

Systemische behandelingen bij invasieve borstkanker: algemene principes voor niet-kanker specialisten

De behandeling van borstkanker, waarvan er meerdere varianten van zijn, is de laatste jaren sterk geëvolueerd. In dit artikel wordt een kort overzicht gegeven van de medicamenteuze behandelingsstrategieën bij invasieve borstkanker, dit in functie van de verschillende gekende subtypes. Er wordt niet ingegaan op de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel van de geneesmiddelen.

Subtypes borstkanker en principes rond systemische behandeling

De receptorstatus

De prognose en de keuze van de therapie bij borstkanker worden voornamelijk bepaald door het stadium van de kanker, de differentiatiegraad van de tumor en de receptorstatus. De volgende biomerkers worden routinematig getest:

- De oestrogeenreceptor (ER)
- De progesteronreceptor (PR)
- De receptor HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, ook HER2/neu of ERBB2)

Daarnaast kunnen andere biomerkers de keuze van de therapie beïnvloeden. Wanneer immuuntherapie wordt overwogen, bepaalt men de expressie van PD-L1 (*Programmed cell Death 1-Ligand*). Mutatieanalyses kunnen uitgevoerd worden om bijvoorbeeld de BRCA-status te bepalen (zie verder).

Het percentage tumorcellen dat ER, PR en HER2 tot expressie brengt varieert. Gewoonlijk wordt op basis van een afkappunt een onderscheid gemaakt tussen hormoonreceptor-positieve (HR+) of HR-negatieve (HR-) borsttumoren. Wanneer bij het immunohistochemisch onderzoek meer dan 1% van de tumorcellen positief kleurt voor de aanwezigheid van ER of PR, spreekt men van een hormoongevoelige of HR+ tumor. Deze tumor is dus ER-positief (ER+) of PR-positief (PR+) of beide (ER+ én PR+). De bepaling van de status van HER2 is complexer, maar ook hier maakt men uiteindelijk een onderscheid tussen HER2-positieve (HER2+) en HER2-negatieve (HER2-) tumoren.

Subtypes borstkanker op basis van receptorstatus

De meest voorkomende vormen (± 70%) van borstkanker zijn de **HR+/HER2- tumoren**. HER2+ borsttumoren die al dan niet hormoongevoelig zijn (**HR+/HER2+** of **HR-/HER2+**), komen in ±15-20% van de patiënten met borstkanker voor. Tumoren die ER-negatief (ER-), PR-negatief (PR-) en HER2-negatief (HER2-) zijn, noemt men "**triple negatieve**" borsttumoren. Triple negatieve borsttumoren komen in ±15% van alle borstkankertypes voor en hebben over het algemeen een hogere mortaliteit.

Cellulaire heterogeniteit binnenin de tumor is echter mogelijk en de receptorstatus kan met de tijd veranderen; zo kan een HR+ tumor HR- metastasen ontwikkelen. Het nemen van een nieuwe biopsie met een herevaluatie van de receptorstatus kan nodig zijn bij herval van borstkanker.

Behandelprincipes

Op basis van de biologie van de tumor en andere hier niet besproken factoren (bv. biologische leeftijd) krijgt de patiënt in samenspraak met de behandelende artsen een geïndividualiseerde behandeling die kan bestaan uit een **locoregionale behandeling** (heelkunde en/of radiotherapie) en **systemische therapie**. Afhankelijk van het stadium van de kanker kan de opzet van de behandeling **curatief** of **palliatief** zijn. De systemische therapie bestaat bij HR+ tumoren minstens uit een antihormonale therapie. HER2+ tumoren behandelt men met HER2-gerichte geneesmiddelen en gewoonlijk ook met chemotherapie. Een patiënt met een HR+/HER2+ tumor kan dus behandeld worden met antihormonale therapie, chemotherapie en HER2-gerichte geneesmiddelen. Triple negatieve borsttumoren behandelt men gewoonlijk alleen met chemotherapie gezien de afwezigheid van hormoonreceptoren en HER2. Voor

bepaalde gevallen van geavanceerde borstkanker staan tegenwoordig ook geneesmiddelen ter beschikking met een ander aangrijpingspunt dan de hormoonreceptoren en HER2 (bv. CDK4/6-inhibitoren, PARP-inhibitoren en immuuntherapie).

