

Radiofrequente ablatiebehandeling van de oudere patiënte met een mammacarcinoom

B.G. Looij^a, D.L. Kreb^b, K. Bosscha^c, M.F. Ernst^c, G.J. Jager^a, M.J.C.M. Rutten^a

Radio frequency ablation therapy in the elderly breast cancer patient

Breast cancer is an important health care problem, especially in the increasing elderly generation. Treatment of these fragile patients is a challenge for the clinician. Undertreatment has been linked to a higher percentage of recurrence and cancer related morbidity, while overtreatment leads to treatment related morbidity and mortality. Minimally invasive techniques do offer new opportunities for patients, who are no candidates for conventional surgery. The tumor lesion is treated locally and selective with minimal damage to surrounding tissue, yielding an adequate local tumor control. Radio frequency ablation technique seems an effective and safe method for treatment of the elderly patient with small (< 3 cm) breast cancer.

Keywords : minimally invasive treatment, RFA, elderly women, breast carcinoma

Tijdschr Gerontol Geriatr 2008;39: 147-151

Samenvatting

Het mammacarcinoom is een belangrijk gezondheidsprobleem in de in omvang toene-

mende geriatrische populatie. De behandeling van deze fragiele groep patiënten is een uitdaging voor de behandelend arts. Enerzijds geeft onderbehandeling aanleiding tot een hogere incidentie van recidief tumoren alsook tumorgerelateerde mortaliteit. Anderzijds leidt overbehandeling tot iatrogene morbiditeit en mortaliteit. Minimaal invasieve behandelingstechnieken worden in toenemende mate in de literatuur beschreven en bieden nieuwe therapeutische mogelijkheden voor patiënten die

^a Jeroen Bosch Ziekenhuis: locatie Groot Ziekengasthuis, afdeling radiologie

Correspondentie: Drs B.G. Looij, Afdeling radiologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Postbus 90153 5200 ME 's-Hertogenbosch. T: 0031-736992000 F: 0031-736992601 E: b.looiij@gmail.com

^b Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling chirurgie

^c Jeroen Bosch Ziekenhuis: locatie Groot Ziekengasthuis, afdeling chirurgie

niet voor conventionele chirurgie in aanmerking komen. Bij diverse minimaal invasieve tumor ablatie technieken wordt een maligne laesie onder controle van de beeldvormende technieken selectief behandeld met een minimale schade aan het omliggende weefsel en een goede lokale tumorcontrole. De procedure kan plaatsvinden onder lokale anesthesie. Radiofrequente ablatie lijkt een effectieve en veilige methode in de behandeling van oudere, inoperabele patiënten met kleinere (< 3 cm) mamma tumoren.

Trefwoorden: minimaal invasieve behandeling; RFA; oudere patiënten; mammacarcinoom

Inleiding

Het mammacarcinoom is een belangrijk gezondheidsprobleem in de toenemende geriatrische populatie. Dertig procent van de mammacarcinomen komt voor bij patiënten in de leeftijdsgroep >70 jaar.¹ De behandeling van deze fragiele groep patiënten is een uitdaging voor de behandelend arts. Leeftijd afhankelijke variabiliteit van zorg leidt tot onderbehandeling van met name de oudste groep (80 jaar en ouder) en is duidelijk gerelateerd aan een grotere kans op recidief van de ziekte en mortaliteit.²

Er is in toenemende mate aandacht voor deze onderbehandeling en de oplossing van dit probleem, zoals blijkt uit enkele recente overzicht-artikelen.³⁻⁵ Daarnaast is er ook sprake van overbehandeling zeker indien de richtlijnen van het CBO worden gevolgd waarin weinig rekening wordt gehouden met comorbiditeit en functionele status van de individuele patiënte.⁶

Behandeling van de oudere patiënte met mammacarcinoom

Onafhankelijk van de leeftijd is chirurgie (ablatieve therapie of borstsparende operatie) de behandeling van keuze indien curatie wordt nagestreefd. De standaardtherapie is ablatieve therapie of borstsparende chirurgie in combinatie met een schildwachtklier procedure, al dan niet gevolgd door een okselklierdissectie.⁶ Mamma-chirurgie wordt door de oudere patiënte in het algemeen goed verdragen en de peri-operatieve mortaliteit ligt op 1 a 2%.^{7,8}

