

D3 en calciumcarbonaat (1 000 mg) bij bejaarde vrouwen ouder dan 70 jaar (gemiddeld 77 jaar), die minstens één risicofactor voor heupfracturen hadden (lichaamsgewicht <58 kg, fractuur in de voorgeschiedenis, moeder met heupfractuur, roken, matige tot slechte gezondheidstoestand) ⁹. In deze open studie kon men geen enkele winst vaststellen voor de preventie van fracturen (alle fracturen,

of heupfractuur, of fracturen van heup of pols), noch voor de preventie van valincidenten. Maar de auteurs erkennen dat de incidentie van fracturen in hun studie klein is, de betrouwbaarheidsintervallen breed zijn en er waarschijnlijk te weinig power is om een klein effect aan te tonen. Daarnaast is er een slechte therapietrouw (63% na twaalf maanden; 58,6% na achttien maanden).

BESLUIT



Deze meta-analyse is van goede kwaliteit en toont dat dagelijks toedienen van een vitamine D-supplement in de vorm van colecalciferol (in de meeste studies samen met calcium) bij al dan niet geïnstitutionaliseerde bejaarde vrouwen effectief is ter preventie van een primaire heupfractuur of een niet-vertebrale fractuur. Een dagelijkse dosis van 700 of 800 IU lijkt noodzakelijk, maar de optimale dosis is waarschijnlijk afhankelijk van de initiële serumconcentratie van vitamine D. Er is geen onderbouwing voor een effect bij mannen.

Literatuur

1. Gillespie WJ, Avenell A, Henry DA, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
2. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469-74.
3. Shea BJ, Adachi JD, Cranney A, et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
4. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-51.
5. Pfeiffer M, Bergerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1113-8.
6. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett CW, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
7. Vitamin D substances. Martindale The complete drug Reference 33th edition 2002:1391.
8. RECORD trial group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
9. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with colecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330:1003-8.

Productnamen

Colecalciferol: D-cure® Calcitriol: Rocaltrol®

Radiotherapie na borstsparende heekunde

Duiding: V. Cocquyt



Het risico op recidief borstkanker na borstsparende heekunde kan worden gereduceerd door postoperatieve radiotherapie en/of hormonale behandeling en chemotherapie. Radiotherapie is duur en heeft een negatieve invloed op de levenskwaliteit. Daarnaast is het risico van een lokaal recidief gering bij postmenopauzale vrouwen met kleine tumoren en negatieve okselklieren. Of postoperatieve radiotherapie in deze populatie een meerwaarde biedt boven een behandeling met tamoxifen alleen, is onderzocht in de twee studies die hier worden besproken.

Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-70.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van radiotherapie gecombineerd met tamoxifen versus tamoxifen alleen op ziektevrije overleving en lokaal recidief bij vrouwen van 50 jaar of ouder

na borstsparende heekunde van een T1- of T2-borstcarcinoom met negatieve klieren?

Bestudeerde populatie

Vrouwen van vijftig jaar of ouder die voor een inva-

sief adenocarcinoom <5 cm diameter (stadium T1-T2) borstsparende heekunde ondergingen, met negatieve snijranden en negatieve okselklieren, kwamen in aanmerking voor inclusie. Exclusiecriteria waren onder meer: voorgeschiedenis van kanker met minder dan vijf jaar ziektevrije overleving, bilaterale of multifocale borstkanker en metastasen. In totaal werden 769 vrouwen geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 68 jaar, een gemiddelde tumorgrootte van 1,4 cm en 80% hormoonreceptorpositieve tumoren.

