



Hormoonreceptorpositieve borstkanker gedurende 5 jaar behandeld met hormoontherapie: na 20 jaar blijft het risico van recidief op afstand en/of overlijden door borstkanker bestaan

Referentie

Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377:1836-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830

Duiding

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

In 2013 werd door het KCE (1) aanbevolen om in het kader van een vroegtijdig gediagnosticeerd invasief borstcarcinoom te starten met een adjuvante systemische behandeling afhankelijk van de hormonale gevoeligheid, het risicoprofiel van de tumor, de leeftijd, de menopauzale status en de comorbiditeit van de patiënte. In geval van hormoonreceptorpositieve borstkanker moeten premenopauzale patiëntes gedurende 5 jaar een adjuvante hormonale behandeling krijgen met tamoxifen met of zonder LHRH-analogen. Voor postmenopauzale patiëntes wordt een adjuvante hormonale behandeling met ofwel een selectieve oestrogenreceptormodulator, tamoxifen, gedurende 5 jaar aanbevolen ofwel een aromatase-inhibitor, anastrozol of letrozol, gedurende 5 jaar, ofwel tamoxifen (gedurende 2 tot 3 jaar) gevolgd door een aromatase-inhibitor of een aromatase-inhibitor (gedurende 2 jaar) gevolgd door tamoxifen, waarbij voor beide aanpakken een totaal van 5 jaar hormonale therapie bekomen wordt. Bij postmenopauzale patiëntes moet na 5 jaar adjuvante behandeling met tamoxifen een verlenging van de behandeling met een aromatase-inhibitor (met een mogelijke duur van 5 jaar) overwogen worden in geval van positieve lymfeklier of van een negatieve lymfeklier met hoog risico (pT2 of grade III). In hun aanbeveling voor de klinische praktijk beveelt ASCO (American Society of Clinical Oncology) in 2014 (2), alsook ESMO (European Society of Medical Oncology) in 2015 (3), een totale behandelingsduur van 10 jaar - met tamoxifen en/of aromatase-inhibitor - aan. Een bondige duiding in Minerva in 2017 (4,5) van een placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie rapporteerde significant meer overleving zonder ziekte na een behandeling met een aromatase-inhibitor gedurende een verlengde termijn van 10 jaar bij menopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve, primaire borstkanker. Een verschil in overleving kon echter niet aangetoond worden. Hiermee wordt dus gesuggereerd dat een verlenging van de hormonale therapie overwogen kan worden maar dat de risico-voordelenbalans niet voldoende doorweegt om deze aanpak als een standaardbehandeling te beschouwen.

Een meta-analyse, verschenen in 2017, bundelde de resultaten van 88 gerandomiseerde studies uitgebracht door de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (6) met 62 923 vrouwen jonger dan 75 jaar op het moment dat ze de diagnose kregen van invasieve borstkanker in een vroegtijdig stadium (minder dan 5 cm diameter) met maximaal 9 aangetaste okselklieren, zonder metastasen (M0) en oestrogenreceptorpositief. Deze patiëntes werden gedurende 5 jaar behandeld met adjuvante hormonale therapie. Patiëntes die na 5 jaar geen recidief vertoonden, volgde men verder op. Het doel van de meta-analyse was om het aantal recidieven en de mortaliteit te bepalen in de 5 tot 20 jaar na de initiële behandeling. De resultaten kunnen samengevat worden als volgt:

Tabel. Resultaten van de overleving van vrouwen met een vroegtijdig invasief borstcarcinoom zonder metastasen behandeld gedurende 5 jaar met adjuvante hormonale therapie zonder recidief na 5 jaar en zonder ontwikkeling van een ander borstcarcinoom. T: grootte van de tumor, N: nodale status (klier).

Initiële TNM0-classificatie	n	Overleving zonder recidief over een periode van			Mortaliteit door borstkanker na		
		10 jaar	15 jaar	20 jaar	10 jaar	15 jaar	20 jaar
Tumor T1 (≤ 2 cm)							
T1 N0	19 402	96%	92%	87%	2%	5%	7%
T1 N1-3	14 342	93%	86%	80%	4%	9%	13%
T1 N4-9	3 832	85%	75%	66%	8%	15%	22%

Tumor T1 (>2 cm en ≤5 cm)							
T2 N0	9 445	93%	86%	81%	4%	10%	13%
T2 N1-3	10 950	89%	81%	74%	6%	14%	20%
T2 N4-9	4 952	81%	69%	59%	11%	20%	29%

De auteurs deden een poging om andere prognostische factoren voor recidief te bepalen. Zelfs kleine tumoren (>1 cm) waren geassocieerd met een niet te verwaarlozen aantal recidieven. De TN-status correleerde het sterkst met het aantal recidieven na een zekere periode. Rekening houdend met heel wat ontbrekende gegevens hadden de tumorale differentiatiegraad en de Ki67-index (anatomie pathologische merker voor celproliferatie) een matig voorspellende impact op het aantal recidieven na een periode van 5 jaar. Dat gold niet voor de expressie van receptoren voor progesterone of van receptoren voor de epidermale groeifactor (HER2). Merken we tevens op dat het aantal lokale recidieven na 20 jaar 5 tot 9% bedroeg afhankelijk van de TN-status. Daarentegen bedroeg het risico van contralaterale borstkanker ongeveer 0,3% per jaar (6% op 20 jaar), onafhankelijk van voorspellende factoren van de oorspronkelijke borstkanker.

Besluit

Ondanks 5 jaar adjuvante hormonale therapie kan een hormoonreceptorpositieve borstkanker met een niet te verwaarlozen risico recidiveren zeker tot 20 jaar na het begin van de initiële behandeling. Dat risico, geassocieerd met een belangrijke mortaliteit, is in wezen afhankelijk van de T- en N-status van de initiële tumor.

Voor de praktijk

Deze gepoolde analyse van een groot aantal gerandomiseerde studies van een samenwerkende onderzoeksgroep toont dat zelfs 5 jaar na een adjuvante hormonale therapie voor een hormoonafhankelijke borstkanker in een vroeg invasief stadium zonder metastasen het aantal recidieven op afstand en de kankerspecifieke mortaliteit significant blijven gedurende 15 jaar na het einde van de behandeling. Dit suggereert dat ofwel de behandeling zelf ofwel de duur ervan onvoldoende is. Indirect pleit deze studie voor een hormonale behandeling langer dan 5 jaar. Deze analyse bracht evenwel de ongewenste effecten van de behandelingen niet in rekening en evenmin werden de therapeutische strategieën vergeleken. Ze laat dus niet toe om de actueel beschikbare Belgische richtlijnen van het KCE (1) te veranderen of andere richtlijnen zoals deze van ASCO (American Society of Clinical Oncology) of de ESMO (European Society of Medical Oncology) (2,3) te implementeren.

Referenties

1. Wildiers H, Stordeur S, Vlayen J, et al. Borstkanker bij vrouwen: diagnose, behandeling en follow-up - Synthese. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2013. KCE Reports 143As – 3de editie. D/2013/10.273/35.
2. 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
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. 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.
5. 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
6. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377:1836-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830