In sommige gevallen wordt er op basis van de hoge leeftijd ten onrechte afgezien van chirurgie.⁹⁻¹¹ Echter hoge leeftijd op zichzelf vormt geen contra-indicatie voor chirurgie.^{12,13} De belangrijkste reden om af te zien van een chirurgische behandeling wordt bepaald door de aanwezige comorbiditeit in verband met de noodzake-

lijke algehele anesthesie. Naast comorbiditeit zijn levensverwachting en functionele status belangrijke factoren waarmee men rekening dient te houden wanneer een behandelplan wordt opgesteld voor een oudere patiënt met kanker. Rekening houdend met deze factoren kan het zijn dat sommige patiënten niet in aanmerking komen voor of minder geschikt zijn voor chirurgie. Een andere mogelijkheid is dat de patiënte zelf geen algehele anesthesie wenst. Een alternatief voor deze patiënten is mamma-chirurgie onder lokale anesthesie.¹⁴

Voor patiënten met hormoon receptor-positieve mammacarcinomen, die niet in aanmerking komen voor chirurgie, is thans primaire hormonale therapie met een aromatase remmer een gangbare behandeling. In een aantal retrospectieve studies naar primaire hormonale behandeling met Tamoxifen wordt een respons rate van 30% tot 60% gerapporteerd met een complete respons rate van 10%.¹⁵⁻¹⁷

Progressie van de tumor komt voor bij 60% van de behandelde patiënten en zij komen daarmee in aanmerking voor aanvullende therapie.^{18,19} 1% van de met Tamoxifen behandelde patiënten ontwikkelt ernstige, soms levensbedreigende bijwerkingen, zoals een endometriumcarcinoom of trombo-embolische aandoeningen.

Voor patiënten met hormoonreceptor-negatieve tumoren, die niet voor chirurgie in aanmerking komen, kan adjuvante chemotherapie overwogen worden. Echter een grote studie van de Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) toont aan dat met toenemende leeftijd het absolute voordeel van chemotherapie afneemt.²⁰ De kennis over juiste dosis en optimale schemata van chemotherapeutica zijn nog niet gedefinieerd en er is een toenemende ongerustheid over de toxische bijwerkingen in deze (fragiele) populatie.³

Radiotherapie is een lokale behandelingsoptie die ook in de oudere populatie (> 70 jaar) leidt tot een verbeterde lokale tumorcontrole na chirurgie.²¹

Minimaal invasieve behandelingstechnieken

Minimaal invasieve behandelingstechnieken zijn recent ontwikkeld met als doel maligne weefsel te vernietigen zonder veel schade aan het omgevende weefsel toe te brengen.

De beschikbare minimaal invasieve – beeldgeleide – interventie technieken maken gebruik van koude of warmte applicatie. Wanneer een techniek gebruik maakt van verhitting spreken we van thermale ablatie: Radiofrequente ablatie (RFA), Microwave hyperthermie, laser en High-Intensity Focused Ultrasound zijn hier voorbeelden van. Cryotherapie maakt gebruik van bevriezing om cellen te vernietigen. Al deze technieken maken gebruik van externe of percutaan geplaatste sondes, naalden of apparaten die met

Tabel 1

Auteurs	N	leeftijd	Tumor diameter	Tumor-type	Follow-up ¹	Volledige ablatie (%)	Complicaties	Aanvullende behandeling
Susini et al.	3	81(76-86)	< = 2 cm	invasief	18	3/3 (100%)	geen	niet vermeld
Marcy et al.	4	80(79-82)	< = 2,5cm	niet of invasief	24-36	3/4 (75%)	borstabces (1) ²	RT(3), HT(4) ³

N = aantal patiënten, RT Radiotherapie, HT Hormonale therapie.

¹ in maanden

² late complicatie (na 9 maanden)

³ HT: letrozole 2,5 mg/dag

behulp van radiologische beeldvorming (stereotactisch, echo, CT-scan, MR-scan) in of bij de te behandelen laesie geplaatst worden.

