



Special

Ontwikkelingen in de behandeling van borstkanker

Belangrijk kankergen beïnvloedt immuunsysteem bij borstkanker

Opvallende trends in de borstkankerzorg

Neoadjuvante immuuntherapie bij borstkanker: de BELLINI-studie

Nu beschikbaar in
uw ziekenhuis!⁴

Bij HR+/
HER2- mBC


Verzenios[®]
abemaciclib

Niet alle patiënten
zijn hetzelfde.

Niet álle CDK4/6-remmers
zijn dezelfde.*



VERZENIOS[®]

Designed to be different*

Verzenios (abemaciclib) is geïndiceerd voor de behandeling van vrouwen met hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker in combinatie met een aromataseremmer of fulvestrant als initiële endocriengebaseerde therapie, of bij vrouwen die eerdere endocriene therapie hebben ontvangen. Bij pre- of perimenopauzale vrouwen moet de endocriene therapie worden gecombineerd met een luteïniserende hormoon-releasing hormoon (LHRH)-agonist.¹

Zeer vaak voorkomende (≥1/10) bijwerkingen zijn: infecties, neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, verminderde eetlust, dysgeusie, duizeligheid, diarree, braken, misselijkheid, alopecia, pruritus, huiduitslag, vermoeidheid, koorts, verhoogde alanine-aminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase. Zie voor aanbevolen dosis-aanpassingen de Samenvatting van de Productkenmerken.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via NL-MIS@LILLY.COM

*) Abemaciclib is verschillend t.o.v. andere CDK4/6-remmers omdat het wordt gegeven volgens een continue schema (tweemaaldaags) zolang de patiënt daar klinisch baat bij heeft of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.¹ Tevens is abemaciclib in enzymbepalingen 14x meer potent voor cyclineD1/CDK4 dan voor cycline D3/CDK6.^{2,3}

Voor de verkorte productieinformatie en referenties, zie elders in deze uitgave

Lilly

5 Belangrijk kankergen beïnvloedt
immuunsysteem bij borstkanker



13 Opvallende trends in de borstkankerzorg



8 Wisselende waarde van resectie bij
gemetastaseerde borstkanker



15 Neoadjuvante immuuntherapie bij
borstkanker: de BELLINI-studie



12 Partiële borstbestraling doet niet onder
voor gehele borstbestraling

17 Opnieuw ophef over borstkankerrisico
hormoonsuppletie therapie

12 Brede screening op BRCA lijkt
kosteneffectief



ISSN 2666-612X
Nederlandse editie
Speciale uitgave, september 2020

Kernredactie
Drs. R.B. Mouton-Verschoor
E-mail: renate.mouton@springer.com

Uitgever
Springer Healthcare
Postbus 246
3990 GA Houten
Telefoonnummer 030-6383698
E-mail: info@mednet.nl

Met *MedNet Oncologie* willen wij oncologen, oncologen in opleiding en ziekenhuisapothekers op de hoogte brengen van de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van oncologie. *MedNet Oncologie* staat voor actualiteit, wetenschap en betrokkenheid bij de oncologie.

© 2020, Springer Healthcare

Niets uit dit tijdschrift mag worden overgenomen door druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

MedNet Oncologie is een blad dat grotendeels bestaat uit bijdragen van medisch journalisten. Noch de kernredactie, noch de redactieraad, noch de uitgever van MedNet Oncologie kan aansprakelijk worden gesteld voor de meningen en beweringen in deze editie.

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Kadcyla®

Als een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van Kadcyla dan wel binnen 7 maanden na de laatste dosis, meld deze zwangerschap dan onmiddellijk bij Roche Nederland B.V. 0348-438171. Gedurende de aan Kadcyla blootgestelde zwangerschap en tijdens het eerste levensjaar van de zuigeling zal om aanvullende informatie worden verzocht. Hiermee is Roche in staat de veiligheid van Kadcyla gedurende zwangerschap beter te begrijpen en de gezondheidsautoriteiten, zorgverleners en patiënten van toepasselijke informatie te voorzien. **Samenstelling:** Kadcyla (trastuzumab-emtansine) 100 mg en 160 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. **Werking:** Een antilichaam-geneesmiddelconjugaat gericht tegen HER2 dat het gehumaniseerde anti-HER2-IgG1 (trastuzumab) bevat, covalent gebonden aan emtansine (MCC-DM1-complex). **Indicatie:** Kadcyla is als monotherapie geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker, die invasieve restziekte hebben in de borst en/of de lymfeklieren na een op taxaan gebaseerde en HER2-gerichte neoadjuvante behandeling. Kadcyla is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve, niet-reseceerbare, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die eerder trastuzumab en een taxaan, afzonderlijk of in combinatie, hebben ontvangen. Patiënten moeten eerdere therapie hebben ontvangen voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte, of een recidief hebben ontwikkeld tijdens of binnen zes maanden na het voltooiën van adjuvante therapie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen **Waarschuwingen:** De naam en het batchnummer van het toegediende product moeten goed geregistreerd worden. Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om het injectieflacon-etiket te controleren, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel Kadcyla (trastuzumab-emtansine) is en niet Herceptin (trastuzumab). Het wordt aanbevolen om vóór iedere dosis trastuzumab-emtansine het aantal trombocyten te controleren. Wanneer het aantal trombocyten is afg nomen tot graad 3 of erger ($< 50.000/mm^3$) mag geen