Onderzoeksopzet

In dit prospectief, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden de deelnemers verdeeld in een groep die radiotherapie kreeg, gevolgd door gedurende vijf jaar dagelijks 20 mg tamoxifen (n=386) en een groep die enkel tamoxifen kreeg (n=383). In de eerste drie jaar werden de patiënten om de drie maanden opgevolgd, daarna zesmaandelijks. Mammografie werd jaarlijks uitgevoerd.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de ziektevrije overleving, gedefinieerd als tijd tot therapiefalen (in de ipsilaterale borst, de okselklieren of op afstand) of overlijden (indien geen recidief). Secundaire eindpunten waren: recidief in de ipsilaterale borst of oksel en globale overleving. Volgens het non-inferioriteitprotocol beschouwde men beide behandelingen als gelijkwaardig wanneer na vijf jaar het verschil in ziektevrije overleving tussen beide groepen niet groter was dan 7%. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Na vijf jaar was de ziektevrije overleving 84% in de tamoxifengroep versus 91% in de radiotherapie plus tamoxifengroep. Dit kwam neer op een verschil van 7%, maar de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor dit verschil was 11,9%. Dit betekent dat de ziektevrije overleving significant beter was in de radiotherapie plus tamoxifengroep. Ook de incidentie van ipsilateraal recidief in borst- en okselklier was lager in de radiotherapie plus tamoxifengroep. Tussen beide groepen werd geen verschil vastgesteld in metastasen op afstand en globale overleving (zie tabel 1). In de radiotherapie plus tamoxifengroep hadden 30 vrouwen last van warmteopwellingen versus 23 in de tamoxifengroep. In de radiotherapiegroep rapporteerden vier vrouwen moeheid en vier huiderytheem versus niemand in de tamoxifengroep.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat een behandeling met de combinatie van tamoxifen met radiotherapie in vergelijking met tamoxifen alleen bij vrouwen met een klein hormoonreceptorpositief borstcarcinoom zonder aangetaste okselklieren het risico op lokaal recidief na borstsparende heekunde significant meer reduceert.

Financiering

'Ministry of Health and Long-Term Care (Ontario)', 'Canadian Breast Cancer Foundation British Columbia and Yukon Chapter' en 'Princess Margaret Hospital Foundation'

Belangenvermenging

Niet vermeld

Tabel 1: Verschil na vijf jaar in ziektevrije overleving, lokaal recidief, metastasen op afstand en globale overleving tussen de radiotherapie plus tamoxifengroep versus de tamoxifengroep.

	Radiotherapie plus tamoxifen (n=386)	Tamoxifen (n=383)	p-waarde
Ziektevrije overleving	91%	84%	0,004
Recidief in ipsilaterale borst	0,6%	7,7%	<0,001
Recidief in ipsilaterale okselklier	0,5%	2,5%	0,049
Metastasen op afstand	4,5%	4,0%	0,69
Globale overleving	92,8%	93,2%	0,83

Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-7.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van radiotherapie gecombineerd met tamoxifen versus tamoxifen alleen op ziektevrije overleving, lokaal recidief en overleving bij vrouwen van 70 jaar of ouder na borstsparende heekunde van een klein hormoonreceptorpositief borstcarcinoom (T1N0M0)?

Bestudeerde populatie

Vrouwen van 70 jaar of ouder die omwille van een invasief adenocarcinoom ≤ 2 cm diameter (stadium T1) borstsparende heekunde ondergingen, met negatieve snijranden en negatieve okselklierstatus kwamen in aanmerking

voor inclusie. Vrouwen met een voorgeschiedenis van kanker met minder dan vijf jaar ziektevrije overleving werden geëxcludeerd. In totaal werden 636 vrouwen, van wie gemiddeld 55% ouder was dan 75 jaar, geïncludeerd. Gemiddeld had 98% een tumorgrootte <2 cm en 78% van de tumoren was hormoonreceptorpositief.

Onderzoeksopzet

In dit prospectief, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden de deelnemers verdeeld in een groep radiotherapie kreeg, gevolgd door die gedurende vijf jaar dagelijks 20 mg tamoxifen (n=317) en een groep die

enkel tamoxifen kreeg (n=319). De vrouwen werden om de vier maanden opgevolgd.

Uitkomstmeting

Primaire eindpunten waren het optreden van een locoregionaal recidief (supra- en infraclaviculaire lymfeklieren, okselklieren en ipsilaterale borst), de frequentie van mastectomie voor recidief, de borstkankerspecifieke overleving, metastasen op afstand en globale overleving. Secundaire eindpunten waren nevenwerkingen en cosmetiek van de behandelde borst, beoordeeld door zowel de behandelende arts als de patiënt.

