

Verkorting adjuvante hormoontherapie met een aromataseremmer van 10 naar 7 jaar bij postmenopauzale vrouwen met niet-gemetastaseerde hormoonreceptorpositieve borstkanker na excisiechirurgie

Referentie

Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, et al. Duration of adjuvant aromatase-inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2021;385:395-405. DOI: 10.1056/NEJMoa2104162

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Geen belangenconflict met het onderwerp

Aromataseremmers, zoals anastrozol, letrozol, exemestaan, blokkeren de omzetting van androgenen in oestrogenen in de andere perifere weefsels dan de eierstokken. Ze worden gebruikt als adjuvante hormoontherapie na chirurgie bij postmenopauzale vrouwen met niet-gemetastaseerde borstkanker met hormoonreceptoren. Zij dienen als alternatief voor de anti-oestrogenen zoals tamoxifen (1). Minerva besprak de belangrijkste studies over dit onderwerp. Uit een vergelijkende studie met tamoxifen bleek anastrozol als adjuvante behandeling van borstkanker bij postmenopauzale vrouwen doeltreffend en goed getolereerd te worden (2,3). Uit ander onderzoek komt naar voren dat een eerste behandeling met exemestaan, een andere aromataseremmer, gedurende 5 jaar evenwaardig is aan een sequentiële therapie met tamoxifen gedurende 2-3 jaar, gevolgd door exemestan tot 5 jaar in totaal (4,5). Een andere vergelijkende studie, waarbij sequentiële therapie met tamoxifen en letrozol, een ander analoog, geen betere resultaten kon voorleggen dan letrozol in monotherapie, wees uit dat een adjuvante monotherapie met letrozol superieur is aan tamoxifen (6,7). Ten slotte toonde een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie een significant betere ziektevrije overleving na behandeling met letrozol gedurende een langere periode tot 10 jaar, zonder verschil in overleving, maar met een groter aantal ongewenste effecten ter hoogte van de botten (osteoporose en fracturen) (8,9). Er waren echter onvoldoende gegevens beschikbaar over de risico-batenverhouding om deze hormoontherapie met aromataseremmers als standaardbehandeling te beschouwen. We moeten er wel op wijzen dat deze drie middelen werden vergeleken in een gecontroleerde studie zonder aantoonbaar verschil in doeltreffendheid (10).

Een nieuwe gerandomiseerde studie had tot doel om na te gaan of een kortere adjuvante therapie (minder dan tien jaar) kan worden ingezet (11). Deze studie, de ‘Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 16’ genaamd, werd uitgevoerd door een Oostenrijkse onderzoeksgroep en AstraZeneca. Postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve borstkanker die 5 jaar adjuvante hormoontherapie met tamoxifen en/of een aromataseremmer hadden gekregen, werden nog eens gerandomiseerd in een groep die een anastrozoltherapie kreeg van 2 jaar (2-jarige arm, in totaal 7 jaar) en een groep die een anastrozoltherapie kreeg van nog eens 5 jaar (5-jarige arm, in totaal 10 jaar). Het primaire eindpunt was ziektevrije overleving. Secundaire eindpunten waren globale overleving, het optreden van contralaterale borstkanker, het optreden van een tweede primaire kanker en het optreden van klinische botbreuken.

Van de 3 484 aan de studie deelnemende vrouwen (mediane leeftijd: 64 jaar; 66,9% N0 wat wil zeggen geen positieve lymfeknopen), bleven er 3 208 progressievrij na de eerste 2 jaar van adjuvante therapie met anastrozol na de randomisatie. Ziekteprogressie of overlijden trad op bij 335 vrouwen in elke behandelingsgroep in de primaire analyse 8 jaar na de randomisatie (HR 0,99 met 95% BI van 0,85 tot 1,15; $p=0,90$). Er waren geen verschillen tussen de groepen (en binnen de subgroepen) voor de secundaire eindpunten, waaronder de globale overleving (87,5% in de 2-jaarsgroep en 87,3% in de 5-jaarsgroep), met uitzondering van een hoger risico van klinische botbreuken in de 5-jaarsgroep dan in

