

Aromataseremmers na tamoxifen

Recentelijk werd in deze rubriek de studie van Goss et al besproken, waarin de waarde van 5 jaar letrozol na 5 jaar tamoxifen als adjuvante therapie bij post-menopauzale vrouwen met borstkanker werd nagegaan. Omdat deze studie bij een geplande interim-analyse een gering maar significant verschil in ziektevrije overleving toonde ten gunste van de behandelde groep na een mediane follow-up van 2,4 jaar, werd de code verbroken. Op dat moment had slechts een paar procent van de vrouwen daadwerkelijk 5 jaar letrozol (dan wel placebo) gebruikt. Een uitspraak over verschil in *overall survival* of lan-

getermijntoxiciteit kon op dat moment nog niet worden gedaan. De commissie BOM was dan ook van oordeel dat er vooralsnog geen plaats was voor behandeling met letrozol na 5 jaar tamoxifen (*Medisch Oncologie* 1, februari 2004).

EXEMESTAAN

Inmiddels is opnieuw een artikel verschenen waarin een aromataseremmer wordt toegevoegd na 2 tot 3 jaar tamoxifen in de adjuvante setting. In de International Exemestane Study onderzochten

Coombes et al bij post-menopauzale vrouwen of sequentiële behandeling met tamoxifen en exemestaan (switch na 2 tot 3 jaar tamoxifengebruik, totale behandelduur van 5 jaar) beter was dan conventionele behandeling met tamoxifen gedurende 5 jaar. Het betrof een dubbelblinde gerandomiseerde studie waarin ziekenhuizen uit 37 landen deelnamen. De inclusie verliep van februari 1998 tot februari 2003. In totaal werden 4.247 vrouwen in de studie opgenomen. De belangrijkste karakteristieken van de vrouwen in deze studie staan in tabel 1. Opmerkelijk is dat bij een aanzienlijk percentage van de vrouwen de hormoonreceptorstatus niet bekend was. Een verschil in samenstelling van de beide groepen was er overigens niet.

Bij een geplande interim-analyse werd na een follow-up periode van 30,6 maanden een significant verschil gevonden in ziektevrije overleving (zie tabel 1). In de exemestaangroep werden 183 events geregistreerd, in de tamoxifengroep 266. Dit kwam neer op een absoluut verschil in ziektevrije overleving van 4,7 procent 3 jaar na randomisatie. Metastasering op afstand werd bij 114 vrouwen in de exemestaangroep en bij 174 vrouwen in de tamoxifengroep vastgesteld. Voorts werd een niet-significant verschil in het optreden van andere maligniteiten (met name long-, gastro-intestinaal- en endometriumcarcinoom) gevonden ten nadele van de tamoxifengroep. Ondanks deze verschillen in ziektevrije overleving werd geen verschil in *overall survival* gevonden. In de tamoxifengroep werden meer trombo-embolische complicaties (2,4

vs. 1,3 procent), gynaecologische symptomen (9,0 vs. 5,8 procent), vaginaal bloedverlies (5,5 vs. 4,0 procent) en kramp (4,4 vs. 2,8 procent) gemeld, in de exemestaangroep meer artralgie (5,4 vs. 3,6 procent) en diarree (4,3 vs. 2,3 procent). Ook was in de exemestaangroep iets vaker sprake van osteoporose (7,4 vs. 5,7 procent).

BESPREKING

Nadat de superioriteit van aromataseremmers als palliatieve behandeling bij post-menopauzale vrouwen met een gemetastaseerd mammacarcinoom is vastgesteld, komen er nu meer studies waarin het effect van aromataseremmers in de adjuvante setting wordt vergeleken met dat van tamoxifen. In de ATAC-studie is aangetoond dat de ziektevrije overleving na 5 jaar anastrozolgebruik beter is dan na tamoxifengebruik. Het risico op langetermijncomplicaties, die afbreuk kunnen doen aan het gunstige effect op de ziektevrije overleving, is nog niet duidelijk. Het gebruik van aromataseremmers gaat gepaard met een toegenomen risico op osteoporose en leidt tot een ongunstiger lipidenprofiel dan tijdens het gebruik van tamoxifen. In hoeverre bisfosfonaten en cholesterolverlagende middelen hier bescherming kunnen bieden, is nog niet duidelijk.

SAMENVATTING

De studies van Goss et al (5 jaar adjuvant tamoxifen al dan niet gevolgd door 5 jaar letrozol) en Coombes et al (2 tot 3 jaar adjuvant tamoxifen gevolgd door exemestaan versus 5 jaar tamoxifen) zijn beide gepubliceerd op het moment dat een geplande interim-analyse een significant verschil in ziektevrije overleving toonde. In de eerste studie had slechts 8 procent van de vrouwen de behandeling daadwerkelijk afgerond en bij de tweede studie had meer dan 90 procent van de vrouwen de behandeling voltooid. In beide gevallen lijkt de follow-up te kort om al een overlevingsvoordeel te kunnen verwachten. In hoeverre het gunstige effect op ziektevrije overleving zich zal vertalen in een overlevingsvoordeel, en of de gunstige effecten ten aanzien van de borstkanker tegen mogelijke langetermijncomplicaties zullen opwegen, is nog niet te bepalen. Beide studies beloven echter, evenals de ATAC-studie, een betekenisvolle rol voor aromataseremmers in de adjuvante setting bij post-menopauzale vrouwen met borstkanker.

CONCLUSIE

Door de verschillen in studieopzet (monotherapie of sequentiële behandeling, duur van behandeling, het gebruik van aromataseremmers met een verschillend werkingsmechanisme) en de korte follow-up kan op dit moment nog geen advies over het gebruik van aromataseremmers in de adjuvante setting worden geformuleerd.

Tabel 1. Karakteristieken International Exemestane Study

Patiëntkarakteristieken	Exemestaan	Tamoxifen
Aantal patiënten	2.362	2.380
Leeftijd (jaar)	63,4	63,2
ER pos (%)	81	81
ER ? (%)	17	16
ER - (%)	1,1	1,4
N - (%)	51	51
N > 4 (%)	13	14
Adjuvant chemotherapie (%)	32	32

Coombes RC, Hall E, Gobson LJ, et al. 'A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer'. *N Engl J Med* 2004;350:1081-93

Resultaten	Exemestaan	Tamoxifen	Vershil
Totaal	183	266	83*
Recidief			
Lokaal	21	33	12
Afstand	114	174	60*
Contralateraal	9	20	11*
Andere maligniteiten	27	53	26*
Overleden	93	106	13
Mammacarcinoom	54	67	
Overige carcinomen	6	10	
Overige oorzaken	33	29	

* p < 0,05

8. Pegram MD et al. 'Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment'. *J Clin Oncol* 1998;16:2659-71.
9. Loesch D et al. 'Phase II multicenter trial of a weekly paclitaxel and carboplatin regimen in patients with advanced breast cancer'. *J Clin Oncol* 2002;20:3857-64.
10. Gori S et al. 'Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer'. *Br J Cancer* 2004; 90:36-40.
11. Tedesco KL et al. 'Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2/3+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization-positive metastatic breast cancer: a multi-institutional phase II trial'. *J Clin Oncol* 2004;22:1071-7.
12. Slamon DJ et al. 'Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2'. *N Engl J Med* 2001;15:783-92.

Literatuur aromataseremmers

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.