

7. Italian Group for Antiemetic Research. 'Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer'. *N Engl J Med* 1995; 332:1-5.
8. Latreille J, Pater J, Johnston D, et al. 'Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who receive highly emetogenic chemotherapy'. *J Clin Oncol* 1998;16:1174-8.
9. Goedhals L, Heron J-F, Kleisbauer J-P et al. 'Control of delayed nausea and vomiting with granisetron plus dexamethasone or dexamethasone alone in patients receiving highly emetogenic chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled, comparative study'. *Ann Oncol* 1998;9:661-6.
10. Tsukada H, Hirose T, Yokoyama A, et al. 'Randomised comparison of ondansetron plus dexamethasone with dexamethasone alone for the control of delayed cisplatin-induced emesis'. *Eur J Cancer* 2001;37:2398-404.
11. U.S. Food and Drug Administration. Aprepitant materials for FDA submission. March 6, 2003. Available online at: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder03.html#GastrointestinalDrugs](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder03.html#GastrointestinalDrugs).
12. Martin AR, Carides AD, Pearson JD, et al. 'Functional relevance of antiemetic control: experience using the FLIE questionnaire in a randomized study of the NK1 antagonist aprepitant'. *Eur J Cancer* 2003;39:1395-401.
13. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103-9.

**Literatuur letrozol**

1. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. 'A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer'. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.

zaam. Het is immers moeilijk om bij een patiënt die eenmaal deze ervaring heeft gehad in tweede instantie alsnog volledige bescherming te bewerkstelligen. Hoog emetogene chemotherapie (internationale consensusclassificatie) betreft alle kuren met een cisplatinedosis  $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup>, danwel cisplatine  $< 50$  mg/m<sup>2</sup> of carboplatine, indien gecombineerd met andere emetogene cytostatica zoals cyclofosfamide en adriamycine [13]. Immers: de emetogeniciteit van een chemotherapieschema wordt verhoogd indien meerdere chemotherapeutica met elkaar worden gecombineerd. In dit kader is ook een post-

hoc-analyse van de twee fase III-studies verricht, waaruit bleek dat de verschillen tussen de twee anti-emetische behandelingschema's meer uitgesproken waren (namelijk 59 procent vs 26 procent), wanneer het regime vergeleken werd in de patiëntengroep die naast cisplatine ook cyclofosfamide of adriamycine kregen toegediend [11]. Na de komst van de 5HT<sub>3</sub>-antagonisten in de jaren negentig is er dus nu, een decennium later, opnieuw een duidelijke stap voorwaarts in de anti-emetische behandeling bij chemotherapie. Conclusie: op grond van de thans ter beschikking staande resultaten kan worden aanbevolen aprepitant vanaf de eerste kuur hoog emetogene chemotherapie toe te voegen aan een 5HT<sub>3</sub>-antagonist- plus dexamethasoncombinatie.

## Letrozol na 5 jaar adjuvant tamoxifen

**A**djuvant gebruik van tamoxifen bij een hormoonreceptor-positief mammacarcinoom reduceert het optreden van recidieven en metastasen. Voortgezette behandeling met tamoxifen na 5 jaar geeft geen additioneel voordeel, hoewel ook nadien de ziekte nog kan terugkeren. In een Canadese dubbelblinde, gerandomiseerde studie [1] is nagegaan of voortgezette behandeling met letrozol na 5 jaar tamoxifen het aantal recidieven bij vrouwen met ER<sup>+</sup>-mammacarcinoom kan verminderen.

