

Adjuvante radiotherapie blijft noodzakelijk na borstsparende heelkunde voor invasieve borstkanker

Duiding: D. De Maeseneer en V. Cocquyt, Dienst Medische Oncologie, Universitair Ziekenhuis Gent

Referentie: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-16.

Klinische vraag

In welke mate reduceert adjuvante radiotherapie het risico van ziekteherval na tien jaar en borstkankerspecifieke sterfte na vijftien jaar bij vrouwen die borstsparende heelkunde ondergingen omwille van invasieve borstkanker in een vroeg stadium?

Achtergrond

Na borstsparende heelkunde voor invasieve borstkanker wordt bijkomende radiotherapie aanbevolen om zowel lokaal herval als borstkankerspecifieke sterfte te reduceren^{1,2}. De EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) verzamelt sinds de jaren '80 individuele gegevens van alle grote gerandomiseerde klinische studies bij patiënten met borstkanker³. Deze publicatie is een update van een eerder gepubliceerde meta-analyse die het effect onderzocht van radiotherapie na borstsparende heelkunde voor invasieve borstkanker⁴.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Meta-analyse van individuele gegevens

Geraadpleegde bronnen

- centraal register van de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) tot september 2010.

Geselecteerde studies

- zeventien gerandomiseerde studies, gestart vóór 2000 (1976 tot 1999) die het effect evalueerden van radiotherapie versus geen radiotherapie bij patiënten met invasieve borstkanker na borstsparende heelkunde.

Bestudeerde populatie

- 10 801 vrouwen met primaire, niet-gemetastaseerde, invasieve borstkanker waarbij borstsparende heelkunde werd uitgevoerd; zowel vrouwen met (pN+) als zonder (pN0) aantasting van de axillaire lymfeklieren.

Uitkomstmeting

- **absolute risicoreductie (ARR)** en **rate ratio (RR)** van eerste ziekteherval (zowel loco-regionaal als op afstand) tien jaar na post-operatieve radiotherapie in vergelijking met geen radiotherapie
- absolute risicoreductie (ARR) en rate ratio van borstkankerspecifieke sterfte en globale sterfte vijftien jaar na post-operatieve radiotherapie in vergelijking met geen radiotherapie
- subgroepanalyses voor studie, jaar van follow-up, okselklierstatus (pN0 versus pN+), leeftijd bij diagnose, tumorgraad, tumor-grootte, oestrogenreceptorstatus, tamoxifengebruik.

Resultaten

- mediane follow-up: 9,5 jaar (25% follow-up van meer dan tien jaar)
- 10-jaarsrisico van eerste ziekteherval: 19,3% (8% loco-regionaal, 12% op afstand) met radiotherapie versus 35,0% (25% loco-regionaal, 10% op afstand) zonder radiotherapie; ARR 15,7% (95% BI van 13,7 tot 17,7; $p < 0,00001$) en rate ratio 0,52 (95% BI van 0,48 tot 0,56)

- 15-jaarsrisico van borstkankerspecifieke sterfte: 21,4% met radiotherapie versus 25,2% zonder radiotherapie; ARR 3,8% (95% BI van 1,6 tot 6,0; $p < 0,00005$) en rate ratio 0,82 (95% BI van 0,75 tot 0,90)
- 15-jaarsrisico van globale sterfte: geen statistisch significant verschil van ARR en rate ratio tussen beide groepen
- ARR voor ziekteherval was 15,4% (95% BI van 13,2 tot 17,6) voor vrouwen met pN0 (n=7 287) versus 21,2% (95% BI van 14,5 tot 27,9) voor vrouwen met pN+
- ARR voor borstkankerspecifieke sterfte was 3,3% (95% BI van 0,8 tot 5,8) voor vrouwen met pN0 versus 8,5% (95% BI van 1,8 tot 15,2) voor vrouwen met pN+.

Besluit van de auteurs

Radiotherapie van de ipsilaterale borst halveert de incidentie van ziekteherval en reduceert de incidentie van borstkankerspecifieke sterfte met ongeveer een zesde na borstsparende heelkunde. Deze proportionele voordelen variëren minimaal tussen de verschillende groepen vrouwen. De absolute voordelen van radiotherapie daarentegen variëren heel duidelijk naargelang de karakteristieken van de patiënt en deze absolute voordelen kunnen voorspeld worden op het moment dat de keuze voor behandeling dient genomen te worden.

Financiering van de studie: Cancer Research UK, British Heart Foundation en UK Medical Research Council

Belangenconflicten van de auteurs: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De EBCTCC houdt alleen rekening met RCT's waarbij er buiten de toegewezen interventie in casu radiotherapie geen verschillen bestaan tussen de interventie- en de controlegroep. Afgezien van deze stelling vinden we noch in deze publicatie, noch in een eerdere publicatie bijkomende gegevens over de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies. Zo weten we niet of alle geïncludeerde studies een **ITT-analyse** gebruikten.

Dankzij de beschikbaarheid van de individuele gegevens van de verschillende studies konden de auteurs de resultaten van de meta-analyses stratificeren voor studie-opzet, jaar van follow-up, lymfeklier aantasting en leeftijd. Omwille van dezelfde reden konden ze ook een regressie-analyse uitvoeren om te achterhalen welke confounders de absolute risicoverschillen beïnvloedden. Verschillend met de voorgaande meta-analyse⁴ ligt de nadruk van deze update op het eerste ziekteherhal, zowel lokaal als op afstand. De auteurs gaan er immers van uit dat de risico's van lokaal recidief en van metastasering onlosmakelijk met elkaar verbonden zijn. Door meer studies met langere follow-up (>10 jaar) te includeren verwachten de auteurs ook een duidelijker beeld van de absolute risicoreductie van radiotherapie op langere termijn te kunnen schetsen. Uit de beschikbare gegevens blijkt echter dat slechts 25% van de vrouwen langer dan tien jaar werd opgevolgd. Nog een verschil met voorgaande analyses is dat een ongekende doodsoorzaak niet meer wordt toegeschreven aan borstkanker omdat de langere follow-up andere doodsoorzaken waarschijnlijker maakt.