trastuzumab-emtansine worden toegediend totdat het aantal trombocyten zich heeft hersteld tot graad 1 ($\geq 75.000/mm^3$). Hemorragische voorvallen zijn gemeld waarvan enkele met fatale afloop. Ernstige lever- en galaandoeningen, waaronder NRH van de lever, waarvan sommige met een fatale afloop als gevolg van geneesmiddelgeïnduceerde leverschade, zijn waargenomen. De lever-functie moet vóór start van de behandeling en voor elke toediening worden gecontroleerd. Patiënten moeten voortdurend klinisch worden gecontroleerd op symptomen van neurotoxiciteit. Standaardtesten voor cardiale functie (ECG, MUGA-scan) moeten voorafgaand aan de start van de behandeling en daarna regelmatig (bij elke 3 maanden) worden uitgevoerd omdat patiënten een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van linkerventrikeldisfunctie. Bij linkerventrikeldisfunctie moet de toediening worden uitgesteld of de behandeling worden gestaakt. Patiënten met gemetastaseerde borstkanker met lage LVEF-waarden mogen alleen worden behandeld na zorgvuldige batenrisico-beoordeling en de cardiale functie moet nauwlettend worden gecontroleerd. De behandeling permanent staken bij patiënten met ILD of pneumonitis. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op IRR's, vooral tijdens de eerste infusie. Bij ernstige IRR's moet de behandeling worden onderbroken of afhankelijk van de ernst worden gestaakt. Geneesmiddelen voor de behandeling van (ernstige) anafylactische reacties, evenals een nooduitrusting, moeten beschikbaar zijn voor direct gebruik. **Bijwerkingen:** De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 25\%$) waren misselijkheid, vermoeidheid, musculoskeletale pijn, bloedingen, hoofdpijn, verhoogde transaminasespiegels, trombocytopenie en perifere neuropathie. De meest voorkomende graad ≥ 3 bijwerkingen ($> 2\%$) waren trombocytopenie, verhoogde transaminasespiegels, anemie, neutropenie, vermoeidheid en hypokaliëmie. **Afleverstatus:** U.R. Op verstreking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de zorg-verzekeringswet. Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Neem voor het melden van bijwerkingen en/of voor medische informatie contact op met Roche Nederland B.V., Beneluxlaan 2a, 3446 GR Woerden, 0348-438171. **Datum:** 12/2019 (v7.0).

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Perjeta®

- Gebruik van pertuzumab moet tijdens de zwangerschap worden vermeden. Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van pertuzumab bij zwangere vrouwen en de veiligheid van gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding is niet vastgesteld.
- Voorafgaand aan de start van de behandeling met pertuzumab moet de zwangerschapsstatus worden gecontroleerd. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten adequate anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met pertuzumab en tot 6 maanden na de laatste dosis.
- Controleer patiënten die zwanger zijn geworden tijdens het gebruik van pertuzumab of binnen 6 maanden na de laatste dosis nauwkeurig op oligohydramnion.
- Als Perjeta wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van Perjeta dan wel binnen 6 maanden na de laatste dosis, meld deze dan onmiddellijk bij Roche Nederland B.V.
- Gedurende de aan Perjeta blootgestelde zwangerschap en tijdens het eerste levensjaar van de zuigeling zal om aanvullende informatie worden verzocht. Hiermee is Roche in staat de veiligheid van Perjeta gedurende zwangerschap beter te begrijpen en de gezondheidsautoriteiten, zorgverleners en patiënten van toepasselijke informatie te voorzien.

