

NIEUWIGHEDEN BIJ DE HORMONALE BEHANDELING VAN NIET-GEMETASTASEERD BORSTCARCINOOM

- Bij postmenopauzale vrouwen met niet-gemetastaseerd hormoonreceptorpositief borstcarcinoom lijken de aromatase-inhibitoren doeltreffender dan tamoxifen in termen van overleving zonder recidieven, en lijken ze beter verdragen. De gegevens over het effect van de aromatase-inhibitoren op de globale overleving zijn echter beperkt. Op basis van de huidige gegevens behoudt tamoxifen zijn plaats bij borstcarcinomen met laag of intermediair risico van recidieven; in deze gevallen kan, na de behandeling met tamoxifen, eventueel vervolgd worden met een aromatase-inhibitor. Bij borstcarcinomen met hoog risico van recidieven of wanneer tamoxifen gecontra-indiceerd is, kan onmiddellijk een aromatase-inhibitor overwogen worden.
- Bij premenopauzale vrouwen met niet-gemetastaseerd hormoonreceptorpositief borstcarcinoom lijken LHRH-agonisten even doeltreffend als chemotherapie in termen van recidieven en mortaliteit, maar op basis van de huidige gegevens blijven bij deze vrouwen chemotherapie en tamoxifen de eerstekeuzebehandelingen.

De hormonale behandeling van niet-gemetastaseerd borstcarcinoom werd reeds besproken in de Folia van januari 2006. Ondertussen evolueerde de plaats van tamoxifen en de aromatase-inhibitoren. In dit artikel wordt getracht de stand van zaken te geven over de plaats van tamoxifen en de aromatase-inhibitoren in de aanpak van niet-gemetastaseerd borstcarcinoom bij de postmenopauzale vrouw, en van de LHRH-agonisten bij de premenopauzale vrouw. Vanzelfsprekend is een hormonale behandeling slechts aangewezen bij hormoonreceptor-positief borstcarcinoom.

Aromatase-inhibitoren

De aromatase-inhibitoren inhiberen de omzetting van androgenen van surrenale oorsprong naar oestrogenen, wat bij de postmenopauzale vrouw leidt tot een daling van de oestrogeenspiegels; vóór de menopauze is de vorming van oestrogenen uit androgenen onbeduidend ten opzichte van

de oestrogenen van ovariële oorsprong. De aromatase-inhibitoren zijn dus nooit aangewezen vóór de menopauze. In meerdere studies werd, vergeleken met tamoxifen, een voordeel aangetoond van de aromatase-inhibitoren bij de postmenopauzale vrouwen met niet-gemetastaseerd hormoonreceptor-positief borstcarcinoom. Op basis van deze bemoedigende resultaten was het besluit van de *American Society of Clinical Oncology* dat na de menopauze, de optimale adjuverende hormonale behandeling een aromatase-inhibitor zou moeten bevatten [zie Folia januari 2006 en augustus 2006]. Er dient echter benadrukt te worden dat het voordeel van de aromatase-inhibitoren ten opzichte van tamoxifen in de meeste van deze studies slechts gezien wordt voor de overleving zonder recidieven, en niet voor de globale overleving. In een recente studie [*The Lancet* 2007;369:559-70] werd evenwel een lichte verbetering (niet-significant) van de globale overleving gezien bij de vrouwen

die na 2 à 3 jaar behandeling met tamoxifen overschakelden naar de aromatase-inhibitor exemestan, vergeleken met dezen die gedurende 5 jaar behandeld werden met tamoxifen.

De huidig beschikbare gegevens laten niet toe te concluderen dat een bepaalde aromatase-inhibitor voordelen biedt ten opzichte van de andere aromatase-inhibitoren, noch dat onmiddellijke behandeling met een aromatase-inhibitor gedurende 5 jaar doeltreffender is dan een sequentieel schema, dit wil zeggen 2 of 3 jaar tamoxifen gevolgd door een aromatase-inhibitor tot een totale behandelingsduur van 5 jaar.

Wat de ongewenste effecten betreft, verhogen de aromatase-inhibitoren, in tegenstelling tot tamoxifen, het risico van endometriale en trombo-embolische complicaties niet; deze geneesmiddelen zijn daarentegen geassocieerd aan een verhoogd risico van osteoporose, fracturen en spier-, gewrichts- en botpijn [zie Folia januari 2006].

Moeten de aromatase-inhibitoren, gezien hun gunstige risico-batenverhouding, beschouwd worden als eerste keuze bij alle postmenopauzale vrouwen met niet-gemetastaseerd hormoonreceptor-positief borstcarcinoom?

Meerdere internationale experts hebben getracht een consensus te bereiken die recent gepubliceerd werd in *Annals of Oncology* [2007;18:113-44]. Ze stellen dat de keuze van de behandeling dient te gebeuren in functie van het risico van recidieven (geëvalueerd in functie van criteria zoals de grootte van de tumor, de anatomo-pathologische classificatie, de aantasting van de lymfeklieren of vasculaire aantasting, aanwezigheid van hormonale receptoren, expressie van HER2-proteïne, de leeftijd van

de patiënte), de antecedenten van de patiënte, en de contra-indicaties en mogelijke ongewenste effecten van de verscheidene therapeutische mogelijkheden.