Interpretatie van de resultaten

De gegevens van deze meta-analyse tonen aan dat radiotherapie na borstsparende heekunde zowel het risico van herhal als het risico van borstkankerspecifieke sterfte reduceert. Voor herhal ziet men de grootste winst in het eerste jaar (RR 0,31; 95% BI van 0,26 tot 0,37) waarna de winst daalt tussen jaar vijf en jaar negen (RR 0,59; 95% BI van 0,50 tot 0,70). In vergelijking met de cijfers van 2005 merken we ook dat de incidentie van loco-regionaal herhal zonder radiotherapie slechts in geringe mate toeneemt (van 26% naar 35%). Hieruit zouden we kunnen afleiden dat recentere studies vrouwen recruteerden met een lager risico van ziekteherhal en dat die vrouwen een betere systemische behandeling kregen. Uit de gestratificeerde resultaten blijkt dat vooral het gebruik van tamoxifen en niet van chemotherapie hiervan de oorzaak zou kunnen zijn. Aldus blijkt dat recente adjuvante behandelingen de extrapolatie van de resultaten naar toekomstige patiënten zullen bemoeilijken.

Uit de subgroepanalyses kunnen we verder ook afleiden dat de absolute risicoreducties sterk verschilden, maar dat de proportionele risicoreducties ongeveer gelijk bleven bij vrouwen met pN0 maar met verschillende andere kenmerken. Een uitzondering hierop vormen de hoogrisicogroepen (jonge leeftijd, hoge tumorgraad, ER negatief) waarbij we een grotere risicoreductie zien in vergelijking met de groepen met laag tot intermediair risicoprofiel (oudere leeftijd, lage tumorgraad, ER positief) waar we een kleinere proportionele reductie van het risico van ziekteherhal zien. Bij deze vrouwen met een laag risico van herhal is de absolute risicoreductie trouwens erg gering en is adjuvante radiotherapie na borstsparende heekunde weinig zinvol wanneer hormonale behandeling wordt toegediend⁵. Daarentegen vormt radiotherapie een essentieel onderdeel van adjuvante therapie voor vrouwen met een hoog risico van herhal na borstsparende heekunde.

De cijfers van het risico van herhal na tien jaar zijn weinig betrouwbaar wegens een tekort aan langetermijngegevens (*zie hoger*). We beschikken ook niet over gegevens over de evolutie na een eerste herhal.

Radiotherapie reduceerde het absolute 15-jaarsrisico van borstkankersterfte met 3,8% (21,4% vs 25,2%). Ook deze risicoreductie was lager dan in de analyse van 2005 (30,5% vs 35,9%). Belangrijk is om eveneens te vermelden dat ook in deze update geen significant verschil in reductie van de 15-jaars globale mortaliteit werd vastgesteld.

In de huidige studie wordt niets vermeld over mogelijke ongewenste effecten van radiotherapie op lange termijn. We denken hier vooral aan longkanker en hartziekten⁶. Dit zou in een toekomstige publicatie verder onderzocht worden.

Andere studies

Gezien het ontbreken van een lange follow-up en de beperkte patiëntaantallen hebben individuele RCT's van de laatste decennia alleen een significante reductie in ziekteherhal door radiotherapie kunnen aantonen. In 2004 toonde een andere onderzoeksgroep (Breast Conserving Surgery Project) reeds in een gepoolde analyse (vijftien studies) aan dat na borstsparende heekunde, radiotherapie geassocieerd is met een significant veel lager risico van lokaal herhal en een licht gedaalde totale mortaliteit⁷.

Gezien de hoge kwaliteit van dataverzameling door de EBCTCC^{3,4} en de inclusie van alle grote gerandomiseerde studies over borstkanker in een vroeg stadium, hebben deze studies een grote impact gehad op de oncologische praktijkvoering de voorbije jaren. Ook de Cochrane onderzoekers verwijzen naar deze kwaliteiten en hebben in 2008 verder eigen onderzoek gestaak⁸.

Besluit Minerva

Deze update meta-analyse van individuele gegevens toont aan dat radiotherapie na borstsparende heekunde de kans op ziekteherhal halveert wat neerkomt op een absolute risicoreductie van 15% na tien jaar. De absolute winst is groter bij jonge vrouwen met een klein risico van ziekteherhal. Het effect op borstkankersterfte na vijftien jaar follow-up is kleiner met een absolute risicoreductie van ongeveer 4%. Er kon met adjuvante radiotherapie geen winst in globale mortaliteit aangetoond worden.

Voor de praktijk

Op basis van de literatuurgegevens van de EBCTCC wordt post-operatieve radiotherapie na borstsparende heekunde bij invasief borstcarcinoom sterk aanbevolen (GRADE A)^{1,2}. Ook bij oudere patiënten heeft post-operatieve radiotherapie zijn plaats (GRADE A). Deze adjuvante therapie levert bij patiënten met een laag risico van herhal (vrije snijranden, pN0, geen vaatinvastie) de grootste winst op (GRADE B)¹. Bij patiënten ouder dan 70 jaar met hormoonongevoelige invasieve borstkanker in stadium pT1N0 en met vrije snijranden kan men radiotherapie achterwege laten (GRADE B)¹.

De resultaten van de hier besproken update voegen niets toe aan deze aanbeveling.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be