

Hypofractionering bij primair operabel mammacarcinoom

Hypofractionated radiotherapy in early breast cancer

A.H. Westenberg, M.J.C. van der Sangen, N. Bijker, M.C. Stenfert Kroese, F.A. Stewart, C.C. Rodenhuis en C.W. Hurkmans

Samenvatting

Een taskforce, gemandateerd door het Landelijk Platform Radiotherapie en Mammacarcinoom (LPRM*), heeft de beschikbare literatuur betreffende hypofractionering bij het primair operabel mammacarcinoom gewogen en komt op basis hiervan tot onderstaande aanbevelingen.

(Ned Tijdschr Oncol 2011;8:297-302)

Summary

A task force, authorized by the LPRM, has weighed evidence from a systematic review of the literature on hypofractionation in early breast cancer and presents recommendations listed below.

Inleiding

Radiotherapie is een essentieel onderdeel van de borstsparende behandeling van het operabel mammacarcinoom. Na lumpectomie alleen kan het lokale recidiefpercentage oplopen tot meer dan 30% na 10 jaar. Na tumorexcisie vindt radiotherapie op de gehele borst plaats, al dan niet gevolgd door een extra bestraling, ofwel boostbestraling op het tumorbed. Het meest toegepaste schema hiervoor is 50 Gy in 5 weken gedurende 5 dagen per week, eventueel gevolgd door een boost van 8 fracties. Hiermee bedraagt de totale behandelduur ongeveer 7 weken.¹ Het toedienen van een hogere fractiedosis dan de standaard van 2 Gy wordt hypofractionering (HF) genoemd. HF biedt

door de kortere totale duur logistieke voordelen zowel voor de patiënt als voor de bestralingsafdeling. De in de afgelopen jaren gepubliceerde resultaten van hypofractioneringsstudies bij het primair mammacarcinoom waren de aanleiding om vanuit het Landelijk Platform Radiotherapie en Mammacarcinoom (LPRM) een taskforce samen te stellen met als doel te komen tot 'evidence-based' behandelrichtlijnen en aanbevelingen.

Studieresultaten

Vier prospectief gerandomiseerde studies hebben HF bij postoperatieve borstbestraling onderzocht bij

*Het LPRM is een sectie van de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie en derhalve het gemandateerde aanspreekpunt op het gebied van borstkanker. Het doel van het LPRM is te komen tot uniformering van behandelindicaties, fractioneringsschema's, behandelgebieden en het creëren van draagvlak voor het verrichten van verantwoord klinisch wetenschappelijk onderzoek. Inmiddels zijn er ook dwarsverbanden gelegd naar het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland en de landelijke Borstkanker Onderzoeks Groep door afvaardiging van leden van het LPRM naar de verschillende besturen.

Auteurs: mw. drs. A.H. Westenberg, radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Arnhems Radiotherapeutisch Instituut, dhr. drs. M.J.C. van der Sangen, radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Catharina Ziekenhuis, mw. dr. N. Bijker, radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Academisch Medisch Centrum, mw. drs. M.C. Stenfert Kroese, radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Radiotherapeutisch Instituut Stedendriehoek en Omstreken, mw. dr. F.A. Stewart, radiobioloog, afdeling Radiotherapie, Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, mw. drs. C.C. Rodenhuis, radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, dhr. dr. C.W. Hurkmans, klinisch fysicus, afdeling Radiotherapie, Catharina Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan mw. drs. A.H. Westenberg, radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Arnhems Radiotherapeutisch Instituut, Wagnerlaan 47, 6815 AD Arnhem, tel.: 026 371 24 12, e-mailadres: h.westenberg@arnhemrti.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: borstkanker, hypofractionering, radiotherapie

Key words: breast cancer, hypofractionation, radiotherapy

Tabel 1. Resultaten van hypofractioneringsstudies.

