



Een adjuvante behandeling met aromatase-inhibitoren tot 10 jaar verlengen bij postmenopauzale hormoonreceptor-positieve borstkanker?

Referentie

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

Duiding

Marlies De Bock, Veronique Cocquyt, Medische Oncologie, Universitair Ziekenhuis Gent

Op basis van een dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie besloten we in Minerva dat een adjuvante monotherapie met letrozol superieur was aan tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve borstkanker. Bovendien gaf een sequentiële therapie met tamoxifen en letrozol geen beter resultaat dan letrozol in monotherapie (1,2). Intussen zijn zowel tamoxifen gedurende 5 of 10 jaar, aromatase-inhibitoren gedurende 5 jaar en sequentiële therapie met tamoxifen en letrozol valabele behandelingsopties maar de optimale behandelingsduur blijft onzeker (3).

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie onderzocht men het effect van het verlengen van een adjuvante therapie met letrozol bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker (4). De studie includeerde 1 918 postmenopauzale vrouwen die mediaan 10,6 jaar in behandeling waren voor borstkanker. Alle patiënten stonden reeds 4,5 tot 6 jaar op een adjuvante behandeling met aromatase-inhibitoren. Vóór deze behandeling met aromatase-inhibitoren had 68,5% gedurende 4,5 tot 5,5 jaar een behandeling met tamoxifen gekregen. Alle patiënten werden correct gerandomiseerd in een placebogroep en een groep die 2,5 mg letrozol per dag gedurende 5 jaar verder innam.

Na een gemiddelde follow-up van 6,3 jaar stelde men in totaal 165 ziekterecidieven of contralaterale borsttumoren vast: 67 in de letrozolgroep versus 98 in de placebogroep. De 5-jaars ziektevrije overleving was 95% (95% BI van 93% tot 96%) in de letrozol- versus 91% (95% BI van 89% tot 93%) in de placebogroep, wat neerkwam op een hazard ratio van 0,66 (95% BI van 0,48 tot 0,91; $p=0,01$). De totale overleving was echter niet significant verschillend tussen beide groepen ($p=0,83$). Kan dit verklaard worden door een te korte opvolging of is dit te wijten aan bias? Ten eerste bestond de populatie voornamelijk uit patiënten met relatief lage ziektestadia, met kleinere tumoren en negatieve klierstatus. Misschien zou het effect dus meer uitgesproken geweest zijn indien men ook hoogrisicopatiënten had geïncludeerd. Ten tweede worden er geen gegevens gerapporteerd over de Her2-neu-status, wat een belangrijke risicofactor is. Ten derde valt op dat de meeste patiënten vrij lang adjuvante hormonale behandeling hadden kregen vóór de aanvang van de studie.

Wat de ongewenste effecten betreft, merken we op dat er enkel voor osteoporose, botpijn en fractures een significant verschil bestond tussen beide groepen. In de letrozolgroep werden 133 fractures geregistreerd tegenover 88 in de placebogroep ($p=0,001$). Nieuwe gevallen van osteoporose zag men respectievelijk bij 109 (11%) en 54 (6%) patiënten ($p<0,001$). Voor andere ongewenste effecten konden geen significante verschillen tussen beide groepen vastgesteld worden. Waarschijnlijk hebben patiënten die reeds veel ongewenste effecten met een aromatase-inhibitor ondervonden tijdens de eerste 5 jaar behandeling, afgehaakt voor de vervolgstudie.

De voor- en nadelen van een verlengde behandeling met een aromatase-inhibitor zullen dus per patiënte afgewogen en overlegd moeten worden. Ook zal men rekening moeten houden met het risico op ziekterecidief en andere comorbiditeiten van de patiënten. De huidige terugbetalingscriteria laten bij de meeste patiëntes in België trouwens alleen gedurende 5 jaar een behandeling met aromatase-inhibitoren toe.

Besluit

Deze gerandomiseerde placebogecontroleerde vervolgstudie toont een significant hogere ziektevrije overleving na het verlengen tot 10 jaar van een behandeling met de aromatase-inhibitor letrozol bij postmenopauzale vrouwen

met een primaire hormoonreceptor-positieve borstkanker. Er werd echter geen verschil vastgesteld in overleving. Daarnaast zijn er wel meer botgerelateerde ongewenste effecten (osteoporose en fracturen) met letrozol. Het verlengen van de hormoonbehandeling met aromatase-inhibitoren kan dus voordelig zijn, doch op heden zijn er te weinig gegevens over de voor- en nadelen om dit als standaardbehandeling te beschouwen.

Referenties

1. Strijbos M, Cocquyt V. Adjuvante monotherapie met letrozol is superieur aan tamoxifen bij postmenopauzale hormoongevoelige borstkanker. *Minerva bondig* 28/11/2012.
2. 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
3. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 (suppl 5):v8-30. DOI: 10.1093/annonc/mdv298
4. 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