



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Borstkanker

Inhoudsopgave

Borstkanker	1
Inhoudsopgave	2
Borstkanker - Adjuvante systemische therapie	3
Borstkanker - Chemotherapie	11
Borstkanker - HER2-positieve borstkanker	12
Borstkanker - HER2-negatieve borstkanker	18
Borstkanker - Hormoonreceptor-positieve HER2-negatieve borstkanker	24
Borstkanker - Triple negatieve borstkanker	29
Borstkanker - Endocriene therapie	33
Borstkanker - Uitschakeling van de ovariële functie	38
Borstkanker - Tamoxifen	41
Borstkanker - Aromataseremmers	42
Borstkanker - Bijwerkingen	45
Borstkanker - Duur bij premenopauzale patienten	46
Borstkanker - Duur bij postmenopauzale patienten	50
Borstkanker - Dosisintensiteit	54
Borstkanker - Bisfosfonaten	57
Borstkanker - Toxiciteit	61
Borstkanker - De oudere patient	63

Borstkanker - Adjuvante systemische therapie

Aanbeveling

Indicatie (neo-)adjuvante chemotherapie:

N+	Elke N+ tumor (m.u.v. graad 1 < 2cm) Bij een leeftijd van 70 jaar of ouder kan adjuvante chemotherapie overwogen worden indien de verwachte winst groot genoeg is en de patiënt in goede conditie verkeert.
Ongunstig NO:	<ul style="list-style-type: none"> leeftijd < 35 jaar: graad 1 > 2 cm, graad 2 of graad 3 > 1 cm leeftijd >= 35 jaar: graad 1 > 3 cm, graad 2 > 2 cm, graad 3 > 1 cm alle invasieve tumoren met HER2 overexpressie. Ook bij een grootte < 1 cm kan adjuvante systemische therapie worden overwogen (<i>zie module adjuvant HER2</i>).

Indicaties voor (neo-)adjuvante chemotherapie in combinatie met HER2 blokkerende medicatie Leeftijd 35-70 jaar

Indien **HER2 positief**, (onafhankelijk van ER/PR status) en **oranje blokje**

Graad	Tumordiameter	NO/NO(i+)	N1 mi/ N1(1) okselklier-metastase)	N1 (> 1 okselkliermetastase), N2-3
Graad 1	≤ 5 mm	Groen	Oranje	Oranje
	5-10 mm	Blauw *	Oranje	Oranje
	11-20 mm	Blauw	Oranje	Oranje
	21-50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
Graad 2	≤ 5mm	Groen	Oranje	Oranje
	5-10 mm	Blauw	Oranje	Oranje
	11-20 mm	Blauw	Oranje	Oranje
	21-50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
Graad 3	≤ 5mm	Groen	Oranje	Oranje
	5-10 mm	Blauw	Oranje	Oranje
	11-20 mm	Blauw	Oranje	Oranje
	21-50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje

Wel chemo-immunotherapie;

Wel chemo-immunotherapie , zonder anthracyclines (Tolaney schema)

Geen chemo-immunotherapie ; * indien sterk ER/PR expressie alleen endocriene therapie overwegen

Bij een HER2 positieve cN+ borstkanker verdient neoadjuvante chemotherapie met duale HER2 blokkade de voorkeur.

Indicaties voor (neo-)adjuvante chemotherapie zonder HER2 blokkerende medicatie Leefijd 35-70 jaar

Indien HER2 negatief (onafhankelijk van ER/PR status), en

oranje blokje

Graad	Tumordiameter	N0/N0(i+)	N1mi/N1(1 okselklier-metastase)	N1 (>1 okselkliermetastase), N2-3
Graad 1	20 mm	Groen	Groen	Groen
	21-30 mm	Groen	Blauw	Oranje *
	31-50 mm	Blauw	Blauw	Oranje *
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
Graad 2	20 mm	Groen	Blauw	Oranje *
	21-50 mm	Blauw	Blauw	Oranje *
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
Graad 3	10 mm	Groen	Oranje	Oranje
	11-20 mm	Oranje *	Oranje	Oranje
	21-50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje

wel chemotherapie;

* wel chemotherapie, echter bij uitzondering kan bij graad 1 of 2 en max 2-3 okselkliermetastasen of graad 3 N0 IC-NST, ER >10% en PR >10%, geen angioinvasie besloten worden om genexpressieprofiel in te zetten.

Indien dan low-risk -> geen chemotherapie;

chemotherapie tenzij IC-NST, ER >10% en/of PR >10% pos, geen angioinvasie en genexpressieprofiel low risk;

geen chemotherapie;

Neoadjuvante systemische therapie kan overwogen worden wanneer vooraf zeker is dat er een indicatie is voor adjuvante systemische therapie.

Indicaties voor (neo-)adjuvante chemotherapie naar tumortype, tumorgrootte en lymfklierstatus.

Tumortype Gradering tumor	Tumorgrootte	Lymfklierstatus	Adjuvant schema
ER pos HER2 neg			
Graad 1	> 3 cm	N0	*
	> 2 cm	N+	*
Graad 2	> 2 cm	N0	*
	elke	N+	*
Graad 3	> 1 cm	N0	*
	elke	N+	
Triple negatief	> 1 cm	N0	
	elke	N+	voorkeur voor NAC
HER2 pos ER neg/pos	0,1-1 cm	N0	Overweeg Tolaney
	1-2 cm	N0	Tolaney
	>= 2 cm	N0	Anthracycline bevattend schema
	elke	N+	voorkeur voor NAC met duale HER2 blokkade

pos = positief

neg = negatief

*: zie ook tabel genexpressieprofiel

NAC=neoadjuvant chemotherapie

Indicaties voor (neo-)adjuvante endocriene therapie

Indien ER >10% en/of PR >10% onafhankelijk van leeftijd, HER2 status en **oranje blokje**

Graad	Tumordiameter	N0/N0(i+)	N1mi/N1-3
Graad 1	≤ 1 cm	Groen	Oranje
	1,1-2 cm	Groen	Oranje
	2,1-5 cm	Oranje	Oranje
	> 5 cm	Oranje	Oranje
Graad 2	≤ 1 cm	Groen	Oranje
	1,1-2 cm	Oranje	Oranje
	2,1-5 cm	Oranje	Oranje
	> 5 cm	Oranje	Oranje
Graad 3	≤ 1 cm	Groen	Oranje
	1,1-2 cm	Oranje	Oranje
	2,1-5 cm	Oranje	Oranje
	> 5 cm	Oranje	Oranje

Wel endocriene therapie;

geen endocriene therapie

Indicaties voor (neo-)adjuvante endocriene therapie naar tumortype, tumorgroote en lymfklierstatus.

Tumortype Gradering tumor	Tumorgroote	Lymfklierstatus	Adjuvant schema
ER pos HER2 neg/pos			
Graad 1	>2 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar
Graad 2	>1 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar
Graad 3	> 1 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar

Zie ook module Adjuvante endocriene therapie.

*) overweeg > 5 jaar bij hoog risico borstkanker

Genexpressieprofielen

Indien er twijfel is over de indicatie voor (neo-)adjuvante chemotherapie op basis van de klassieke prognostische factoren kan een genexpressieprofiel als MammaPrint of OncotypeDX als aanvulling op de klassieke prognostische factoren gebruikt worden bij patiënten ouder dan 35 jaar met een T1-2N0 en T1N1 (maximaal 1

okselklier) ER positief en HER2 negatief invasief carcinoom NST.

Schema's van (neo-)adjuvante chemotherapie

(neo-)Adjuvante chemotherapie bij N+/hoogrisico N0 patiënten met een tumor **zonder** HER2 overexpressie bestaat uit een anthracycline en een taxaan bevattend derde generatie schema.

Overweeg als chemotherapie een schema met een hogere dosis intensiteit, zoals een dose-dense schema (iedere 2 weken i.p.v. iedere 3 weken) en een sequentieel schema van anthracyclines en taxanen.

Bij een hoog risico triple negatieve borstkanker (stadium II-III) kan aan een anthracycline/taxaan bevattend schema van chemotherapie carboplatin worden toegevoegd, conform de onderzochte neoadjuvante schema's.

Indien een derde generatie schema niet wenselijk is, kan behandeling met een tweede generatie schema 4x T_{docetaxel}C of een eerste generatie schema 4x AC worden overwogen.

Bij patiënten met residuale ziekte na neoadjuvante chemotherapie voor een triple negatieve borstkanker wordt postoperatief adjuvant capecitabine geadviseerd.

Bij de uiteindelijke keuze voor een behandeling spelen uiteraard de algemene conditie, de comorbiditeit en de wens van de patiënt zelf een doorslaggevende rol. Het initiële behandeladvies voor adjuvante chemotherapie wordt binnen het multidisciplinair overleg geformuleerd, waarna de uiteindelijke keuze door de medisch oncoloog in nauwe samenspraak en gedeelde besluitvorming met de patiënt wordt genomen, na uitgebreide uitleg en weging van alle risicofactoren, rekening houdend met de persoonlijke omstandigheden en wensen van de patiënt.

Er zijn veel organisaties die zich bezighouden met de ontwikkeling van online ondersteuning voor mensen die te maken hebben (gehad) met borstkanker. De veelheid in aanbod maakt het echter onoverzichtelijk en het aanbod blijft groeien. De BVN houdt een overzicht van online ondersteuning bij op borstkanker.nl/nl/keuzehulp

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven

Conclusies

Er zijn geen conclusies beschreven

Samenvatting literatuur

Inleiding

Adjuvante systemische therapie wordt toegediend in aanvulling op de primaire locoregionale behandeling van borstkanker met als belangrijkste doel metastasering op afstand te voorkomen. Door de aanpak van micrometastasen kan de ziektevrije en totale overleving aanzienlijk worden verbeterd. Adjuvante systemische

therapie leidt niet alleen tot vermindering van de kans op metastasen op afstand maar ook tot vermindering van de kans op locoregionale terugkeer van ziekte. De therapie kan bestaan uit chemotherapie, al dan niet gecombineerd met blokkade van de epidermale groeifactorreceptor type 2 (HER2), endocriene therapie of de combinatie van chemotherapie gevolgd door endocriene therapie. De periodieke meta-analyses van alle adjuvante borstkankertrials door de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) tonen dat adjuvante chemotherapie de ziektevrije- en totale overleving van alle patiëntengroepen met een vroeg stadium borstkanker verbetert [EBCTCG 2005, 2008, 2010, 2012].

Indicaties

Elke patiënt met een resectabele borstkanker kan in principe baat hebben bij behandeling met adjuvante systemische therapie. De kans op occulte metastasen is echter niet voor elke patiënt gelijk. Een goede selectie van patiënten die baat kunnen hebben bij de adjuvante therapie is belangrijk vanwege bijwerkingen en kosten van deze therapieën. Risicoprofilering of prognosestratificatie houdt in dat patiënten met een goede prognose worden onderscheiden van de patiënten met een slechte(re) prognose. Doel hiervan is enerzijds patiënten te selecteren met een goede prognose waarbij de winst van adjuvante therapie te klein is om deze toe te dienen. Anderzijds is het doel om patiënten te selecteren met een minder goede prognose en dus een hoger risico op recidief en ziekte-gerelateerde sterfte, bij wie adjuvante therapie wel geïndiceerd is. Klassieke prognostische factoren van borstkanker zijn de leeftijd en de performance status van de patiënt, naast tumorgerelateerde factoren als tumorgrootte, lymfklierstatus, hormoonreceptorstatus, HER2-status, Bloom en Richardson tumorgradering en proliferatie-index. Naast deze klassieke prognostische factoren zijn genexpressieprofielen van borstkanker ontwikkeld, waarmee het biologisch gedrag kan worden gekarakteriseerd. PREDICT 2.0 (www.predict.nhs.uk) is een gevalideerd predictiemodel voor het voorspellen van de prognose en de absolute reductie op recidief ziekteactiviteit en sterftekans van individuele patiënten door adjuvante systemische behandeling.

In retrospectieve studies is een leeftijd van 35 jaar of jonger een onafhankelijke risicofactor voor een slechtere prognose. In een serie van 2.970 patiënten < 50 jaar, van wie 315 < 35 jaar, hadden patiënten < 35 jaar vaker ongunstige tumorkenmerken, zoals een hooggradige tumor (57,1% vs. 34,0%), ER negatief (22,9% vs. 12,8%) of PR negatief (32,1% vs. 19,3%), met angioinvasie (40,0% vs. 33,5%) en/of HER2 positief (21,0% vs. 14,5%), dan patiënten van 35-50 jaar [Cancello 2010]. In 2 series waren de uitkomsten van DFS en OS van jonge patiënten met een luminal A type borstkanker goed en vergelijkbaar met die van de oudere patiënten [Cancello 2010, van der Hage 2011]. In de St. Gallen richtlijn uit 2015 en 2017 is het criterium van een jonge leeftijd geen aparte indicatie voor adjuvante chemotherapie.

Adjuvante chemotherapie wordt zinvol geacht bij een te verwachten absolute 10-jaars (borstkankerspecifieke) overlevingswinst van ten minste 3-5%. Adjuvante systemische chemotherapie wordt derhalve geadviseerd indien het absolute risico op 10-jaars borstkankerspecifiek overlijden minimaal 10(-15)% of meer bedraagt. Uit grote gerandomiseerde studies is bekend dat de relatieve reductie met adjuvante chemotherapie 40-60% bedraagt, wat resulteert in een minimale vermindering van de kans op 10-jaars sterfte van 3-5% (40-60% van 10-15%). Voor kans op recidief wordt gesteld dat de minimale kans op recidief ziekteactiviteit 25% moet bedragen om een minimale reductie van recidief van 10% te bereiken.

Gebruikmakend van de data van de SEER database komen patiënten met borstkanker met de volgende kenmerken in aanmerking voor adjuvante chemotherapie:

- een N+ tumor (m.u.v. graad 1 < 2 cm), of
- een ongunstige N0 tumor:
 - leeftijd < 35 jaar: graad 1 > 2 cm, graad 2 of 3 > 1 cm
 - leeftijd ≥ 35 jaar: graad 1 > 3 cm, graad 2 > 2 cm, graad 3 > 1 cm
- alle invasieve tumoren met HER2 overexpressie. Ook bij een grootte < 1 cm kan adjuvante systemische therapie worden overwogen (*zie module adjuvant HER2*).

De categorie patiënten met een ER positieve HER2 negatieve graad 2 tumor van 1-2 cm N0 en graad 1 met afmeting van 2-3 cm N0 vallen in de groep van een klinisch laag risico, wat ook bevestigd werd in de Mindact studie. In deze richtlijn heeft deze groep derhalve geen indicatie meer voor adjuvante chemotherapie.

In de prospectief gerandomiseerde multicenter MINDACT studie zijn 2.142 patiënten met pT1-2N0-N1 borstkanker met een discordante uitkomst van MammaPrint en klinische risico inschatting volgens AdjuvantOnline gerandomiseerd voor het volgen van de uitkomst van ofwel MammaPrint ofwel de klinische risico-inschatting [Cardoso 2016]. Bij een klinisch hoog risico gaf adjuvante chemotherapie bij patiënten met een laag risico MammaPrint uitslag geen significante winst in metastasevrije overleving. De 5-jaars metastasevrije overleving voor patiënten met een klinisch hoog risico en een laag risico MammaPrint was 95,9% bij degenen die chemotherapie hadden gekregen versus 94,4% bij de groep die geen chemotherapie had gekregen (absoluut verschil van 1,5%, HR voor afstandsmetastasen of overlijden met chemotherapie vs. geen chemotherapie 0,78; 95%CI 0,50-1,21). Een voordeel van chemotherapie kan niet helemaal worden uitgesloten gezien de korte follow-up en de grote betrouwbaarheidsintervallen in deze groepen, de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van 5-jaars metastasevrije overleving bedroeg voor deze groep 92,5%. Indien er twijfel is over de indicatie voor adjuvante chemotherapie op basis van de klassieke prognostische factoren kan een genexpressieprofiel zoals MammaPrint of OncotypeDX als aanvulling op de klassieke prognostische factoren gebruikt worden bij patiënten ouder dan 35 jaar met een pT1-2N0 of pT1N1(maximaal 1 okselkliermetastase) ER positief en HER2 negatief invasief carcinoom NST (zie tabel). Bij de beslissing om de MammaPrint als genexpressieprofiel te gebruiken dient men zich te realiseren dat het merendeel van de patiënten in de MINDACT studie 0 of 1 kliermetastase had(respectievelijk 79,0% en 14,1%), en dat slechts 4,5% en 2,3% 2 respectievelijk 3 kliermetastasen hadden. Het valt voorts op dat in de MINDACT studie 29,9% van de graad 3 tumoren een genetisch laag risico had, terwijl dit percentage in de oorspronkelijke studie van Van de Vijver slechts 11,8% bedroeg van de graad 3 tumoren [Van de Vijver 2002].

In de internationale literatuur wordt gesteld dat bij een 10-jaar borstkankerspecifieke overleving van 88% of hoger de meerwaarde van adjuvante chemotherapie ten opzichte van de potentiële risico's van deze behandeling te beperkt is en dientengevolge achterwege gelaten zou moeten worden. Indien predictiemodellen als PREDICT 2.0 voor de prognose van de individuele, onbehandelde patiënt met een ER positieve HER2 negatieve borstkanker op basis van de klassieke risicofactoren in de buurt komen van dit percentage, zou het toevoegen van een extra prognostische factor in de vorm van een genexpressie profiel wenselijk zijn. Onderstaand schema kan globaal aangehouden worden om te bepalen of een genexpressieprofiel ingezet zou kunnen worden. Hierbij is met slechts drie klassieke risicofactoren (T, N en graad) rekening gehouden. Bij twijfel

over inzetten van een genexpressieprofiel kan ook een individuele prognose bepaald worden m.b.v. één der predictiemodellen.

Indicaties voor genexpressieprofiel ter bepaling van de indicatie voor adjuvante chemotherapie bij patiënten ouder dan 35 jaar met een ER positief en HER2 negatief invasief carcinoom NST:

Gradering tumor	Tumorgrootte	Lymfklierstatus
Graad 1	3-5 cm	N0
	2-5 cm	N1 (1 okselkliermetastase)
Graad 2	2-5 cm	N0
	0-5 cm	N1 (1 okselkliermetastase)

Mogelijke indicatie voor genexpressieprofiel ter bepaling van de indicatie voor adjuvante chemotherapie bij invasief carcinoom NST zijn voorts:

Gradering tumor	Tumorgrootte	Lymfklierstatus
Graad 1	2-5 cm	N1 (2-3 okselkliermetastasen)
Graad 2	0-5 cm	N1 (2-3 okselkliermetastasen)
Graad 3	1-2 cm	N0

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Chemotherapie

Aanbeveling

Indicatie (neo-)adjuvante chemotherapie:

N+	<p>Elke N+ tumor (m.u.v. graad 1 < 2cm)</p> <p>Bij een leeftijd van 70 jaar of ouder kan adjuvante chemotherapie overwogen worden indien de verwachte winst groot genoeg is en de patiënt in goede conditie verkeert.</p>
Ongunstig N0:	<ul style="list-style-type: none"> • leeftijd < 35 jaar: graad 1 > 2 cm, graad 2 of graad 3 > 1 cm • leeftijd >= 35 jaar: graad 1 > 3 cm, graad 2 > 2 cm, graad 3 > 1 cm • alle invasieve tumoren met HER2 overexpressie. Ook bij een grootte < 1 cm kan adjuvante systemische therapie worden overwogen (<i>zie module adjuvant HER2</i>).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Borstkanker - HER2-positieve borstkanker

Aanbeveling

Adjuvante chemotherapie bij HER2-positieve tumoren kan bestaan uit:

- 4 x AC gevolgd door 12 x q1wk paclitaxel + trastuzumab **of**
- 4 x AC gevolgd door 4 x q3wk docetaxel + trastuzumab

Een alternatief schema met minder risico op cardiale toxiciteit is het TCH schema: 6 x q3wk docetaxel + carboplatin + trastuzumab.

Na beëindigen van de adjuvante chemotherapie wordt de behandeling met trastuzumab q3wk subcutaan (of intraveneus) voortgezet tot een totale behandelingsduur van 1 jaar.