Studie	Aantal patiënten	Fractioneringsschema	Follow-up (jaren)	Lokaal recidief (%)	Cosmetiek (% uitstekend/goed of geen verandering in borstuiiterlijk)	Inclusiekenmerken
Canadese studie	1.234	50 Gy/25 fracties/5 weken 42,5 Gy/16 fracties/3 weken	10	6,7 6,2	71,3 69,8 [†]	alleen N0 80% T1 35% graad 1 geen boost 52% systemische therapie
RMH/GOC-studie	1.410	50 Gy/25 fracties/5 weken 42,9 Gy/13 fracties/5 weken 39 Gy/13 fracties/5 weken	10	12,1 9,6 14,8	47 42, 44 [†] , 72,3	53% cT1 75% boost [#] 80% systemische therapie
START A	2.236	50 Gy/25 fracties/5 weken 41,6 Gy/13 fracties/5 weken 39 Gy/13 fracties/5 weken	5	3,2 3,2 4,6	59 59 70 [†]	30% pN1 50% pT1 20% graad 1 61% boost [#] >90% systemische therapie
START B	2.215	50 Gy/25 fracties/5 weken 40 Gy/15 fracties/3 weken	5	3,3 2,0	57 64 [†]	20% pN1 64% T1 28% graad 1 43% boost [#] >90% systemische therapie

[†]=% zonder verandering in cosmetisch resultaat, [#]=in RMH/GOC-studie boost 7 x 2 Gy, in START A- en B-studies boost 5 x 2 Gy.

vrouwen met een pT1-3a-N0-1-M0-mammacarcinoom en tumorvrije resectieranden.²⁻⁷ Dit betreft 3 Britse studies (de Royal Marsden/Gloucester en de START A & B trials) en 1 Canadese studie. In *Tabel 1* zijn deze studies samengevat.

Alle studies tonen vergelijkbare resultaten, namelijk dat bij hypofractionering de lokale controle en cosmetiek vergelijkbaar zijn met conventionele fractionering (CF). Alleen met het fractioneringsschema van 39 Gy in 13 fracties (RMH/GOC trial) was de kans op waarneembare veranderingen in het uiterlijk van de behandelde borst kleiner, maar de kans op een lokaal recidief hoger ten opzichte van de andere schema's. De borstkankergelateerde en totale overleving, hoewel geen primaire eindpunten, verschilden niet. In de Canadese studie zijn deze uitkomsten ook met een follow-upduur van 10 jaar bevestigd.⁸ De studies verschillen wat betreft de inclusiekenmerken, waarvan de belangrijkste worden genoemd in *Tabel 1*.

Berekeningen op basis van dosis-effectrelaties in boven-

genoemde onderzoeken tonen een hogere gevoeligheid van borstkanker voor fractiegrootte dan tot dan toe werd aangenomen. Bij verhoogde gevoeligheid voor fractiegrootte zijn er voordelen van hypofractionering te verwachten. Er zijn, in vergelijking met andere solide tumorsoorten, tot nu toe geen aanwijzingen dat de totale behandelduur van belang is bij bestraling van het mammacarcinoom. Hier is in de berekeningen dan ook geen rekening mee gehouden. Mocht dit wel van belang zijn, dan werkt dit, vanwege de kortere totale behandelduur, in het voordeel van HF. Normale weefsels als het hart en de plexus brachialis zijn ook gevoelig voor fractiegrootte, maar gezien de lagere biologisch effectieve dosis in de gebruikte schema's wordt geen verhoogde toxiciteit verwacht, ook niet op langere termijn.

Op basis van de beschikbare literatuur zijn, zowel de LPRM - als de 'American Society for Radiation Oncology' (ASTRO) taskforce, het eens over de gelijkwaardigheid van HF met CF voor het merendeel

van de patiënten dat voor borstsparende behandeling in aanmerking komt.⁹ Bij een aantal tumor- en patiëntkenmerken is discussie mogelijk en heeft de LPRM-taskforce enkele kanttekeningen gemaakt.

Leeftijd

Leeftijd < 50 jaar; een kwart van alle patiënten in de onderzoeken was jonger dan 50 jaar. Dat komt overeen met de Nederlandse situatie (23%). Alleen in het Canadese onderzoek is er een subsetanalyse op leeftijd gedaan. Het betrof hier 305 patiënten. Hierbij werd geen verschil gezien in effectiviteit (hazardratio (HR) 0,77 voor HF; $p=0,65$; grote betrouwbaarheidsintervallen).⁸

Met de beschikbare gegevens zijn er derhalve geen aanwijzingen dat HF bij jonge mensen minder goed zou werken of meer toxisch is dan CF.

Lymfeklierstatus

Van de patiënten in de 4 gerandomiseerde onderzoeken was 70% kliernegatief (pN0). Er is geen subsetonderzoek verricht met betrekking tot de klierstatus. De klierstatus is niet bekend als belangrijke risicofactor voor lokaal recidief in de mamma na borstsparende behandeling.

Op theoretische gronden is dan ook niet aan te nemen dat HF bij pN1-patiënten minder goed zou werken dan CF. Het advies is dan ook om HF zowel bij pN0- als pN1-patiënten te gebruiken.