Samenstelling: Perjeta (pertuzumab) 420 mg concentraat voor oplossing voor infusie. **Werking:** Perjeta is een rhlgG1 monoklonaal antilichaam gericht op het subdomein II van HER2. Het blokkeert de ligandafhankelijke heterodimerisatie van HER2 met andere leden van de HER-familie en deze remming kan leiden tot stopzetting van de celgroei en apoptose. Daarnaast medieert Perjeta de ADCC. **Indicatie:** Perjeta is geïndiceerd bij volwassen patiënten met HER2-positieve borstkanker: 1a) in combinatie met trastuzumab en chemotherapie voor de neoadjuvante behandeling van lokaal gevorderde, inflammatoire, of vroeg-stadium borstkanker met een hoog risico op recidief; 1b) voor de adjuvante behandeling van vroeg-stadium borstkanker met een hoog risico op recidief; 2) in combinatie met trastuzumab en docetaxel bij voor gemetastaseerde of lokaal teruggekeerde, niet-reseceerbare borstkanker die geen eerdere anti-HER2-therapie of chemotherapie voor hun gemetastaseerde ziekte hebben gekregen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen:** Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden. Perjeta moet worden toegediend door een medische zorgverlener die in staat is om anafylaxie te behandelen in een omgeving die zodanig is uitgerust dat reanimatie

onmiddellijk kan plaatsvinden. Patiënten moeten een HER2-positieve tumor hebben, aangetoond met behulp van een gevalideerde test. LVEF-dalingen zijn gemeld bij Perjeta. Bepaal de LVEF voorafgaand aan en tijdens de behandeling (bijvoorbeeld eenmalig tijdens de neoadjuvante setting en elke 12 weken in de adjuvante of gemetastaseerde setting) om te controleren of deze binnen de normaalwaarden valt. Behandeling moet worden beëindigd indien symptomatisch hartfalen is bevestigd. Bij klinisch relevante LVEF-daling zie informatie in de volledige samenvatting van de productkenmerken. Het cardiale risico moet zorgvuldig worden overwogen voordat Perjeta gelijktijdig met een antracycline gebruikt wordt. Perjeta-gebruik is in verband gebracht met infusiereacties, waaronder gevallen met een fatale afloop. Observeer patiënten nauwlettend gedurende 60 minuten na de eerste infusie en gedurende 30-60 minuten na latere infusies. Bij een significante infusiereactie moet de infusie worden vertraagd of worden onderbroken en moet passende medische behandeling plaatsvinden en de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd totdat alle klachten volledig zijn verdwenen. Bij ernstige infusiereacties moet worden overwogen de behandeling permanent te staken. Controleer patiënten op overgevoeligheidsreacties. Ernstige overgevoeligheid, waaronder anafylaxie en gevallen met een fatale afloop, werd gezien. Bij graad 4-overgevoeligheidsreacties (anafylaxie), bronchospasmen of acuut respiratoir stress syndroom moet de behandeling permanent worden gestaakt. Patiënten die worden behandeld met Perjeta, trastuzumab en docetaxel lopen een verhoogd risico op febrile neutropenie, in het bijzonder gedurende de eerste 3 behandelcycli, en symptomatische behandeling van mucositis en diarree moet bij deze patiënten worden overwogen. Perjeta kan ernstige diarree veroorzaken die behandeld moet worden en komt het meest voor tijdens gelijktijdige behandeling met een taxaan. Oudere patiënten hebben een hoger risico op diarree dan jongere patiënten. **Bijwerkingen:** Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die optreden in klinische studies zijn: nasofaryngitis, febrile neutropenie, neutropenie, leukopenie, anemie, infusiereactie, verminderde eetlust, slapeloosheid, perifere neuropathie, hoofdpijn, dysgeusie, perifere sensorische neuropathie, duizeligheid, paresthesie, toegenomen traanproductie, opvliegers, hoest, bloedneus, dyspneu, diarree, braken, stomatitis, misselijkheid, obstipatie, dyspepsie, buikpijn, alopecia, uitslag, nagelaandoeningen, pruritus, droge huid, myalgie, artralgie, pijn in de extremiteiten, slijmvlievonsteking, perifeer oedeem, koorts, vermoeidheid en asthenie. **Afleverstatus:** U.R. Op verstreking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de zorgverzekeringswet. Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Neem voor het melden van bijwerkingen en/of medische informatie contact op met Roche Nederland B.V., Beneluxlaan 2a, 3446 GR Woerden, 0348-438171. **Datum:** 04/2020 (v9.0).

Belangrijk kankergen beïnvloedt immuunsysteem bij borstkanker

Onderzoekers van het Antoni van Leeuwenhoek en Oncode Instituut ontrafelden hoe een genetische karakteristiek van de tumor – het verlies van de functie van P53 – ertoe leidt dat het immuunsysteem minder goed in staat is om kankercellen te bestrijden. De inzichten maken in de toekomst misschien een meer gepersonaliseerde behandeling met immuuntherapie mogelijk, vertelt immunoloog prof. dr. Karin de Visser.