De richtlijnen vatten de verschillende mogelijke behandelingen samen in behandelingsalgoritmen en gezien het verschil in aanpak wordt hierbij een onderscheid gemaakt tussen **borstkanker in een vroeg stadium** (stadium I en II) en **geavanceerde borstkanker** (lokaal geavanceerde borstkanker en gemetastaseerde borstkanker). Zonder volledig te willen zijn, worden een aantal behandelprincipes in de beide settings verder apart besproken.

Borstkanker in een vroeg stadium

De primaire behandeling van borstkanker in een vroeg stadium bestaat uit heekunde al dan niet met radiotherapie. Preoperatief (neo-adjuvant) en postoperatief (adjuvant) kan men chemotherapie geven en afhankelijk van de receptorstatus voegt men daar een antihormonale behandeling en HER2-gerichte geneesmiddelen aan toe. In de adjuvante setting (d.w.z. postoperatief) geeft men ter preventie van herval HER2-gerichte geneesmiddelen gewoonlijk gedurende 1 jaar en een antihormonale behandeling gedurende 5-10 jaar.

Neo-adjuvante chemotherapie heeft als doel de tumor te verkleinen en de werkzaamheid van de gebruikte geneesmiddelen te testen. In geval van geen respons of onvoldoende respons, kan men een ander schema proberen in de neo-adjuvante en/of adjuvante setting.

Adjuvante chemotherapie vermindert in het algemeen het risico op herval en verbetert de overleving. In de adjuvante setting tracht men eventuele micrometastasen te elimineren. De absolute winst van adjuvante chemotherapie is echter gering bij patiënten met een laag **hervalrisico**. Een goede selectie van patiënten die baat kunnen hebben bij chemotherapie is belangrijk vanwege de gekende ongewenste effecten van chemotherapie op korte en lange termijn. Het al dan niet geven van adjuvante chemotherapie hangt vooral af van een goede inschatting van het hervalrisico. Patiënten worden onderverdeeld in een laag of een hoog risico. Bij deze **risicobepaling** houdt men rekening met tumorkenmerken zoals de differentiatiegraad, het aantal pathologische lymfeklieren en de proliferatie-index Ki67 (zie meer info). Aanvullend zijn er voor een deel van de patiënten met HR+/HER2- borstkanker tegenwoordig commerciële genexpressietesten (bv. *Mammaprint*®, *Oncotype DX*®) beschikbaar.



- De proteïne Ki67 vindt men enkel in delende cellen; het percentage tumorcellen dat positief kleurt voor Ki67 is een maat voor de groeisnelheid en de agressiviteit van een tumor. Een score van <10% beschouwt men als een lage score. Bij HR+/HER2- tumoren in een vroeg stadium geeft men vaak (neo-)adjuvante chemotherapie in geval van een hoge Ki67-score. Er bestaat geen consensus over de afkapwaarde van een hoge Ki67-score.
- De genexpressietest *Mammaprint*® geeft aan of bepaalde patiënten baat hebben bij adjuvante chemotherapie of niet. Deze test evalueert het “genomisch risico” om metastasen te ontwikkelen. Patiënten worden ingedeeld in een laag en hoog risico. Hiervoor meet men de expressie van 70 tumorgenen binnen het DNA van de tumor. De plaats van dergelijke genexpressieprofielen in de klinische praktijk staat nog niet helemaal vast.

Geavanceerde borstkanker

Bij geavanceerde kanker maakt men een onderscheid tussen lokaal geavanceerde en gemetastaseerde kanker.

Bij lokaal geavanceerde borstkanker wordt eerst een systemische behandeling aanbevolen met als doel de tumor te verkleinen. De respons hierop (zo nodig gevolgd door radiotherapie) bepaalt of de tumor al dan niet operabel wordt, wat de verdere aanpak zal bepalen. De behandeling kan nog curatief zijn bij een opereerbare tumor. Bij een inoperabele lokaal geavanceerde borstkanker en bij gemetastaseerde borstkanker (ter vereenvoudiging verwijst de term “geavanceerde kanker” verder in de tekst naar deze twee situaties) gaat het om een palliatieve behandeling. Borstkanker met slechts enkele metastasen (oligometastasen) kan echter soms nog curatief behandeld worden. Het doel van een palliatieve behandeling is een verbetering van de levenskwaliteit te bekomen en/of om levensverlengend te

werken.