Bij pT1N0 tumoren kunnen de 4 AC kuren achterwege worden gelaten. De aanbevolen behandeling is dan 12 x q1wk paclitaxel + trastuzumab (gedurende 1 jaar)

NB: Patiënten met kleine (tot 0,5 cm) HER2-positieve tumoren kunnen ook in aanmerking komen voor de hierboven genoemde behandelingen. Andere tumorkenmerken, toxiciteit en nog onzekere effectiviteit dienen tegen elkaar afgewogen te worden.

Voorafgaand, tijdens en na de behandeling met trastuzumab dient regelmatig de hartfunctie (LVEF) gecontroleerd te worden.

Indien voor start van de behandeling met trastuzumab de LVEF ≥ 50 -55% bedraagt, en wanneer tijdens de therapie de LVEF $\geq 50\%$ is en niet meer dan absoluut 10% gedaald is vanaf de beginwaarde, is continueren behandeling met trastuzumab verantwoord.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Conclusies

Niveau 1	<p>Bij patiënten met een HER2-positieve tumor geeft 1 jaar behandeling met adjuvant trastuzumab als onderdeel van systemische adjuvante chemotherapie een significante afname van het risico op recidief en overlijden.</p> <p>A2 Perez 2014, Goldhirsch 2013, Slamon 2011</p>
-----------------	---

Niveau 1	De aanwezigheid van HER2 overexpressie in pT1a-bN0-1 tumoren gaat gepaard met een duidelijke toename in de kans op recidief en verkorte ziektevrije en totale overleving.	
	A1	O'Sullivan 2015
	C	Joerger 2011

Samenvatting literatuur

Inleiding

Sinds de ASCO 2005 en op basis van drie gerandomiseerde studies, (NSABP-B31, NCCTG N9831 en HERA), wordt in Nederland standaard gedurende 1 jaar trastuzumab toegevoegd aan adjuvante chemotherapie bij HER2-positieve borstkanker. Sindsdien hebben totaal zes gerandomiseerde studies de waarde van trastuzumab als onderdeel van de medicamenteuze adjuvante therapie onderzocht bij HER2 overexpressie [Romond 2005, Perez 2014 Piccart 2005, Goldhirsch 2013, Slamon 2011, Spielman 2009, Joensuu 2006, Joensuu 2009]. In de NSABP-B31 werden pN+ patiënten behandeld met 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren driewekelijks paclitaxel versus dezelfde chemotherapie met 1 jaar trastuzumab te beginnen tegelijk met paclitaxel. In de driearmige NCCTG N9831 studie werden pN+ (na amendering ook pN0) patiënten behandeld met 4 kuren AC gevolgd door 12 wekelijkse kuren paclitaxel als monotherapie of in combinatie met wekelijks trastuzumab gedurende 1 jaar of gevolgd door wekelijks trastuzumab gedurende 1 jaar. In de driearmige HERA studie werden pN0 en pN+ patiënten na behandeling met adequate adjuvante chemotherapie gerandomiseerd voor behandeling met 0, 1 of 2 jaar trastuzumab in een driewekelijks schema [Piccart 2005, Smith 2007, Goldhirsch 2013]. In de driearmige BCIRG006 werden pN+ en hoogrisico pN0 patiënten in arm 1 en 2 gedurende 1 jaar behandeld met 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren docetaxel (AC-T) als monotherapie of in combinatie met trastuzumab (AC-TH). De derde arm bestond uit 6 kuren driewekelijks docetaxel plus carboplatin (TC) in combinatie met trastuzumab gedurende 1 jaar [Slamon 2011]. In de PACS 04 studie werden pN+ patiënten gerandomiseerd tussen behandeling met 6 kuren FEC100 of 6 kuren epirubicine/docetaxel gevolgd door een tweede randomisatie tussen observatie of behandeling met trastuzumab gedurende 1 jaar. In de FinHER studie werden patiënten gerandomiseerd voor 3 kuren docetaxel of 3 kuren vinorelbine (3 wekelijks) gevolgd door 3 kuren FEC, waarbij de patiënten met HER2 overexpressie tevens werden gerandomiseerd voor wel of geen behandeling met trastuzumab gedurende 9 weken tijdens vinorelbine of docetaxel [Joensuu 2006, Joensuu 2009].

Met betrekking tot de resultaten van deze 6 studies waren 4 studies positief voor de toevoeging van trastuzumab. De NSABP-B31 en NCCTG N9831 studie zijn gezamenlijk geëvalueerd, omdat ze op elkaar leken m.b.t. de armen waarin de trastuzumab gelijktijdig met paclitaxel werd gegeven [Romond, 2005, Perez 2014]. Na een mediane follow-up van 8,4 jaar is de 10-jaars ziektevrije overleving 75,2% met trastuzumab versus 62,2% zonder trastuzumab en de 10-jaars overleving 84% met trastuzumab versus 75,2% zonder trastuzumab. De 10-jaars ziektevrije overleving is significant beter met 1 jaar adjuvant trastuzumab (HR 0,60; $p < 0,001$), evenals de 10-jaars overleving (HR 0,63; $p < 0,001$). Alle subgroepen profiteerden van de toevoeging van adjuvant trastuzumab [Perez 2014]. De resultaten van de HERA studie betreffen de vergelijking van géén versus 1 jaar versus 2 jaar behandeling met trastuzumab. Na een mediane follow-up van 11 jaar, is er een significant voordeel van 1 jaar trastuzumab ten opzichte van de controle arm met een HR voor ziektevrije overleving van 0,76 (95%CI 0,68-0,86) versus 0,74 (95%CI 0,64-0,86) voor de overleving. De vergelijking van 2 versus 1 jaar

liet geen significant verschil zien. Belangrijk is te melden dat 52% van de patiënten uit de controlearm alsnog 1 jaar adjuvante behandeling met trastuzumab kreeg [Goldhirsch 2013, Cameron 2017]. In de BCIRG 006 toonden beide trastuzumab-bevattende behandelingsarmen (TCH en AC-TH) na een mediane follow-up van 3 jaar een significante verbetering in de ziektevrije overleving in vergelijking met het AC-T schema (HR 0,67 en 0,61; $p=0,0003$ en $p<0,0001$). De driejaars ziektevrije overleving was voor AC-TH 87%, voor TCH 86% en voor AC-T 81%. Er was ook een significante verbetering in overleving door zowel TCH als AC-TH in vergelijking met AC-T (HR 0,66 en 0,59; $p=0,017$ en $p=0,004$) [Slamon 2011]. Alleen in de PACS 04 studie werd geen significante verbetering van de ziektevrije overleving gezien door toevoeging van trastuzumab (HR 0,84; $p=0,41$) [Spielmann 2009]. Van deze studie is anno 2016 geen update, waarbij de studie na een follow-up van 47 maanden mogelijk te vroeg is geëvalueerd en de studie met 528 patiënten underpowered is. In de FinHER studie werd 9 weken trastuzumab gegeven, waarbij de driejaars ziektevrije overleving significant beter voor de groep patiënten in de trastuzumab arm was (89% versus 78%, $p=0,01$). Tevens was er een trend voor een betere overleving (96% versus 90%, $p=0,07$) [Joensuu 2009]. Het basis schema van adjuvante behandeling van HER2-positieve tumoren bevat een anthracycline, een taxaan en trastuzumab. Bij patiënten met een verhoogd risico op cardiale toxiciteit wordt op grond van de Slamon studie het TCH schema (docetaxel, carboplatin en trastuzumab) aanbevolen.

Volgorde van behandeling

Er zijn aanwijzingen dat gelijktijdige toediening van trastuzumab met een taxaan effectiever is dan sequentiële toediening. Dit blijkt uit het vergelijken van de risicoreducties die beter zijn in de studies waarin trastuzumab tegelijkertijd met een taxaan werd toegediend (NSABP B-31/NCCTG N9831 en BCIRG006).

Duur van de behandeling

Er zijn een aantal studies die naar de duur van de behandeling met trastuzumab hebben gekeken. In de HERA studie werd geen voordeel van 2 jaar versus 1 jaar trastuzumab gevonden [Goldhirsch 2013]. Alleen in de FinHER studie werd een voordeel van 9 weken trastuzumab behandeling gevonden. Er is een retrospectieve studie die ook 0 versus 9 weken trastuzumab beschrijft, maar hier is geen voordeel van 9 weken behandeling [Ozen 2016]. In de (non-inferiority) studie van Mavroudis (2015) werd 6 met 12 maanden trastuzumab vergeleken. Deze studie gaf een dose dense schema van 6 kuren docetaxel a 2 weken gevolgd door 4 kuren FEC (met G-CSF) a 2 weken. Mavroudis vond geen bewijs voor korter dan 1 jaar behandelen. Tenslotte heeft de PHARE studie ook 6 maanden met 12 maanden trastuzumab vergeleken en geen bewijs voor korter behandelen gevonden [Pivot 2013]. Hiermee blijft de standaard duur van behandeling met adjuvant trastuzumab op 12 maanden staan.

Subcutaan of intraveneus

Twee studies hebben naar de effectiviteit en veiligheid van trastuzumab subcutaan versus intraveneus gekeken. Farmacokinetiek bleek vergelijkbaar en na een mediane follow up van 40 maanden lijkt in adjuvante setting de effectiviteit van subcutaan trastuzumab even goed als intraveneus [Jackisch 2016]. In de HannaH study werden bij subcutaan trastuzumab vaker graad 3-4 infecties gezien, te weten 21,5% t.o.v. 14,1% [Jackisch 2015, Pivot 2014]. Beide vormen van behandeling kunnen gebruikt worden in afstemming met de patiënt.

pT1-2(<3 cm)N0 HER2-positieve tumoren

In de fase 2 studie van Tolaney (2015) bij 406 patiënten met een pT1-2(<3 cm)N0 HER2-positieve tumor bleek dat de effectiviteit van de behandeling adequaat is met 12 wekelijkse paclitaxel-trastuzumab kuren gevolgd door 9 maanden trastuzumab. Na een mediane follow up van 4 jaar was de 3-jaars overleving 98,7% (95%CI 97,6-99,8).

pT1a-bN0 HER2-positieve tumoren

Uit meerdere retrospectieve studies [Joerger 2011, Rouanet 2014, Vaz-Luis 2014, Fehrenbacher 2014], de population-based prospectieve studie van Van Ramshorst (2016) en de meta-analyse van O'Sullivan (2015) blijkt dat de aanwezigheid van HER2 overexpressie ook in kleine tumoren (pT1a-bN0) gepaard gaat met een verhoogde kans op een recidief. De interpretatie van deze studies wordt echter bemoeilijkt door het feit dat de studies verschillen ten aanzien van gekozen eindpunt, de duur van follow-up, en wel of geen behandeling met adjuvante systemische therapie. De studie van Rouanet heeft de prognose van alle pT1a-bN0 tumoren bekeken, waarbij HER2-positiviteit de belangrijkste voorspellende factor was. De 10-jaars ziektevrije overleving was bij HER2-positieve tumoren 73% versus 89% bij de HER2-negatieve tumoren. De studie van Vaz-Luis liet voor pT1a geclusterd HER-positief of ER-negatief/HER-negatief toename van DRFS van 93% naar 98% zien en voor pT1b van 90% naar 96% met trastuzumab behandeling. Fehrenbacher liet bij een mediane follow-up van 5,8 jaar ook voor 171 onbehandelde pT1a-b een 5-jaars DRFI van 98,2% zien. De relatieve risicoreductie van behandeling met trastuzumab lijkt even groot ook voor kleine pN0 HER2-positieve tumoren. In de meta-analyse van O'Sullivan werd gekeken naar tumoren ≤ 2 cm. De mediane follow-up was 8 jaar. Bij HER2-positieve patiënten met maximaal 1 positieve lymfeklier was het 8-jaars ziektevrije recidief met adjuvant trastuzumab versus geen adjuvant trastuzumab 12,7% versus 19,4% ($p=0,005$). Bij HER2-negatieve patiënten met maximaal 1 positieve lymfeklier was dit 20,4% versus 26,3% ($p=0,05$).

In de registratiestudie van Van Ramshorst werd gekeken naar alle pT1N0M0 HER2-positieve tumoren (3.512 patiënten: 385 pT1a, 800 pT1b, en 2.327 pT1c). Hiervan werd 45% behandeld met in 92% hiervan met de combinatie chemotherapie en trastuzumab. De behandelde groep had een 8-jaars OS van 95% versus 84% indien geen behandeling (HR 0,29; $p<0,001$). In de multivariate analyse was het voordeel van adjuvante therapie onafhankelijk van de tumorgrootte pT1a, pT1b en pT1c [Van Ramshorst 2016].

Andere doelgerichte middelen

De ALTO is een 4-armige studie naar adjuvante chemotherapie met 1 jaar trastuzumab, 1 jaar lapatinib, 6 maanden trastuzumab gevolgd door 6 maanden lapatinib en 1 jaar combinatie van trastuzumab met lapatinib. De arm met alleen lapatinib werd vervroegd gesloten wegens slechtere uitkomsten dan de andere 3 armen. Er werd geen significant voordeel aangetoond voor de combinatie van trastuzumab met lapatinib versus de standaard van 1 jaar trastuzumab. Wel was er meer toxiciteit (vooral diarree en huidrash) [Piccart-Gebhart 2016]. In de studie met de toevoeging van oraal neratinib gedurende 1 jaar met start binnen 2 jaar na afronden trastuzumab werd een significant verschil op 2-jaars ziektevrije overleving gezien (93,9 versus 91,9%; HR 0,67 (95%CI 0,50-0,91; $p=0,0091$)) [Chan 2017].

De 2-armige dubbelblind gerandomiseerde APHINTY-studie onderzocht de effectiviteit en veiligheid van toevoeging van 1 jaar pertuzumab aan een adjuvante trastuzumab- en chemotherapie-houdende behandeling bij patiënten met operabele HER2-positieve borstkanker. In totaal zijn 4.805 patiënten gerandomiseerd tussen pertuzumab ($n=2.400$) of placebo ($n=2.405$) [von Minckwitz 2017]. Van de ingesloten patiënten was 63% klierpositief en 36% van de patiënten had hormoonreceptor-negatieve ziekte.

Toevoeging van pertuzumab gaf bij een mediane follow-up van 45,5 maanden in de ITT populatie en 44,5 maanden voor patiënten met N+ ziekte een statistisch significante afname van het aantal patiënten bij wie de ziekte terugkeerde; terugkeer van ziekte vond plaats bij 171 patiënten (7,1%) in de pertuzumab groep en 210 patiënten (8,7%) in de placebogroep (HR 0,81; 95%CI 0,66-1,00; $p=0,045$). Kaplan-Meier schatting van de 3-jaars invasieve ziektevrije overleving was 94,1% in de pertuzumab groep en 93,2% in de placebogroep. Het getoonde verschil lijkt vooral te worden gegenereerd door patiënten met een hoger risico op terugkeer van ziekte (pN+). In het pN+ cohort was de 3-jaars invasieve ziektevrije overleving 92,0% in de pertuzumab groep, in vergelijking met 90,2% in de placebogroep (HR 0,77; 95%CI 0,62- 0,96; $p=0,02$). De 4-jaars invasieve ziektevrije overlevingspercentages bedroegen 89,9% en 86,7%.

Hartfalen, hartsterfte en cardiale dysfunctie waren in beide behandelingsgroepen zeldzaam. Diarree van graad 3 of hoger deed zich bijna uitsluitend tijdens de behandeling met chemotherapie. Met deze uitkomst is er geen plaats om pertuzumab in adjuvante setting toe te voegen aan de standaard 1 jaar adjuvant trastuzumab.

Oudere patiënten

Maar weinig patiënten in de gerandomiseerde studies naar de waarde van adjuvant trastuzumab waren ouder dan 65 jaar [Shachar 2016]. In een cohort van 2.203 patiënten >65 jaar (mediane leeftijd 71 jaar) behandeld met adjuvant trastuzumab werd vaker cardiotoxiciteit gezien dan in patiënten >65 jaar alleen behandeld met chemotherapie (HR 1,95; 95%CI 1,75-2,17). Cardiotoxiciteit trad tevens vaker op bij een leeftijd >80 jaar of bij reeds bestaande cardiale comorbiditeit [Chavez-MacGregor 2013]. Ondanks het vaker optreden van cardiale toxiciteit, was behandeling met adjuvant chemotherapie met trastuzumab in een cohortstudie bij ruim 500 patiënten >70 jaar haalbaar [Dall 2015]. In de studie van Vaz-Luis (2014) werd bij 2.028 vrouwen >66 jaar gekeken naar het volbrengen van de trastuzumab behandeling. In 81,7% werd de complete behandeling voltoerd. Bij degenen, die niet de volledige behandeling gegeven werd was er significant vaker sprake van opname voor hartziekte (8,1 versus 2,6%).

Er zijn geen argumenten om aan te nemen dat bij ouderen de risicoreductie door adjuvant trastuzumab anders is dan bij jongere patiënten.

Toxiciteit

Bij behandeling met trastuzumab kan cardiotoxiciteit optreden. Dit treedt met name op indien trastuzumab in nauwe relatie met anthracyclines wordt gegeven. Goed functionerende HER2 signalering is waarschijnlijk nodig voor het herstel van door anthracyclines geïnduceerde cardiale schade [Hudis 2007, de Korte 2007]. Binding van trastuzumab aan de HER2 receptoren aanwezig in het hart beperkt immers de respons op stress.

Symptomatisch hartfalen werd in de HERA studie gezien bij 0,6% van de met trastuzumab behandelde patiënten. In de BCIRG studie werd hartfalen gezien bij 1,6% van de patiënten in de anthracycline-bevattende arm (AC-TH) en bij 0,4% in de therapiearm zonder anthracycline (TCH). In de beide Amerikaanse studies waarin de trastuzumab gelijktijdig met paclitaxel werd gegeven lag dit tussen de 3-4%. De definitie van cardiotoxiciteit, en het daaraan gekoppelde (tijdelijk) staken van de behandeling bij asymptomatische afname van de linker ventrikel ejectionfractie (LVEF) was in de studies onderling niet identiek, waardoor vergelijking moeilijk is. In de NSABPB-31 trad bij 34% van de patiënten een asymptomatische cardiale dysfunctie op (gedefinieerd als tenminste éénmalig een daling van de LVEF met ≥ 10 EF punten en een LVEF van $< 55\%$) in de trastuzumab behandelde groep, terwijl in de HERA studie een tenminste éénmalige daling van de LVEF van ≥ 10 EF punten tot een LVEF van $< 50\%$ werd waargenomen bij 7% van de patiënten behandeld met trastuzumab [Suter 2007].

In welke mate de cardiotoxiciteit van trastuzumab passagère zal zijn is onbekend. Telli (2007) beschrijft dat zowel in de NSABP B-31 als in de BCIRG studie bij een aanzienlijk aantal van de patiënten met een cardiac event, na ≥ 6 maanden follow-up nog steeds een significante daling van de LVEF werd gevonden. De hartfunctie dient daarom ook na afronden trastuzumab gecontroleerd te worden en alertheid op late cardiotoxiciteit is belangrijk.

De studie van Schneider (2015) heeft 12 weken trastuzumab gecombineerd met paclitaxel en 4x AC vergeleken met dit schema en nog 9 maanden doorgaan met trastuzumab (totaal 1 jaar trastuzumab). De 5-jaars ziektevrije overleving was 76% met 12 weken trastuzumab versus 73% met 1 jaar trastuzumab en HR OS was 1,4. De focus van deze studie lag niet op overleving maar betrof onderzoek naar verschil in cardiaal risico. Bij 12 weken trastuzumab werd evenveel cardiotoxiciteit gezien als bij 1 jaar trastuzumab.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - HER2-negatieve borstkanker

Aanbeveling

Indicaties voor (neo-)adjuvante chemotherapie zonder HER2 blokkerende medicatie
Leeftijd 35-70 jaar

Indien **HER2 negatief** (onafhankelijk van ER/PR status), en **oranje blokje**

Graad	Tumordiameter	N0/N0(i+)/N1mi	N1(1 okselklier-metastase)	N1 (>1 okselkliermetastase), N2-3
Graad 1	≤ 20 mm	Groen	Groen	Groen
	21-30 mm	Groen	Blauw	Oranje *
	31-50 mm	Blauw	Blauw	Oranje *
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
Graad 2	≤ 20 mm	Groen	Blauw	Oranje *
	21-50 mm	Blauw	Blauw	Oranje *
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
Graad 3	≤ 10 mm	Groen	Oranje	Oranje
	11-20 mm	Oranje *	Oranje	Oranje
	21-50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje

wel chemotherapie;

* wel chemotherapie, echter bij uitzondering kan bij graad 1 of 2 en max 2-3 okselkliermetastasen of graad 3 N0 IC-NST, ER >10% en PR >10%, geen angiovasie besloten worden om genexpressieprofiel in te zetten.

