

## HORMONALE EN IMMUNOLOGISCHE BEHANDELING BIJ NIET-GEMETASTASEERD BORSTCARCINOOM

Tamoxifen is reeds meerdere jaren het referentiemiddel voor de hormonale behandeling van hormoonreceptor-positief borstcarcinoom, zowel gemetastaseerd als niet-gemetastaseerd. In recente studies uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen met niet-gemetastaseerd hormoonreceptor-positief borstcarcinoom, bleken de aromatase-inhibitoren doeltreffender dan tamoxifen in termen van overleving zonder recidieven. Hoewel deze resultaten bemoedigend zijn, blijven sommige vragen onbeantwoord, vooral wat betreft de doeltreffendheid en de veiligheid op lange termijn, de optimale duur van de behandeling en het optimaal oogenblik om de behandeling te starten. De aromatase-inhibitoren kunnen een plaats hebben in de behandeling van niet-gemetastaseerd borstcarcinoom bij postmenopauzale vrouwen, bijvoorbeeld bij contra-indicatie voor of resistentie tegen tamoxifen. Bij postmenopauzale en premenopauzale vrouwen met niet-gemetastaseerd borstcarcinoom met overexpressie van HER-2 zijn bemoedigende resultaten gepubliceerd met trastuzumab, een recombinant monoclonaal antilichaam. De voordelen van deze nieuwe behandelingen moeten echter steeds worden afgewogen tegenover hun zeer hoge kostprijs.

De behandeling van borstcarcinoom werd reeds besproken in de Folia van juni 1999 en november 2002. Sindsdien werden meerdere studies gepubliceerd met aromatase-inhibitoren en met trastuzumab in de behandeling van niet-gemetastaseerd borstcarcinoom. Dit artikel betreft enkel de behandeling van niet-gemetastaseerd borstcarcinoom; gemetastaseerd borstcarcinoom wordt hier niet besproken.

### Hormonale behandeling

De behandeling van niet-gemetastaseerd borstcarcinoom bestaat in de eerste plaats uit chirurgie. Pre-operatoire hormonale behandeling of chemotherapie wordt soms voorgesteld met het doel regressie van de primaire tumor te bekomen, in de mate van het mogelijke totale mastectomie te vermijden, of chirurgische behandeling van de tumor die eerst wegens zijn lokale omvang niet kon geopereerd worden, mogelijk te maken. In het algemeen wordt bij vrouwen met matig of hoog risico van recidieven na chirurgie, als adjuverende behandeling een postoperatoire hormonale behandeling en/of chemotherapie voorgesteld. Voor de adjuverende hormonale behandeling wordt tamoxifen, of meer recent, bij postmenopauzale vrouwen, een aromatase-inhibitor gebruikt.

#### *Tamoxifen*

Tamoxifen, een selectieve oestrogenreceptormodulator, wordt reeds vele jaren

beschouwd als het referentiemiddel voor de hormonale behandeling van niet-gemetastaseerd hormoonreceptor-positief borstcarcinoom bij premenopauzale en postmenopauzale vrouwen. In meerdere studies met een mediane follow-up van 10 jaar werd inderdaad aangetoond dat een behandeling gedurende 5 jaar met tamoxifen (20 mg p.d.) leidt tot een daling met 26 % van de mortaliteit, een daling met 47 % van het aantal recidieven en een daling met 47 % van het aantal contralaterale carcinomen. Het is niet bewezen dat een langere behandelingsduur of een dosis hoger dan 20 mg per dag, een bijkomend voordeel biedt. Tamoxifen is geassocieerd met een verhoogd risico van endometriumcarcinoom en trombo-embolische verwikkelingen [zie ook Folia van oktober 2001 en januari 2002], en na langdurig gebruik kan resistentie tegen tamoxifen optreden.

