

# Perioperativ kemoterapi ved operabel brystkræft

## En gennemgang af et Cochrane-review

Klinisk assistent Mogens Bernsdorf Petersen & overlæge Bent Ejlersen

Rigshospitalet, Finsencentret, Onkologisk Klinik

Brystkræft er den hyppigste kræftsygdom blandt danske kvinder, og i 2001 fik godt 4.000 kvinder påvist sygdommen, mens 1.333 døde af den.

Postoperativ (adjuverende) kemoterapi fører hos patienter med nydiagnosticeret og operabel brystkræft til en bedre overlevelse og færre recidiver [1]. Præoperativ (neoadjuverende) kemoterapi blev oprindeligt introduceret til patienter med inoperabel brystkræft, hvor målet var at opnå tumorskrumpning og dermed gøre patienterne operable. Effekten af præoperativ kemoterapi var slående, og ud over en bedre lokal sygdomskontrol førte præoperativ kemoterapi også til en ca. 25% bedre overlevelse efter ti år [2]. Præoperativ kemoterapi er derfor i dag standardbehandling for lokalt fremskreden og inflammatorisk brystkræft. *Bonadonna* introducerede den præoperative kemoterapi til kvinder med operabel brystkræft for at muliggøre en brystbevarende operation (BCS) hos dem, der ellers alene var egnede til mastektomi [3]. Siden er præ- og postoperativ kemoterapi blevet sammenlignet i flere randomiserede forsøg med patienter med operabel brystkræft, men ingen af forsøgene har haft en tilstrækkelig størrelse til at afklare, om overlevelsen er den samme. I en systematisk litteraturgennemgang publiceret i 2005 [4] påviste man dog samme overlevelse efter præ- som postoperativ kemoterapi.

### Cochrane-metaanalysen

Den aktuelle Cochrane-metaanalyse [5] har til formål at vurdere effekten af præoperativ kemoterapi sammenlignet med postoperativ kemoterapi hos kvinder med operabel brystkræft.

Ved to litteratursøgninger i et Cochrane-register suppleret med søgninger i litteraturlisterne fra tre oversigtsartikler [6-8] blev der fundet 19 studier. Efterfølgende blev fem forsøg udelukket, fordi der var uklarheder om databehandlingen, randomiseringen var mangelfuld, forfatterne ikke responderede på henvendelser om databehandling, rapporten omhandlede et delstudie, eller deltagerne i forsøget havde lokalt fremskreden brystkræft.

De 14 forsøg, der blev medtaget i opgørelsen, omfattede i alt 5.500 kvinder, hvoraf 2.752 fik præoperativ kemoterapi, og 2.748 fik postoperativ kemoterapi.

Forsøgene blev delt i to grupper. I den ene sammenlignede

man præoperativ kontra postoperativ kemoterapi, og i den anden sammenlignede man præ- og postoperativ kemoterapi kontra postoperativ kemoterapi. Det primære effektmål var overlevelse. *Hazard-ratio* (HR) blev enten aflæst på de publicerede Kaplan-Meier-kurver eller beregnet indirekte, og der blev anvendt såvel publicerede som ikkepublicerede data fra forsøgene.

### Resultater

Metaanalysen viste ikke nogen statistisk signifikant forskel i overlevelse (HR: 0,98, 95% sikkerhedsinterval (SI): 0,87-1,09) eller i sygdomsfri overlevelse (HR: 0,97, 95% SI: 0,89-1,07) ved anvendelse af præoperativ kemoterapi sammenlignet med anvendelse af postoperativ kemoterapi. Der var derimod en statistisk signifikant forskel på tid til lokoregionalt recidiv til fordel for postoperativ kemoterapi (HR: 1,21, 95% SI: 1,02-1,43). Denne forskel syntes dog at være afhængig af den lokoregionale behandling, og der var ingen signifikant forskel mellem præ- og postoperativ kemoterapi (HR: 1,12, 95% SI: 0,92-1,37) så længe kirurgi var inkluderet i behandlingen, også selv om der var totalt tumorsvind.