Indien dan low-risk -> geen chemotherapie;

chemotherapie tenzij IC-NST, ER >10% en/of PR >10% pos, geen angiovasie en genexpressieprofiel low risk;
geen chemotherapie;

Neoadjuvante systemische therapie kan overwogen worden wanneer vooraf zeker is dat er een indicatie is voor adjuvante systemische therapie.

Indicaties voor (neo-)adjuvante chemotherapie naar tumortype, tumorgrootte en lymfklierstatus.

Tumortype Gradering tumor	Tumorgrootte	Lymfklierstatus	Adjuvant schema
ER pos HER2 neg			
Graad 1	> 3 cm	N0	*
	> 2 cm	N+	*
Graad 2	> 2 cm	N0	*
	elke	N+	*
Graad 3	> 1 cm	N0	*
	elke	N+	
Triple negatief	> 1 cm	N0	
	elke	N+	voorkeur voor NAC
HER2 pos ER neg/pos	0,1-1 cm	N0	Overweeg Tolaney
	1-2 cm	N0	Tolaney
	>= 2 cm	N0	Anthracycline bevattend schema
	elke	N+	voorkeur voor NAC met duale HER2 blokkade

pos = positief

neg = negatief

*: zie ook tabel genexpressieprofiel

NAC=neoadjuvant chemotherapie

Indicaties voor (neo-)adjuvante endocriene therapie

Indien ER >10% en/of PR >10% onafhankelijk van leeftijd, HER2 status en **oranje blokje**

Graad	Tumordiameter	N0/N0(i+)/N1mi	N1-3
Graad 1	≤ 1 cm	Groen	Oranje
	1,1-2 cm	Groen	Oranje
	2,1-5 cm	Oranje	Oranje
	> 5 cm	Oranje	Oranje
Graad 2	≤ 1 cm	Groen	Oranje
	1,1-2 cm	Oranje	Oranje
	2,1-5 cm	Oranje	Oranje
	> 5 cm	Oranje	Oranje
Graad 3	≤ 1 cm	Groen	Oranje
	1,1-2 cm	Oranje	Oranje
	2,1-5 cm	Oranje	Oranje
	> 5 cm	Oranje	Oranje

Wel endocriene therapie;

geen endocriene therapie

Indicaties voor (neo-)adjuvante endocriene therapie naar tumortype, tumorgrootte en lymfklierstatus.

Tumortype Gradering tumor	Tumorgrootte	Lymfklierstatus	Adjuvant schema
ER pos HER2 neg/pos	>2 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar
Graad 2	>1 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar
Graad 3	> 1 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar

Zie ook module Adjuvante endocriene therapie.

*) overweeg > 5 jaar bij hoog risico borstkanker

Genexpressieprofielen

Indien er twijfel is over de indicatie voor (neo-)adjuvante chemotherapie op basis van de klassieke prognostische factoren kan een genexpressieprofiel als MammaPrint of OncotypeDX als aanvulling op de klassieke prognostische factoren gebruikt worden bij patiënten ouder dan 35 jaar met een T1-2N0 en T1N1 (maximaal 1

okseldier) ER positief en HER2 negatief invasief carcinoom NST.

Er zijn veel organisaties die zich bezighouden met de ontwikkeling van online ondersteuning voor mensen die te maken hebben (gehad) met borstkanker. De veelheid in aanbod maakt het echter onoverzichtelijk en het aanbod blijft groeien. De BVN houdt een overzicht van online ondersteuning bij op borstkanker.nl/nl/keuzehulp

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven

Conclusies

<p>Niveau 1</p>	<p>Behandeling met anthracycline-bevattende adjuvante chemotherapie ten opzichte van geen adjuvante chemotherapie reduceert het RR op borstkankerspecifieke sterfte met circa 38% bij vrouwen jonger dan 50 jaar en met circa 20% bij vrouwen van 50-69 jaar.</p> <p>Anthracycline-bevattende chemotherapieschema's zijn effectiever dan een CMF schema en resulteren in een significante daling van de kans op een recidief en overlijden in vergelijking met een CMF schema.</p> <p>A1 EBCTCG 2005</p>
<p>Niveau 2</p>	<p>Behandeling met hooggedoseerde epirubicine (100-120 mg/m²) schema's bij patiënten met een N+/hoogrisico borstkanker tonen een betere overleving dan behandeling met 6 kuren met een schema met epirubicine 50-60 mg/m² of kuren klassiek CMF.</p> <p>B Piccart 2001, French epirubicin study group 2001, Bonneterre 2005</p>
<p>Niveau 2</p>	<p>Toevoeging van een taxaan aan anthracycline-bevattende adjuvante chemotherapie resulteert in een 20% betere borstkankerspecifieke overleving ten opzichte van een anthracycline bevattend schema zonder taxanen.</p> <p>Dit effect is onafhankelijk van de klierstatus, ER-status en HER2-status.</p> <p>B Henderson 2003, Buzdar 2002, Mamounas 2005, Roché 2006, Martin 2005, Gianni 2005, Goldstein 2005, Martin 2010</p>
<p>Niveau 2</p>	<p>Adjuvante behandeling van borstkankerpatiënten van 65 jaar of ouder met 4x AC of 6x CMF resulteert in een betere ziektevrije en totale overleving dan adjuvant 6 kuren capecitabine, met name in de subgroep met hormoonreceptor-negatieve ziekte.</p> <p>B Muss 2009</p>

Niveau 2	<p>Bij patiënten met borstkanker resulteert adjuvante chemotherapie toegediend in een dose-dense schema (iedere 2 weken in plaats van iedere 3 weken) in een betere ziektevrije overleving, zowel bij hormoonreceptor-negatieve als bij hormoon-positieve borstkanker.</p> <p>B Bonilla 2010, Lambertini 2017, EBCTCG 2019</p>
Niveau 2	<p>Sequentiële toediening van anthracycline en taxanen in (neo)adjuvante setting geeft in sommige studies een betere ziektevrije overleving dan een schema van gelijktijdige toediening van beide middelen.</p> <p>B Oakman 2013, Vriens 2017</p>
Niveau 2	<p>In neoadjuvante setting geeft toevoeging van carboplatin aan een anthracycline/taxanen bevattend schema bij een TNBC een hogere kans op pCR.</p> <p>De toevoeging van neoadjuvant carboplatin gaat gepaard met meer bijwerkingen.</p> <p>B Ando 2014, Sikov 2015, Hahnen 2017</p>
Niveau 2	<p>Toevoeging van capecitabine sequentieel aan anthracycline- en taxaanbevattende (neo)adjuvante chemotherapie geeft in sommige studies een betere borstkankerspecifieke overleving. Dit voordeel wordt vooral bij TNBC gezien.</p> <p>De toevoeging van adjuvant capecitabine gaat gepaard met meer bijwerkingen.</p> <p>B Joensuu 2017, Masuda 2017, Natori 2017</p>

Samenvatting literatuur

Keuze van adjuvante chemotherapie

Bij de keuze uit adjuvante systemische therapieën zijn de expressie van hormoonreceptoren en HER2-status van belang. Er bestaan diverse schema's van adjuvante chemotherapie (zie tabel 1). Een derde generatie schema met een anthracycline en een taxaan is het meest effectieve schema [ASCO richtlijnen 2016, St. Gallen 2017]. Het toevoegen van gemcitabine [Swain 2013, Earl 2017] aan een anthracycline/taxaan combinatie is niet van meerwaarde gebleken. De toevoeging van neo-adjuvant carboplatin of adjuvant capecitabine aan een anthracycline/taxaan combinatie is onderwerp van discussie bij triple negatieve borstkanker (zie: Triple negatieve borstkanker en adjuvante chemotherapie).

Bij de uiteindelijke keuze voor een behandeling spelen de algemene conditie, de comorbiditeit en de wens van de patiënt zelf een doorslaggevende rol. Het initiële behandeladvies voor adjuvante chemotherapie wordt binnen het multidisciplinair overleg geformuleerd, waarna de uiteindelijke keuze door de medisch oncoloog in

nauwe samenspraak met de patiënt wordt gemaakt. Dit gebeurt na uitgebreide uitleg en weging van alle risicofactoren, rekening houdend met de persoonlijke omstandigheden en wensen van de patiënt.

Tabel 1: Classificatie van schema's van adjuvante chemotherapie bij HER2-negatieve borstkanker

Generatie	Chemotherapie schema	Reductie in borstkankerspecifieke sterfte
Eerste	6xCMF, 4xAC, 6xFEC50	35% t.o.v. geen adjuvante chemotherapie
Tweede	6xFEC100, 6xFAC	20% t.o.v. eerste generatie chemotherapie
	4xAC + 4xP	
	4xTC	
Derde	3xFEC100 + 3xT	20% t.o.v. tweede generatie chemotherapie
	3xFEC100 + 9xP(wkl)	
	4x(dd)AC + 12xP(wkl)	
	4x(dd)AC + 4xT	

P=paclitaxel, T=docetaxel, dd=dose dense iedere 2 weken, wkl=wekelijks

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Hormoonreceptor-positieve HER2-negatieve borstkanker

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven

Conclusies

<p>Niveau 1</p>	<p>Behandeling met anthracycline-bevattende adjuvante chemotherapie ten opzichte van geen adjuvante chemotherapie reduceert het RR op borstkankerspecifieke sterfte met circa 38% bij vrouwen jonger dan 50 jaar en met circa 20% bij vrouwen van 50-69 jaar.</p> <p>Anthracycline-bevattende chemotherapieschema's zijn effectiever dan een CMF schema en resulteren in een significante daling van de kans op een recidief en overlijden in vergelijking met een CMF schema.</p> <p>A1 EBCTCG 2005</p>
<p>Niveau 2</p>	<p>Behandeling met hooggedoseerde epirubicine (100-120 mg/m²) schema's bij patiënten met een N+/hoogrisico borstkanker tonen een betere overleving dan behandeling met 6 kuren met een schema met epirubicine 50-60 mg/m² of kuren klassiek CMF.</p> <p>B Piccart 2001, French epirubicin study group 2001, Bonnetterre 2005</p>
<p>Niveau 2</p>	<p>Toevoeging van een taxaan aan anthracycline-bevattende adjuvante chemotherapie resulteert in een 20% betere borstkankerspecifieke overleving ten opzichte van een anthracycline bevattend schema zonder taxanen.</p> <p>Dit effect is onafhankelijk van de klierstatus, ER-status en HER2-status.</p> <p>B Henderson 2003, Buzdar 2002, Mamounas 2005, Roché 2006, Martin 2005, Gianni 2005, Goldstein 2005, Martin 2010</p>
<p>Niveau 2</p>	<p>Adjuvante behandeling van borstkankerpatiënten van 65 jaar of ouder met 4x AC of 6x CMF resulteert in een betere ziektevrije en totale overleving dan adjuvant 6 kuren capecitabine, met name in de subgroep met hormoonreceptor-negatieve ziekte.</p> <p>B Muss 2009</p>

Samenvatting literatuur

Anthracycline-bevattende chemotherapie

In de meta-analyse van de EBCTCG worden de therapieresultaten uitgedrukt in de jaarlijkse reductie van het relatief risico (RR) op overlijden en de uiteindelijke absolute winst in 10 of 15 jaars overleving. De relatieve risicoreductie op recidief of sterfte met adjuvant anthracyclines is in deze studies grotendeels onafhankelijk van de mate van hormoongevoeligheid van de tumor, het gebruik van adjuvant tamoxifen, de klierstatus en andere tumorkenmerken. De anthracycline-bevattende chemotherapieschema's zijn effectiever dan CMF chemotherapie en resulteren in een significante daling van de kans op een recidief (HR 0,89; 2p=0,0001) en overlijden (HR 0,84; 2p<0,00001) [EBCTCG 2005].

Aantal cycli adjuvante anthracycline-bevattende chemotherapie

In het algemeen worden 6 cycli intraveneus FAC/CAF of FEC/CEF beschouwd als de standaard voor adjuvante anthracycline-bevattende chemotherapie. Zes cycli FEC50 resulteerden in een betere overleving dan 3 cycli FEC50 bij premenopauzale patiënten met een pN+ borstkanker [Fumoleau 2003]. Drie studies waarin 4 cycli AC/EC werden vergeleken met 6 cycli klassiek CMF toonden vergelijkbare uitkomsten [Fisher 1990, Fisher 2001, Galligioni 2000], terwijl 6 cycli CE120F effectiever bleken dan 6 cycli klassiek CMF [Levine 2005]. In de EBCTCG meta-analyse gaf behandeling met 6 cycli FAC een betere overleving dan 4 cycli AC [EBCTCG 2012].

Optimale dosis adjuvante anthracycline-bevattende chemotherapie

In de CALGB 9344 studie resulteerde behandeling met een hogere dosis doxorubicine (75 of 90 mg/m²) dan de standaarddosis van 60 mg/m² per AC kuur gedurende 4 kuren niet in een betere overleving [Henderson 2003]. In de CALGB 8541 studie bleek behandeling met een cumulatieve dosis doxorubicine lager dan 240 mg/m² wel minder effectief [Budman 1998].

Drie van de vier studies die het effect onderzochten van hoog gedoseerde epirubicine (100-120 mg/m²) schema's bij patiënten met een pN+/hoogrisico pN0 borstkanker toonden een betere overleving ten opzichte van epirubicine 50-60 mg/m² (en ten opzichte van 6 kuren klassiek CMF) [Galligioni 2000, Piccart 2001, FASG 2001, Bonnetterre 2005].

Er zijn geen studies waarin 4-6 cycli (F)A60C zijn vergeleken met 6 cycli (F)E100-120C.

Taxaan-bevattende chemotherapie

Naast anthracyclines zijn taxanen (paclitaxel en docetaxel) zeer effectief bij de behandeling van borstkanker. Concomitante toediening van doxorubicine en paclitaxel geeft echter een toename in cardiotoxiciteit, door een farmacokinetische interactie resulterend in een grotere expositie aan doxorubicine [Sparano 1999]. Studies hebben vervolgens sequentiële toediening van paclitaxel en een anthracycline-bevattend schema en de combinatie met docetaxel onderzocht. Uit enkele gepoolde data-analyses en een meta-analyse blijkt dat taxaan-bevattende adjuvante chemotherapie resulteert in een geringe winst in ziektevrije overleving en overleving (respectievelijk ongeveer 5 vs. 3% absolute winst in 10-jaars overleving) in vergelijking met de controlearm (meestal een anthracycline-bevattend schema) van de studies. Deze bevinding is onafhankelijk van het type taxaan, de leeftijd, het toedieningsschema, de klierstatus en de mate van hormoonreceptor expressie [EBCTCG 2012].

Anthracycline-bevattende chemotherapie al dan niet met taxanen

In adjuvante studies zijn vrouwen gerandomiseerd tussen behandeling met taxaan-bevattende en taxaan-vrije, meestal anthracycline-bevattende, chemotherapie. Deze studies verschillen in studieopzet, het soort taxaan dat is gebruikt, en het gelijktijdig of sequentieel toevoegen van het taxaan aan het anthracycline-bevattend schema.

Zowel in de CALGB 9344 studie [Henderson 2003] als in de NSABP B-28 studie [Mamounas 2005] werd 4x AC vergeleken met 4x AC gevolgd door 4x paclitaxel (q3wk). Deze studies toonden een HR voor ziektevrije overleving van 0,83 ($p < 0,05$) van het AC-paclitaxel schema tegenover het AC schema en resulteerden in FDA goedkeuring van toevoegen van paclitaxel aan adjuvante chemotherapie. De PACS 01 studie includeerde pN+ patiënten en vond een significante verbetering van de 8-jaars ziektevrije overleving en overleving (HR respectievelijk 0,85 en 0,735) na behandeling met 3 kuren FEC100 gevolgd door 3x docetaxel in vergelijking met 6x FEC100 [Roche 2006, Coudert 2012]. De GEICAM 9906 trial toonde bij pN+ patiënten een verbetering in de vijfjaars ziektevrije overleving (HR 0,74) ten gunste van de groep behandeld met 3x FEC90 gevolgd door 8 wekelijkse toedieningen van paclitaxel in vergelijking met 6x FEC90 [Martin, 2008]. De 4-armige BIG 02-98 en de Taxit 216 studies toonden beide een betere ziektevrije overleving bij patiënten met een pN+ borstkanker, met een HR van respectievelijk 0,79 en 0,82 voor de taxaan bevattende studiearm. In de GEICAM 98-05 studie bleek na een follow-up van ruim 6 jaar, bij hoogrisico pN0 patiënten 6x TAC effectiever dan 6x FAC50. De HR voor de kans op recidief bedroeg 0,68 ($p = 0,01$). Er was geen significant verschil in overleving aangetoond (HR 0,76) [Martin 2010].

Uit de EBCTCG meta-analyse blijkt de combinatie van een taxaan- plus anthracycline-bevattend schema te resulteren in zo'n 10% extra reductie van de borstkankermortaliteit (RR 0,88; $p = 0,00001$; $n = 44.000$) in vergelijking met een anthracycline-bevattend schema zonder taxanen [Peto 2012]. Het effect van toevoegen van een taxaan bleek afhankelijk van het aantal kuren van anthracyclines. Uitgesplitst naar anthracyclinersterkte van de studies is de RR 0,87 ($p = 0,001$; $n = 11.000$) indien het taxaan-anthracycline schema is vergeleken met hetzelfde aantal kuren anthracycline in de controlearm, maar indien het aantal kuren van de niet-taxaan bevattende arm werd verdubbeld verviel het voordeel van de behandeling met een taxaan (RR=0,95±0,06; $p = 0,4$; $n = 10.000$).

Anthracycline-bevattende chemotherapie met verschillende schema's van taxanen.

De tweede generatie taxaan studies vergeleek verschillende taxaan-bevattende regimes teneinde de optimale dosis en het optimale schema en type van taxanen in adjuvante setting te bepalen.

In de ECOG 1199 studie werden bijna 5.000 patiënten met pN+ borstkanker gerandomiseerd in 4 verschillende taxaanschema's volgens een 2x2 factorieel design. Na 4x AC werd gerandomiseerd tussen paclitaxel (4x q3wk), paclitaxel (12x q1wk), docetaxel (4x q3wk) of docetaxel (12x q1wk). Na een mediane follow up van 12,1 jaar werd winst in ziektevrije overleving gevonden in de studiearmen waarin de patiënten behandeld werden met wekelijks paclitaxel of driewekelijks docetaxel, terwijl overlevingswinst alleen werd gevonden in de arm met het wekelijks paclitaxel schema [Sparano 2008, Sparano 2015].