Voordelen van deze technieken zijn dat de maligniteit onder controle van de beeldvormende technieken selectief behandeld wordt met een minimale schade aan het omliggende weefsel en een goede lokale tumorcontrole. De procedures zijn technisch eenvoudig, snel uitvoerbaar, relatief goedkoop en gaan gepaard met lage morbiditeit en mortaliteit. De verschillende technieken hebben hun waarde reeds bewezen in de behandeling van lever-, nier-, bot en sommige longtumoren.²²

RFA is de techniek die het meest wordt toegepast en waar tot op heden de meeste klinische ervaring mee bestaat. Door middel van een generator wordt een wisselstroom veroorzaakt tussen een aardingsplaat geplakt op het lichaam van de patiënt en de naaldelektrode in een tumor. Hierdoor ontstaat er frictionele warmte rondom de naaldpunt, waardoor de eiwitten van tumorcellen denatureren en celdood optreedt.

RFA behandeling van mammatumoren

Meerdere studies tonen dat RFA voor de behandeling van het mammacarcinoom in een vroeg stadium (T1 of T2) een effectieve methode is.²³⁻²⁵

Met RFA kan lokale tumorcontrole worden verkregen met een volledige necrose van de tumor in 75-100% van de gevallen.²⁶

De resultaten van twee studies waarbij RFA is toegepast bij oudere, inoperabele patiënten met een mammacarcinoom tonen aan dat het ook bij hen een veilige en effectieve procedure is.^{27,28} De procedure vond plaats onder lokale verdoving, werd goed verdragen en de patiënten konden 1-2 uur na de ingreep het ziekenhuis verlaten. Er volgde controle door middel van echografie, MRI en histologisch bipten en er werd geen chirurgische behandeling van de middels RFA behandelde laesie uitgevoerd. [Tabel 1] In één

serie werd de RFA behandeling gecombineerd met hormonale therapie en radiotherapie.

Hoewel de resultaten van deze 2 case series, met een level 4 evidence, volgens de CBO richtlijnen, een te laag aantal patiënten bevatten om een voldoende mate van "evidence" te verkrijgen zijn deze resultaten veelbelovend. Gerandomiseerde studies zijn nodig om de resultaten van deze pilot studies te bevestigen.

Een belangrijke in/exclusie factor voor RFA therapie is de grootte van de tumor. Uit de literatuur blijkt dat tumoren tot 2 à 3 cm adequaat behandeld kunnen worden maar dat bij grotere tumoren de kans op onvolledige ablatie toeneemt.²⁹ Ook de ligging van de tumor ten opzicht van huid en en spieren zijn van belang. Indien de afstand te klein is zouden ondanks voorzorgsmaatregelen, zoals onder andere ijspack koeling van de huid, brandwonden kunnen optreden. Een nadeel van de RFA behandeling is de afwezigheid van weefsel voor pathologische analyse. Het geablateerde weefsel blijft in situ en men kan niet histologisch bewijzen dat de tumor volledig gedood is. Echter door contrast MR mammografie gevolgd door naaldbipten van het geablateerde gebied kunnen recidieven vroeg worden onderkend.

Het aantal complicaties is laag (< 5%) en het betreft met name huidafwijkingen als brandwonden en lokale infectie.

Conclusie

De behandeling van oudere patiënten met een mammacarcinoom is een lastig probleem en als behandelend arts dient men er voor te waken niet van Scylla in Charybdis te vervallen. Enerzijds leidt onderbehandeling tot een hogere kankerspecifieke mortaliteit, met name bij ouderen boven de 80 jaar. Anderzijds kan handelen volgens de CBO richtlijnen (waar geen rekening wordt gehouden met de comorbiditeit en functionele status) leiden tot overbehandeling met

soms vermijdbare morbiditeit en zelfs mortaliteit tot gevolg.

Rekening houdende met dit dilemma kunnen de minimaal invasieve technieken een goede aanvulling zijn in de behandeling van oudere patiënten met een mammacarcinoom. Patiënten die niet in aanmerking komen voor chirurgie kunnen wel een RFA behandeling ondergaan die in 75-100% van de gevallen tot volledige necrose van de tumor leidt. De eerste resultaten van RFA

in de behandeling van oudere patiënten zijn beoedigend. Mogelijk dat RFA en andere ablatie technieken binnen afzienbare tijd deel uit gaan maken van het behandelingspectrum van de oudere patiënte met mammacarcinoom. Het zou een alternatief kunnen zijn voor hormonale therapie, die een matige respons rate heeft en kans op lethale bijwerkingen. Echter vooralsnog ontbreekt het aan grotere gerandomiseerde studies.