Bij geavanceerde HR+/HER2- borstkanker bestaat er meestal een voorkeur voor antihormonale behandeling boven chemotherapie als initiële behandeling. Chemotherapie gebruikt men bijvoorbeeld bij snelle progressie van de ziekte.

Bij geavanceerde HER2+ borstkanker die al dan niet hormoongevoelig is, bestaat de initiële behandeling uit chemotherapie met HER2-gerichte geneesmiddelen. Voor deze patiënten volgt een onderhoudsbehandeling bestaande uit HER2-gerichte geneesmiddelen en bij een HR+/HER2+ tumor ook een antihormonale behandeling. Deze behandeling vormt de initiële behandeling bij bepaalde patiënten die bijvoorbeeld niet geschikt geacht worden voor chemotherapie.

Bij ziekteprogressie schakelt men afhankelijk van het borstkankersubtype over naar een andere behandeling. Vaak worden meerdere opeenvolgende “lijnen” antihormonale behandeling en meerdere “lijnen” chemotherapie gegeven.

Een antihormonale behandeling bij geavanceerde HR+/HER2- borstkanker kan gecombineerd worden met een targeted behandeling zoals de CDK4/6-inhibitoren, een mTOR inhibitor of in geval van een PIK3CA mutatie een PI3K-inhibitor (zie verder). PARP-inhibitoren bij bepaalde vormen van geavanceerde borstkanker en immuuntherapie bij geavanceerde triple negatieve borstkanker komen verder in de tekst aan bod.

Geneesmiddelen gebruikt bij borstkanker

De systemische behandeling voor invasieve borstkanker kan bestaan uit een antihormonale behandeling, HER2-gerichte geneesmiddelen en chemotherapie. De laatste jaren zijn de behandelingsopties uitgebreid met de CDK4/6-inhibitoren, immuuntherapie en PARP-inhibitoren. Verder in het artikel worden de gebruikte geneesmiddelen kort besproken. Alleen geneesmiddelen die op dit ogenblik (situatie 20/11/2020) vergund zijn door het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA en die in België beschikbaar zijn, worden vermeld. Merknamen worden enkel toegevoegd voor orale geneesmiddelen.

Antihormonale geneesmiddelen

Bij HR+ borstkanker in een vroeg stadium gebruikt men als antihormonale behandeling de selectieve oestrogeenreceptormodulator **tamoxifen** (Nolvadex® en generieken) of de aromatase-inhibitoren **anastrozol** (Arimidex® en generieken), **exemestan** (Aromasin® en generieken) of **letrozol** (Femara® en generieken). Tamoxifen en de aromatase-inhibitoren worden oraal ingenomen. De keuze tussen beide hangt af van de menopauzale status (zie meer info), hun bijwerkingsprofiel en het hervalrisico. Wanneer aromatase-inhibitoren gebruikt worden bij pre- of perimenopauzale vrouwen, geeft men bijkomend een LHRH-agonist (bv. gosereline) voor ovariële suppressie. Bij postmenopauzale vrouwen kunnen tamoxifen en een aromatase-inhibitor ook sequentieel gegeven worden.

Bij geavanceerde HR+ borstkanker heeft een antihormonale behandeling als initiële behandeling de voorkeur. Voorafgaand is ovariële suppressie/ablatie altijd (ook met tamoxifen) geïndiceerd voor pre- en perimenopauzale vrouwen. De keuze tussen verschillende antihormonale behandelingen met of zonder een *targeted* behandeling is afhankelijk van een al dan niet eerder ontvangen antihormonale behandeling. Soms gebruikt men in deze setting de zuivere ER-antagonist **fulvestrant**.



- Tamoxifen behoort tot de groep selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM). Dit geneesmiddel werkt als een ER-antagonist ter hoogte van het borstweefsel maar als een (partiële) ER-agonist ter hoogte van skelet, lever en endometrium. Tamoxifen gebruikt men zowel bij premenopauzale als postmenopauzale vrouwen. Voor meer informatie zie repertorium 13.5.1.1.
- De aromatase-inhibitoren remmen de oestrogensynthese perifeer. Bij premenopauzale vrouwen worden oestrogenen voornamelijk door de ovaria geproduceerd en bij postmenopauzale vrouwen door de bijnieren. Gezien de aromatase-inhibitoren de ovariële oestrogenproductie niet onderdrukken, gebruikt men ze vooral bij postmenopauzale vrouwen. Voor meer informatie zie repertorium 13.5.2.
- Fulvestrant, een zuivere ER-antagonist, is geregistreerd voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen met geavanceerde HR+ borstkanker en ook in combinatie met de CDK4/6-inhibitoren bij geavanceerde HR+/HER2- borstkanker.