Resultaten

Locoregionaal herval na vijf jaar bedroeg 1% in de radiotherapie plus tamoxifengroep versus 4% in de tamoxifengroep. Dit kwam neer op een overleving zonder locoregionaal recidief van ongeveer 96% in de tamoxifengroep versus 99% in de radiotherapie plus tamoxifengroep. Frequentie van mastectomie, ontstaan van metastasen op afstand en globale overleving was niet

verschillend tussen beide groepen (zie tabel 2). Tijdens de eerste twee jaar follow-up vermeldden de artsen significant meer nevenwerkingen en een slechtere cosmetiek van de behandelde borst bij patiënten die tamoxifen plus radiotherapie kregen. Dit verschil verdween na vier jaar. De patiënten in de radiotherapie plus tamoxifengroep rapporteerden meer borstpijn gedurende het hele verloop van de studie.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat borstsparende heekunde gevolgd door enkel een behandeling met tamoxifen een verantwoorde keuze is bij vrouwen van 70 jaar of ouder met een klein hormoonreceptorpositief borstcarcinoom.

Financiering

National Cancer Institute (V.S.)

Belangenvermenging

De auteurs hielden geen rekening met het officiële standpunt van het 'National Cancer Institute'.

Tabel 2: Aantal vrouwen met locoregionaal recidief, metastasen, totale mortaliteit en mortaliteit door borstkanker in de radiotherapie plus tamoxifengroep en in de tamoxifengroep.

	Tamoxifen + radiotherapie (n=317)	Tamoxifen (n=319)	Totaal (n=636)
Locoregionaal recidief	2	16	18
In okselklier	0	2	2
In ipsilaterale borst	2	13	15
In ipsilaterale borst + metastasen	0	1	1
Metastasen	7	6	13
Totale mortaliteit	54	53	107
Mortaliteit door borstkanker	3	3	6

BESPREKING

Achtergrond van de studies

Borstsparende heekunde gevolgd door radiotherapie is de standaardbehandeling voor vrouwen met kleine borstcarcinomen. Met deze aanpak wordt een goede lokale controle bekomen, zonder nadelig effect op de overleving. In verschillende studies is aangetoond dat radiotherapie een belangrijke reductie geeft van de kans op lokaal recidief, maar geen invloed heeft op de globale overleving. In de belangrijkste van deze studies, de NSABP B-06, trad na een follow-up van twintig jaar een lokaal recidief op bij 39% van de patiënten die behandeld werden met chirurgie alleen, vergeleken met 14% van de patiënten die postoperatief ook radiotherapie kregen¹. De laatste jaren zijn radiologische en chirurgische technieken sterk verbeterd, en bovendien is het gebruik van tamoxifen of aromatasen-inhibitoren bij hormoongevoelige tumoren standaard. Deze factoren verminderen het risico op lokaal recidief en verbeteren de overleving². Tegen deze achtergrond moeten deze twee studies worden geëvalueerd.

Onderzochte vrouwen

De resultaten van de studie van Fyles et al. bij vrouwen van 50 jaar of ouder met een beperkt borstcarcinoom, komen, ondanks het gebruik van tamoxifen en de aandacht voor tumorvrije snijranden, overeen met deze

van vroeger gerapporteerde studies. Vrouwen die niet behandeld worden met radiotherapie hebben een significant hoger risico van lokaal recidief, echter zonder invloed op het ontstaan van metastasen of overleving. Een discussiepunt in deze studie kan zijn dat vrouwen met grote tumoren tot 5 cm werden ingesloten. Bovendien was een positieve hormoonreceptorstatus geen criterium voor inclusie. Slechts 80% van de vrouwen had een positieve hormoonreceptorstatus, bij 20% was de status onbekend of negatief. Desondanks toont een geplande subgroepanalyse bij vrouwen met hormoongevoelige tumoren <2 cm toch een significante en klinisch relevante reductie van lokaal recidief na radiotherapie. Dit is in overeenstemming met de resultaten van de NSABP B-21-studie, waarin radiotherapie ook bij hormoongevoelige tumoren <1 cm het risico van lokaal recidief reduceert³.

De studie van Hughes et al. heeft meer restrictieve inclusiecriteria. Enkel vrouwen van 70 jaar of ouder met hormoonreceptorpositieve tumoren ≤ 2 cm werden in de studie toegelaten. Deze vrouwen vertegenwoordigen een zeer grote groep patiënten (jaarlijks 40 000 vrouwen in de Verenigde Staten) en resultaten van deze studie kunnen een belangrijke impact hebben op de kosten van de gezondheidszorg. Paradoxaal genoeg zijn vrouwen boven

70 jaar in de meeste studies uitgesloten. Men vindt in deze studie ook een reductie van het risico op locoregionaal herhal na radiotherapie, maar het absolute verschil na vijf jaar is amper 3% (4% versus 1%). Bovendien was er geen verschil voor de noodzaak tot mastectomie, het risico van metastasen of overleving.

