansen N, Triviere N, Jerusalem G. [Ductal carcinoma in situ (DCIS): can radiotherapy be avoided?]. *Rev Med Liege* 2008;63:75-81.
22. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-87.
23. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeek I, Julien JP et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853-a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3381-7.
24. Macdonald HR, Silverstein MJ, Lee LA, Ye W, Sanghavi P, Holmes DR et al. Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2006;192:420-2.
25. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455-61.
26. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, Gadd MA, Gelman R, Lester SC et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006;24:1031-6.
27. Solin LJ. Is excision alone adequate treatment for low-risk ductal carcinoma-in-situ of the breast? *J Clin Oncol* 2006;24:1017-9.
28. Scalliet PG, Kirkove C. Breast cancer in elderly women: can radiotherapy be omitted? *Eur J Cancer* 2007;43:2264-9.

Dit artikel is eerder verschenen in *Onco* 2008;2(4):138-41.