

Gennemgang af et Cochrane-review vedrørende sekvensen af adjuverende kemoterapi og postoperativ strålebehandling ved brystkræft

Reservelæge Hanne Melgaard Nielsen
& overlæge Marie Overgaard

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Onkologisk Afdeling

Det er veldokumenteret, at postoperativ strålebehandling ved brystkræft nedsætter risikoen for lokoregionære recidiver og forbedrer overlevelsen. Det er ligeledes veldokumenteret, at adjuverende kemoterapi forbedrer overlevelsen hos brystkræftpatienter i højrisiko.

Indikationerne for adjuverende strålebehandling og kemoterapi er ikke fuldstændig overensstemmende, men for en stor gruppe patienter vil begge behandlingsmodaliteter være indiceret. Imidlertid har man ikke nogen sikker viden om, i hvilken rækkefølge disse to behandlinger skal gives. Cochrane-review'et er udført for at komme denne problemstilling nærmere.

Præsentation af hovedresultaterne i Cochrane-reviewet

På baggrund af en grundig litteratursøgning efter randomiserede studier, hvori man har belyst ovenstående problemstilling, fandt man frem til tre studier, hvori der blev rapporteret resultater vedrørende to forskellige sekvenser af strålebehandling og kemoterapi. I to studier med i alt 853 patienter [1, 2] sammenlignede man konkomitant kemo/strålebehandling med kemoterapi efterfulgt af strålebehandling. I det tredje studie med 244 patienter [3] sammenlignede man strålebehandling efterfulgt af kemoterapi med kemoterapi efterfulgt af strålebehandling.

Der blev i ovenstående studier ikke fundet nogen signifikant forskel på prognosen, afhængig af i hvilken rækkefølge behandlingerne blev givet. Således var der ikke nogen forskel i antal lokalrecidiver, fjerne recidiver og overlevelse mellem grupperne. Endvidere blev det i det ene studie konkluderet, at patienter, der fik strålebehandling samtidig med kemoterapi og altså påbegyndte strålebehandlingen inden for to måneder postoperativt, ikke klarede sig bedre end dem, der fik sekventiel kemo/strålebehandling og altså først påbegyndte strålebehandling efter endt kemoterapi ca. syv måneder efter operation.

Forfatterne til Cochrane-review'et konkluderede derfor, at så længe man kan bibeholde start af strålebehandling inden for syv måneder efter operationen, er rækkefølgen af de to behandlingsmodaliteter ikke afgørende.

Styrker og svagheder ved Cochrane-reviewet

Der synes at være foretaget en meget systematisk søgning og gennemgang af relevant litteratur i det pågældende Cochrane-review. De arbejder, man har benyttet, er relevante og danner således også baggrund for nogle af de retningslinjer, man har inden for dette område.

Det er en svaghed ved Cochrane-review'et, at man kun har få randomiserede studier med et lille patientantal at basere sin undersøgelse på. Dette medfører, at der kun forekommer et begrænset antal *events*, og at det derfor er tvivlsomt, om der overhovedet er statistisk power til at kunne påvise en eventuel forskel mellem de forskellige sekvenser af kemo/strålebehandling.

Desuden giver de tre randomiseringsstudier, som danner baggrund for Cochrane-review'et, ikke tilstrækkelig evidens for sekvensen af kemo/strålebehandling generelt, idet der kun er medtaget lumpektomerede patienter. Mange patienter, der er kandidater til begge behandlinger, har relativt store tumorer og ofte mange involverede aksillære lymfeknuder og er slet ikke repræsenteret i analysen.

Et andet problem ved Cochrane-review'et er, at man kun kan præsentere data vedrørende de sekvenser af kemo/strålebehandling, som man benytter i de tre studier (**Tabel 1**).

Overordnet set må det derfor pointeres, at Cochrane-review'ets konklusion, at rækkefølgen af kemo/strålebehandling ikke er afgørende for prognosen ved brystkræft, er baseret på et sparsomt og ikke repræsentativt datamateriale. Desuden er den maksimumgrænse på syv måneder før start på strålebehandling, som ifølge forfatterne er tilladelig, ikke

Tabel 1. Mulighederne for kombination af kemoterapi og strålebehandling.