Het immuunsysteem speelt een belangrijke rol bij kanker. Kankergerassocieerde systemische inflammatie is sterk gerelateerd aan een ongunstig ziektebeloop en experimentele studies tonen een causaal verband tussen een hoge hoeveelheid systemische neutrofielen en metastasering. Maar waarom de ene tumor wel gepaard gaat met een verhoogd aantal neutrofielen en een andere tumor niet, was tot voor kort nog niet goed duidelijk. Karin de Visser en collega's, onder andere uit het lab van Jos Jonkers, onderzochten deze vraag met behulp van 16 muismodellen voor borstkanker. "We hebben in het laboratorium onderzocht welk kenmerk van een tumor bepalend is of een tumor wel of niet afweercellen kan mobiliseren en activeren", vertelt De Visser. "Alle muizen hadden genetische defecten die ook bij patiënten met borstkanker worden gevonden en in

deze muizen keken we naar hoe het afweersysteem reageerde en wat de interactie was tussen de tumor en het afweersysteem. Daarbij keken we met name naar de neutrofielen; welke tumoren geven nu wel een verhoogde hoeveelheid neutrofielen en welke tumoren induceren dit in mindere mate. Neutrofielen zijn onder meer belangrijke spelers in het metastaseringsproces, met name omdat ze T-cellen remmen."

Die aanpak leverde al snel resultaat op, vertelt De Visser. "Bij de helft van deze modellen ging een tumor gepaard met hoge neutrofielenwaarden, terwijl dit bij de andere helft niet het geval was. Toen we vervolgens keken naar de verschillen tussen de muizen waarbij wel neutrofielactivatie werd gezien en de muizen waarbij dit niet werd gezien, kwamen we al snel uit op het gen P53. We zagen dat muizen met een intacte versie van P53 in de tumor niet in staat waren om neutrofielen te mobiliseren." De data laten zien dat verlies van het bekende tumorsuppressorgen P53 (zie kader) een centraal proces is bij het optreden van kanker-geassocieerde neutrofiel inflammatie, schrijven de onderzoekers in het *Nature*-artikel waarin zij hun bevindingen presenteren.¹ "Dit kenmerk van de tumor – verlies van P53 – zorgt er als het ware voor dat de tumor in staat is om het afweersysteem voor zijn eigen karretje te spannen", aldus De Visser.



Prof. dr. K.E. de Visser, immunoloog, group leader NKI-AVL en Oncode Instituut, hoogleraar experimentele immunobiologie van kanker, Universiteit Leiden

Wnt-liganden

Ook hoe verlies van P53 leidt tot neutrofielactivatie hebben De Visser en collega's opgehelderd. Zij ontdekten dat tumorcellen zonder P53 zogenoemde 'Wnt-liganden' uitscheidde die een effect hebben op macrofagen in het tumormilieu. De Visser: "Hierdoor ontstond een soort domino-effect; macrofagen gingen stoffen produceren waardoor uiteindelijk neutrofielen uit het beenmerg gestimuleerd werden om systemisch te accumuleren en om T-cellen te kunnen onderdrukken. Een P53-deficiënte tumor kan dus als het ware de aanval door het afweersysteem stoppen door indirect neutrofielen te stimuleren. P53 blijkt min of meer de aan-en-uitknop hiervoor."

Deze ontdekking biedt perspectief op een therapie die mogelijk kan worden ingezet bij tumoren met verlies van P53. "P53 zelf is therapeutisch gezien een lastig target", aldus De Visser. "De cellen verliezen P53 en het terugbrengen van de functie hiervan is moeilijk. Maar nu weten we dat Wnt-liganden de schakel zijn tussen P53 en het afweersysteem en deze signaalroute kan wel met (nog experimentele) medicijnen worden beïnvloed. In muismodellen hebben we aangetoond dat als een muis een borsttumor heeft die geen P53 heeft, er een voordeel is van het behandelen met remmers van Wnt-liganden. Dan zien we dat er geen neutrofielen geactiveerd worden en krijgt het afweersysteem een kans om de kankercellen aan te pakken. Als een borsttumor wel functioneel P53 heeft, is er geen baat bij behandeling met Wnt-remmers."

Op deze manier kunnen remmers van Wnt-liganden mogelijk ook de effectiviteit van immunotherapie verhogen. Dat is momenteel onderwerp van onderzoek in het lab van De Visser. "Doordat we nu deze immuunsuppressieve cascade hebben ontrafeld, kunnen we immunotherapie misschien effectiever inzetten. Op dit moment is de effectiviteit van immunothera-

.....
"Het lijkt erop dat dit slechts het
topje van de ijsberg is"
.....

pie bij borstkankerpatiënten nog niet zo heel erg hoog, maar 10 tot 20% van de vrouwen met borstkanker heeft een reactie op immunotherapie. We zijn daarom nu combinatiebehandelingen met immunotherapie in onze muismodellen aan het uittesten. Aan de ene kant vormen remmers van Wnt-liganden dus mogelijk een manier om het metastaseringsproces te remmen, anderzijds kan bij patiënten met metastases het targeten van neutrofielen mogelijk de responskans op immunotherapie verhogen."