Der var stor variation i komplet klinisk respons (0-64,7%) partiel respons (11,1-83,3%) og komplet patologisk respons (pCR) (4,0-29,2%) efter præoperativ kemoterapi. Kvinder, der opnåede pCR, havde en længere overlevelse (HR: 0,48, 95% SI: 0,33-0,69) og sygdomsfri overlevelse (HR: 0,48, 95% SI: 0,37-0,63) end kvinder, der havde restsygdom. Præoperativ kemoterapi var forbundet med færre bivirkninger.

Cochrane-analysens forfattere konkluderede, at præoperativ kemoterapi er velegnet til kvinder med operabel brystkræft, når formålet er tumorskrumpning med henblik på et mindre kirurgisk indgreb, evaluering af kemosensitivitet eller translational forskning. Dog bør den potentielt øgede risiko for lokoregionalt recidiv overvejes og diskuteres med patienten.

### Cochrane-analysens styrker og svagheder

Ved at kombinere resultaterne af de publicerede forsøg opnår man i metaanalysen en rimelig statistisk styrke, der giver grundlag for evidensbaserede retningslinjer på området. Metaanalysen har dog flere metodologiske svagheder, især fordi den ikke er baseret på individuelle patientdata, men man i stedet har anvendt de publicerede data. En metaanalyse bør ideelt set indeholde alle randomiserede forsøg, men ved søgning i andre databaser er det lykkedes at finde yderligere 11 forsøg med ca. 2.500 patienter, og det skal sættes i relation til, at Cochrane-analysen kun er baseret på 5.500 patienter. Forsøgene

## Abstract

**Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer**

Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 2 (Status: New)*

Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley &amp; Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD005002.pub2 This version first published online: 18 April 2007 in Issue 2, 2007

Date of Most Recent Substantive Amendment: 14 January 2007

This record should be cited as: Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD005002. DOI: 10.1002/14651858.CD005002.pub2.*

**Background**

Currently, preoperative chemotherapy is the standard of care in locally advanced breast cancer to achieve local tumour downsizing in order to make surgery possible. Since the early 1980s, the role of preoperative chemotherapy in early stage (or operable) breast cancer has been the subject of study. Potential advantages are early introduction of systemic therapy, determination of chemosensitivity, reduction of tumour volume and downstaging of surgical requirement. Concerns exist about local control after downsized surgery and the delay of local treatment in patients with tumours resistant to chemotherapy.

**Objectives**

To assess the effectiveness of preoperative chemotherapy in women with operable breast cancer when compared to postoperative chemotherapy.

**Search strategy**

The Specialised Register maintained by the Editorial Base of the Cochrane Breast Cancer Group was searched on 4th of August 2005.

**Selection criteria**

Randomised trials comparing preoperative chemotherapy with postoperative in women with operable breast cancer.

**Data collection and analysis**

Studies were assessed for eligibility and quality, and data were extracted by two independent review authors. Hazard ratios were derived for time-to-event outcomes directly or indirectly using the methods described by Parmar. Relative risks were derived for dichotomous outcomes. Meta-analyses were performed using fixed effect model.

**Main results**

We identified 14 eligible studies which randomised a total of 5,500 women. Median follow-up ranged from 18 to 124 months. Eight studies described a satisfactory method of randomisation.

Data, based on 1139 estimated deaths in 4620 women available for analysis, show equivalent overall survival rates with a HR of 0.98 (95% CI, 0.87 to 1.09; p, 0.67; no heterogeneity). Preoperative chemotherapy increases breast conservation rates, yet at the associated cost of increased loco regional recurrence rates. However, this rate was not increased as long as surgery remains part of the treatment even after complete tumour regression (HR, 1.12; 95% CI, 0.92 to 1.37; p, 0.25; no heterogeneity). Preoperative chemotherapy was associated with fewer adverse effects. Pathological complete response is associated with better survival than residual disease (HR, 0.48; 95% CI, 0.33 to 0.69; p, < 10<sup>-4</sup>).

**Authors' conclusions**

This review suggests safe application of preoperative chemotherapy in the treatment of women with early stage breast cancer in order to down-stage surgical requirement, to evaluate chemosensitivity and to facilitate translational research.

er af forholdsvis ældre dato (gennemført i perioden 1985-1999), og der er anvendt forskellige behandlingsregimener.

Standarden af den kirurgiske behandling er ikke velbeskrevet, og det er derfor ikke muligt at vurdere en evt. sammenhæng mellem det kirurgiske indgrebs mikroradikalitet og risikoen for lokoregionalt recidiv. I fem forsøg tilsligtede man, at patienterne fik en ensartet lokoregional behandling, mens omfanget af den lokoregionale behandling i de øvrige forsøg

blev modificeret på baggrund af den præoperative behandlingseffekt.