Taxaan-bevattende chemotherapie zonder anthracyclines versus anthracycline-bevattende chemotherapie

In de CALGB 40101 studie werd adjuvante monotherapie met 4-6x paclitaxel (in een driewekelijks of wekelijks schema) vergeleken met 4-6x AC bij patiënten voornamelijk zonder kliermetastasen (10% 1-3 kliermetastasen) [Shulman 2014]. De hazard ratio voor ziektevrije overleving met monotherapie met paclitaxel was 1,26 (eenzijdige 95%CI 1,48), en non-inferioriteit van monotherapie met paclitaxel ten opzichte van AC kon niet worden aangetoond. Een grote gerandomiseerde studie vergeleek de effectiviteit van taxaan-bevattende chemotherapie zonder anthracyclines met die van anthracycline-bevattende chemotherapie [Jones 2009]. In deze studie werden 1.016 patiënten (pN+ en pN0) gerandomiseerd tussen behandeling met 4x AC of 4x TC (docetaxel/cyclofosfamide). Na een mediane follow-up van 5,5 jaar was er een significant langere ziektevrije overleving voor 4x TC (HR 0,74, 95% CI 0,56-0,98). De HORG studie vergeleek 4x dd FEC75 waarna 4 dd

docetaxel met 6x TC [Mavroudis 2016]. Na 46 maanden was de 3-jaars DFS 89,5% voor de 4xFEC-4xT combinatie versus 91,1% voor de 6x TC arm (HR 1,147; 95%CI 0,716-1,839). In 3 adjuvante studies werd 6x TC vergeleken met een anthracycline/taxaan combinatie (taxaan + AC) [Blum 2017]. Bij een korte follow up van 3,3 jaar was de 4-jaars ziektevrije overleving met de anthracycline/taxaan combinatie 90,7% versus 88,2% voor 6x TC ($p=0,04$), met een trend voor een betere DFS voor hoog risico ziekte (hormoonreceptor-negatief met 4+ kliermetastasen, HR voor TC vs. taxaan + AC 1.202 (95%CI 0,97-1,49).

Op grond van bovenstaande bevindingen kan bij patiënten met een indicatie voor adjuvante chemotherapie maar met een contra-indicatie voor anthracyclines een schema van 4(-6)x TC worden overwogen.

Adjuvant capecitabine (bij adjuvante anthracycline/taxaan of na neoadjuvante chemotherapie) bij HER2-negatieve borstkanker

Er zijn meerdere studies die de waarde van capecitabine onderzocht hebben toegevoegd aan een anthracycline en taxanen bevattend adjuvant schema bij HER2 negatieve tumoren.

In de NSABP-40 studie werd geen voordeel gevonden van de toevoeging van adjuvant capecitabine (825 mg/m²) aan 4x docetaxel (T) gevolgd door 4x AC [Bear 2015]. O'Shaughnessy (2015) randomiseerde patiënten tussen 4xAC-4xT of 4x AC-capecitabine/docetaxel (CT). Er was geen significant verschil in DFS (HR 0,84; 95%CI 0,67-1,05) maar wel een voordeel in totale overleving (HR 0,69; 95%CI 0,53-0,90). In een geplande subgroep analyse werd een OS voordeel gezien bij patiënten met pN+ en/of triple negatieve borstkanker. De FinXX studie vergeleek 3x docetaxel (60mg/m²) / capecitabine (900 mg/m²)(TX) + 3x CEX met 3x docetaxel (80 mg/m²) + 3x CE75F [Joensuu 2017]. Na een mediane follow up van 10,3 jaar was er geen verschil in DFS (HR 0,88; 95%CI 0,71-1,08) en OS (HR 0,84; 95%CI 0,66-1,07). De 10-jaars DFS bedroeg 78,5% met TX+CEX versus 76,5% met T+CEF. In een subgroep analyse was TX+FEX bij triple negatieve borstkanker effectiever dan T+CEF (DFS HR 0,53; 95%CI 0,31-0,92). Een meta-analyse van 8 studies met de toevoeging van capecitabine aan neoadjuvante of adjuvante chemotherapie toont een verbeterde DFS en OS, met name bij TNBC [Natori 2017]. De toevoeging van capecitabine ging gepaard met een toename van bijwerkingen en resulteerde vaker in dosisreducties of staken van chemotherapie [Natori 2017].

In de CREATE-X studie gaf toevoeging van adjuvant 6-8 kuren capecitabine (dosering 2dd 1.250 mg/m², d1-15 per 3 weken) bij patiënten met residuale ziekte na een neoadjuvant schema van anthracyclines en/of taxanen een significante verbetering van de DFS met 74,1% vs. 67,6% (95%CI 0,53-0,92; $p=0,01$) en van OS met 89,2% vs. 83,6% (95%CI 0,39-0,90; $p=0,01$) [Masuda 2017]. Het verschil was bij oestrogeen-receptor negatieve ziekte meer uitgesproken dan bij oestrogeen-receptor positieve ziekte (HR 0,58 (95%CI 0,39-0,87) vs. 0,81 (95%CI 0,55-1,17)). De CREATE-X studie bevatte patiënten van Aziatische afkomst (Japan, Zuid-Korea). Een verschil in farmacokinetiek van capecitabine bij een Aziatische versus een niet-Aziatische populatie is derhalve niet uit te sluiten. Bij patiënten met residuale ziekte na neoadjuvante chemotherapie lijkt de toevoeging van adjuvant capecitabine dus van meerwaarde, met name bij TNBC.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Triple negatieve borstkanker

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Conclusies

Niveau 2	<p>Adjuvante behandeling van borstkankerpatiënten van 65 jaar of ouder met 4x AC of 6x CMF resulteert in een betere ziektevrije en totale overleving dan adjuvant 6 kuren capecitabine, met name in de subgroep met hormoonreceptor-negatieve ziekte.</p> <p>B Muss 2009</p>
Niveau 2	<p>In neoadjuvante setting geeft toevoeging van carboplatin aan een anthracycline/taxanen bevattend schema bij een TNBC een hogere kans op pCR.</p> <p>De toevoeging van neoadjuvant carboplatin gaat gepaard met meer bijwerkingen.</p> <p>B Ando 2014, Sikov 2015, Hahnen 2017</p>
Niveau 2	<p>Toevoeging van capecitabine sequentieel aan anthracycline- en taxaanbevattende (neo)adjuvante chemotherapie geeft in sommige studies een betere borstkankerspecifieke overleving. Dit voordeel wordt vooral bij TNBC gezien.</p> <p>De toevoeging van adjuvant capecitabine gaat gepaard met meer bijwerkingen.</p> <p>B Joensuu 2017, Masuda 2017, Natori 2017</p>

Samenvatting literatuur

Inleiding

Ongeveer 15-20% van de borstkankers kenmerken zich door de afwezigheid van ER, PR en HER2 overexpressie en zijn zogeheten triple negatieve borstkankers (TNBC) [Perez 2010]. Een groot deel (50-60%) van TNBC valt onder het zogenaamde 'basal like' type en heeft bij genetische analyse een HRD-like profiel (homologe recombinatie deficiëntie). In 10-20% is dit als gevolg van een *BRCA-1* genmutatie. Een TNBC komt vaker voor op jonge leeftijd, zijn vaak hooggradig en bij presentatie vaak al aanzienlijk in omvang en al gemetastaseerd naar de oksellymfklieren. De tumoren hebben een slechtere prognose, ook na correctie voor stadium en leeftijd, met snel (binnen 3 jaar) optredende recidieven en een korte overleving na optreden van recidief ziekteactiviteit. Belangrijk is dat bij een pathologische complete response (pCR) na neoadjuvante chemotherapie de prognose van een TNBC aanzienlijk beter is dan wanneer er geen pCR wordt bereikt. In verschillende neoadjuvante studies is namelijk gebleken dat deze tumoren een betere respons hebben op neoadjuvante chemotherapie met anthracyclines en taxanen in vergelijking met de andere tumortypes, echter indien geen complete remissie wordt bereikt, verbetert de overleving niet [Parker 2009, Tan 2008, Wang 2009, Hugh 2009, Sorlie 2009, Tan 2009,

Liedtke 2008]. Voor een TNBC is de gemiddelde 5-jaars ziektevrije overleving 82% vs. 50% bij respectievelijk pCR en non-pCR [Cortazar 2014]. pCR zou bij dit type tumoren dus gebruikt kunnen worden als surrogaat eindpunt voor lange termijn uitkomst.

Als gevolg van de tumorbiologie zijn er onderzoeken geweest die onderzocht hebben of chemotherapie die dubbelstrengs DNA breuken aanbrengt, zoals carboplatin, meer waarde heeft bij de (neo)adjuvante behandeling van een TNBC, omdat voor herstel van deze complexe breuken een intact homologe recombinatie pathway nodig is. In neoadjuvante setting bij TNBC geeft toevoeging van carboplatin aan een anthracycline/taxanen bevattend schema een hogere kans op pCR [Ando 2014, Sikov 2015, Hahnen 2017, Poggio 2018, Loibl 2018]. In neoadjuvante studies zijn 2 schema's onderzocht die carboplatin bevatten (4x carboplatin en paclitaxel gevolgd door 4x FEC of 4x dd AC). Hiermee werd een hoge pathologische complete respons van ongeveer 60% gezien en een significant verbeterde pCR ten opzichte van de niet carboplatin bevattende arm. Deze schema's werden gebruikt voor alle TNBC [Ando 2014, Sikov 2015].

In een meta-analyse van 9 studies van TNBC patiënten bleek een meerwaarde van carboplatin in neoadjuvante setting aan standaard therapie met een OR van 2,53 (1,37-4,66) en een significant hoger percentage pCR (52,1% vs. 37,0%) [Poggio 2018]. Deze meta-analyse laat (nog) geen significant voordeel zien voor ziektevrije overleving (HR 0,72; 95%CI 0,49-1,06) en voor totale overleving (HR 0,86; 95%CI 0,46-1,63). Opvallend was echter de bevinding dat de groep patiënten met een bewezen BRCA1/2 genmutatie in de Geparsixto studie ongeacht de toevoeging van carboplatin al een grotere kans op pCR had dan de groep zonder een BRCA mutatie, en dat bij een BRCA mutatie geen meerwaarde aangetoond kon worden van carboplatin [Hahnen 2018]. Mogelijk wordt dit verklaard door de hogere cumulatieve dosering anthracyclines (waarvan ook bekend is dat HRD tumoren hiervoor gevoelig zijn) die gebruikt werd waardoor de maximale respons wellicht al bereikt is en er geen meerwaarde is van de carboplatin. Het gebruikte schema is echter niet standaard (wekelijks gepegileerd doxorubicine, paclitaxel, bevacizumab en al dan niet carboplatin gedurende 18 weken). In deze studie resulteerde de toevoeging van carboplatin in een significante verbetering van DFS (HR 0,56; 95%CI 0,34-0,93), ongeacht de HRD status [Loibl 2018].

In de Duitse GeparQuinto studie werd met een neoadjuvant schema van anthracyclines en taxanen zónder carboplatin bij 90 patiënten met een TNBC en een BRCA mutatie ook al een hoog percentage pCR (50%) gerapporteerd [Fasching 2018]. In deze studie de prognose van patiënten met een BRCA mutatie beter dan van patiënten zonder een BRCA mutatie, en was de prognose minder gerelateerd met het al dan niet bereiken van een pCR.

Bij de keuze van chemotherapie bij borstkanker in de neoadjuvante setting wordt gestreefd naar een zo hoog mogelijke complete responskans, waarbij toxiciteit afgewogen moet worden. In het algemeen geldt dat het schema van (neo)adjuvante chemotherapie afhangt van patiënt- en tumorvariabelen en dat een adjuvant schema conform een neoadjuvant schema is. Hoewel de exacte plaats van platina-bevattende chemotherapie in *adjuvante* setting bij TNBC momenteel nog onderwerp van studies is, is het toevoegen van carboplatin aan hoog risico TNBC goed te verdedigen gezien op de hogere kans op adequate downstaging en pCR. De meerwaarde lijkt vooral bij tumoren met een HRD-like profiel aanwezig te zijn, maar daar bestaat nog geen

gevalideerde analysemethodes voor. De schema's met carboplatin gaan gepaard met meer bijwerkingen (vooral beenmergtoxiciteit) dan een anthracycline/taxaan schema zonder carboplatin, wat kan resulteren in uitstel en/of dosisreductie.

Carboplatin bevattende schema's (neo)adjuvante chemotherapie

4x driewekelijks carboplatin met wekelijks paclitaxel gevolgd door 4x driewekelijks FEC (Ando)

Carboplatin	AUC 5	d1
Paclitaxel	80 mg/m ² iv	d1, 8, 15
5-Fluorouracil	500 mg/m ² iv	d1
Epirubicine	100 mg/m ² iv	d1
Cyclofosfamide	500 mg/m ² iv	d1

4x driewekelijks carboplatin met wekelijks paclitaxel gevolgd door 4x tweewekelijks AC (primair tweewekelijks G-CSF) (Sikov).

Carboplatin	AUC 6	d1
Paclitaxel	80 mg/m ² iv	d1, 8, 15
Adriamycine	60 mg/m ² iv	d1
Cyclofosfamide	600 mg/m ² iv	d1

4x tweewekelijks AC met primair tweewekelijks G-CSF gevolgd door driewekelijks carboplatin AUC 6 met wekelijks paclitaxel (Sikov in omgekeerde volgorde)

Adriamycine	60 mg/m ² iv	d1
Cyclofosfamide	600 mg/m ² iv	d1
Carboplatin	AUC 6	d1
Paclitaxel	80 mg/m ² iv	d1, 8, 15

Adjuvant capecitabine (bij adjuvante anthracycline/taxaan of na neoadjuvante chemotherapie) bij HER2-negatieve borstkanker

Er zijn meerdere studies die de waarde van capecitabine onderzocht hebben *toegevoegd aan een anthracycline en taxanen bevattend adjuvant schema* bij HER2 negatieve tumoren.

In de NSABP-40 studie werd geen voordeel gevonden van de toevoeging van adjuvant capecitabine (825 mg/m²) aan 4x docetaxel (T) gevolgd door 4x AC [Bear 2015]. O'Shaughnessy (2015) randomiseerde patiënten tussen 4xAC-4xT of 4x AC-capecitabine/docetaxel (CT). Er was geen significant verschil in DFS (HR 0,84; 95%CI 0,67-1,05) maar wel een voordeel in totale overleving (HR 0,69; 95%CI 0,53-0,90). In een geplande subgroep analyse werd een OS voordeel gezien bij patiënten met pN+ en/of triple negatieve borstkanker. De FinXX studie vergeleek 3x docetaxel (60mg/m²) / capecitabine (900 mg/m²)(TX) + 3x CEX met 3x docetaxel

(80 mg/m²) + 3x CE75F [Joensuu 2017]. Na een mediane follow up van 10,3 jaar was er geen verschil in DFS (HR 0,88; 95%CI 0,71-1,08) en OS (HR 0,84; 95%CI 0,66-1,07). De 10-jaars DFS bedroeg 78,5% met TX+CEX versus 76,5% met T+CEF. In een subgroep analyse was TX+FEX bij triple negatieve borstkanker effectiever dan T+CEF (DFS HR 0,53; 95%CI 0,31-0,92). Een meta-analyse van 8 studies met de toevoeging van capecitabine aan neoadjuvante of adjuvante chemotherapie toont een verbeterde DFS en OS, met name bij TNBC [Natori 2017]. De toevoeging van capecitabine ging gepaard met een toename van bijwerkingen en resulteerde vaker in dosisreducties of staken van chemotherapie [Natori 2017].

In de CREATE-X studie gaf toevoeging van adjuvant 6-8 kuren capecitabine (dosering 2dd 1.250 mg/m², d1-15 per 3 weken) bij patiënten met residuale ziekte *na een neoadjuvant schema van anthracyclines en/of taxanen* een significante verbetering van de DFS met 74,1% vs. 67,6% (95%CI 0,53-0,92; p=0,01) en van OS met 89,2% vs. 83,6% (95%CI 0,39-0,90; p=0,01) [Masuda 2017]. Het verschil was bij oestrogeen-receptor negatieve ziekte meer uitgesproken dan bij oestrogeen-receptor positieve ziekte (HR 0,58 (95%CI 0,39-0,87) vs. 0,81 (95%CI 0,55-1,17)). De CREATE-X studie bevatte patiënten van Aziatische afkomst (Japan, Zuid-Korea). Een verschil in farmacokinetiek van capecitabine bij een Aziatische versus een niet-Aziatische populatie is derhalve niet uit te sluiten. Bij patiënten met residuale ziekte na neoadjuvante chemotherapie lijkt de toevoeging van adjuvant capecitabine dus van meerwaarde, met name bij TNBC.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Endocriene therapie

Aanbeveling

Indicaties voor (neo-)adjuvante endocriene therapie

Indien ER >10% en/of PR >10% onafhankelijk van leeftijd, HER2 status en **oranje blokje**

Graad	Tumordiameter	N0/N0(i+)/N1mi	N1-3
Graad 1	≤ 1 cm	Groen	Oranje
	1,1-2 cm	Groen	Oranje
	2,1-5 cm	Oranje	Oranje
	> 5 cm	Oranje	Oranje
Graad 2	≤ 1 cm	Groen	Oranje
	1,1-2 cm	Oranje	Oranje
	2,1-5 cm	Oranje	Oranje
	> 5 cm	Oranje	Oranje
Graad 3	≤ 1 cm	Groen	Oranje
	1,1-2 cm	Oranje	Oranje
	2,1-5 cm	Oranje	Oranje
	> 5 cm	Oranje	Oranje

Wel endocriene therapie;

geen endocriene therapie

Indicaties voor (neo-)adjuvante endocriene therapie naar tumortype, tumorgrootte en lymfklierstatus.

Tumortype Gradering tumor	Tumorgrootte	Lymfklierstatus	Adjuvant schema
ER pos HER2 neg/pos			
Graad 1	>2 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar
Graad 2	>1 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar
Graad 3	> 1 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar

Zie ook module Adjuvante endocriene therapie.

*) overweeg > 5 jaar bij hoog risico borstkanker

Premenopauzale vrouwen

Adjuvante endocriene therapie bij premenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker bestaat uit tamoxifen gedurende 5 jaar.

Overweeg bij jonge vrouwen (<40 jaar) met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker en een indicatie voor (neo)adjuvante chemotherapie ovariële suppressie toe te voegen aan de adjuvante behandeling met tamoxifen, indien de premenopauzale status persisteert.

Overweeg bij premenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker met lymfeklier-positieve ziekte adjuvante behandeling met tamoxifen gedurende een behandelduur van 10 jaar.

Bij een indicatie voor adjuvante endocriene therapie bij premenopauzale patiënten maar een contra-indicatie voor tamoxifen valt een aromataseremmer in combinatie met een LHRH agonist te overwegen.

De arts en patiënt maken in goede samenspraak een keuze voor endocriene adjuvante therapie met de mogelijkheid voor specialistische poliklinische controle gedurende deze therapie en nemen hierin de belangrijkste verschillen van tamoxifen met en zonder ovariële suppressie in mee.

Postmenopauzale vrouwen

Adjuvante endocriene therapie bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker bestaat uit een sequentiële behandeling met 2 tot 3 jaar tamoxifen gevolgd door 3 tot 2 jaar een aromataseremmer (of de omgekeerde volgorde) of een aromataseremmer gedurende 5 jaar.

Als een contra-indicatie voor één van beide middelen bestaat, is behandeling gedurende 5 jaar met het andere middel een alternatief.

Omdat een aromataseremmer alleen werkzaam is bij afwezige ovariële functie, dient bij toepassing van een aromataseremmer bij perimenopauzale vrouwen of bij een chemotherapie-geïnduceerde amenorroe regelmatig het ontbreken van ovariële activiteit gecontroleerd te worden middels bepaling van de waarden FSH, LH en oestradiol.

Aromataseremmer als verlengde adjuvante behandeling na 5 jaar tamoxifen geeft een betere ziektevrije overleving dan 5 jaar behandeling met tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker. Dit geldt vooral bij patiënten met cN+.

Of een aromataseremmer als verlengde adjuvante behandeling na eerdere sequentiële behandeling gedurende 5 jaar met tamoxifen en een aromataseremmer (of vice versa) een betere ziektevrije overleving dan 5 jaar behandeling met tamoxifen geeft bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker, is nog onbekend.

Bij verlengde endocriene therapie met een aromataseremmer bij postmenopauzale vrouwen is de optimale duur hiervan onbekend.

Tamoxifen (5 jaar) als verlengde adjuvante behandeling na 5 jaar tamoxifen geeft een betere ziektevrije overleving, dan 5 jaar behandeling met tamoxifen, bij postmenopauzale vrouwen met een hormoonreceptor-positieve borstkanker. Dit geldt vooral bij patiënten met okselkliermetastasen bij de primaire diagnose.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van verlengd adjuvant tamoxifen bij mannen met borstkanker.