Andere tumortypen

Of verlies van P53 bij andere tumortypes eveneens het immuunsysteem nadelig beïnvloedt, wordt nog onderzocht. De Visser: "Een aantal onderzoeken met muismodellen voor andere tumoren suggereert dat ook daar P53 een belangrijke rol speelt in het mobiliseren van neutrofielen. Wij hebben daar slechts beperkt

Nieuwe functie voor 'beschermer van het genoom'

Als het gaat om kanker is P53 één van de belangrijkste genen en dit gen is bij grofweg de helft van alle solide tumoren afwijkend. Vanwege de essentiële rol van dit gen bij het behouden van genetische stabiliteit, wordt P53 ook wel 'guardian of the genome' genoemd. P53 speelt zowel een rol bij de celcyclus, de reparatie van beschadigd DNA als het op gang brengen van apoptose in het geval van onherstelbare DNA-schade. De bevindingen van De Visser en collega's laten zien dat P53 hiernaast nog een niet eerder ontdekte functie heeft. "Wij laten zien dat dit gen niet alleen betrokken is bij hoe een kankercel zich intrinsiek gedraagt, maar ook bij hoe een kankercel communiceert met het afweersysteem."

naar gekeken, omdat we vooral beschikken over muismodellen voor borstkanker. We kijken nu wel in humane datasets of er een verband is te vinden tussen P53 en neutrofielen. In samenwerking met oncoloog dr. Marleen Kok monitoren we het afweersysteem van borstkankerpatiënten en vergelijken we de compositie van de afweercellen met een genetische analyse van tumoren. Achteraf bekijken we welke patiënten gereageerd hebben op immunotherapie en of dat overeenkomt met onze bevindingen uit het onderzoek met onze muizen."

De Visser: "Verder hebben we tot nog toe enkel gekeken naar het effect van verlies van P53, maar het is ook zo dat dit gen bij veel kankertypen wel aanwezig is, maar is gemuteerd. We gaan momenteel na of deze mutaties in P53 eenzelfde effect hebben als verlies van P53 en of het uitmaakt waar de mutatie precies zit. Het lijkt er vooralsnog op dat ook gemuteerd P53 tot een activatie van de neutrofielen kan leiden."

En mogelijk oefenen andere bij kanker betrokken genen op een vergelijkbare manier invloed uit op het immuunsysteem. "Het lijkt erop dat dit slechts het topje van de ijsberg is", aldus De Visser. We hebben nu een hele researchlijn opgezet om naar andere veelvoorkomende mutaties te kijken. Dan zien we niet altijd een effect op neutrofielen, maar soms bijvoorbeeld wel op T-cellen of andere immuuncellen. De genetica van een tumor lijkt heel belangrijk bij de communicatie van een tumor met het immuunsysteem. Het onderzoek hiernaar staat nog echt in de kinderschoenen, maar wordt inmiddels ook internationaal opgepakt. Ik verwacht dat we op dit gebied de komende 10 jaar grote stappen zullen zetten."