In deze studie van Goss et al. werden 5.157 postmenopauzale vrouwen, die 4,5 tot 6 jaar adjuvant tamoxifen hadden gebruikt, gerandomiseerd tussen letrozol 2,5 mg eenmaal daags of placebo. De inclusie verliep vlot van augustus 1998 tot september 2002. Er werd een interim-analyse gepland na het optreden van 171 *events*, hetzij een lokaal (ipsi- of contralateraal) recidief, hetzij metastasering op afstand. Aan de patiënten die meededen in dit onderzoek werd toegezegd dat de resultaten van de interim-analyse, indien van belang, aan hen zouden worden meegedeeld. De randomisatie van de patiënten tussen beide groepen resulteerde in een evenwichtige verdeling van klierstatus (N<sup>+</sup> in 46 procent in beide groepen), leeftijd  $\geq 50$  jaar (92 procent), eerdere adjuvante chemotherapie (46 procent) en eerdere radiotherapie (59 vs. 60 procent). De oestrogenreceptor was positief bij 98 procent van de patiënten, bij de overige was de ER-status onbekend. In beide groepen was 12 procent van de vrouwen bekend met osteoporose. De eerste interim-analyse werd uitgevoerd na een mediane follow-up van 2,4 jaar. Op dat moment hadden zich 207 *events* voorgedaan, waarvan 75 in de letrozolgroep (bij 2,9 procent van de patiënten), en 135 in de placebogroep (5,1 procent). Het aantal patiënten met een logoregionaal recidief bedroeg respectievelijk 14 vs. 30, met een tweede contralateraal carcinoom 14 vs. 26, en het aantal patiënten met metastasen was 47 vs. 75. Dit leidde tot een *hazard ratio* voor recidief dan wel metastase van 0,57 ( $p = 0,00008$ ). Ook was er een significant verschil in ziektevrije overleving na 4 jaar (92,8 procent in de letrozolgroep vs. 86,8 procent in de placebogroep,  $p \leq 0,001$ ). Er was

geen verschil in overleving tussen beide groepen (31 vrouwen in de letrozolgroep overleden vs. 42 in de placebogroep,  $p = 0,25$ ). In vergelijking met placebo hadden patiënten tijdens letrozolgebruik significant meer last van opvliegers (in 47,2 vs. 40,5 procent), van artritis (5,6 vs. 3,5 procent) artralgie (21,3 vs. 16,6 procent) en myalgie (11,8 vs. 9,5 procent) en er werd meer osteoporose tijdens letrozol gerapporteerd (5,8 vs. 4,5 procent), maar geen toename van fracturen. Vaginaal bloedverlies trad vaker op in de placebogroep (4,3 vs. 6,0 procent), maar andere bijwerkingen verschilden niet tussen de twee groepen.

**BESPREKING**

In deze studie werd antwoord op een heldere vraag gezocht: is het na vijf jaar tamoxifen zinvol om alsnog 5 jaar door te gaan met een aromataseremmer (letrozol)? Al na een follow-up van 2,4 jaar werd een geplande interim-analyse uitgevoerd. Op dat moment had slechts een klein aantal vrouwen daadwerkelijk 5 jaar medicatie gebruikt. Bij de interim-analyse werd wel een verschil gevonden in het optreden van alle recidieven tezamen (zowel logoregionaal recidief als contralateraal carcinoom, alsook in het optreden van metastasering), maar niet voor deze lokalisaties afzonderlijk. Dit vertaalt zich wel in een significant verschil in ziektevrije overleving. Omdat een lokaal recidief in principe chirurgisch curabel is, zal het effect hiervan op de overleving minder groot zijn dan van metastasering op afstand. In deze groep van ruim 5.100 vrouwen bedroeg het verschil in overleving tussen beide groepen 2,4 procent na de genoemde follow-up duur ( $p = 0,25$ , n.s.). Vrijwel geen enkele vrouw heeft de studiemedicatie nog gedurende 5 jaar gebruikt. Deze interim-resultaten hebben ertoe geleid dat de randomisatiecode is verbroken. Aan alle vrouwen is gevraagd binnen hun studiegroep te blijven, dat wil zeggen: om niet te kiezen voor letrozol in geval van placebogebruik. Het is de vraag hoeveel vrouwen aan deze oproep gehoor zullen geven. Andere studies met een vergelijkbare opzet (onder andere NSABP B-33 exemestane vs. placebo na tamoxifen) zijn *on hold* en zullen mogelijk ook voortijdig beëindigd c.q. opengebroken worden. Dit zou ertoe kunnen leiden dat de zo helder geformuleerde vraag naar de waarde van voortgezette behandeling en de eventuele late gevolgen daarvan niet meer te beantwoorden is.