Adjuvante chemotherapie

In de beschikbare gerandomiseerde onderzoeken is 28% van de patiënten met adjuvante chemotherapie behandeld en is weinig bekend over de combinatie van de huidige systemische therapie (taxanen, anthracyclines, trastuzumab) met HF. Een duidelijke uitspraak hierover kan niet worden gedaan. Op theoretische gronden zijn er geen evidente redenen waarom er geen HF zou kunnen worden gegeven.

Gradering

In het Canadese onderzoek waren in de subgroep met graad 3-tumoren meer lokale recidieven in de hypofractioneringsgroep (16,6% versus 4,7%; HR 3,08 (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,22-7,76). Naar aanleiding van deze bevinding werden de achttjaarsresultaten van de START A- en B-onderzoeken post hoc geanalyseerd voor de graad 3-tumoren. Hierbij werd geen verschil gevonden in lokaal recidiefpercentage (HR 0,83; 95%-BI 0,56-1,23).¹⁰ Vooral

nog zijn er geen redenen om patiënten met graad 3-tumoren niet met HF te behandelen. Wel wordt geadviseerd om bij deze patiënten een boost toe te passen.

Dosishomogeniteit

In de gerandomiseerde onderzoeken was de voorgeschreven dosis in het centrale vlak (dat wil zeggen exacte middendoelgebied) niet minder dan 93% en niet hoger dan 107% van de voorgeschreven dosis (conventionele planning met 2 stralenbundels, zonder inhomogeniteitscorrectie). Tegenwoordig wordt aanbevolen om planningstechnieken te gebruiken gebaseerd op CT-informatie, teneinde de dosisinhomogeniteit en daarmee de toxiciteit zo veel mogelijk te beperken.

Puur DCIS

Er zijn geen resultaten van gerandomiseerde studies beschikbaar, waarbij HF bij ductaal carcinoma in situ van de mamma (DCIS) is vergeleken met CF. Momenteel wordt dit in de EORTC 22085-10083 DCIS-studie onderzocht.¹¹ In dit onderzoek is zowel de waarde van de boost, als de toepasbaarheid van HF bij DCIS onderwerp van studie. De taskforce stimuleert deelname aan deze studie en kan geen advies geven over HF bij DCIS buiten studieverband.

Thoraxwandbestraling

Slechts een zeer klein aantal patiënten in de START-onderzoeken onderging een ablatie gevolgd door thoraxwandbestraling. Hiervan is geen subsetanalyse beschreven. Gezien de grote overeenkomsten met borstbestraling is er met HF niet meer toxiciteit te verwachten dan met CF. Hetzelfde geldt voor de effectiviteit. Bij toepassing van geprotocolleerde verificatie en correctie van de positionering en een adequate dosisverdeling in het doelvolumen lijkt er op theoretische gronden geen bezwaar tegen het toepassen van HF.

Regionale radiotherapie

In de Britse studies werd een klein aantal patiënten op de klierstations bestraald met HF. In het START B-onderzoek was na 6 jaar follow-up bij 82 behandelde patiënten geen plexopathie waargenomen. Op theoretische en radiobiologische gronden is een verschil in toxiciteit en effectiviteit tussen HF en CF niet te verwachten, indien van een dosisequivalent van 25 x 2 Gy wordt uitgegaan. De kans op radiotherapie-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Hypofractionering (HF) van de postoperatieve bestraling van de mamma bij vrouwen met een pT1-3aN0-1M0-mammacarcinoom en tumorvrije resectieranden kan veilig worden toegepast.
2. HF leidt tot een vergelijkbare vijf- en tienjaarsoverleving, lokale controle en cosmetiek als conventionele bestralingsschema's.
3. In geselecteerde gevallen wordt bij HF een boostbestraling op het tumorbed aanbevolen.
4. HF biedt door de kortere totale behandelduur logistieke voordelen voor zowel de patiënt als voor de bestralingsafdeling.

geïnduceerde brachiale plexopathie is zeer klein als de fractiedosis lager is dan 2,5 Gy en de totale dosis lager dan 55 Gy.¹²

Zowel de ASTRO- als deze taskforce onthouden zich vooralsnog van een advies over het toepassen van HF bij regionale radiotherapie.