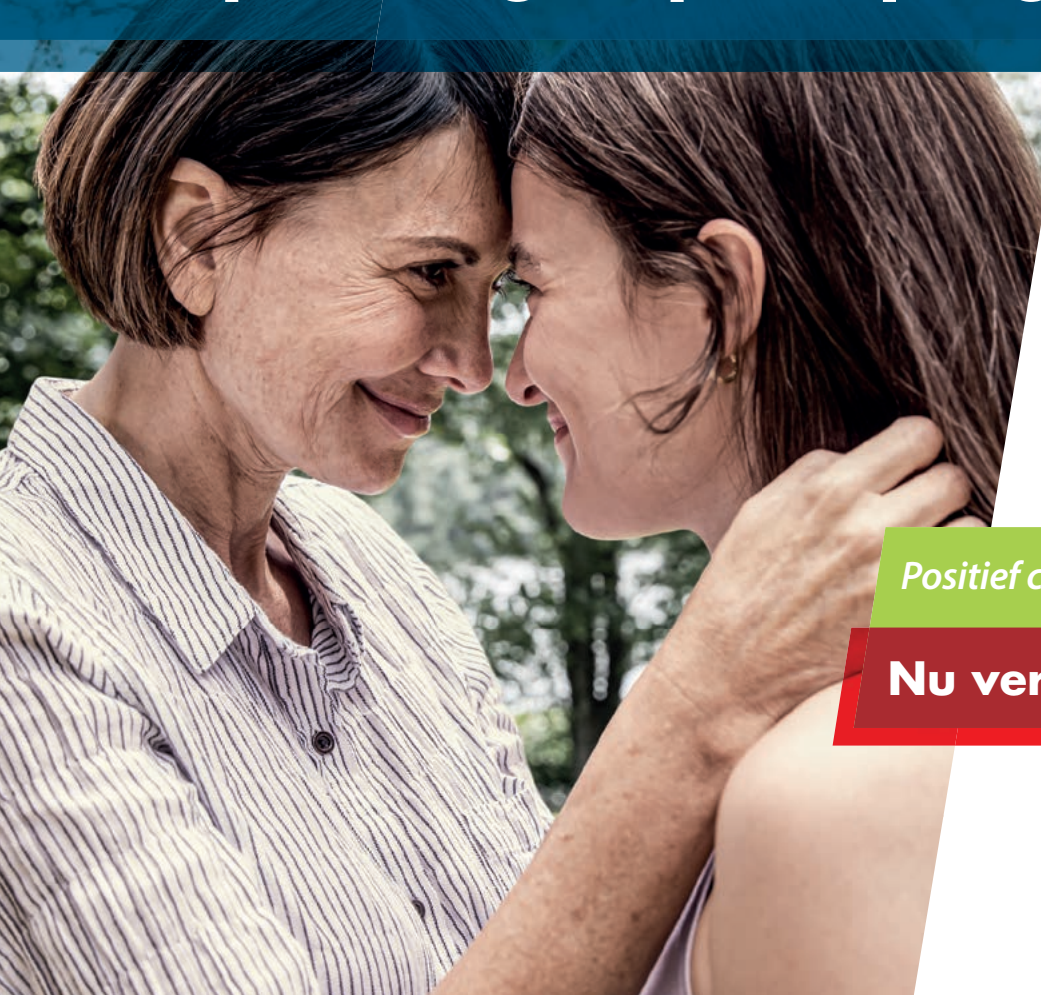
Referentie

1. Wellenstein MD, et al. Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis. *Nature*. 2019;572:538-42.

Drs. T. van Venrooij, wetenschapsjournalist

Lynparza (olaparib) in eerstelijns bij BRCAm ovariumcarcinoom

60% van de patiënten was na 3 jaar nog vrij van progressie^{1,2}



Positief cieBOM advies bij primair OC³

Nu vergoed via add-on

Nieuwe registratie

Bewezen effectief bij diverse indicaties

1L BRCAm Ovariumcarcinoom

1^e lijn bij respons na platina bevattende chemotherapie¹

2L PSR Ovariumcarcinoom

2^e lijn bij respons na platina bevattende chemotherapie, ongeacht de BRCA-status¹

BRCAm HER2- mBC

HER2- mBC met een kiembaan BRCA-mutatie, na eerdere behandeling met anthracycline en taxaan¹

BRCAm mPC

Gemetastaseerd adenocarcinoom van de alvleesklier met een gBRCAm zonder progressie op 1L platina bevattende chemotherapie¹

Verkorte productinformatie elders in deze uitgave.

NL-5691 - 01/08/2021

Referenties: 1. Lynparza SPC. 2. Moore K, et al. N Engl J Med. 2018;379:2495-2505. 3. <https://www.nvmo.org/bom/olaparib-als-onderhoudsbehandeling-na-primaire-behandeling-van-het-gevorderd-epitheliaal-ovariumcarcinoom>.

AstraZeneca 

 MSD

LynparzaTM
olaparib 

Wisselende waarde van resectie bij gemetastaseerde borstkanker

Resectie van de primaire tumor bij gemetastaseerde borstkanker toont wisselende resultaten. Enerzijds vonden Dominique van Uden en anderen een voordeel bij inflammatoire borstkanker (IBC), anderzijds toonde een prospectieve studie van de ECOG-ACRIN Research Group, die vooralsnog alleen in abstractvorm tijdens het ASCO-congres is gepresenteerd, geen voordeel bij reguliere borstkanker. Op basis van deze en andere analyses naar IBC zal Van Uden eind november promoveren aan de Radboud Universiteit.

IBC is niet alleen de meest agressieve, maar ook de meest zeldzame vorm van borstkanker. "We hebben gevonden dat 40% van de patiënten met IBC reeds bij presentatie metastasen heeft", benoemt Van Uden een andere studie uit zijn promotietraject. De zeldzaamheid en agressiviteit zijn twee redenen waarom IBC vaak geëxcludeerd wordt in studies naar reguliere borstkanker. Daardoor zijn er weinig gegevens over de effecten van resectie van de primaire tumor bij stadium IV IBC. Dat is uitgezocht in een grote Nederlandse studie.