Er zijn veel organisaties die zich bezighouden met de ontwikkeling van online ondersteuning voor mensen die te maken hebben (gehad) met borstkanker. De veelheid in aanbod maakt het echter onoverzichtelijk en het aanbod blijft groeien. De BVN houdt een overzicht van online ondersteuning bij op borstkanker.nl/nl/keuzehulp

Overwegingen

Uit de genoemde studies over de effecten van adjuvante endocriene therapie blijkt een significante afname van de kans op contralaterale oestrogenpositieve borstkanker (relatieve afname in kans 30-70%) [EBCTCG 2005, Bertelsen 2008].

Tamoxifen wordt vooral door CYP2D6 gemetaboliseerd. Hierbij wordt de actieve metaboliet 4-OH-tamoxifen gevormd, die 30-100x zo potent is als tamoxifen. CYP3A4/5 zet deze metaboliet verder om in endoxifen, dat ten minste zo potent is als 4-OH-tamoxifen. Endoxifen ontstaat verder ook door hydroxylering van de metaboliet N-desmethyl-tamoxifen door CYP2D6. Sterke CYP2D6 inhibitors dienen derhalve bij het gebruik van tamoxifen te worden vermeden. Wanneer een antidepressivum gewenst is, moet een middel worden gekozen dat zo weinig mogelijk CYP2D6 inhibitie geeft. In de studie naar tamoxifen van Binkhorst (2015) bleek de AUC van endoxifen en 4-hydroxytamoxifen aanzienlijk te stijgen na switchen van paroxetine of fluoxetine naar escitalopram. In andere studies is afname van de endoxifenspiegel waargenomen bij combinatie van tamoxifen met paroxetine, fluoxetine en sertraline [Stearns 2003, Jin 2005, Borges 2006]. Deze afname was het meest uitgesproken bij combinatie met paroxetine en fluoxetine en lijkt niet significant voor de overige SSRI's. Venlafaxine, fluvoxamine en (es)citalopram hebben vrijwel geen remmend effect op CYP2D6 en kunnen wel gebruikt worden.

Er zijn onvoldoende gegevens die erop wijzen dat varianten in het CYP2D6 genotype de werking van tamoxifen beïnvloeden. Het wordt derhalve niet geadviseerd het CYP2D6 genotype buiten studieverband te laten bepalen.

Over de keuze voor de endocriene adjuvante therapie informeert de arts de patiënt over de mogelijkheden, rekening houdend met het risicoprofiel, de soorten en de duur van endocriene therapie, de bijwerkingen, comorbiditeit, levensverwachting en de mogelijkheid tot osteoporosepreventie. De arts en de patiënt maken in samenspraak een keuze. Gezien het belang van therapietrouw, de kans op bijwerkingen en het beschikbaar komen van nieuwe studiegegevens verdient het aanbeveling om de patiënt specialistische poliklinische controle aan te bieden.

Pre- of postmenopauzaal?

Bij perimenopauzale vrouwen of bij een chemotherapie-geïnduceerde amenorroe kan tijdens gebruik van een adjuvante aromataseremmer ook na jaren nog herstel van de ovariële functie (met dus herstel van fertiliteit)

optreden bij afwezigheid van hervatten van de menstruatie [Smith 2006, Henry 2013, Guerrero 2013, van Hellemond 2017]. Daar een aromataseremmer alleen werkzaam is bij afwezige ovariële functie, dient bij toepassing van een aromataseremmer bij perimenopauzale vrouwen of bij een chemotherapie-geïnduceerde amenorroe regelmatig het ontbreken van ovariële activiteit gecontroleerd te worden middels bepaling van de waarden FSH, LH en oestradiol.

Conclusies

Niveau 1	<p>Bij vrouwen met oestrogenpositieve, stadium I of II borstkanker heeft adjuvante behandeling met 5 jaar tamoxifen een gunstige invloed op de 5-, 10- en 15-jaarsoverleving. Ook de locoregionale controle verbetert als gevolg van de behandeling.</p> <p>A1 EBCTCG 2005, EBCTCG 2011</p>
Niveau 1	<p>Bij postmenopauzale vrouwen met oestrogenpositieve, stadium I of II borstkanker geeft adjuvante behandeling met 2-3 jaar tamoxifen gevolgd door 3-2 jaar aromataseremmer, of de omgekeerde volgorde (totale behandelduur 5 jaar) een betere ziektevrije overleving en totale overleving dan behandeling met 5 jaar tamoxifen alleen.</p> <p>A1 Coombes 2006, Coombes 2007, Boccardo 2005, Jackesz 2005, Jackesz 2008, Choueri 2004, Kaufmann 2007, Dowsett 2010, EBCTCG 2015</p>
Niveau 1	<p>Bij postmenopauzale vrouwen met oestrogenpositieve, stadium I of II borstkanker geeft adjuvante behandeling met 5 jaar aromataseremmer geen betere ziektevrije overleving en geen betere totale overleving dan sequentiële behandeling met 2-3 jaar tamoxifen gevolgd door 3-2 jaar aromataseremmer.</p> <p>A1 Regan 2011, EBCTCG 2015, Derks 2017</p>
Niveau 1	<p>Bij postmenopauzale vrouwen met oestrogenpositieve, stadium I of II borstkanker geeft adjuvante behandeling met een aromataseremmer gedurende 5 jaar een betere ziektevrije overleving dan 5 jaar behandeling met tamoxifen.</p> <p>A1 Howell 2005, BIG 1-98 2005, Mouridsen 2009, ATAC 2008, Cuzick 2010, EBCTCG 2015</p>

Samenvatting literatuur

Literatuur wordt in de verschillende modules besproken.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Uitschakeling van de ovariële functie

Aanbeveling

Overweeg bij jonge vrouwen (<40 jaar) met hormoonreceptor-positieve borstkanker en een indicatie voor (neo)adjuvante chemotherapie ovariële suppressie toe te voegen aan de adjuvante behandeling met tamoxifen.

Bij een indicatie voor adjuvante endocriene therapie bij premenopauzale patiënten maar een contra-indicatie voor tamoxifen valt een aromataseremmer in combinatie met een LHRH agonist te overwegen.

De werkgroep is van mening dat een beslissing samen met de patiënt genomen dient te worden nadat (mogelijke) voordelen en nadelen besproken zijn.

Overwegingen

Er is één systematische review verschenen waarin adjuvante behandeling met alleen tamoxifen vergeleken is met tamoxifen met ovariële suppressie bij premenopauzale vrouwen met borstkanker [Yan 2015]. Deze review omvat 4 gerandomiseerde studies: de ZIPP studie [Baum 2006], de ABC studie [Bliss 2007], de ECOG E-3193 studie [Tevaarwerk 2014] en de SOFT studie [Francis 2015]. Yan vond een niet-significante afname in kans op recidief (DFS RR 0,92; 95%CI 0,84-1,00) en in totale sterfte (OS RR 0,91; 95%CI 0,80-1,03) ten gunste van toevoegen van ovariële suppressie aan tamoxifen. In de ZIPP studie (43%), de ABC studie (100%) en de SOFT studie (53%) was adjuvante chemotherapie voorafgaande aan de endocriene therapie toegestaan. Yan rapporteerde voor de subgroep die ook adjuvant chemotherapie kreeg een significante afname in totale sterfte (OS 0,76; 95%CI 0,60-0,97; $p=0,03$). Dit werd niet gevonden voor de groep zonder adjuvante chemotherapie (OS 1,10 (0,80-1,51; $p=0,55$)). Een jonge leeftijd (<35 of <40 jaar), zoals gevonden in de ZIPP studie, de ABC studie en de SOFT studie, zou een factor kunnen zijn die de resultaten van tamoxifen met ovariële suppressie zou kunnen beïnvloeden, maar in deze review konden de auteurs hier geen subgroep meta-analyse voor doen. Een review van de ASCO Guideline Panel onderzocht de literatuur vanaf 2011 en includeerde verschillende gerandomiseerde studies met ovariële suppressie bij adjuvante endocriene therapie bij premenopauzale vrouwen [Burstein 2016]. Deze review omvat de ECOG E-3193 studie [Tevaarwerk 2014], de SOFT studie [Francis 2015], de TEXT studie [Pagani 2014] en de ABCSG-12 studie [Gnant 2015]. De duur van ovariële suppressie bedroeg in alle studies 5 jaar, met uitzondering van de ABCSG-12 studie waarbij de behandelduur 3 jaar bedroeg. In de TEXT studie en de ABCSG-12 studie kregen alle patiënten adjuvante ovariële suppressie, in combinatie met tamoxifen of met een aromataseremmer. Noch de ABCSG-12 noch de TEXT studie lieten een overlevingsvoordeel zien van een aromataseremmer met ovariële suppressie versus tamoxifen met ovariële suppressie. De bijwerkingen verschilden wel tussen beide behandelingen ten nadele van aromataseremmers. In de TEXT studie, de SOFT studie en de ABCSG-12 studie kreeg een deel van de patiënten ook adjuvante chemotherapie voorafgaand aan de endocriene therapie. Ook de ASCO review rapporteerde geen significante overlevingswinst voor de toevoeging van ovariële suppressie aan adjuvante endocriene therapie. De SOFT studie rapporteerde voor patiënten die ook adjuvante chemotherapie hadden ondergaan maar premenopauzaal waren gebleven een significante winst in 5-jaars ziektevrije overleving (82,5% voor tamoxifen en ovariële suppressie versus 78,0% voor alleen tamoxifen, HR 0,78; 95%CI 0,60-1,02) [Francis 2015]. Deze patiënten die adjuvante chemotherapie ondergingen waren vaker jong (<40 jaar), hadden klierpositieve borstkanker, een tumor >2 cm of een graad 3 tumor. De winst in ziektevrije overleving was het grootst bij vrouwen jonger dan 35

jaar: 78,9% voor tamoxifen en ovariële suppressie versus 67,7% voor alleen tamoxifen. Zowel de ASCO guidelines als de St. Gallen Consensus uit 2015 adviseren derhalve om ovariële suppressie toe te voegen aan adjuvante endocriene therapie bij premenopauzale patiënten met hoog-risico hormoonreceptor-positieve borstkanker [Burstein 2016, Coates 2015]. De ASCO guidelines hanteren hierbij als definitie van hoog-risico borstkanker: patiënten met borstkanker met een indicatie voor adjuvante chemotherapie, de St. Gallen Consensus spreekt over een leeftijd <35 jaar en/of 4 of meer kliermetastasen.

De toevoeging van ovariële suppressie aan tamoxifen gaat gepaard met toename van klachten gerelateerd aan oestrogeen-depletie, zoals opvliegers, seksuele klachten, slaapproblemen, depressie en osteopenie of osteoporose. In de SOFT studie stopte ongeveer 20% van de vrouwen voortijdig met ovariële suppressie of met tamoxifen, grotendeels door de bijwerkingen. Uiteraard dient in de afweging van toevoeging en continueren van ovariële suppressie de tolerantie voor ovariële suppressie en de voorkeur van de patiënt meegenomen te worden.

Bij premenopauzale vrouwen met adjuvant tamoxifen zonder ovariële suppressie dient ook bij amenorroe voor adequate (niet-endocriene) anticonceptie gezorgd te worden.

Conclusies

(GRADE)

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij premenopauzale vrouwen met een hormoonreceptor-positieve borstkanker er geen verschil is in de 5-jaars totale overleving tussen tamoxifen met ovariële suppressie en alleen tamoxifen.
Yan 2015

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij premenopauzale vrouwen met een hormoonreceptor-positieve borstkanker er geen verschil is in de 5-jaars ziektevrije overleving tussen tamoxifen met ovariële suppressie en alleen tamoxifen.
Yan 2015

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij premenopauzale vrouwen met een hormoonreceptor-positieve borstkanker er meer bijwerkingen gerapporteerd zijn met tamoxifen met ovariële suppressie dan met alleen tamoxifen.
Francis 2015, Tevaarwerk 2014

Samenvatting literatuur

Eén systematische review vergeleek bij premenopauzale vrouwen met borstkanker adjuvante behandeling met tamoxifen of aromataseremmers inclusief ovariële suppressie met adjuvante behandeling met alleen tamoxifen [Yan 2015]. Deze studie poolde de resultaten van 4 gerandomiseerde studies. In totaal werden er 6.279 patiënten geïncludeerd.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van de systematische review is goed, hoewel de kwaliteit van de geïncludeerde studies niet bepaald is.

Effect op totale overleving

Yan (2015) rapporteerde geen significant verschil in 5-jaars totale overleving tussen tamoxifen met ovariële suppressie en tamoxifen alleen (RR=0,91 (0,80-1,03)).

Effect op ziektevrije overleving

Yan (2015) rapporteerde geen significant verschil in 5-jaars ziektevrije overleving tussen tamoxifen met ovariële suppressie en tamoxifen alleen (RR=0,92 (0,84-1,00)).

Effect op progressievrije overleving

Er zijn geen studies gevonden die het effect op progressievrije overleving hebben onderzocht.

Effect op kwaliteit van leven

Er zijn geen studies gevonden die het effect op kwaliteit van leven hebben onderzocht.

Effect op toxiciteit

Twee gerandomiseerde studies hebben de bijwerkingen genoteerd [Francis 2015, Tevaarwerk 2014]. Beide studies laten zien dat er meer bijwerkingen gerapporteerd zijn in de groep tamoxifen met ovariële suppressie dan in de groep met alleen tamoxifen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Tamoxifen

Samenvatting literatuur

In de meta-analyse van de EBCTCG gepubliceerd in 2005 bleek dat 1 tot 2 jaar behandeling met tamoxifen in vergelijking met geen behandeling bij vrouwen met een oestrogeenreceptor-positief stadium I of II borstkanker een voordeel opleverde (HR 0,79 (SE=0,02)) wat betreft het optreden van recidief ziekte (5,8% vs. 7,1% recidieven per jaar). Na 5 jaar behandeling met tamoxifen in vergelijking met geen behandeling waren deze resultaten nog meer uitgesproken: HR 0,69 (SE=0,03) dat wil zeggen in de tamoxifen groepen 3,2% recidieven vs. 4,5% in de controlegroep.

Voor de totale overleving zijn deze cijfers vergelijkbaar. Na 1-2 jaar behandeling is de sterfte in de tamoxifengroep lager dan in de controlegroepen (33,6% vs. 37,7%; HR 0,85 (SE=0,02)). Bij behandeling met 5 jaar tamoxifen zijn de resultaten gunstiger dan zonder tamoxifen. De HR ten faveure van tamoxifen is hierbij 0,76 (SE=0,03). Met de EBCTCG analyse uit 2011 zijn de resultaten na 15 jaar follow-up beschikbaar gekomen. In de tamoxifengroepen was het recidiefpercentage na 15 jaar 33,2%, terwijl dit in de controlegroepen 45,0% was voor vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve tumoren ($p < 0,00001$). Ook voor sterfte werden deze verschillen gevonden: na 15 jaar is de sterfte in alle tamoxifengroepen samen 25,6% versus 34,8% in de controlegroepen ($p < 0,00001$). In alle subgroepen (met verschillende doseringen tamoxifen, leeftijd, menopauzale status, klierstatus, aan- of afwezigheid van toxiciteit en verschillende combinaties chemotherapie) werd voordeel aangetoond van de behandeling met tamoxifen.

De absolute winst is afhankelijk van het absolute recidief risico, en is lager bij een gunstiger stadium en/of gunstigere tumorkenmerken. Bij de klier negatieve (N0) patiënten is er een 5-jaars overlevingswinst van 3,7-7,0%; bij klier positieve (N+) 12,0%.

Tamoxifenbehandeling gedurende 10 jaar: *zie module Aanbevolen duur van adjuvante therapie bij hormoonreceptor positieve borstkanker bij premenopauzale vrouwen.*

Tamoxifen en ovariële suppressie: *zie module Wat is de waarde van ovariële suppressie toegevoegd aan adjuvante endocriene therapie bij hormoonreceptor positieve borstkanker bij premenopauzale vrouwen?*

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Aromataseremmers

Samenvatting literatuur

Van behandeling met aromataseremmers is bij de meta-analyse van de EBCTCG in 2006 meegenomen. In 2004 en 2007 verscheen een systematische review over de rol van de verschillende soorten aromataseremmers in de behandeling van borstkanker bij postmenopauzale vrouwen [Choueiri 2004, Eisen 2007]. Er zijn drie soorten adjuvante studies met aromataseremmers verricht:

1. *upfront studies* waarin een aromataseremmer wordt vergeleken met adjuvant tamoxifen (gedurende 5 jaar);
2. *sequentiestudies* waarin behandeling met 2-3 jaar tamoxifen gevolgd door 3-2 jaar een aromataseremmer, dan wel de omgekeerde volgorde wordt vergeleken met 5 jaar tamoxifen of 5 jaar een aromataseremmer;
3. *extensiestudies* waarin de waarde wordt onderzocht van voortzetting met een aromataseremmer na 5 jaar adjuvante endocriene therapie.

Upfront studies

Er zijn drie upfront studies. De Anastrozol, Tamoxifen, Alleen of in Combinatie (ATAC)-studie (n=5.216 hormoonreceptor positieve patiënten) begon in 1998 met drie behandelingsarmen. Na de eerste interim-analyse werd inclusie in de combinatiearm gestaakt omdat geen winst werd gezien ten opzichte van tamoxifen monotherapie, terwijl wel winst werd waargenomen voor anastrozol.

De BIG 1-98 studie van de Breast International Group (n=4.922 hormoonreceptor positieve patiënten) had vier behandelingsarmen: 5 jaar tamoxifen, 5 jaar letrozol, sequentieel tamoxifen 2 jaar à letrozol 3 jaar of letrozol 2 jaar à tamoxifen 3 jaar. Beide studies tonen een voordeel voor aromataseremmers wat betreft ziektevrije overleving (ATAC HR 0,86; 95%CI: 0,78-0,95; p=0,003; BIG 1-98 HR 0,88; 95%CI: 0,78-0,99; p=0,03) maar geen overlevingswinst na een mediane follow-up van respectievelijk 120 en 76 maanden [Howell 2005, ATAC 2008, Cuzick 2010, Thurliman 2005, Regan 2011].

De derde upfront studie (ABCSCG-12, 2009) werd uitgevoerd in Oostenrijk bij premenopauzale vrouwen die allen gedurende 3 jaar werden behandeld met een LHRH-agonist waarbij gerandomiseerd werd tussen 3 jaar tamoxifen (n=900) of 3 jaar anastrozol (n=903). Daarnaast werd een tweede randomisatie uitgevoerd wel of geen zoledronaat intraveneus elke 6 maanden. Na een mediane follow-up van 47,8 maanden was er geen verschil in ziektevrije overleving tussen de patiënten die met een LHRH-agonist plus tamoxifen of anastrozol werden behandeld (HR 1,10; 95%CI 0,70-1,53). Er was wel een significant verschil tussen de patiënten die met zoledronaat werden behandeld of niet [Gnant 2009, EBCTCG 2015]. Er zijn 2 meta-analyses verricht naar upfront aromataseremmers gedurende 5 jaar [Dowsett 2010, EBCTCG 2015]. Het percentage recidief ziekte was na 5 jaar 9,6% voor een aromataseremmer versus 12,6% voor tamoxifen en na 10 jaar respectievelijk 19,1% versus 22,7%, met zowel een afname in metastasen op afstand, lokaal recidief als contralaterale borstkanker. Borstkanker specifieke overleving was niet significant verschillend na 5 en 8 jaar, maar wel na 10 jaar (12,1% versus 14,2%; RR 0,85, p=0,009) [Dowsett 2010, EBCTCG 2015].

Sequentiestudies

Er zijn twee typen sequentiestudies. Ten eerste studies waarin patiënten na 2-3 jaar tamoxifengebruik werden gerandomiseerd tussen het voortzetten van tamoxifen of behandeling met een aromataseremmer gedurende in

totaal 5 jaar. Deze studies vergelijken *sequentiële behandeling van tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer* met *monotherapie met tamoxifen*. Hierbij is er een selectie, omdat alleen die patiënten geïnccludeerd zijn, die na 2-3 jaar tamoxifengebruik nog ziektevrij zijn. Tot dit type sequentiestudies behoren de IntergrupExemestaneStudy (IES), de Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) studie, en de ArimidexNolvadex 95 (ARNO-95) studie.