Sekvenser af kemo/strålebehandling	Cochrane	DBC
Kemoterapi efterfulgt af strålebehandling	Recht, 1996 [4], Bellon, 2005 [3], Arcangeli, 2006 [1], Calais, 2004 [2]	siden 2001
Strålebehandling efterfulgt af kemoterapi	Recht, 1996 [4], Bellon, 2005 [3]	Ikke benyttet
Konkomitant kemo/strålebehandling	Arcangeli, 2006 [1], Calais, 2004 [2]	DBC 77 og 89
Sekventiel kemo/strålebehandling	Ingen randomiseringsstudier	DBC 82

DBC = Danish Breast Cancer Cooperative Group

Abstract

Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer

Hickey BE, Francis D, Lehman MH

Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 (Status: New) Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD005212.pub2. This version first published online: 18 October 2006 in Issue 4, 2006
Date of Most Recent Substantive Amendment: 31 May 2006

This record should be cited as: Hickey BE, Francis D, Lehman MH. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005212. DOI: 10.1002/14651858.CD005212.pub2.*

Background

After surgery for localised breast cancer, adjuvant radiotherapy improves both local control and breast cancer specific survival. In patients at risk of harbouring micro-metastatic disease, adjuvant chemotherapy improves 15-year survival. However, the best sequence of administering these two types of adjuvant therapy for early stage breast cancer is not clear.

Objectives

To determine the effects of different sequencing of chemotherapy and radiotherapy for women with early breast cancer.

Search strategy

We searched the Cochrane Breast Cancer Group Specialized Register (10 March 2005). Details of the search strategy and methods of coding are described in the Group's module in The Cochrane Library. We extracted studies that had been coded as "early", "chemotherapy" and "radiotherapy".

Selection criteria

Randomised controlled trials evaluating different sequencing of chemotherapy and radiotherapy were included.

Data collection and analysis

We assessed the eligibility and quality of the identified studies and extracted data from the published reports of the included studies. We derived odds ratios (OR) and risk ratios from the available numerical data. Hazard ratios were extracted directly from text. Toxicity data were extracted, where reported. We used a fixed-effect model for meta-analysis and conducted analyses on the basis of the method of sequencing of the two treatments.

Main results

Three trials reporting two different sequencing comparisons were identified. There were no significant differences between the various methods of sequencing adjuvant therapy for survival, distant metastases or local recurrence, based on 853 randomised patients in two trials. One of these two trials (647 women) provided data on toxicity. Haematological toxicity (OR 1.43, confidence interval (CI) 1.01 to 2.03) and oesophageal toxicity (OR 1.44, CI 1.03 to 2.02) were significantly increased with concurrent therapy, and nausea and vomiting were significantly decreased (OR 0.70, CI 0.50 to 0.98). Other measures of toxicity did not differ between the two types of sequencing. On the basis of one trial (244 women), radiotherapy before chemotherapy was associated with a significantly increased risk of neutropenic sepsis (OR 2.96, 95%CI 1.26 to 6.98) compared with chemotherapy before radiotherapy, but other measures of toxicity were not significantly different.

Authors' conclusions

The data included in this review, from three well conducted randomised trials, suggest that different methods of sequencing chemotherapy and radiotherapy do not appear to have a major effect on survival or recurrence for women with breast cancer if radiation therapy is commenced within 7 months after surgery.

evidensbaseret, idet dette blot er et udtryk for, hvornår strålebehandlingen blev påbegyndt ved to forskellige sekvenser af kemo/strålebehandling.

Kliniske og videnskabelige perspektiver**Baggrund for at give adjuverende behandling**

Efter lumpektomi tilbydes patienterne postoperativ strålebehandling med henblik på at kompensere for mindre kirurgi og sidestille denne behandling med mastektomi.

Såfremt der er spredning til armhulen, inkluderes de lokoregionære lymfeknuder i strålefeltet. Ved mastektomi er det

kun patienter med tumorer > 5 cm og/eller spredning til lymfeknuder og/eller patienter, der har tumorer med indvækst i bundfascien, der tilbydes strålebehandling. Hos begge patientkategorier er formålet med strålebehandlingen at eliminere mikroskopisk sygdom lokoregionært og dermed undgå sekundær disseminering.

Formålet med strålebehandling efter lumpektomi er desuden at give kvinden mulighed for at beholde sit bryst, uden at det øger risikoen for tilbagefald.

Formålet med adjuverende kemoterapi er at eliminere systemisk mikroskopisk sygdom.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Sekvensen af kemoterapi og strålebehandling

Både hvad angår adjuverende strålebehandling og kemoterapi har man i undersøgelser påvist, at effekten aftager med stigende antal klonogene cancerceller, hvorfor begge behandlingsmodaliteter ideelt set burde påbegyndes snarest efter kirurgi. I modsætning til mange andre kræftformer, hvor der kan gives konkitant kemo/strålebehandling, er dette mindre benyttet ved brystkræft. Det skyldes primært, at den type kemoterapi, man oftest benytter ved denne sygdom, indeholder antracykliner (f.eks. epirubicin og doxorubicin), der er potentielt kardiotoxiske.