Drs. D.J.P. van Uden, chirurg, Rijnstate, Arnhem

Grote Nederlandse studie naar IBC

Patiënten bij wie in de periode 2006-2016 stadium IV IBC was vastgesteld, werden geselecteerd uit de Nederlandse Kankerregistratie. "Patiënten van wie de hormoonreceptorstatus niet was bepaald of niet bekend was en patiënten die geen behandeling hadden gekregen, zijn geëxcludeerd", laat Van Uden, eerste auteur van de publicatie van deze studie, weten. "Ook moesten ze het eerste half jaar overleefd hebben om te corrigeren voor bijvoorbeeld vroegtijdig overlijden of andere problematiek die in de eerste fase kan optreden." Na exclusie bleven van de 750 oorspronkelijk gevonden patiënten 580 patiënten over. Van hen kreeg 76% alleen een niet-chirurgische behandeling en 24% onderging een operatie, bij de meesten (96%) een mastectomie.¹

In het niet-gematchte cohort ging chirurgie op een onafhankelijke wijze gepaard met een betere overleving (HR 0,56).¹ "Geopereerde patiënten zijn over het algemeen jonger en hebben minder metastasen", aldus Van Uden, die tegenwoordig werkt als chirurg in het Rijnstate Ziekenhuis in Arnhem. "Dat is ook het huidige beleid in de dagelijkse praktijk. Met name voor jonge/fitte patiënten met weinig metastasen zou je een in opzet curatief traject in kunnen gaan." Om te corrigeren voor dergelijke verschillen, hebben de onderzoekers de patiënten gematcht. In beide groepen bleven zo'n 100 patiënten met vergelijkbare tumorkenmerken over. "Daarbij blijft het verschil in overleving bestaan", laat hij weten ($p < 0,005$). Ook bij multivariate analyse van het gematchte cohort ging chirurgie gepaard met een betere overleving (HR 0,62). Deze studie wijst er dus op dat chirurgie van de primaire tumor gepaard gaat met een verbeterde algehele overleving (OS). Van Uden vindt dan ook dat chirurgie zeker overwogen zou moeten worden bij patiënten die zich presenteren met stadium IV IBC.¹

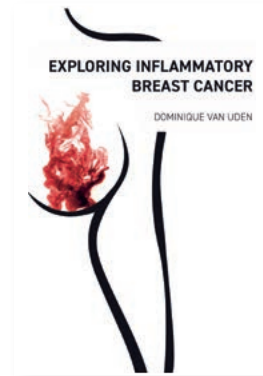
Chirurgie van reguliere borstkanker

Ongeveer 6% van de patiënten met nieuw gediagnosticeerde borstkanker heeft stadium IV ziekte en een intacte primaire tumor. Voorheen werd gedacht dat, omdat er reeds metastasen aanwezig waren, een lokale therapie geen extra overlevingsvoordeel zou opleveren ten opzichte van alleen systeemtherapie. Deze benadering, die zo'n 20 jaar geleden begon, is in twijfel getrokken door het idee dat de primaire tumor een bron zou kunnen zijn van het opnieuw metastaseren van de kanker. Uit meerdere retrospectieve analyses bleek namelijk dat een locoregionale behandeling van een intacte primaire tumor de overleving verbetert. Wat deze discussie nog ingewikkelder maakte, was dat 2 gerandomiseerde klinische studies die in de afgelopen 5 jaar zijn gepubliceerd tegenstrijdige resultaten hadden.

ASCO-abstract

Om de mogelijke waarde van een locoregionale behandeling van een intacte primaire tumor na initiële systeemtherapie prospectief te bepalen, is de fase III E2108-studie opgezet. Tijdens een 'Late breaking abstract'-sessie op het ASCO-congres werden enkele resultaten getoond. Alle 390 gerekruteerde patiënten kregen optimale systeemtherapie, gebaseerd op het aantal betrokken orgaansystemen en de status van tumorbiomarkers. Van degenen bij wie de ziekte reageerde op de initiële systeemtherapie of stabiel bleef, gaven 256 vrouwen toestemming om willekeurig te worden toegewezen om door te gaan met systeemtherapie of chirurgie en bestraling te krijgen en vervolgens door te gaan met systeemtherapie.²

Er werd geen significant verschil in 3-jaars OS gevonden: 68,4% in de groep die systeem- plus locoregionale behandeling kreeg versus 67,9% in de groep die alleen systeemtherapie kreeg ($p = 0,63$; HR 1,09). Ook was er geen significant verschil in progressievrije overleving ($p = 0,40$). Wel traden in de groep die alleen de systeemtherapie kreeg significant vaker locoregionale recidieven en progressie op (3-jaarspercentage 25,6% vs. 10,2%; $p = 0,003$). "Hierover zijn wat tegenstrijdige berichten in de prospectieve studies", merkt Van Uden. "Eén studie³



bewust dat zijn eigen studie retrospectief was. "Inherent daaraan is er altijd een bepaald type bias. Dit is nog geen keihard bewijs en moet bij voorkeur prospectief uitgezocht worden. Het is echter lastig om zo'n groep bij elkaar te krijgen."