Alle studies toonden een verbetering van de ziektevrije overleving voor de sequentiële therapie: HR 0,75 (95%CI 0,65-0,87) na mediane follow-up van 58 maanden in de IES [Coombes 2006, Coombes 2007], HR 0,35 (95%CI 0,18-0,68) na een mediane follow-up van 36 maanden in de ITA studie [Boccardo 2005] en HR 0,53 (95%CI 0,28-0,99) in de ARNO-95 studie [Kaufmann 2007]. In de IES werd een overlevingsvoordeel gerapporteerd bij 4.724 patiënten na weglaten van 122 patiënten met negatieve oestrogeenreceptoren: HR 0,83 (95%CI: 0,69-1,00; $p=0,05$). Ook in de ARNO95 studie is een overlevingsvoordeel gevonden.

In de EBCTCG meta-analyse van deze studies gaf sequentiële behandeling van tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer minder recidief ziekte (RR 0,82; $p=0,001$) en minder sterfte (RR 0,82; $p=0,0002$) [EBCTCG 2015]. Een andere meta-analyse, waarin ook studies met randomisatie direct na chirurgie werden meegenomen (ABCSG8, BIG 1-98), rapporteerde geen significant verschil in DFS voor sequentiële behandeling van tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer in de studies met randomisatie direct na chirurgie (RR 0,94; 95%CI 0,87-1,02) en geen significant verschil in OS in zowel de studies met randomisatie na 2-3 jaar tamoxifen of direct na chirurgie (RR 0,73; 95%CI 0,52-1,03 en RR 0,97; 95%CI 0,86-1,09) [Ryden 2016].

In het tweede type sequentiestudies worden patiënten aan het begin van de adjuvante endocriene therapie gerandomiseerd tussen monotherapie (met tamoxifen of een aromataseremmer) of sequentiële therapie (met tamoxifen en vervolgens een aromataseremmer of andersom). Hiertoe behoren de sequentie-armen van de BIG 1-98 studie, de ABCSG-8 studie en de Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter (TEAM2b) studie.

In de ABCSG-8 studie was er een bijna significant voordeel in ziektevrije overleving tussen de patiënten die met 2 jaar tamoxifen werden behandeld gevolgd door 3 jaar anastrozol ($n=1.865$) versus 5 jaar tamoxifen ($n=1.849$); (HR 0,85; 95%CI: 0,71-1,01; $p=0,067$) terwijl er wel een significant overlevingsvoordeel werd gevonden; (HR 0,78; 95%CI: 0,62-0,98; $p=0,032$) [Jakesz 2008].

De BIG 1-98 en de TEAM2b studie vergeleken sequentiële therapie *behandeling van tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer* met *monotherapie met een aromataseremmer*. In de BIG 1-98 studie toonden de beide sequentie-armen geen significant verschil met 5 jaar letrozol (HR respectievelijk 1,05 (95%CI 0,84-1,32) voor tamoxifen/letrozol versus letrozol en 0,96 (95%CI 0,76-1,21) voor letrozol/tamoxifen versus letrozol) [Regan 2011]. In de TEAM2b studie ($n=9.766$ patiënten) werd na een follow-up van 10 jaar geen verschil in ziektevrije overleving (67% versus 67%) en totale overleving (87,2% versus 88,7%) gevonden tussen patiënten die gedurende 5 jaar werden behandeld met exemestaan of met een sequentiële behandeling van 2,5-3 jaar tamoxifen gevolgd door 2,5-2 jaar exemestaan [Derks 2017].

In de EBCTCG meta-analyse wordt na het eerste jaar voor de sequentiële behandeling niet meer een betere DFS gevonden (RR 0,99), noch een verschil in borstkanker specifieke overleving (RR 0,89, $p=0,11$) en totale overleving (RR 0,96, $p=0,46$). Ook in de meta-analyse van Ryden (2016) wordt geen verschil in DFS geconstateerd (RR 1,04; 95%CI 0,97-1,11).

Extensiestudies (zie ook uitgangsvraag adjuvant endocrien postmenopauzaal)

De gepubliceerde extensiestudies zijn de Mammary-17 (MA.17), de ABCSG-6A en de NSABP B-33 studie. De MA.17 studie randomiseerde tussen letrozol of placebo na 5 jaar tamoxifen en werd vroegtijdig gestopt omdat

het absolute verschil in ziektevrije overleving tussen beide armen significant (4,7%) was in het voordeel van letrozol behandeling [Goss 2012]. Patiënten uit de placebogroep konden hierna kiezen voor letrozol behandeling; daarvan maakten 1.579 (73%) van de 2.268 patiënten die ziektevrij waren gebruik [Goss 2008]. Patiënten die alsnog voor letrozol kozen waren in het algemeen wat jonger, hadden vaker okselkliermetastasen bij de primaire behandeling en hadden vaker adjuvante chemotherapie gekregen in vergelijking met de 804 patiënten die niet voor alsnog behandeling met letrozol kozen. Met een mediane follow-up van 5,3 jaar was er een voordeel voor de groep die alsnog met letrozol werden behandeld (mediane tijd na tamoxifen 2,8 jaar) ten opzichte van de groep die hier niet voor koos zowel in ziektevrije overleving (HR 0,37; 95%CI 0,23-0,61; $p < 0,0001$) als distant ziektevrije overleving (HR 0,39; 95%CI 0,20-0,74; $p = 0,004$). Ook de ABCSG-6A studie en de NSABP B-33 studie toonden voordeel van respectievelijk 3 jaar anastrozol na 5 jaar tamoxifen [Jakesz 2007] (HR voor ziektevrije overleving 0,62; 95%CI 0,40-0,96; $p = 0,031$) en 2 jaar exemestaan na 5 jaar tamoxifen [Mamounas 2006].

De DATA studie en de LEAD studie onderzochten wat na 2-3 jaar tamoxifen de waarde is van een langere duur van een aromataseremmer (5-6 versus 3 jaar). De DATA studie liet geen meerwaarde zien in de hele populatie, en suggereert alleen voor de subgroep van patiënten met ER/PR+ en klierpositieve ziekte een voordeel voor 6 jaar anastrozol over 3 jaar anastrozol (5 jaars DFS 86% vs. 75,9%; HR 0,58) [Tjan-Heijnen 2017]. De IDEAL studie onderzocht de waarde van adjuvant letrozol gedurende 5 of 2,5 jaar in aansluiting op 5 jaar adjuvante endocriene therapie met tamoxifen en/of een aromataseremmer. Deze studie vond geen significante voordelen van een langere duur van adjuvant letrozol in extended setting [Blok 2017]. De follow up van zowel de DATA als de IDEAL studie is echter nog kort (mediaan 4 jaar). In de NSABP B-42, een grote studie met bijna 4.000 patiënten, werd met 5 jaar letrozol in extended setting na 5 jaar adjuvante endocriene therapie wel een significant voordeel gezien voor borstkankervrije overleving en afstandsmetastasen (HR 0,71 en 0,72) (SABCS 2016). De MA-17 studie onderzocht de waarde van voortzetten van letrozol versus placebo gedurende jaar 10 t/m 15, na adjuvante therapie met tamoxifen en 5 jaar letrozol in de MA-17 studie. Er was een significante afname van recidief ziekte (DFS HR 0,66; $p = 0,01$) zonder verschil in overleving (OS HR 0,97; $p = ns$) [Goss ASCO 2016].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Bijwerkingen

Samenvatting literatuur

Terwijl bij tamoxifen de meest ernstige bijwerkingen worden gevormd door trombo-embolische complicaties en een licht verhoogd risico op het ontstaan van endometriumcarcinoom (1,2% in 10 jaar), bestaan de bijwerkingen van aromataseremmers vooral uit klachten van het houdings- en bewegingsapparaat. Daarnaast kan door de lage oestrogeenspiegel osteopenie of osteoporose ontstaan. Hierdoor neemt de incidentie aan osteoporotische fracturen toe tijdens het gebruik van aromataseremmers. Preventie van osteoporose (lichaamsbeweging, calcium en vitamine D suppletie) is daarom zinvol. Andere bijwerkingen van adjuvante endocriene therapie hangen samen met oestrogeendepletie, wat kan resulteren in klachten op het gebied van seksualiteit, stemming en conditie (zie ook: hoofdstuk psychosociale zorg).

Zie voor de effectiviteit van niet-hormonale behandelingen op aantal en ernst van de opvliegers, vermindering van nachtzweet en kwaliteit van leven bij patiënten met overgangsklachten, die geen hormonen mogen of willen gebruiken uitgangsvraag 7 in de NVOG-richtlijn Management rondom menopauze (2018).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Duur bij premenopauzale patienten

Aanbeveling

Bij premenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve borstkanker met lymfklier-positieve ziekte kan adjuvante behandeling met tamoxifen gedurende een behandelduur van 10 jaar overwogen worden.

De werkgroep is van mening dat (mogelijke) voor- en nadelen van deze behandeling samen met de patiënt besproken moeten worden alvorens gezamenlijk tot een beslissing te komen.

Overwegingen

Twee systematische reviews vergeleken de standaard duur van adjuvante endocriene behandeling (gedefinieerd als vijf jaar) met een langere behandelingsduur (gedefinieerd als langer dan vijf jaar) bij zowel pre- als postmenopauzale patiënten [Al-Mubarak 2014, Petrelli 2013]. De review van Petrelli poolde de resultaten van 8 gerandomiseerde studies die een behandelduur van 5 jaar met tamoxifen en/of een aromataseremmer vergeleken met een langere behandelduur. Deze review vond een afname in recidief (locoregionaal of op afstand) (RR 0,72; 95%CI 0,56-0,92) en in borstkanker-gerelateerde sterfte (RR 0,78; 95%CI 0,68-0,90), maar deed geen meta-analyse op patiënteniveau en omvat voornamelijk postmenopauzale patiënten. De review van Al-Mubarak omvat 5 gerandomiseerde studies die 5 jaar tamoxifen vergeleken met een langere behandelduur. Beide reviews includeerden de aTT om studie (2013), een RCT die alleen nog als abstract is gepresenteerd. Het overgrote deel van de patiënten in beide reviews is postmenopauzaal. Beide studies geven geen aparte resultaten over 5 jaar versus langere behandelduur voor premenopauzale patiënten, en Al-Mubarak vond geen verschil in optreden van recidief tussen pre- en postmenopauzale patiënten. Het risico op recidief bleek met een langere behandelduur van tamoxifen bij premenopauzale patiënten niet significant lager (RR 0,80; 95%CI 0,57-1,12) dan bij postmenopauzale patiënten (RR 0,86; 95%CI 0,64-1,14), maar wel lager bij klierpositieve ziekte (pre- en postmenopauzaal) (RR 0,76; 95%CI 0,63-0,92) [Petrelli 2013].

Vier RCT's zijn gevonden met de vergelijking van 5 jaar of langer tamoxifen bij (onder andere) premenopauzale vrouwen [Davies 2013, Tormey 1996, EBCTCGC 2011, Fisher 2001]. Er zijn bij premenopauzale vrouwen geen RCT's naar een langere duur van andere vormen van adjuvante endocriene therapie.

Tormey randomiseerde 194 klierpositieve borstkankerpatiënten (waarvan 106 premenopauzaal) die in 2 ECOG studies (4181 en 5181) waren behandeld met operatie, adjuvante chemotherapie en 5 jaar tamoxifen naar al dan niet nogmaals 5 jaar tamoxifen [Tormey 1996]. De mediane follow-up was 5,6 jaar sinds randomisatie. Na 5 jaar was de ziektevrije overleving 85% met tamoxifen en 73% in de controle groep ($p=0,10$), en de overleving 86% met tamoxifen en 89% in de controle groep ($p=0,52$). Recidief (locoregionaal of op afstand) trad op bij 7/57 premenopauzale patiënten met tamoxifen en 9/49 geobserveerde premenopauzale patiënten (RR 0,67; 95%CI 0,27-1,66; $p=0,38$). Bij postmenopauzale patiënten met tamoxifen werd bij 8/43 een recidief vastgesteld tegen 14/44 geobserveerde patiënten ($p=0,16$). In deze studie overleden 6 patiënten met tamoxifen en 2 geobserveerde patiënten, allen zonder recidief borstkanker.

Fisher (2001) vond in een tweede randomisatie van 1.172 patiënten in de NSABP B-14 studie geen voordeel van een verlenging van de behandelduur van tamoxifen van 5 naar 10 jaar. Na een mediane follow-up van 7 jaar was de DFS 78% in de tamoxifen groep versus 82% in de placebo groep ($p=0,03$). Bij 305 patiënten jonger dan 50 jaar was de DFS 86% met tamoxifen en 90% met placebo (RR=1,50; 95%CI 0,86-2,60).

De Schotse Adjuvant Tamoxifen Trial randomiseerde 342 patiënten (van wie de meesten postmenopauzaal) behandeld met 5 jaar adjuvant tamoxifen naar chronisch tamoxifen tot aan relapse of naar observatie [Stewart 2001]. Deze studie vond geen voordeel van voortzetten van tamoxifen: recidief (locoregionaal of op afstand) trad op bij 49/173 patiënten met chronisch tamoxifen en bij 38/169 van de geobserveerde patiënten. De ATLAS studie randomiseerde 12.894 vrouwen met borstkanker die 5 jaar adjuvant tamoxifen hadden gebruikt naar al dan niet nogmaals 5 jaar adjuvant tamoxifen [Davies 2013]. Van de 6.846 vrouwen met hormoonreceptor-positieve borstkanker was 10% premenopauzaal en 19% jonger dan 45 jaar. Na inclusie gebruikte 84% van de patiënten na 2 jaar nog de voorgestelde tamoxifen. Van alle in leven zijnde patiënten was 15 jaar na de diagnose nog 77% in follow-up en de mediane duur van follow-up bedroeg 7,6 jaar. Er waren 617 recidieven bij de patiënten met tamoxifen versus 711 recidieven bij de controle patiënten (RR 0,84; 95%CI 0,76-0,94). Bij premenopauzale patiënten werd bij 64 patiënten in de tamoxifen groep en bij 73 patiënten in de controlegroep een recidief (locoregionaal of op afstand) vastgesteld (RR 0,82; 95%CI 0,61-1,10). Borstkanker-gerelateerde sterfte was na 5 jaar na inclusie (dus na totaal 10 jaar tamoxifen of na 5 jaar tamoxifen en 5 jaar follow-up) 5,8% bij behandelde patiënten versus 6,0% bij de controle patiënten (RR 0,97; 95%CI 0,79-1,18) en na 10 jaar respectievelijk 12,2% versus 15,0% (RR 0,71; 95%CI 0,58-0,88). In de ATLAS studie was het risico op endometriumcarcinoom 3,1% bij 10 jaar tamoxifen versus 1,6% bij 5 jaar tamoxifen (RR 1,74; 95%CI 1,30-2,34). Voor longembolie was het RR met 10 jaar versus 5 jaar tamoxifen verhoogd met een RR 1,87 (95%CI: 1,13-3,07).

De in 2013 gerapporteerde Britse RCT aTT om studie met 6.953 patiënten is in 2016 nog niet gepubliceerd en kon daarom niet worden beoordeeld.

Meer dan de helft van alle recidieven bij hormoonreceptor-positieve borstkanker treedt pas op na 5 jaar na de primaire diagnose. Uit de Oxford EBCTCG overview blijkt dat (2 tot) 5 jaar adjuvant tamoxifen het risico op recidief (locoregionaal of op afstand) en borstkanker-gerelateerde sterfte met 1/3 doet afnemen en dat dit effect aanhoudt tot zeker 10 jaar na stoppen van tamoxifen [EBCTCG 2011]. Dit effect is in deze overview iets onderschat omdat zeker 18% van de patiënten binnen 2 jaar voortijdig stopte met tamoxifen.

De Oxford overview en de systematische review van Al-Mubarak vinden daarnaast geen verschil in voordeel van 5 jaar adjuvant tamoxifen tussen pre- en postmenopauzale patiënten. De meeste studies naar de waarde van 10 versus 5 jaar adjuvant tamoxifen tonen met een langere behandelduur minder recidief ziekte zonder overlevingswinst. Hierbij dient opgemerkt te worden dat een aantal studies hiervan underpowered zijn en dat een minderheid van de patiënten premenopauzaal was. Er zijn bij premenopauzale vrouwen geen studies naar een langere duur van andere vormen van adjuvante endocriene therapie zoals tamoxifen en/of een aromataseremmer met ovariële suppressie. In absolute zin is het voordeel van een adjuvante behandeling groter bij een hoger risico op recidief borstkanker. Factoren die in de ATAC studie correleerden met een risico op relapse na 5 jaar waren tumorgrootte, lymfklierstatus en bepaalde genexpressieprofielen [Sestak 2013]. Het lijkt derhalve logisch om bekende risicofactoren voor recidief zoals lymfklier-positieve ziekte mee te wegen in de beslissing tot verlenging van de duur van adjuvante endocriene therapie. Uiteraard dient in deze afweging de tolerantie voor tamoxifen en de voorkeur van de patiënt meegenomen te worden.

Conclusies

(GRADE)

Er is bewijs van lage kwaliteit dat bij premenopauzale vrouwen met een hormoonreceptor-positieve borstkanker er geen verschil is in het optreden van een recidief (locoregionaal of op afstand) tussen de groep met een tien of

vijf jaar durende adjuvante endocriene therapie met tamoxifen.

Davies 2013, Tormey 1996

Samenvatting literatuur

Twee systematische reviews vergeleken 5 jaar adjuvante endocriene therapie met een verlengde adjuvante endocriene therapie bij pre- en postmenopauzale vrouwen [Al-Mubarak 2014, Petrelli 2013]. Alleen in de systematische review van Al-Mubarak is de uitkomstmaat recidief (locoregionaal of op afstand) gestratificeerd voor menopauzale status. Twee gerandomiseerde klinische studies zijn gevonden met deze vergelijking bij premenopauzale vrouwen [Davies 2013, Tormey 1996].

Kwaliteit van bewijs.

In de systematische review van Al-Mubarak is geen protocol geïdentificeerd, geen geduplicateerde studie-selectie uitgevoerd, geen lijst van geëxcludeerde studies gegeven, de details van de geïncludeerde studies zijn niet beschreven, de studies zijn niet beoordeeld en de publicatie bias is niet beschreven [Al-Mubarak 2014]. Dit alles kan leiden tot bias. De review van Petrelli heeft de uitkomstmaat niet gestratificeerd voor menopauzale status en deed geen meta-analyse van gegevens op patiënten niveau [Petrelli 2013].

De studie van Davies heeft geen details gerapporteerd over de allocation concealment en de blindering van de persoon die de uitkomstmaat scoorde [Davies 2013]. De studie van Tormey heeft geen details gerapporteerd over blindering van de patiënten, zorg-personeel en de persoon die de uitkomstmaat scoorde en missing data. Evenmin is er een protocol genoemd [Tormey 1996].

Effect op totale overleving

Er zijn geen studies gevonden die het effect op de totale overleving hebben onderzocht.

Effect op ziektevrije overleving.

Er zijn geen studies gevonden die het effect op ziektevrije overleving hebben onderzocht.

Effect op progressievrije overleving

Er zijn geen studies gevonden die het effect op progressievrije overleving hebben onderzocht.

Effect op kwaliteit van leven

Er zijn geen studies gevonden die het effect op kwaliteit van leven hebben onderzocht.

Effect op toxiciteit

De ATLAS studie van Davies rapporteerde bij patiënten behandeld met in totaal 10 jaar tamoxifen vaker longembolie (41 versus 21 patiënten), beroerte (130 versus 119) en endometriumcarcinoom (116 versus 63) [Davies 2013]. In de studie van Fisher (2001) werd endometriumcarcinoom gerapporteerd bij 6 patiënten met tamoxifen en bij 3 patiënten met placebo [Fisher 2001].

Effect op (any) recidief

Er is een niet significant verschil in recidief gevonden tussen premenopauzale patiënten behandeld met een adjuvante endocriene therapie van 5 jaar of een adjuvante endocriene therapie van langer dan 5 jaar (OR 0,80;

95%CI: 0,60-1,06) [Davies 2013, Tormey 1996].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Duur bij postmenopauzale patienten

Aanbeveling

Aromataseremmer als verlengde adjuvante behandeling na 5 jaar tamoxifen geeft een betere ziektevrije overleving dan 5 jaar behandeling met tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker. Dit geldt vooral bij patiënten met cN+.