de 2-jaarsgroep (6,3% versus 4,7%; HR 1,35 met 95% BI van 1,00 tot 1,84). Na 5 jaar bedroeg de number needed to harm (NNH) voor het optreden van een fractuur 63 (met 95% BI van 32 tot 953). Het hier geduide onderzoek is een gerandomiseerd open-label fase III-studie met gestratificeerde randomisatie die rekening hield met de voornaamste prognostische factoren bij niet-gemetastaseerde borstkanker. Uit statistische overwegingen had men gepland om ongeveer 3 500 patiënten te includeren, hetgeen werd gehaald. Hierbij werden zowel de primaire als de secundaire doelstellingen bereikt. Deze patiënten werden gerekruteerd voor de voortzetting van de adjuvante hormoontherapie na de eerste 5 jaar van deze behandeling. Die therapie was heterogeen, wat de studie minder zuiver maakt: 51,0% kreeg tamoxifen alleen, 7,3% kreeg een aromataseremmer alleen en 41,7% kreeg een aromataseremmer in combinatie met tamoxifen. Een ander probleem bij de selectie van patiënten is het grote aantal NO-gevallen zonder adenopathie (66,3%) en kleine T1-tumoren (<2 cm) (72,3%) met relatief weinig hooggradige tumoren (19,4%). Het zijn echter vooral de grotere tumoren met hooggradige adenopathie die in dit stadium de prognose bepalen. De selectie van de patiënten kan dus voor discussie vatbaar zijn, aangezien hieruit niet kan worden geconcludeerd of het zin heeft om de adjuvante hormoontherapie langer voort te zetten in geval van slechte prognosefactoren. De auteurs voerden een intention-to-treatanalyse uit, wat in dit geval bijzonder belangrijk is omdat, waarschijnlijk om redenen van tolerantie, 20% van de vrouwen na 2 jaar en 33% na 5 jaar stopten met anastrozol, ook al hadden ze bij inclusie allemaal al 5 jaar adjuvante chemotherapie gekregen. De clinicus moet zich van al deze zaken bewust zijn alvorens een adjuvante therapie aan te bevelen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het KCE beveelt aan om aan postmenopauzale patiënten met hormoonreceptorpositieve borstkanker een adjuvante hormoontherapie aan te bieden met tamoxifen (gedurende 5 jaar) of met anastrozol (gedurende 5 jaar) of met letrozol (gedurende 5 jaar) of met tamoxifen (gedurende 2-3 jaar) gevolgd door een aromataseremmer (totale hormoontherapie van 5 jaar) of met een aromataseremmer (gedurende 2 jaar) gevolgd door tamoxifen (totale hormoontherapie van 5 jaar) (12). Voortzetting van de behandeling met een aromataseremmer (tot maximaal 5 jaar) moet worden overwogen in geval van een positieve lymfeklier of een negatieve lymfeklier met hoog risico (pT2 of graad III). De ESMO, de 'European Society of Medical Oncology', stelt voor om een verlenging van de adjuvante therapie met alle patiënten te bespreken, behalve die met een zeer laag hervalrisico (13). Echter de optimale duur en het optimale schema ervan zijn momenteel onbekend. Het gebruik van aromataseremmers gedurende meer dan 5 jaar levert weinig voordeel op. Deze aanbevelingen worden ondersteund door Aziatische wetenschappelijke verenigingen (14). Volgens de ASCO, de 'American Society of Medical Oncology' (15), mogen vrouwen die een langdurige adjuvante hormoontherapie krijgen, niet langer dan 10 jaar in totaal behandeld worden. Patiënten zonder lymfeklieraantasting zijn potentiële kandidaten; patiënten met lymfeklieraantasting moeten een uitgebreide therapie met aromataseremmers aangeboden krijgen, in totaal gedurende maximaal 10 jaar. Volgens het tijdschrift *Prescrire* (16) moet de keuze van het geneesmiddel met de patiënte worden besproken, rekening houdende met het profiel van ongewenste effecten. Bij het aanbevelen van een adjuvante hormoontherapie van minder dan tien jaar moet men rekening houden met de hier geduide studie.

Besluit van Minerva

Bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve borstkanker die 5 jaar adjuvante hormoontherapie hebben gekregen, levert een aanvullende hormoontherapie met een aromataseremmer gedurende 5 jaar geen voordeel op in vergelijking met aanvullende therapie gedurende 2 jaar, maar wordt die wel geassocieerd met een hoger risico van botbreuken.

Referenties

1. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Anti-hormonale middelen in de oncologie. Aromatase-inhibitoren. BCFI december 2021.
2. Cocquyt V. Anastrozol en tamoxifen bij borstkanker. *Minerva* 2004;3(1):2-4.
3. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer : first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359:2131-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09088-8
4. Cocquyt V. Aromatase-inhibitoren als adjuvante hormonale behandeling voor borstkanker: upfront of sequentiële behandeling na 2-3 jaar tamoxifen? *Minerva* bondig 28/11/2011.
5. Van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM) : a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011 ;377 :321-31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62312-4
6. Stribos M, Cocquyt V. Adjuvante monotherapie met letrozol is superieur aan tamoxifen bij postmenopauzale hormoongevoelige borstkanker. *Minerva* bondig 28/11/2012.
7. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al ; BIG 1-98 Collaborative Group ; International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer : the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12:1101-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70270-4
8. De Bock M, Cocquyt V. Een adjuvante behandeling met aromatase-inhibitoren tot 10 jaar verlengen bij postmenopauzale hormoonreceptor-positieve borstkanker? *Minerva* bondig 15/03/2017.
9. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1604700
10. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3) : a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 ;19:474-85. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30116-5
11. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, et al. Duration of adjuvant aromatase-inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2021;385 :395-405. DOI: 10.1056/NEJMoa2104162
12. Wildiers H, Stordeur S, Vlayen J, et al. Borstkanker bij vrouwen: diagnose, behandeling en follow-up – Synthese. Good Clinical Practice (GCP). KCE Reports 143As – 3de EDITIE. D/2013/10.273/35.
13. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30:1194-220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173
14. Park YH, Senkus-Konefka E, Im S-A, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with early breast cancer : a KSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2020 ;31:451-69. DOI : 10.1016/j.annonc.2020.01.008
15. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer : American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32:2255-69. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.2258
16. Traitement hormonal adjuvant du cancer du sein. En choisir les modalités avec les patientes. *Prescrire* 2019 ;39:290.