Chemotherapie

(Neo-)adjuvante chemotherapie voor borstkanker bestaat vaak uit een sequentie van een **anthracycline**-bevattende chemotherapie (bv. doxorubicine, epirubicine) gevolgd door een **taxaan** (bv. docetaxel, paclitaxel). Rekening houdende met anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit, zijn er ook diverse schema's zonder anthracyclines beschikbaar.

Bij geavanceerde borstkanker worden veel schema's voorgesteld afhankelijk van een eerdere behandeling met anthracyclines of taxanen en de "lijn" van behandeling.

HER2-gerichte geneesmiddelen

HER2+ tumoren hebben een agressief fenotype. De bepaling van HER2 en de ontwikkeling van **trastuzumab**, het eerste HER2-gerichte geneesmiddel, hebben gezorgd voor een belangrijke verandering in de behandeling van borstkanker. De verschillende HER2-gerichte geneesmiddelen horen bij de *targeted* therapieën binnen de groep monoklonale antilichamen of orale proteïne-kinase-inhibitoren. Op een aantal uitzonderingen na worden deze middelen gebruikt bij zowel borstkanker in een vroeg stadium (neo-adjuvant of adjuvant) als bij geavanceerde borstkanker.



- **Trastuzumab** wordt gebruikt in combinatie met chemotherapie of in monotherapie. Gezien het risico op cardiotoxiciteit door zowel chemotherapie met anthracyclines als door trastuzumab worden beide soms sequentieel in plaats van gelijktijdig toegediend.
- **Lapatinib** (Tyverb®) is een proteïne-kinase-inhibitor. Monoklonale antilichamen zijn te groot om de bloed-hersenbarrière te doorkruisen. Lapatinib, een "small molecule", kan dit wel wat een voordeel zou kunnen zijn bij patiënten met hersenmetastasen. Het orale lapatinib kan bij bepaalde patiënten gecombineerd worden met trastuzumab om een duale HER2-inhibitie te bekomen.
- **Pertuzumab** is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met trastuzumab en chemotherapie. Beide monoklonale antilichamen binden HER2 op een andere locatie wat een duale HER2-inhibitie als gevolg heeft.
- **Trastuzumab-emtansine** of T-DM1 is een geconjugeerd monoklonaal antilichaam of m.a.w. het monoklonale antilichaam trastuzumab is gekoppeld aan een cytotoxisch geneesmiddel. Na binding met HER2 via trastuzumab wordt het cytotoxische emtansine (DM1) opgenomen in de tumorcellen. Dit geneesmiddel wordt als monotherapie gebruikt.

CDK4/6-inhibitoren

Cycline-afhankelijke kinasen (Cyclin Dependent Kinase, CDK) zijn betrokken bij de regulering van de celcyclus. Deze regulering kan verstoord zijn in tumorcellen.

De orale CDK4/6-inhibitoren **abemaciclib** (Verzenios®) **palbociclib** (Ibrance®) en **ribociclib** (Kisqali®) remmen de celproliferatie via de inhibitie van CDK 4 en CDK 6. De CDK4/6-inhibitoren horen bij de

targeted therapieën, binnen de groep van de proteïnekinase-inhibitoren. Deze middelen zijn in combinatie met een aromatase inhibitor of fulvestrant geregistreerd voor geavanceerde HR+/HER2-borstkanker.

Immuuntherapie

Atezolizumab is een immuuncheckpoint-inhibitor met als *target* PD-L1 (*Programmed cell Death 1-Ligand*) op tumorcellen en/of tumorinfiltrerende immuuncellen. Binding van PD-L1 aan PD-1-receptoren remt de cytotoxische T-celactiviteit, de proliferatie van T-cellen en de productie van cytokines. PD-L1-inhibitoren heffen deze negatieve regulatie van T-celactivatie op. Meer informatie over deze vorm van immuuntherapie kan teruggevonden worden in de Folia van juli 2019.