Of een aromataseremmer als verlengde adjuvante behandeling na eerdere sequentiële behandeling gedurende 5 jaar met tamoxifen en een aromataseremmer (of vice versa) een betere ziektevrije overleving dan 5 jaar behandeling met tamoxifen geeft bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker, is nog onbekend.

Bij verlengde endocriene therapie met een aromataseremmer bij postmenopauzale vrouwen is de optimale duur hiervan onbekend.

Tamoxifen (5 jaar) als verlengde adjuvante behandeling na 5 jaar tamoxifen geeft een betere ziektevrije overleving, dan 5 jaar behandeling met tamoxifen, bij postmenopauzale vrouwen met een hormoonreceptor-positieve borstkanker. Dit geldt vooral bij patiënten met okselkliermetastasen bij de primaire diagnose.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van verlengd adjuvant tamoxifen bij mannen met borstkanker.

Overwegingen

Verlengde adjuvante endocriene therapie geeft een verlengde ziektevrije overleving in de follow-up, met name voor de pN+ subgroep. Gezien de beperkte te behalen winst is het essentieel om de doorgemaakte toxiciteit gedurende de eerste 5 jaar in het besluit te betrekken. Vooral bij patiënten met weinig toxiciteit en hoog risico ziekte (pN+) kan - in nauwe samenspraak met de patiënt - overwogen worden om de behandeling te verlengen. Poliklinische specialistische controle is dan gewenst om bijwerkingen en therapietrouw te monitoren en de resultaten van nieuwe inzichten te kunnen implementeren.

De optimale duur van verlengde endocriene therapie met een aromataseremmer, na 5 jaar tamoxifen of na sequentiële therapie of na 5 jaar aromataseremmer, is niet bekend [Senkus 2015]. Deze betrof in de meeste studies 2-3 jaar, maar was ook positief voor 5 jaar [Davies 2013, Gray 2013, Goss 2003] en 10 jaar [Goss 2016] verlengde behandeling. Lange termijn resultaten van gesloten en nog lopende studies (LEAD, DATA, SALSA en IDEAL) gaan hier meer inzicht in geven. De grootste vermindering in recidief wordt immers gezien na de periode van 5 jaar en dus na het staken van de standaard duur van adjuvante therapie [Al-Mubarak 2014].

Er zijn geen gegevens over het gebruik van verlengd adjuvant tamoxifen bij mannen met borstkanker.

Conclusies

(GRADE)

Er is bewijs van matige kwaliteit, dat bij patiënten met ER-receptor positieve borstkanker er een mogelijk verschil is in de totale overleving tussen de groep die 5 jaar een vorm van adjuvante endocriene therapie ondergaat met

de groep die langer dan 5 jaar adjuvante endocriene therapie ondergaat, ter faveure van de verlengde endocriene therapie

Al-Mubarak 2014, Petrelli 2013, Goss 2016

Er is bewijs van hoge kwaliteit, dat bij patiënten met ER-receptor positieve borstkanker de ziektevrije overleving in de follow-up lager is in de groep die 5 jaar een vorm van adjuvante endocriene therapie ondergaat vergeleken met de groep die langer dan 5 jaar adjuvante endocriene therapie ondergaat.

Al-Mubarak 2014, Petrelli 2013, Goss 2016

Er is bewijs van hoge kwaliteit, dat bij patiënten met ER-receptor positieve borstkanker er een gering verschil is in de toxiciteit tussen de groep die 5 jaar een vorm van adjuvante endocriene therapie ondergaat vergeleken met de groep die langer dan 5 jaar adjuvante endocriene therapie ondergaat. Verlengd toedienen van aromataseremmers geeft meer botgerelateerde toxiciteit (Goss), terwijl verlengd tamoxifen meer longembolie, CVA en endometriumcarcinoom geeft (Davies).

Goss 2016, Davies 2013

Samenvatting literatuur

De standaard duur van de adjuvante endocriene behandeling van borstkanker is gesteld op 5 jaar. In deze module wordt besproken of er winst aantoonbaar is van langer dan 5 jaar adjuvante endocriene behandeling in zijn algemeenheid of specifiek voor een van de - in de adjuvante situatie gebruikte - endocriene middelen.

Beschrijving van de studies (volgens GRADE)

Twee systematische reviews vergeleken adjuvante endocriene behandeling met 5 jaar tamoxifen met een langere duur van endocriene therapie (gedefinieerd als langer dan 5 jaar) bij pre- en postmenopauzale vrouwen [Al-Mubarak 2014, Petrelli 2013]. Alleen in de systematische review van Al-Mubarak is de uitkomstmaat recidief gestratificeerd voor menopauzale status. Al-Mubarak beschrijft vijf RCT's, waarin verlengd adjuvant tamoxifen werd bestudeerd (één met twee artikelen), welke allen zowel pre- als postmenopauzale vrouwen includeerden [Tormey 1996 (E4181/E5181), Steward 2001 (Scottish trial), Fischer 2001 (NSABP B-14), Davies 2013 (ATLAS), Gray 2013 (aTTom)] waarvan in drie studies de data van baseline menopauzale status beschikbaar waren [Tormey 1996, Steward 2001, Davies 2013]. De meta-analyse van Petrelli identificeerde 8 RCT's, dezelfde vijf studies met adjuvant verlengd tamoxifen als Al-Mubarak en drie studies met verlengd aromataseremmer gebruik na 5 jaar tamoxifen [Petrelli 2013, Jakesz 2007 (anastrozol 3 jaar), Jin/Goss 2012 (letrozol 5 jaar), Mamounas 2008 (exemestaan 5 jaar)].

Kwaliteit van bewijs

Al-Mubarak heeft geen protocol gerapporteerd, geen geduplicateerde studie-selectie uitgevoerd, geen lijst van geëxcludeerde studies gegeven, geen details van de geïncludeerde studies beschreven, de studies niet beoordeeld en de publicatie bias niet beschreven. Dit alles kan leiden tot bias. In de systematische review van Petrelli is ook geen protocol gerapporteerd, geen lijst van geëxcludeerde studies gegeven, geen kwaliteit van bewijs beschreven en geen gebruik gemaakt hiervan in de aanbevelingen.

Davies heeft geen details gerapporteerd over de "allocation concealment" en de blinding van de uitkomstmaat-onderzoeker is niet beschreven. Goss (2003) en Ingle (2008) hebben geen details gerapporteerd over de "allocation concealment", blinding van patiënten, personeel en uitkomstmaat-onderzoeker en er is géén protocol geïdentificeerd. In de studie van Jackesz (2007) is de "allocation concealment" en de blinding van de uitkomstmaat-onderzoeker niet beschreven. In de studie van Mamounas (2008) is de "allocation concealment", blinding van patiënten, personeel en uitkomstmaat-onderzoeker niet beschreven en is er géén protocol gerapporteerd. Torney (1996) heeft geen details gerapporteerd over blinding van de patiënten, zorg-personeel, over de persoon die de uitkomstmaat scoorde. Verder zijn er geen details over missing data en er is geen protocol genoemd.

Effect op totale overleving

In totaal waren in deze 2 systematische reviews 8 studies beschikbaar voor OS analyse [Petrelli 2013]. Voor patiënten met ER-positieve borstkanker (6 studies) gaf verlengde endocriene therapie na 5 jaar tamoxifen een significante verbetering in OS (OR 0,89; 95%CI: 0,80-0,99; p=0,03). In vergelijking met 5 jaar adjuvant tamoxifen gaf verlengde endocriene therapie een reductie van mortaliteit van ER-positieve borstkanker van 10%. Data betreffende klierstatus (3 studies) en menopauzale status (4 studies) waren niet significant verschillend. De meta-analyse van Al-Mubarak betreffende verlengd adjuvant tamoxifen (5 studies) liet geen significant verschil in overleving zien. De 3 studies met een grotere populatie klierpositieve (N+) patiënten (>=40%), rapporteerden individueel een voordeel van verlengde adjuvante endocriene therapie [Torney 1996, Davies 2013, Gray 2013]. De MA.17 studie (verlengd letrozol versus geen verlengde therapie) liet voor N+ ziekte een significante verbetering in OS zien: HR 0,61; p=0,04 [Goss 2003]. De ATLAS studie [Davies 2013] liet bij een mediane follow-up van 5 jaar wel een significante verbetering in borstkanker specifieke overleving na 10 jaar zien RR 0,71 (95%CI: 0,58-0,88), maar niet tijdens de behandeling jaar 5-9 RR 0,97 (95%CI: 0,79-1,18). De borstkankerspecifieke overleving tussen 5- 14 jaar was 12,2 versus 15,0% met een absoluut verschil van 2,8% in het voordeel van 10 jaar behandeling. De OS was significant verschillend met 639 doden bij 10 jaar tamoxifen en 722 bij 5 jaar tamoxifen gebruik (HR 0,87; 95%CI 0,78-0,97; p=0,01).

Effect op ziektevrije overleving.

In totaal waren in deze twee systematische reviews 8 studies beschikbaar voor recurrent free survival (RFS) analyse [Petrelli 2013]. Voor ER-positieve patiënten (6 studies) gaf verlengde endocriene therapie na 5 jaar tamoxifen een significante verbetering in RFS (OR 0,72; 95%CI: 0,56-0,92; p=0,010). In vergelijking met 5 jaar adjuvant tamoxifen gaf verlengde endocriene therapie een reductie van recidief van hormoonreceptor-positieve borstkanker van 30% [Petrelli 2013]. Betreffende de subgroep analyses was het RFS voordeel van verlengde endocriene therapie significant beter bij pN+ (OR 0,76; p<0,0001) en postmenopauzale vrouwen (OR 0,8; p<0,0001). Dit laatste komt overeen met de bevinding van de EBCTCG meta-analyse betreffende adjuvant tamoxifen welke liet zien dat de absolute winst van 5 jaar adjuvant tamoxifen het grootst was in pN+ en oudere (postmenopauzale) patiënten.

De meta-analyse van Al-Mubarak betreffende verlengd adjuvant tamoxifen (5 studies) liet geen significant verschil in RFS zien. Betreffende de subgroep analyse werd er een voordeel van verlengd tamoxifen gezien voor pN+ ziekte (OR 0,76; 95%CI: 0,63-0,92 in tegenstelling tot pN0 ziekte (OR 0,93; 95%CI: 0,76-1,14).

Effect op progressievrije overleving

Er zijn geen studies gevonden die het effect op progressievrije overleving onderzocht hebben.

Effect op kwaliteit van leven

In de MA.17 studie, waarin verlengde endocriene therapie van 5 jaar versus 10 jaar werd vergeleken, was de kwaliteit van leven gelijk in beide armen [Goss 2016].

Effect op toxiciteit

Twee gerandomiseerde studies hebben toxiciteit genoteerd, echter dit is op verschillende manieren gerapporteerd wat het poolen van beide resultaten onmogelijk maakt [Tormey 1996, Davies 2013]. Jakesz (2007) heeft geen statistisch significant verschil gevonden tussen beide groepen betreffende serieuze bijwerkingen (RR 1,42; 95%CI: 0,47-4,27) (absoluut: 5 meer per 1.000; 95%CI: 7 minder – 42 meer) [Fischer 2001]. Mamounas (2008) heeft ook geen statistisch significant verschil gevonden tussen beide groepen betreffende graad IV bijwerkingen (RR 1% vs. 1%) en graad III bijwerkingen (RR 9% vs. 6%). In de ATLAS studie wordt bij 10 jaar tamoxifen meer toxiciteit gezien dan bij 5 jaar: voor longembolie HR 1,87 (95%CI: 1,13-3,07) en tussen 5-14 jaar kwam bij 3,1% versus 1,6% endometriumcarcinoom voor met een respectievelijke mortaliteit van endometriumcarcinoom 0,4 versus 0,2% [Davies 2013]. De bijwerking ischemische hartziekte was echter minder (HR 0,76; 95%CI 0,60-0,95).

Uit de MA.17 blijkt wel dat een aromataseremmer na 5 jaar meer hot flushes (58 vs. 54%), osteoporose (8,1 vs. 6,0%) en artralgie (25 vs. 21%) geeft dan placebo. Verlengd aromataseremmer gaf meer botgerelateerde toxiciteit, inclusief meer botpijn (18 vs. 14%, fractures (14 vs. 9%) en osteoporose 8,1 vs. 6,0%) [Goss 2016].

Lopende en recent gesloten extensie studies

Tabel 1 beschrijft 6 lopende en recent gesloten studies. De DATA studie en de LEAD studie onderzochten wat na 2-3 jaar tamoxifen de waarde is van een langere duur van een aromataseremmer (5-6 versus 3 jaar). De SALSA studie onderzoekt deze vraagstelling na 5 jaar adjuvante endocriene therapie. De MA.17-R studie onderzocht de waarde van voortzetten van letrozol versus placebo gedurende jaar 10 t/m 15, na adjuvante therapie met tamoxifen en 5 jaar letrozol in de MA.17 studie. Er was een significante reductie in recidieven (DFS HR 0,66; p=0,01) zonder dat dit tot verschil in overleving leidde (OS HR 0,97; p=ns.).

Tabel 1: Studies met verlengde endocriene therapie met een aromataseremmer

□

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Dosisintensiteit

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Conclusies

Niveau 2	<p>Bij patiënten met borstkanker resulteert adjuvante chemotherapie toegediend in een dose-dense schema (iedere 2 weken in plaats van iedere 3 weken) in een betere ziektevrije overleving, zowel bij hormoonreceptor-negatieve als bij hormoon-positieve borstkanker.</p> <p>B Bonilla 2010, Lambertini 2017, EBCTCG 2019</p>
Niveau 2	<p>Sequentiële toediening van anthracycline en taxanen in (neo)adjuvante setting geeft in sommige studies een betere ziektevrije overleving dan een schema van gelijktijdige toediening van beide middelen.</p> <p>B Oakman 2013, Vriens 2017</p>

Samenvatting literatuur

Er is veel onderzoek gedaan naar dosisintensiteit van chemotherapie. Het verhogen van de dosisintensiteit kan op drie manieren, te weten: 1) intervallen tussen kuren verkorten (dose-dense), 2) het combineren van chemotherapeutica (sequentiële chemotherapie) of 3) dosis per chemotherapeuticum verhogen.

Dose-dense chemotherapie

In de CALGB 9741 studie bleek behandeling met 4x AC gevolgd door 4x paclitaxel in een 14-daags schema te resulteren in een betere 4-jaars ziektevrije overleving (82% vs. 75%) en 3-jaars overleving (92 vs. 90%) dan dezelfde driewekelijkse behandeling bij patiënten met een pN+ borstkanker [Citron 2003]. In de Italiaanse studie die het effect van 6x FE60C in een twee- of driewekelijks interval vergeleek, was er geen statistisch significant verschil in effectiviteit tussen beide schema's (DFS: HR 0,88; 95%CI 0,71-1,08) [Venturini 2005]. Bij hormoonreceptor-negatieve ziekte was de tienjaars ziektevrije overleving met het dose-dense schema 75% vs. 71% (p=0,03). Twee grote studies vergeleken een dose-dense en geïntensifieerd schema met driewekelijks standaard AC/EC en paclitaxel [Burnell 2010, Moebus 2010]. De studie van Burnell, uitgevoerd bij 2.104 pN+ en hoogrisico pN0 patiënten, kende als derde arm het Canadese CE120F schema. Het driewekelijkse AC-paclitaxel schema bleek na een mediane follow-up van 30 maanden inferieur aan zowel het geïntensiverde schema als het Canadese CE120F schema. De 3-jaars ziektevrije overleving was respectievelijk: 85%, 89,5% en 90,1%. In de Duitse studie van Moebus (2010) werd bij 1.284 patiënten met 4 of meer positieve lymfklieren, een standaard driewekelijks EC/paclitaxel schema vergeleken met alle middelen sequentieel gegeven als monotherapie in een tweewekelijks schema en met geëscaleerde dosis. De vijfjaars ziektevrije overleving was respectievelijk 62% vs. 70% (p<0,001) en de overleving 77% vs. 82% (p=0,0285).

Een meta-analyse van 3 studies met een standaard chemotherapie schema al dan niet in een dose-dense setting vond een betere ziektevrije overleving voor dose-dense chemotherapie bij hormoonreceptor-negatieve ziekte (HR 0,71; 95%CI 0,56-0,98) [Bonilla 2010]. Bij hormoonreceptor-positieve ziekte werd geen significante verbetering in ziektevrije overleving gevonden (HR 0,92; 95%CI 0,75-1,12). Een analyse van premenopauzale patiënten uit 2 Italiaanse studies met een FE60C of FE90C schema vond een betere totale overleving met een dose-dense schema (HR 0,71; 95%CI 0,54-0,95) [Lambertini 2017]. Zowel patiënten met hormoonreceptor-negatieve ziekte (HR 0,65; 95%CI 0,40-1,06) als met hormoonreceptor-positieve ziekte (HR 0,78; 95%CI 0,78-1,12) hadden een trend tot een overlevingsvoordeel van een dose-dense schema. In een EBCTCG meta-analyse van 26 studies werd een voordeel gezien van dose-dense adjuvant chemotherapie (iedere 2 vs. iedere 3 weken) op ziektevrije overleving, zowel bij hormoonreceptor-negatieve als bij hormoonreceptor-positieve borstkanker (10-jaars recidief risico RR 0,86; 95%CI 0,82-0,89; 10-jaars borstkanker-specifieke mortaliteit RR 0,87; 95%CI 0,83-0,92) [EBCTCG 2019].

Sequentieel versus gelijktijdig (concomitant) anthracycline/taxanen

Een concomitant schema heeft het voordeel van een kortere behandelduur dan een sequentieel schema. Concomitante toediening van doxorubicine en paclitaxel wordt echter ontraden vanwege een verhoogde kans op cardiotoxiciteit. Concomitante toediening van een anthracycline met docetaxel in het TAC schema geeft meer kans op neutropene koorts en vereist derhalve toediening van primaire G-CSF profylaxe. De BCIRG 005 studie vergeleek bij pN+ patiënten het effect van 4x AC gevolgd door 4x docetaxel met 6x TAC (met G-CSF). Na een mediane follow-up van 10,5 jaar was er geen verschil in ziektevrije en totale overleving tussen de twee studiemerms (10-jaars DFS 66,5% met 4xAC-4xT versus 66,3% met 6x TAC) [Mackey 2016]. TAC resulteerde vaker in neutropene koorts, bij AC-T werden vaker oedeem en neuropathie gezien. Ook de NSABP B-38 studie vond geen significant verschil tussen 4x dose-dense (dd) AC-4x dd taxol en 6x TAC (HR 0,87, 95%CI 0,74-1,010) [Swain 2013].

Vergeleken met een concomitant schema van 4x doxorubicine-docetaxel (AT) gaf sequentiële toediening van 3x docetaxel na 3x doxorubicine in de BIG 02-98 studie met 2.887 patiënten wel een betere ziektevrije overleving (HR 0,84; 95%CI 0,72-0,99, p=0,035) en betere totale overleving (HR 0,79; 95%CI 0,65-0,98; p=0,028) [Oakman 2013]. Ook in de Nederlandse neoadjuvante INTENS studie werd een voordeel gezien met sequentiële toediening van anthracycline en taxanen. Bij de laatste update was de 5-jaars ziektevrije overleving 81% in patiënten behandeld met sequentieel 4xAC-4xT versus 71% in patiënten behandeld met 6x TAC (HR 0,50; 95%CI 0,29-0,86) [Vriens 2017]. Bij sequentiële toediening is de cumulatieve dosering van zowel anthracyclines als taxanen bij 4xAC-4xT lager (240 mg/m² adriamycine en 300mg docetaxel) dan 6x TAC (300mg adriamycine en 450 mg docetaxel), en is geen primaire G-CSF profylaxe vereist.