Da strålebehandling mod hjertet ligeledes kan medføre iskæmisk hjertesygdom, er kombinationen af strålebehandling hos patienter med venstresidig brystkræft og antracyklinholdig kemoterapi risikofyldt, selv hvor der er beskedent hjertevolumen i strålefeltet [5]. Ved kombinationen af strålebehandling og kemoterapi generelt, er der en øget risiko for akutte bivirkninger i form af voldsomme hudreaktioner med deraf følgende risiko for ikke at kunne gennemføre behandlingen og øget risiko for marvtoksicitet, som kan forhindre fortsættelse af kemoterapi. Endvidere ses der en øget risiko for senbivirkninger i form af hudfibrose, teleangiektasier og pulmonal fibrose. Der er forskellige måder, hvorpå man kan kombinere strålebehandling og kemoterapi (Tabel 1).

Siden Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) blev etableret i 1977 har flere af disse metoder været benyttet. I DBCG 77-protokollen blev der givet konkitant kemoterapi (ikke antracyklinholdig) og strålebehandling. I DBCG 82-protokollen blev der givet sekventiel behandling, idet strålebehandlingen blev givet efter første serie kemoterapi (ikke antracyklinholdig), som blev genoptaget efter endt strålebehandling. I DBCG 89-protokollen blev der givet delvist konkitant kemo/strålebehandling, idet et af stofferne (cyklofosamid) blev givet under strålebehandlingen, mens de øvrige to stoffer blev pauseret.

På baggrund af international konsensus på området [6] har man i Danmark siden 2001 givet kemoterapi initialt med efterfølgende strålebehandling undtagen hos patienter, der har fået uradikal operation.

Dette også på basis af *Rechts* randomiseringsstudie [4], hvori der blev publiceret præliminære resultater af de senere opdaterede data af *Bellon et al* [3]. I den præliminære opgørelse havde patienter, der efter lumpektomi var randomiseret til kemoterapi før strålebehandling, en bedre prognose i form af færre fjernrecidiver (men dog flere lokoregionære recidiver) end patienter, der var randomiseret til strålebehandling efterfulgt af kemoterapi. Opdateringen af disse data, som inkluderes i *Cochrane-review*'et, viste, at prognosen var den samme uafhængig af rækkefølgen af behandlingerne dog med det forhold, at man i den optimale rækkefølge også tager højde for operationens radikalitet samt, hvor effektivt et kemoterapiregimen der vælges. Der vil således være indikation for tidlig strålebehandling i situationer, hvor

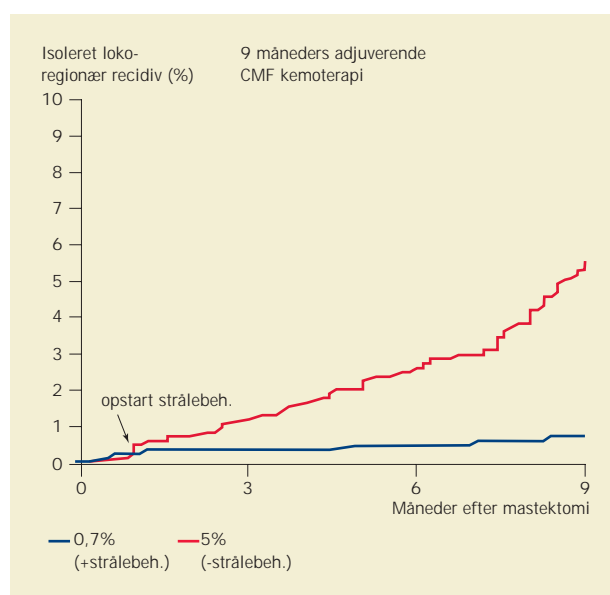
der ikke er mulighed for at opnå kirurgisk radikalitet, og i situationer, hvor det kemoterapeutiske regimen er suboptimalt pga. kontraindikationer for at gennemføre standardregimenet.

Lokoregionær kontrol og betydning for overlevelsen

Fra DBCG 82 b-studiet (1982-1990), hvor 1.708 højrisiko mastektomerede præmenopausale brystkræftpatienter, der ligeledes blev behandlet med adjuverende kemoterapi i form af cyklofosamid, metotrexat, 5-FU blev randomiseret til strålebehandling eller ej, så man dels en væsentlig reduktion i antallet af lokoregionære recidiver hos de strålebehandlede patienter, men også en forbedret overlevelse på ca. 10% absolut efter ti år [7]. Denne overlevelse persisterede også efter 18 års opfølgning.