Literatuur

- 1 Koningin Wilhelmina Fonds, Nederlandse Kankerbestrijding, cijfers per kankersoort.
- 2 Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G et al. Under-treatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003; 21 (19): 3580-87
- 3 Bernardi D, Errante D, Galligioni E et al. Treatment of breast cancer in older women. *Acta Oncol* 2007; sept 26: 1-13
- 4 Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2007; 8(12): 1101-15
- 5 Downey L, Livinston R, Stopeck A. Diagnosing and treating breast cancer in elderly women: a call for improved understanding. *JAGS* 2007; 55 (10):1636-1644
- 6 Richtlijn Behandeling Mammacarcinoom - versie 2006, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Vereniging van Integrale Kankercentra
- 7 Fennessy M, Bates T, MacRae K, Riley D, Houghton J, Baum M. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91:699-704
- 8 Pierga JY, Girre V, Laurence V et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast* 2004 ;13(5): 369-75.
- 9 Gennari R, Curigliano G, Rotmensz, N et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer* 2004; 101 (6): 1302-10.
- 10 Giordano, SH, Hortobagyi, GN, Kau SW, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol* 2005; 23 (4): 783-91
- 11 Enger SM, Thwin SS, Buist DS et al. Breast cancer treatment of older women in integrated health care setting. *J Clin Oncol* 2006; 24 (27): 4377-83
- 12 Bergman L, Kluck, HM, van Leeuwen FE, et al. The influence of age on treatment choice and survival of elderly breast cancer patients in south-eastern Netherlands: a population-based study. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1475-80
- 13 Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women. A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *Cancer* 1989; 63 (5): 976-981
- 14 Carlson GW. Total mastectomy under local anesthesia: the tumescent technique. *Breast J* 2005 ; 11: 100-2
- 15 Akhtar SS, Allan SG, Rodger A, et al. A 10-year experience of tamoxifen as primary treatment of breast cancer in 100 elderly and frail patients. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17 (1): 30-35
- 16 Ciatto S, Cirillo A, Confortini M, Cardillo Cde L. Tamoxifen as primary treatment of breast cancer in elderly patients. *Neoplasma* 1996; 43 (1): 43-45
- 17 Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003; 14 (3): 414-20
- 18 Horobin JM, Preece PE, Dewar JA, Wood RA, Cuschieri A. Long-term follow-up of elderly patients with locoregional breast cancer treated with tamoxifen only. *Br J Surg* 1991; 78 (2): 213-17
- 19 Gazet JC, Ford HT, Coombes RC et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20 (3): 207-14
- 20 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; 365:1687-1717
- 21 Smith BD, Hafty BG, Hurria A, Buchholz TA, Gross CP. Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4901-7
- 22 Beland M, Mueller PR, Gervais DA. Thermal ablation in interventional oncology. *Semin Roentgenol.* 2007;42(3): 175-190
- 23 Fornage BD, Sneige N, Ross MI et al. Small (< or = 2-cm) breast cancer treated with US-guided

- radiofrequency ablation: feasibility study. *Radiology* 2004; 231(1):215-24.
- 24 Hayashi AH, Silver SF, van der Westhuizen NG et al. Treatment of invasive breast carcinoma with ultrasound-guided radiofrequency ablation. *Am J Surg* 2003;185(5): 429-35
- 25 Burak WE, Agnese DM, Povoski SP et al. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision. *Cancer* 2003; 98(7):1369-76
- 26 Van der Ploeg IM, van Esser S, van de Bosch MA et al. Radiofrequency ablation for breast cancer: a review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(6):673-7.
- 27 Marcy PY, Magne N, Castadot P, Baillet C, Namer M. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation in elderly breast cancer patients: preliminary institutional experience. *Br J Radiol.* 2006; 80(952): 267-73
- 28 Susini T, Nori J, Olivieri S et al. Radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of breast carcinoma. A pilot study in elderly inoperable patients. *Gynecol Oncol.* 2006; 104(2): 304-10
- 29 Jeffrey SS, Birdwell RL, Ikeda DM et al. Radiofrequency ablation of breast cancer: first report of an emerging technology. *Arch Surg* 1999; 134(10):1064-8.