Hoge dosis chemotherapie

Meerdere studies hebben het effect van hoge dosis chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie vergeleken met standaard chemotherapie als adjuvante therapie bij borstkanker. In een meta-analyse van 15 studies (uit de periode 1990-2002) met een mediane follow-up van 6 jaar werd met hoge dosis chemotherapie een significante reductie in ziektevrije overleving gezien (HR 0,87; 95%CI 0,81-0,93), zonder winst in totale overleving (HR 0,94; 95%CI 0,87-1,02) [Berry 2011]. In de subgroep van triple negatieve borstkanker werd wel een significante winst in overleving gezien met hoge dosis chemotherapie (reductie in sterfte van 33%).

De Nederlandse 4+ studie toonde na een follow up van 78 maanden geen significant verschil in de vijfjaars ziektevrije overleving met hoge dosis chemotherapie (HR 0,84; $p=0,076$). Een tweede analyse toonde een substantiële achtjaars overlevingswinst van circa 50% voor patiënten met tumoren met een BRCA1-like profiel wanneer zij behandeld zijn met hoge dosis chemotherapie ten opzicht van standaard FE₉₀C (multivariate HR 0,12; 95%CI 0,04-0,43; vijfjaars recidievrije overleving 78% vs. 29%), terwijl geen significant verschil in recidievrije overleving werd gezien tussen de twee behandelarmen in de patiëntengroep met een tumor zonder BRCA1-like profiel [Vollebergh, 2010].

Van belang is om te vermelden dat in bovengenoemde studies het standaard adjuvante chemotherapieschema niet dose-dense was en geen taxanen of carboplatin bevatte.

Hoge dosis chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie is een intensieve en kostbare therapie die gepaard gaat met veel en langdurige toxiciteit. Er zijn nog geen studies gerapporteerd die hoge dosis chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie hebben vergeleken met (dose-dense) derde generatie chemotherapie schema's dan wel met platinabevattende chemotherapie. Een behandeling met hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie dient derhalve bij patiënten met hoog-risico borstkanker alleen in onderzoeksverband toegepast te worden

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Bisfosfonaten

Aanbeveling

Bij postmenopauzale vrouwen met stadium II-III borstkanker en een 10-jaars overleving van 84% of minder, nadat het effect van de adjuvante systemische therapie is meegerekend, dient toevoeging van een bisfosfonaat (oraal clodronaat of intraveneus zoledroninezuur) aan de adjuvante systemische therapie overwogen te worden.

Toevoeging van een bisfosfonaat is voor een periode van 3 jaar.

Bij toevoeging van een bisfosfonaat dienen risicofactoren voor kaaknecrose in kaart gebracht te worden en horen instructies voor tandartsbezoek te worden gegeven.

Tenzij er sprake is van hypercalciëmie dienen simultaan calcium en vitamine D te worden voorgeschreven (minimaal 500 mg respectievelijk 400IE).

Overwegingen

Preklinisch en deels ook klinisch onderzoek suggereren dat botsterkte beïnvloedende (calcium regulerende) middelen zoals bisfosfonaten en denosumab de tumorcelproliferatie inhiberen, angiogenese remmen en de T-cel antitumor activiteit stimuleren. Daarnaast remmen ze adhesie van tumorcellen aan bot en extracellulaire matrix [Cleazardin 2005]. De EBCTCG meta-analyse laat niet voor alle patiënten meerwaarde van adjuvant bisfosfonaten zien. Echter bij de (natuurlijk of geïnduceerde) postmenopauzale patiënten subgroep is er een beperkte meerwaarde. Mogelijk kan deze subgroep nog verder gedefinieerd worden. Het inzetten van een bisfosfonaat als adjuvante therapie kan overwogen worden voor deze postmenopauzale subgroep.

De Europese consensusgroep adviseert dit met name te overwegen voor zogenoemde intermediaire en hoog risico patiënten. Dit kan gedefinieerd worden als patiënten die een indicatie hebben voor (neo)adjuvante chemotherapie en/of stadium II -III ziekte hebben.

Hierbij is het van belang om de geringe overlevingswinst (absoluut geschat op 3%) met de patiënt af te wegen tegen mogelijke toxiciteit zoals acute reacties, nierfunctiestoornis en osteonecrose van de kaak en de belasting van de behandeling. Er kan gekeken worden naar de toegevoegde verlaging van kans op recidief ziekte die nog behaald kan worden nadat de patiënt de adjuvante systeemtherapie zou hebben afgerond. Gesteld dat de indicatie voor adjuvante behandeling geldt indien de winst op 10-jaars overleving 3% of meer is, dan kan berekend worden welke patiënten hiervoor in aanmerking zouden kunnen komen. Bij een HR van 0.82 voor adjuvante bisfosfonaten ten opzichte van geen adjuvante bisfosfonaten kan gesteld worden dat patiënten met een 10-jaars overleving van 84% of minder nadat (neo)adjuvante systemische therapie is meegerekend in aanmerking zouden kunnen komen voor adjuvante behandeling met een bisfosfonaat (de 10-jaars sterfte wordt dan $0,82 \times 16\% = 13,1$; resulterend in een winst in 10-jaars overleving van $16,0 - 13,1 = 2,9\%$). Zowel oraal clodronaat als iv zoledronaat zijn opties en werden in de studies 3 jaar gegeven. Clodronaat betreft dagelijkse inname van meerdere tabletten met vooral risico op maagdarmbezwaren, terwijl zoledroninezuur 2x per jaar in een dosis van 4mg intraveneus wordt gegeven en meer acute infuus reacties en osteonecrose geeft. Er zijn geen

gepubliceerde gegevens dat alendroninezuur, pamidroninezuur en/of risedroninezuur effect hebben voor een oncologische indicatie. Er zijn nog geen gepubliceerde gegevens over de waarde van denosumab als oncologische behandeling.

Tevens dient rekening te worden gehouden met de indicatie voor het gebruik van bisfosfonaten in het kader van preventie van osteoporose bij het gebruik van aromataseremmers. Dit geldt voor elke 2 van de volgende risicofactoren: leeftijd >65 jaar, anamnese van roken, BMI <24, familiegeschiedenis van heupfracturen, voorgeschiedenis van fracturen bij een leeftijd >50 jaar, oraal glucocorticoïd gebruik >6 maanden of een T-score <-2 [Coleman 2014].

Bij start en tijdens gebruik van de behandeling dient de nierfunctie gecontroleerd te worden, waarbij over de frequentie geen eenduidig advies te geven is. Bij start van bisfosfonaten dient bij afwezigheid van hypercalciëmie, calcium en vitamine D te worden toegevoegd (minimaal 500 mg respectievelijk 400IE). Bij start van de behandeling is het tevens van belang geïnformeerd te zijn over de gebitsstatus en instructies voor tandartsbezoek te geven. Kaakbotnecrose kan deels worden voorkomen door tijdens de behandeling geen kaakbotingrepen door de tandarts of kaakchirurg te laten verrichten, behalve wanneer dit strikt noodzakelijk is.

Conclusies

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat intraveneus zoledroninezuur toegevoegd aan standaard adjuvante systemische therapie de kans op recidief borstkanker verlaagt bij postmenopauzale patiënten. Gnant 2009, Eidtmann 2013, Coleman 2010, Coleman 2014, EBCTCG Lancet 2015

Er is bewijs van lage kwaliteit dat een oraal bisfosfonaat toegevoegd aan standaard adjuvante systemische therapie de kans op recidief borstkanker verlaagt bij postmenopauzale patiënten. Saarto 2004, Powles 2006, Diel 2008, Hadji 2015

Er zijn nog geen gepubliceerde aanwijzingen dat denosumab toegevoegd aan standaard adjuvant systemische therapie de kans op recidief borstkanker verlaagt.

Samenvatting literatuur

Twee van de drie gepubliceerde studies betreffende adjuvant oraal clodronaat bij borstkanker lieten een overlevingsvoordeel zien [Diel 2008, Powles 2006]. Een studie toonde geen verschil [Saarto 2004]. Resultaten van een oraal ibandronaat uit de TEAM-II B studie lieten na een mediane follow-up van 4,6 jaar geen significant verschil zien [Vliek 2016]. Met betrekking tot intraveneus (iv) zoledroninezuur zijn er drie studies [Gnant 2009, Eidtmann 2013, Hadji 2015] die een ziektevrij overlevingsvoordeel voor de toevoeging van zoledroninezuur aan adjuvant endocriene therapie beschreven. Calcium en vitamine D werden in alle studies standaard toegevoegd aan de behandeling met zoledroninezuur. De Oostenrijkse borstkanker studiegroep randomiseerde 1.800 premenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve stadium I-II borstkanker tussen 3 jaar tamoxifen met gosereline of 3 jaar anastrozol met gosereline, en tussen wel of niet zoledroninezuur 4 mg iv 1x6 maanden voor 3 jaar (2x2 factorial ontwerp). Slechts 5,4% van de patiënten had (neo-)adjuvante chemotherapie gekregen. 85% van de patiënten had een sterk hormoonreceptor positieve tumor. Er was geen verschil in recidiefvrije overleving

tussen tamoxifen of anastrozol, maar er was wel een 35% vermindering in recidiefkans voor de groep die zoledroninezuur had gekregen (HR 0,65; 95%CI 0,46-0,92). Daarnaast viel op dat in de groep die zoledroninezuur had ontvangen naast botmetastasen ook significant minder viscerale metastasen waren opgetreden [Gnant 2009]. Vergelijkbare resultaten werden gerapporteerd voor stadium I-IIIa postmenopauzale hormoonreceptor-positieve borstkankerpatiënten die 5 jaar adjuvant letrozol kregen en gerandomiseerd werden tussen direct starten met zoledroninezuur of pas bij het optreden van een fractuur dan wel een verhoogd fractuurrisico. Zoledroninezuur werd gedoseerd 4 mg iv 1x6 maanden gedurende 5 jaar [Eidtmann 2013]. Na een mediane follow-up van 60 maanden bleek dat direct starten met zoledroninezuur een 34% risico reductie gaf op recidief borstkanker (HR 0,66) [Eidtmann 2013]. In de AZURE studie werden 3.360 patiënten met stadium II-III borstkanker gerandomiseerd tussen wel of geen zoledroninezuur (6x4mg iv q 3 a 4 weken, 8x4mg iv q 3 maanden, en 5x4 mg iv q 6 maanden) toegevoegd aan standaard adjuvant systemische therapie gedurende 5 jaar. Hiervan was slechts 31% van de patiënten meer dan 5 jaar postmenopauzaal, 78% had ER+ ziekte, 32% had een T1 tumor, en 95% had adjuvante chemotherapie ondergaan. Met een mediane follow-up van 84 maanden (7 jaar) was er geen verschil in ziektevrije overleving. Wel verminderde zoledronaat het optreden van skeletmetastasen, zowel als eerste event (HR 0,78; 95%CI 0,63-0,96; p=0,020) als gedurende de follow-up [Coleman 2014]. In vooraf gedefinieerde subgroep analyses bleek ER status geen rol te spelen, maar wel de menopauzale status. Bij de vrouwen die meer dan 5 jaar postmenopauzaal waren, gaf toevoeging van zoledroninezuur een significante verbetering van de ziektevrije overleving (HR 0,77; 95%CI 0,63-0,96), echter niet significant voor overleving (HR 0,81; 95%CI 0,63-1,04). Coleman (2010) concludeerde uit data van de AZURE studie dat adjuvant bisfosfonaten alleen werken in een oestrogeenarm milieu.

De EBCTCG meta-analyse (2015) laat eveneens alleen in postmenopauzale patiënten een voordeel van bisfosfonaten zien ten aanzien van recidief (RR 0,86; 95%CI 0,78-0,94; 2p=0,002), recidief op afstand (0,82; 0,74-0,92; 2p=0,0003), skelet recidief (0,72; 0,60-0,86; 2p=0,0002), en borstkanker mortaliteit (0,82; 0,73-0,93; 2p=0,002). In ruim 11.000 postmenopauzale vrouwen was er een 10-jaars overlevingswinst van 3,3%; de borstkanker sterfte reduceerde van 18% in de controle arm naar 14,7% in de bisfosfonaat arm. De Europese consensus groep adviseert op basis van deze data om adjuvant bisfosfonaten (clodronaat 1.600 mg dagelijks oraal of zoledronaat 4 mg 2x per jaar iv gedurende een periode van 3 jaar) aan te bieden aan intermediair of hoog risico postmenopauzale (natuurlijk of geïnduceerde) patiënten [Hadji 2015]. Intermediair of hoog risico postmenopauzaal werd niet verder gedefinieerd.

Met betrekking tot denosumab, een ander botsterkte beïnvloedend middel, is er nog geen publicatie. Op het San Antonio Breast Cancer Symposium 2015 werd de impact van adjuvant denosumab op ziektevrije overleving gepresenteerd [Gnant 2015]. Adjuvant denosumab 60 mg 2 keer per jaar, gedurende een nog nader te definiëren aantal jaren verbeterde de DFS met een borderline significantie (HR 0,8; p=0,051). Follow-up data en data van de (neo)adjuvante D-CARE trial waarin denosumab 120mg wordt bestudeerd volgen.

Toxiciteit

Bij een derde van de patiënten behandeld met een bisfosfonaat treedt bij de eerste toediening van iv of maandelijkse orale dosis bisfosfonaat een acute fase reactie op met onder andere koorts, spierpijn, en lymfopenie [Watts 2010]. Hypofosfatemie komt bij > 10% voor. Nierfunctiestoornissen komen bij 1-10% voor. Controle op nierfunctiestoornissen door middel van bloedonderzoek op kreatinine voor en na starten wordt

geadviseerd. Bisfosfonaten (iv, oraal) kunnen alleen bij een klaring van minstens 30 ml/min gegeven worden. Nierfunctiestoornissen zijn gerelateerd aan de piekdosis en bij correcte iv toediening treden deze nauwelijks op [Watts 2010]. Spierpijn, anemie, hoofdpijn en hypocalciëmie komen bij 1-10% voor. Osteonecrose van de kaak is een relatief zeldzame (0,1-1,0%), maar ernstige complicatie, gedefinieerd als bloot liggend kaakbot dat niet binnen 8 weken heelt [Khosla 2007]. Bij orale bisfosfonaten lijkt osteonecrose van de kaak zelden voor te komen [Woo 2006]. Orale bisfosfonaattherapie voor osteoporose en clodronaat in een oncologische indicatie leidt zelden tot deze aandoening (1 op 10.000 tot <1 op 100.000 patiëntjaren). Bij patiënten met kanker is er een veel hoger risico (1-10 per 100 patiënten) [Khosla 2007]. Vooral behandeling met zoledroninezuur iv, pamidroninezuur iv gevolgd door zoledroninezuur iv, hogere cumulatieve doses van bisfosfonaten, slechte mondhygiëne en ingrepen in het kaakbot zijn risicofactoren [Hoff 2008]. Het is van belang patiënten voor aanvang van de behandeling op deze mogelijke bijwerking te wijzen en eventuele ingrepen aan de kaak eerst te laten plaatsvinden. Bij onvermijdelijke ingrepen tijdens bisfosfonaattherapie wordt geadviseerd profylactisch antibiotica te geven voor de ingreep [Woo 2006].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Toxiciteit

Samenvatting literatuur

Secundaire hematologische maligniteiten

Patiënten behandeld met radiotherapie, alkylerende chemotherapeutica en topoisomerase-remmers hebben een iets verhoogde kans op het krijgen van een acute myeloïde leukemie of myelodysplasie (AML/MDS). In een retrospectief onderzoek met de data van zes NSABP studies vond Smith (2003) een toename in de incidentie van AML/MDS bij de AC regimes met geïntensifieerde doses cyclofosfamide, waarbij GCS-F support nodig was. Een zelfde observatie is beschreven door Herschman (2007) bij gebruik van GCS-F bij onder andere AC chemotherapie. Praga (2005) concludeerde in een review, met data uit negentien gerandomiseerde studies, dat de kans op het optreden van een secundaire AML/MDS 0,37% betrof bij cumulatieve doses van ≤ 720 mg/m² epirubicine en ≤ 6.300 mg/m² cyclofosfamide. Hogere doses resulteerden na 8 jaar in een toename in de cumulatieve kans op het optreden van AML/MDS van 4,97%.

Bij de huidige adjuvante behandeling van borstkanker met een schema van anthracyclines en cyclofosfamide is de kans op het optreden van een therapie-geïnduceerde leukemie heel beperkt en de winst in (ziektevrije-) overleving door de adjuvante behandeling is vele malen groter.

Cardiotoxiciteit

De vorming van vrije radicalen en oxidatieve stress door behandeling met anthracyclines kan resulteren in hartschade. Anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit wordt gekarakteriseerd door een langzaam progressieve verslechtering van de pompfunctie zonder spontane verbetering, en correleert sterk met de cumulatieve dosis van het anthracycline [Jensen 2006, Johnson 2006]. De gevoeligheid voor hartschade neemt voorts toe met het stijgen van de leeftijd en met andere risicofactoren voor hart en vaatziekten. De afname van de pompfunctie treedt met name op in de periode na de behandeling waardoor monitoring van de ejectiefractie tijdens behandeling weinig effectief is. Shan (1996) concludeert in een review dat cardiale schade bij sommige patiënten al optreedt bij cumulatieve doses van ≤ 300 mg/m², terwijl andere patiënten doses van ≥ 1.000 mg/m² doxorubicine tolereren. De individuele gevoeligheid voor anthracycline cardiotoxiciteit varieert blijkbaar sterk. Een geschat cumulatief percentage klinisch hartfalen van 5% bleek in de studie van Swain (2003) op te treden bij patiënten die behandeld waren met 400 mg/m² en bij 26% van de patiënten die behandeld waren met 550 mg/m² doxorubicine. In de Franse adjuvante studie met FE100C werd na ruim 8 jaar follow-up bij 2 van 85 geëvalueerde patiënten klinisch hartfalen geobserveerd en bij 18 patiënten een asymptomatische linkerventrikel dysfunctie [Bonneterre 2004]. Meinardi (2002) vond bij geen van 56 patiënten behandeld in de Nederlandse 4+ studie klinisch hartfalen. Wel bestond er bij 11% van de patiënten een abnormale systolische functie en bij 38% een abnormale diastolische functie, twee of meer jaren na de behandeling met epirubicine doses tot 450 mg/m². De bewezen verbetering in (ziektevrije-) overleving door de adjuvante behandeling met anthracyclines is aanzienlijk groter dan de geringe kans op het ontstaan van klinisch hartfalen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - De oudere patient

Samenvatting literatuur

Er waren in de EBCTCG meta-analyses te weinig patiënten van 70 jaar of ouder om een significant voordeel van adjuvante chemotherapie aan te tonen, alhoewel de Hazard Ratio bij ouderen minstens even groot was. De CASA en de ACTION trial, 2 geplande grote gerandomiseerde studies bij ouderen waarin adjuvant chemotherapie vergeleken werd met een controle zonder adjuvant chemotherapie, moesten voortijdig gesloten worden vanwege onvoldoende accrual [Leonard 2011]. In 2009 rapporteerde een prospectieve gerandomiseerde CALGB studie bij 633 borstkankerpatiënten van ≥ 65 jaar een betere ziektevrije en totale overleving met adjuvant 6x CMF of 4x AC dan met adjuvant 6x capecitabine, met name in de subgroep met hormoonreceptor-negatieve ziekte (HR voor recidief met capecitabine versus CMF of AC: 4,39 (95%CI 2,9-6,7)) [Muss 2009]. In deze studie met 411 patiënten van 70 jaar en ouder (en slechts 38 patiënten 80+) kon 60-92% van de patiënten alle geplande kuren ontvangen. Uit (neo)adjuvante studies met per definitie geselecteerde en dus fitte ouderen bleek wel dat hematologische toxiciteit significant vaker optrad, dat de behandeling vaker onderbroken moest worden en dat ouderen vaker opgenomen moesten worden in het ziekenhuis [Reinisch 2013, Muss 2009]. Het St. Gallen consensus panel stelt in 2017 geen bovenste leeftijdsgrens voor adjuvante chemotherapie bij ouderen, en laat de keuze hierbij afhangen van de gezondheid van de patiënt, de recidiefkans van de borstkanker, de verwachte winst van adjuvante chemotherapie en de voorkeuren van de patiënt.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.