Klinische relevantie

Is het verschil van 3% voor lokaal recidief klinisch belangrijk, als dit niet gepaard gaat met een betere overleving, en zelfs niet met minder noodzaak tot mastectomie? Het is evident dat radiotherapie ook een aantal nevenwerkingen met zich meebrengt, zoals borstpijn, fibrose, oedeem, slecht cosmetisch uitzicht en bovendien een verhoogd risico op overlijden door cardiovasculair lijden. Dit laatste negatieveert uiteindelijk de langetermijnverbetering van de overleving van borstkanker. Nieuwere radiotherapeutische technieken zouden de nadelige effecten op cardiovasculair gebied verminderen, maar dit moet in langetermijnstudies nog worden bewezen ⁴.

Een lokaal recidief van borstkanker kan zeer laattijdig optreden. Negentien procent van de lokale recidieven treedt op tussen vijf en tien jaar na de behandeling, en nog eens zo'n 9% na tien jaar ¹. De mediane follow-up in deze twee studies bedraagt ongeveer vijf jaar, waardoor het verschil tussen beide groepen misschien wel onderschat kan zijn. Voor vrouwen boven de 70 jaar is dit misschien minder belangrijk, gezien het minder agressieve gedrag van borstkanker op die leeftijd, een lager risico op lokaal recidief en de toch beperktere levensverwachting ⁵. De nieuwere aromatase-inhibitoren verminderen eveneens de kans op lokaal recidief, de kans op metastasen en verbeteren de ziektevrije overleving ⁶⁻⁸. Het is niet uitgesloten dat aromatase-inhibitoren bij oudere vrouwen met zeer beperkte tumoren, de kans op herhal onderdrukken in afwezigheid van radiotherapie. Het probleem is dat niet op voorhand kan worden voorspeld welke patiënte nut zal hebben van de behandeling. Misschien kunnen moleculaire merkers, genexpressieprofilering of andere moleculaire prognostische indicatoren in de toekomst wel een betere individuele adjuvante therapie mogelijk maken.

BESLUIT



Deze twee studies tonen aan dat het toevoegen van radiotherapie aan een behandeling met tamoxifen na borstsparende heekunde voor hormoongevoelige tumoren, de kans op lokaal recidief vermindert, echter zonder impact op de overleving. De absolute reductie van lokaal recidief (3%) is bij vrouwen boven de 70 jaar met T1N0-hormoongevoelig borstcarcinoom misschien klinisch minder belangrijk, gezien de aan radiotherapie verbonden morbiditeit en kosten. Uit onderzoek zouden subgroepen moeten worden gedefinieerd bij wie radiotherapie noodzakelijk is en bij wie dit kan worden weggelaten.

Literatuur

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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;347:1233-41.
2. Buchholz TA, Tucker SL, Erwin J, et al. Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2240-6.
3. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for the prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002;20:4141-9.
4. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer. Early Breast Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1757-70.
5. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:550-6.
6. Cocquyt V. Anastrozol en tamoxifen bij borstkanker. *Minerva* 2004;3(1):2-4.
7. Renard V, Cocquyt V. De rol van exemestan in de behandeling van borstkanker. *Minerva* 2005;4(4):53-5.
8. Goss PE, Ingle JE, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.

Productnamen

Tamoxifen: Doctamoxifene[®], Nolvadex[®], Tamizam[®], Tamoplex[®], Tamoxifen[®]

Literatuur bij 'Is sanering thuis effectief voor kinderen met astma?' p. 23

1. Warner JO, Bonner AL. Allergy and childhood asthma. *Clin Immunol All* 1988;5:217-9.
2. Woodcock A, Forster L, Matthews E, et al. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003; 349:225-36.
3. De Baets F. Voor huisstofmijtallergeen ondoorlaatbare hoelakens: zinvol? *Minerva* 2005;4(1):11-3.
4. Carter MC, Perzanowski MS, Raymond A, Platts-Mills TA. Home intervention in the treatment of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:732-7.
5. Htut T, Higenbottam TW, Gill GW, et al. Eradication of house dust mite from homes of atopic asthmatic subjects: a double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:55-60.