- Tamoxifen behoudt zijn plaats bij carcinoomen met laag of intermediair risico van recidieven. Tamoxifen kan in monotherapie toegediend worden gedurende 5 jaar, maar de meeste experts verkiezen een behandeling met tamoxifen gedurende 2 à 3 jaar, gevolgd door een aromatase-inhibitor, tot een totale duur van 5 jaar hormonale behandeling. De optimale duur van de sequentiële hormonale behandeling is echter nog niet bekend.
- Een aromatase-inhibitor kan onmiddellijk overwogen worden bij carcinoomen met een hoog risico van recidieven (≤ 3 aangetaste okselklieren maar met overexpressie of amplificatie van HER2-proteïne, of ≥ 4 aangetaste okselklieren) of wanneer tamoxifen gecontra-indiceerd is (onafhankelijk van het risico van recidieven). Het voordeel van de aromatase-inhibitoren zou maximaal kunnen zijn bij de patiënten met een hoog risico van vroegtijdig recidief.

LHRH-agonisten

Bij premenopauzale vrouwen leiden LHRH-agonisten, na initiële stimulatie, tot inhibitie van de hypofysaire gonadotrope functie, met reversibele inhibitie van de ovaria. In meerdere studies werd reeds de plaats van de LHRH-agonisten onderzocht als adjuvans bij de behandeling van borstcarcinoom bij premenopauzale vrouwen, maar de resultaten waren niet overtuigend. Een recent verschenen meta-analyse in *The Lancet* [2007;369:1711-23, met commen-

taar 1668-70] suggereert een daling van het risico van recidieven en van de mortaliteit bij premenopauzale vrouwen met niet-gemetastaseerd hormoonreceptor-positief borstcarcinoom, die behandeld worden met een LHRH-agonist alleen (niet-significant effect) of met een LHRH-agonist in associatie met chemotherapie en/of tamoxifen (significant effect). De LHRH-agonisten lijken even doeltreffend als chemotherapie. Het voordeel van LHRH-agonisten is vooral belangrijk na chemotherapie bij vrouwen jonger dan 40 jaar, en de auteurs van de meta-analyse vragen zich af of de LHRH-agonisten niet vooral doeltreffend zouden zijn bij de jonge vrouwen bij wie na de chemotherapie geen amenorroe is opgetreden. Er zijn geen studies beschikbaar waarin de doeltreffendheid van de combinatie “LHRH-agonist + tamoxifen” vergeleken wordt met deze van de combinatie “chemotherapie + tamoxifen”. De

optimale duur van inhibitie van de ovaria is niet bekend.

Het is de vraag of een LHRH-agonist moet voorgeschreven worden bij alle premenopauzale vrouwen met niet-gemetastaseerd hormoonreceptor-positief borstcarcinoom. Volgens de auteurs van het commentaar bij deze meta-analyse zou een hormonale behandeling op het eerste zicht inderdaad beter aanvaard kunnen worden dan chemotherapie, maar een hormonale behandeling kan op lange termijn minder goed verdragen worden. Op basis van de huidige gegevens besluiten de auteurs dat LHRH-agonisten kunnen gebruikt worden als alternatief voor chemotherapie bij vrouwen met een laag risico van recidieven; bij vrouwen met een hoger risico van recidieven blijven chemotherapie en tamoxifen de eerstekeuzebehandelingen, eventueel in associatie met een LHRH-agonist.

Flash

- In verband met de **preventie van type 2-diabetes** is het bekend dat bij patiënten met hoog risico van diabetes (glucose-intolerantie, hyperglykemie nuchter, overgewicht), aanpassingen van de levensstijl en, in mindere mate, gebruik van metformine, het risico van optreden van type 2-diabetes verminderen [zie Folia maart 2003]. In een recente placebo-gecontroleerde studie [DREAM-studie; *The Lancet* 2006;368:1096-105] verminderde ook rosiglitazon het risico van optreden van type 2-diabetes bij risicopatiënten, maar ten koste van een verhoogd risico van oedeem, gewichtstoename en hartfalen. Zoals de auteur van een editoriaal benadrukt [*Ann*

Intern Med 2007;146:461-3], berust de preventie van type 2-diabetes in de eerste plaats op aanpassing van de levensstijl (voldoende fysieke inspanning, calorie- en vetarm dieet); wanneer toch geopteerd wordt voor een medicamenteuze behandeling, dient de keuze te gaan naar een behandeling die zowel veilig, doeltreffend als goedkoop is: op basis van deze criteria blijft metformine de eerste keuze. De resultaten van een meta-analyse recent gepubliceerd in de *British Medical Journal* [2007;334:299], bevestigen eveneens dat ter preventie van type 2-diabetes, aanpassingen van de levensstijl minstens even doeltreffend zijn als een medicamenteuze behandeling.