Atezolizumab is in combinatie met chemotherapie (albumine-gebonden paclitaxel) geregistreerd voor geavanceerde triple negatieve borstkanker. Eén van de voorwaarden om in aanmerking te komen voor deze behandeling is de expressie van PD-L1 in $\geq 1\%$ van de tumorcellen (men spreekt dan van een PD-L1-positieve tumor). Deze behandeling is momenteel (situatie 20/11/2020) alleen beschikbaar via een medisch noodprogramma.

PARP-inhibitoren

PARP-inhibitoren zijn proteïnekinase-inhibitoren die zich in tumorcellen richten op een natuurlijk DNA-herstelmechanisme. Wanneer ze worden overwogen, test men voor de aanwezigheid van BRCA 1/2-mutaties.

De orale PARP-inhibitoren **olaparib** (Lynparza®) en **talazoparib** (Talzenna®) zijn geregistreerd als monotherapie voor patiënten met BRCA 1/2-kiembaanmutaties en geavanceerde HER2- borstkanker die eerder behandeld werden met chemotherapie of hiervoor niet in aanmerking kwamen.

Kiembaanmutaties kunnen erfelijk overdraagbaar zijn en onderscheiden zich van somatische mutaties die dat niet zijn. Olaparib en talazoparib worden voor de indicatie borstkanker momenteel (situatie 20/11/2020) niet terugbetaald.



De enzymen PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) en BRCA (BRCAst CAncer) zijn mede betrokken bij het herstel van DNA-breuken als gevolg van normale biologische processen of omgevingsfactoren. DNA-reparatie is verstoord in cellen met mutaties in ten minste één van de twee BRCA-genen. Door de remming van de werking van PARP ontbreekt in deze cellen een tweede functioneel herstelmechanisme. De gelijktijdige uitval van deze 2 herstelmechanismen zou in tumorcellen resulteren tot celdood als gevolg van de opstapeling van DNA-schade.

Andere systemische behandelingen

Ook bevacizumab, everolimus, en alpelisib worden soms bij borstkanker gebruikt.



- **Bevacizumab** is een monoklonaal antilichaam dat bindt met de angiogene factor VEGF (*vascular endothelial growth factor*) en op deze manier de tumorangiogenese remt. Bevacizumab is in combinatie met chemotherapie geregistreerd voor bepaalde patiënten met gemetastaseerde borstkanker.
- **Everolimus** (Afinitor®, Votubia®) kan geklasseerd worden onder de proteïnekinase-inhibitoren. Dit oraal geneesmiddel remt de werking van de proteïnekinase mTOR (*mammalian target of rapamycin*) dat opgeregeerd is in een aantal kankers. mTOR is een belangrijke regulator van verschillende cruciale processen in de cel (bv. celgroei, proliferatie en overleving). mTOR-inhibitoren zouden ook de tumorangiogenese remmen. Everolimus is in combinatie met de aromatase-inhibitor exemestan geregistreerd voor bepaalde vrouwen met geavanceerde HR+/HER2- borstkanker na falen van eerdere antihormonale behandelingen.
- **Alpelisib** (Piqray®) is een orale proteïnekinase-inhibitor voor patiënten met een PIK3CA mutatie in het gen dat codeert voor de proteïne PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase). PI3K bevindt zich op een hoger niveau in de signaaltransductieroute van de eerder vermelde mTOR. De PI3K-inhibitor alpelisib wordt gebruikt met fulvestrant of letrozole bij patiënten met een specifieke PIK3CA mutatie en geavanceerde HR+/HER2- borstkanker na falen van eerdere behandelingen. Deze behandeling is in België momenteel (situatie 20/11/2020) alleen beschikbaar via een programma voor gebruik in schrijnende gevallen.

Conclusie

Bij de keuze van de systemische behandelingen voor borstkanker zijn de expressie van hormoonreceptoren en de HER2-status bepalend. De mogelijke systemische behandelingen bestaan uit chemotherapie, antihormonale behandeling en HER2-gerichte geneesmiddelen. De behandelingsopties zijn de laatste jaren uitgebreid met nieuwe *targeted* behandelingen: nieuwe HER2-gerichte geneesmiddelen, CDK4/6-inhibitoren, PARP-inhibitoren en PI3K-inhibitoren. Immuuntherapie heeft ook zijn intrede gedaan bij de behandeling van borstkanker.

Bronnen

<https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer>

Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de vermelde geneesmiddelen

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.