Boost

Er is een aantal risicofactoren voor lokaal recidief na borstsparende behandeling. De belangrijkste zijn jonge leeftijd (<50 jaar), irradicaliteit (zowel voor de invasieve als niet-invasieve component), graad 3 en angio-invasie.¹² Alleen van de risicofactor jonge leeftijd is uit de gerandomiseerde EORTC-boost-no boost'-studie bekend dat het geven van een boost tot vermindering van het lokaalrecidiefpercentage leidt. In absolute zin is het voordeel van een boost in deze studie met name onder het 50^e jaar zichtbaar.¹⁴ Hoewel het voordeel van een boost strikt genomen niet is bewezen voor de andere factoren, wordt bij het aanwezig zijn van een of meerdere van bovengenoemde risicofactoren geadviseerd een boost toe te passen.

Voorgestelde hypofractioneringsschema's met en zonder boost

De taskforce is van mening dat, indien een boost wordt gegeven, deze ook gehypofractioneerd kan worden toegepast. In geen van de bovengenoemde studies is een zogenoemde 'simultaneous integrated boost' (SIB)-techniek toegepast. Bij deze techniek wordt tijdens dezelfde bestralings sessie zowel de boostdosis als de gehele borstdosis geïntegreerd toegediend. In geval van een boost werd deze in de

onderzoeken sequentieel in conventionele fractionering na de HF van de gehele mamma gegeven. In Nederland wordt de SIB-techniek echter vaker toegepast vanwege de voordelen, zowel qua dosisverdeling als logistiek.¹⁵

Er is besloten het fractioneringsschema uit de Canadese studie te gebruiken als referentieschema, omdat dit de enige studie is waarin geen boost werd gegeven met daarbij een laag recidiefpercentage en een lange follow-up (6,2% na 10 jaar). Hierbij moet wel worden opgemerkt dat de geïnccludeerde patiënten in deze studie een prognostisch gunstige groep betreft, met 80% pT1-tumoren, allen pN0. Het landelijk voorgestelde fractioneringsschema voor de borst zonder boost is conform genoemde studie: 42,56 Gy in 16 fracties van 2,66 Gy gedurende ruim 3 weken. Bij het gebruik van een boost bedraagt het totale aantal fracties 21 met een totale behandelduur van ruim 4 weken. Tevens zijn hypofractioneringsschema's ontwikkeld voor zowel de SIB-techniek, de sequentiële boost en indien er sprake is van focale irradicaliteit. Hierbij wordt een hogere boostdosis gehanteerd met een maximum van 23 fracties in 4,5 week. In de nieuwe, binnenkort te verschijnen, update van de NABON-richtlijn Mammacarcinoom 2011 wordt HF als volwaardig alternatief voor CF vermeld. HF heeft inmiddels in nagenoeg alle radiotherapieafdelingen in Nederland een vaste plaats gekregen.

Conclusie

Het is aangetoond dat HF van de postoperatieve borstbestraling bij vrouwen met een pT1-3aN0-1M0-mammacarcinoom en tumorvrije resectieranden tot

een vergelijkbare vijf- en tienjaarsoverleving, lokale controle en cosmetiek leidt als conventionele bestralingsschema's.

Referenties

1. 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;17;347:1233-41.
2. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005;75:9-17.
3. 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.
4. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *START Trialists' Group. Lancet Oncol* 2008;9:331-41.
5. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *START Trialists' Group. Lancet* 2008; 371:1098-107.
6. Whelan TJ, MacKenzie R, Julian JA, Levine MN, 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.
7. Hopwood P, Haviland JS, Sumo G, Mills J, Bliss JM, Yarnold JR; START Trial Management Group. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncol* 2010;11:231-40.
8. Whelan TJ, Pignol J-Ph, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-20.
9. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Jul 15 [E-pub ahead of print].
10. Haviland JS, Yarnold JR, Bentzen SM. Hypofractionated radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1843-4.
11. EORTC 22085-10083/BIG 3-07/TROG 07.01 A randomised phase III study of radiation doses and fractionation schedules for ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. Te raadplegen via: www.eortc.be (bekeken op 17 oktober 2011).
12. Galecki J, Hicer-Grzenkowicz J, Grudzień-Kowalska M, Michalska T, Załucki W. Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer - a review. *Acta Oncol* 2006;45:280-4.
13. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Breast Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:1688-97.
14. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, et al. EORTC Radiotherapy, Breast Cancer Groups. Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer* 2003;39:932-44.
15. Hurkmans CW, Meijer GJ, Van Vliet-Vroegindewij C, Van der Sagen MJ. High-dose simultaneously intergrated breast boost using intensity-modulated radiotherapy and inverse optimization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:923-30.

Ontvangen 8 juli 2011, geaccepteerd 16 september 2011.