Betydning af lang ventetid til strålebehandling

I *Cochrane-review*'et konkluderer man, at strålebehandlingen bør gives inden for syv måneder. Der foreligger dog data fra et større *review* omhandlende betydningen af ventetid til strålebehandling efter kirurgi, hvori man anfører, at risikoen for, at der udvikles lokoregionære recidiver ved brystkræft, var signifikant højere hos patienter, der fik strålebehandling mere end otte uger efter kirurgi, end hos dem, der fik strålebehandling inden for otte uger [8]. I DBCG 82 b-studiet blev strålebehandlingen givet umiddelbart efter første serie kemoterapi, som blev genoptaget efter endt strålebehandling. Havde man ventet med strålebehandlingen til efter endt kemoterapi, ville 45 patienter allerede have nået at få et lokoregionært recidiv (**Figur 1**) (aktuarisk nimånedersrisiko: 5% hos ikkestrålebe-



Figur 1. Isoleret lokoregionært recidiv inden for de første ni måneder efter mastektomi hos højrisikobrustkræftpatienter i behandling med cyklofosamid, metotrexat, 5-FU (CMF)-kemoterapi randomiseret i Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) 82 b til enten strålebehandling eller ej.

Faktaboks

- Konkomitant kemo/strålebehandling øger bivirkninger
- Der er international konsensus om at give kemoterapi før strålebehandling trods begrænset evidens
- Ved uradikal operation anbefales tidlig strålebehandling
- Cochrane-review'et bidrager kun med begrænset evidens til sekvensen af kemo/strålebehandling
- Nye randomiseringsstudier bør initieres

handlede patienter). I den strålebehandlede gruppe var der derimod kun seks patienter, der efter ni måneder havde fået et lokoregionært recidiv (aktuarisk nilmånedersrisiko: 0,7%) [9]. Så i dette tilfælde var det vigtigt for prognosen at give tidlig strålebehandling, idet prognosen efter et lokoregionært recidiv i DBCG 82-studiet var dårlig.

Fremtidige behandlingsprincipper

De fremtidige behandlinger bliver formentlig i højere grad baseret på mere individualiserede behandlingsprincipper. Partiel strålebehandling, hvor formålet er at reducere det bestrålede volumen enten peroperativt eller med fokuseret ekstern strålebehandling, vil kunne muliggøre, at både strålebehandling og kemoterapi kan gives tidligt i forløbet.

Fremtidig behandlingsplanlægning vil inkludere mere individuelle kliniske, histopatologiske og molekylærbiologiske risikovurderinger. På denne måde vil man kunne planlægge forskellige sekvenser af kemo/strålebehandling, som tager hensyn til den pågældende patients risiko for at få enten lokoregionært recidiv eller fjernrecidiv som første recidiv.

Denne artikel har kun omhandlet kombinationen af strålebehandling og kemoterapi, men der gives også i udstrakt grad andre typer medicinske, adjuverende behandlinger. Konkomitant strålebehandling og antiøstrogenbehandling forløber uproblematisk fraset en let øget risiko for fibrosedannelse. Ud fra resultaterne fra adjuverende kliniske studier, hvor trastuzumab (targeteret behandling) blev administreret under strålebehandling, har man ikke kunnet påvise nogen stigning i antallet af komplikationer, specielt ikke øget kardial morbiditet [10].

Konklusion

Hos patienter efter lumpektomi er der på basis af små studier ingen forskel på antal lokoregionære recidiver, fjernrecidiver og overlevelse ved forskellige sekvenser af kemoterapi og strålebehandling (samtidig kemoterapi og strålebehandling versus kemoterapi efterfulgt af strålebehandling og strålebehandling efterfulgt af kemoterapi versus kemoterapi efterfulgt af strålebehandling). Imidlertid mangler der viden om den optimale sekvens af kemo/strålebehandling, der tilgodeser optimal tumorkontrol og begrænset morbiditet hos radikalt

opererede patienter med mere udbredt lokoregionær sygdom primært. Der er således behov for større randomiserede studier, hvori man kan belyse problemstillingen nærmere.

Korrespondance: *Hanne Melgaard Nielsen*, Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: hmn@oncology.dk

Antaget: 27. juli 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Arcangeli G, Pinnaro P, Rambone R et al. A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:161-7.
2. Calais G. Radiation and concomitant chemotherapy after surgery for breast cancer. *Cancer Radiother* 2004;8:39-47.
3. Bellon JR, Come SE, Gelman RS et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934-40.
4. Recht A, Come SE, Henderson IC et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-61.
5. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3493-501.
6. Kurtz J. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:1961-74.
7. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J 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.
8. Huang J, Barbera L, Brouwers M et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21:555-63.
9. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;24:2268-75.
10. Halyard MY, Pisansky TM, Pierce LJ et al. Adjuvant radiotherapy and trastuzumab in stage I-II A breast cancer: toxicity data from North Central Cancer Treatment Group- Phase III trial N983. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;Abst. 523.