### *Aromatase-inhibitoren*

Anastrozol en letrozol, twee niet-steroïdale aromatase-inhibitoren, en exemestan, een steroïdale aromatase-inhibitor, oefenen hun werking uit door de omzetting van androgenen tot oestrogenen te inhiberen, en dit zowel ter hoogte van de bijnierschors als perifeer (spier, primaire tumor, metastasen). Een behandeling met aromatase-inhibitoren heeft geen zin bij premenopauzale vrouwen. In meerdere recente studies bij postmenopauzale vrouwen werd hun doeltreffendheid als adjuverende behandeling van hormoonreceptor-positief niet-gemetastaseerd borstcarcinoom bestudeerd. Afhankelijk van de studie werd de aromatase-inhibitor toegediend ofwel ter vervanging van tamoxifen (monotherapie gedurende 5 jaar), ofwel na 2 à 3 jaar behandeling met tamoxifen met een totale duur van 5 jaar hormonale behandeling (sequentiële hormonale behandeling), ofwel gedurende 5 bijkomende jaren na 5 jaar behandeling met tamoxifen (verlengde adjuverende hormonale behandeling).

#### *- Monotherapie*

In de ATAC-studie was na een follow-up van 68 maand (gerekend vanaf het einde van de behandeling) *anastrozol*, toegediend gedurende 5 jaar, doeltreffender dan tamoxifen in termen van overleving zonder recidieven, risico van metastasen en risico van contralateraal borstcarcinoom. De globale overleving was in de twee groepen identiek maar dit zou kunnen te wijten zijn aan een te korte follow-up. Associatie van de twee geneesmiddelen was niet doeltreffender dan anastrozol alleen of tamoxifen alleen.

In een andere studie werd de doeltreffendheid onderzocht van *letrozol*, toegediend gedurende 5 jaar ter vervanging van tamoxifen. De preliminaire resultaten, gepubliceerd onder vorm van abstract, wijzen er op dat, na een follow-up van 26 maand (gerekend vanaf het einde van de behandeling), letrozol doeltreffender was dan tamoxifen in termen van overleving zonder recidieven, overleving zonder metastasen en overleving zonder tweede primaire tumor.

- *Sequentiële hormonale behandeling*

Drie recente studies toonden dat een behandeling met *anastrozol* of met *exemestan*, gestart na 2 à 3 jaar behandeling met tamoxifen om zo in totaal tot 5 jaar hormonale behandeling te komen, doeltreffender was in termen van overleving zonder recidieven (locoregionaal, op afstand of controlateraal) dan een behandeling gedurende 5 jaar met tamoxifen. De tot nu verzamelde gegevens tonen geen statistisch significante verlenging van de globale overleving.

- *Verlengde adjuverende hormonale behandeling*

In een andere studie was een behandeling met tamoxifen gedurende 5 jaar, gevolgd door een behandeling met *letrozol* gedurende 2,5 jaar, doeltreffender in termen van overleving zonder recidieven (locoregionaal, op afstand of controlateraal) dan een behandeling met tamoxifen gedurende 5 jaar. Een statistisch significante daling van de mortaliteit in de groep behandeld met tamoxifen gevolgd door letrozol, werd enkel gezien wanneer de klieren positief waren bij mammectomie of tumorectomie.

Op basis van de bemoedigende resultaten van deze studies heeft de *American Society of Clinical Oncology* recent gesteld dat bij postmenopauzale vrouwen met niet-gemetastaseerd hormoonreceptor-positief borstcarcinoom, de optimale adjuverende hormonale behandeling een aromatase-inhibitor zou moeten bevatten, ofwel als initiële behandeling, ofwel na voorafgaande behandeling met tamoxifen. Bepaalde vragen blijven echter onbeantwoord, vooral wat betreft de doeltreffendheid en veiligheid van de aromatase-inhibitoren op lange termijn, de optimale duur van de behandeling en het optimaal ogenblik om ze te starten (juist na de ingreep of later, b.v. aansluitend aan een behandeling met tamoxifen).