**SAMENVATTING**

Letrozol na 5 jaar adjuvant tamoxifengebruik heeft een gunstig effect op de ziektevrije overleving bij postmenopauzale patiënten met een oestrogenreceptor-positief mammacarcinoom, na

bedroeg respectievelijk 14 vs. 30, met een tweede contralateraal carcinoom 14 vs. 26, en het aantal patiënten met metastasen was 47 vs. 75. Dit leidde tot een *hazard ratio* voor recidief dan wel metastase van 0,57 ( $p = 0,00008$ ). Ook was er een significant verschil in ziektevrije overleving na 4 jaar (92,8 procent in de letrozolgroep vs. 86,8 procent in de placebogroep,  $p \leq 0,001$ ). Er was

een follow-up van 2,4 jaar. Een verschil in overleving is echter niet aangetoond. De optimale behandelduur staat helaas niet vast, net zomin als de toxiciteit op lange(re) termijn. Helaas is het, door het voortijdig openbreken van deze studie, de vraag of ooit duidelijk zal worden wat de plaats van aromataseremmers na tamoxifen in de adjuvante setting is.

#### CONCLUSIE

Op grond van deze premature gegevens acht de commissie BOM letrozol, toegediend na adjuvante behandeling met tamoxifen, vooralsnog niet geïndiceerd.

#### Goss et al. *N Engl J Med* 2003;349(19):1793-802 [1]

Patiëntkarakteristieken	letrozol (%)	controle (%)
Aantal patiënten	2.593	2.594
Evalueerbaar	<b>2.575</b>	<b>2.582</b>
≥ 50 jaar	2.366 (92)	2.369 (92)
ER positief	2.518 (98)	2.530 (98)
N+	1.175 (46)	1.195 (46)
Adjuvant chemotherapie	1.175 (46)	1.177 (46)
Adjuvant radiotherapie	1.550 (60)	1.528 (59)
Bekend met osteoporose	304 (12)	297 (12)

Resultaten	letrozol (%)	controle (%)	verschil (%)
Totaal	75 (2,9)	132 (5,1)	57* (1,1)
Contralaterale mamma	14	26	12
Recidief	61 (2,4)	106 (4,1)	45
Lokaal	14	30	18
Op afstand	47	76	29
Overleden	31 (1,2)	42 (1,6)	11
Mammacarcinoom	9	17	
Overige maligne	4	4	
Overige oorzaken	17	21	
Onbekend	1	0	
DFS*			
Jaar 1	98,6	97,8	
Jaar 2	96,7	94,8	
Jaar 3	95,2	90,2	
Jaar 4	92,8	86,8	
OS			
Jaar 1	99,8	99,7	
Jaar 2	98,9	98,6	
Jaar 3	97,7	96,9	
Jaar 4	96,0	93,6	

\* overall p < 0,05

Bijwerkingen	letrozol	(%)	controle	(%)
Hot flushes	1.016	(47,2)	869	(40,5)*
Vaginaal bloedverlies	92	(4,3)	128	(6,0)*
Artritis	120	(5,6)	75	(3,5)*
Osteoporose	124	(5,8)	97	(4,5)*
Artralgie	459	(21,3)	355	(16,6)*
Myalgie	254	(11,8)	204	(9,5)*
Oedeem	370	(17,2)	335	(15,6)
Moeheid	643	(29,9)	607	(28,3)
Transpireren	476	(22,1)	445	(20,7)
Obstipatie	224	(10,4)	216	(10,1)
Duizeligheid	259	(12,0)	245	(11,4)
Hoofdpijn	389	(18,1)	399	(18,6)
Fracturen	77	(3,6)	63	(2,9)
Hypercholesterolemie	257	(11,9)	247	(11,5)
Cardiovasculaire events	88	(4,1)	77	(3,6)

\* p < 0,05

#### Kosten

Per patiënt per jaar: € 1016,27