**Diskussion**

Præoperativ kemoterapi til operabel brystkræft betragtes nu som standardbehandling i Danmark og har været anbefalet af Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) siden 2005. Cochrane-analysen støtter denne anbefaling.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Præoperativ behandling giver mulighed for løbende at vurdere effekten af kemoterapien, og såfremt denne er uvirksom, kan behandlingen stoppes, unødigt toksicitet kan forhindres, og skift til en anden og potentielt virksom behandling kan blive mulig.

DBCG har udarbejdet detaljerede retningslinjer for diagnostik og behandling af brystkræft, og præoperativ behandling bør ikke føre til afvigelser fra DBCG's retningslinjer for kirurgi og strålebehandling. Disse retningslinjer er uafhængige af respons på den præoperative behandling. I tillæg anbefales det, at tumor markeres, og at aksilstatus evalueres forud for den præoperative behandling.

Forsøgene, der indgår i Cochrane-analysen, er gennemført fra 1985 til 1999, og kemoterapien, der blev anvendt i den periode, er nu erstattet af nye regimener. Som standardbehandling anbefales det i dag at bruge et regimen, der indeholder både et taksan og et antracyklin, og denne anbefaling er uafhængig af, om kemoterapien anvendes før eller efter en operation.

Mange spørgsmål vedrørende præoperativ behandling er endnu ikke besvaret. Det er således ikke afklaret, hvilken form for kemoterapi der er mest effektiv, eller om overlevelsen forbedres, hvis der anvendes regimener, der fører til et større tumorsvind. Det er heller ikke afklaret, om præoperativ kemoterapi kan erstattes af endokrin terapi hos patienter med hormonreceptorpositive tumorer.

Præoperativ behandling af patienter med brystkræft giver helt specielle muligheder for translational forskning. Afhængigt af effekten kan behandlingen målrettes, hvorved patienterne kan opnå en bedre effekt og samtidig undgå bivirkninger fra en uvirksom behandling. Man har tidligere identificeret prognostiske og prædiktive markører (*TOP2A* og *HER2*)

for patienter med brystkræft, og dette har ledt til en mere specifik behandling [9, 10]. Der er dog et stort behov for yderligere at individualisere behandlingen af brystkræft.

Korrespondance: *Mogens Bernsdorf Petersen*, Onkologisk Klinik 5073, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: mogens.b.petersen@rh.regionh.dk

Antaget: 14. maj 2008  
Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-717.
2. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G et al. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1990;15: 137-47.
3. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncology* 1998;16:93-100.
4. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 2005;97:188-94.
5. Mie og JSD, van der Hage JA, van der Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art No.:CD005002. DOI: 10.1002/14651858.
6. Van der Hage JA, van der Velde CJ, Julien JP et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncology* 2001;19:4224-37.
7. Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncology* 1998; 16:2672-85.
8. Wolff AC, Davidson NE. Primary systemic therapy in operable breast cancer. *J Clin Oncology* 2000;18:1558-69.
9. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E et al. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7483-90.
10. Ravdin PM, Chamness GC. The c-erb-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers. *Gene* 1995;159:19-27.

## Bispektral indeks til forbedret anæsthesigivning og postoperativ opvågning

### En gennemgang af et Cochrane-review

Professor Palle Toft & afdelingslæge Norman Barlev

Odense Universitetshospital, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling V

Traditionelt anvendes klinisk monitorering til at styre administrationen af anæsthesimidler. Således øges doseringen af anæsthesimidler ved hypertension og takykardi samtidig med,

at ændringer i vejrtrækning, cilereflekser, begyndende tårerflåd og sved samt ændrede pupilforhold også tages i betragtning. Endvidere måles slutekspiratorisk koncentration af inhalationsanæstetika kontinuert på moderne anæstesiapparater. På trods af klinisk monitorering af anæstesidybden opstår der såkaldt huskeanæstesi hos 0,1-0,2% af de bedøvede patienter [1, 2]. Hos patienter, som er i højrisiko for at få huskeanæstesi, øges risikoen til 0,4-0,95% [2].