Wat de ongewenste effecten betreft, geven de aromatase-inhibitoren geen risico van endometriale en trombo-embolische complicaties, in tegenstelling tot tamoxifen. Met deze middelen verhoogt daarentegen wel het risico van osteoporose, fracturen en spier-, gewricht- en botpijn, en van cardiovasculaire en cerebrovasculaire incidenten. Er dient eveneens rekening gehouden te worden met de veel hogere kostprijs van deze nieuwe middelen: een behandeling met een aromatase-inhibitor kost in België 6 à 7 keer meer dan een behandeling met tamoxifen. Op dit ogenblik kunnen de aromatase-inhibitoren een plaats hebben in de behandeling van niet-gemetastaseerd borstcarcinoom bij postmenopauzale vrouwen, bijvoorbeeld bij contra-indicatie voor of resistentie tegen tamoxifen.

Bij de premenopauzale vrouw heeft een behandeling met een aromatase-inhibitor geen zin, en de hormonale behandeling bestaat uit tamoxifen toegediend aan dezelfde dosis en gedurende dezelfde periode als bij de postmenopauzale vrouw, alleen of in associatie met een medicamenteuze of chirurgische castratie. Wanneer tamoxifen gecontra-indiceerd is, dient de ovariële

functie te worden onderdrukt door een LHRH-analoog (reversibel effect) of door ovariëctomie (irreversibel effect).

## **Trastuzumab**

Trastuzumab is een recombinant monoklonaal antilichaam dat sinds enkele jaren gebruikt wordt voor de behandeling van bepaalde gemetastaseerde borstcarcinomen met overexpressie van HER-2 (*human epidermal growth factor 2*) aangetoond door immunohistochemie. Recent werden de resultaten gepubliceerd van drie studies met trastuzumab in de adjuverende behandeling van niet-gemetastaseerd borstcarcinoom met overexpressie van HER-2 bij postmenopauzale en premenopauzale vrouwen. Trastuzumab werd toegediend gedurende 52 weken, ofwel in combinatie met chemotherapie, ofwel sequentieel (d.w.z. na de chemotherapie). Het primair eindpunt was een combinatie van recidief, controlateraal borstcarcinoom of andere tumor, en overlijden. De resultaten tonen, na een follow-up van 1 à 2,5 jaar, een daling met ongeveer 50% van het optreden van het primair eindpunt bij de patiënten die, naast chemotherapie, ook trastuzumab hadden gekregen, vergeleken met de patiënten die alleen chemotherapie hadden gekregen. De patiënten worden nog steeds gevolgd.

Hoewel de resultaten met trastuzumab bemoedigend zijn voor wat betreft de aanpak van patiënten met niet-gemetastaseerd borstcarcinoom met overexpressie van HER-2, doen ze ook een aantal vragen rijzen, b.v. in verband met het risico van cardiale toxiciteit, het optimale therapeutische schema (in combinatie met chemotherapie of sequentieel?) en in verband met de kosten-batenverhouding van deze zeer dure behandeling. Trastuzumab wordt in België momenteel enkel terugbetaald bij gemetastaseerd borstcarcinoom. De kostprijs van een dosis van 150 mg (toegediend eenmaal per week) bedraagt ongeveer € 670. Men schat dat de kost van een behandeling met trastuzumab van vrouwen met niet-gemetastaseerd borstcarcinoom met overexpressie van HER-2 (ongeveer 1.500 vrouwen per jaar in België), € 50 miljoen per jaar zou bedragen, terwijl de besparingen door de preventie van recidieven en metastasen pas op lange termijn voelbaar zullen zijn.

## **Specialiteitsnamen**

Anastrazol: Arimidex<sup>®</sup>

Exemestan: Aromasin<sup>®</sup>

Letrozol: Femara<sup>®</sup>

Tamoxifen: Nolvadex<sup>®</sup>, Tamizan<sup>®</sup>, Tamoplex<sup>®</sup> en generieken

Trastuzumab: Herceptin<sup>®</sup>

De referenties zijn beschikbaar op onze website : [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of op aanvraag op ons correspondentie-adres.