De Nederlandse richtlijn adviseert om zowel bij stadium III IBC, als bij stadium IV IBC chirurgie te overwegen. "Dat advies is overgenomen uit een internationale consensus", vertelt Van Uden. Daarbij is een drietal criteria van belang: "Ten eerste

Chirurgie zou sterk overwogen moeten worden bij patiënten met stadium IV inflammatoire borstkanker

toonde dat chirurgie resulteert in overlevingswinst, maar pas na een langere follow-up, terwijl twee andere studies^{4,5} geen verschil tussen de behandelgroepen toonden."

Daarnaast vergeleek de E2108-studie de kwaliteit van leven in de 2 groepen. Die was 18 maanden na randomisatie significant slechter bij degenen die een systeem- plus locoregionale behandeling kregen, dan in de groep die alleen de systeemtherapie kreeg ($p = 0,01$). Er werd echter geen verschil waargenomen in maand 6 en 30.²

Deze studie toont dus dat vroege lokale therapie niet resulteerde in een betere overleving bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker en een intacte primaire tumor. Hoewel er zonder locoregionale behandeling een 2,5 maal hoger risico was op lokale ziekteprogressie, resulteerde een locoregionale behandeling van de intacte primaire tumor niet in een betere kwaliteit van leven.²

Vergelijking en implicaties

Gezien de positieve bevindingen van bovengenoemde Nederlandse studie naar IBC zou het interessant zijn om te weten wat de uitkomsten bij die patiëntencategorie in de fase III E2108-studie zijn. Van Uden heeft hierover contact gehad met de eerste auteur. "Hij gaf aan dat ze een handjevol patiënten met IBC hadden, maar veel te weinig om daar analyses naar te doen. Dat maakt de vergelijking lastig. We weten niet zoveel van deze patiëntencategorie." Tegelijkertijd is Van Uden zich ervan

zijn het vooral patiënten met een relatief beperkte ziektelast, dus gelimiteerde metastatische ziekte. Het heeft immers niet zoveel zin om de primaire tumor te verwijderen als er enorm veel metastasen zijn. Zeker bij patiënten met hersenmetastasen moet je niet opereren. Daarnaast moet de patiënt de systeembehandeling en operatie aankunnen. Patiënten met veel comorbiditeit zullen waarschijnlijk niet dit behandeltraject kunnen ondergaan. Ten slotte is een goede respons op systeemtherapie van belang om een locoregionale behandeling te geven."

Referenties

1. Van Uden DJP, van Maaren MC, Strobbe LJA, et al. Better survival after surgery of the primary tumor in stage IV inflammatory breast cancer. *Surg Oncol.* 2020;33:43-50.
2. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr LBA2).
3. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:3141-9.
4. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1380-8.
5. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYTIME Trial. *Ann Surg.* 2019;269:1163-9.

Drs. D. Dresden, medisch journalist

Doelgerichte therapieën voor behandeling van vroegstadium HER2-positieve borstkanker

Dit artikel is financieel mogelijk gemaakt door Roche Nederland BV



De behandeling van vroegstadium HER2-positieve borstkanker is de afgelopen jaren aanzienlijk verbeterd dankzij de introductie van HER2-gerichte therapieën. Medisch oncoloog prof. dr. Andreas Schneeweiss van het Universitair Ziekenhuis in Heidelberg vertelt over de vooruitgang door deze doelgerichte therapieën en de toepassing ervan in Duitsland.

Het eerste HER2-gerichte middel voor behandeling van vroegstadium borstkanker was trastuzumab. Binding van dit gehumaniseerde antilichaam aan de HER2-receptor blokkeert de signaaltransductie die belangrijk is voor overleving en proliferatie van de tumorcel en induceert een antilichaam gemedieerde immuun respons. "De eerste resultaten van een studie met trastuzumab in de adjuvante setting bij vrouwen met vroegstadium HER2-positieve borstkanker werden gepresenteerd tijdens de ASCO van 2005. Tot een jaar lang behandelen met trastuzumab aansluitend op adjuvante chemotherapie en chirurgie verbeterde de ziektevrije overleving significant met 8.4% na een follow-up van twee jaar", vertelt Schneeweiss.¹

"In de afgelopen jaren zijn we HER2-gerichte therapie ook in de neoadjuvante setting gaan gebruiken", vervolgt hij. "In de NOAH-trial gaf toevoeging van trastuzumab aan neoadjuvante chemotherapie een 15% verbetering in de incidentvrije overleving ten opzichte van alleen chemotherapie."^{2,3}

De volgende stap in doelgerichte therapie bij vroegstadium HER2-positieve borstkanker was de introductie van pertuzumab. Pertuzumab bindt op een andere plek aan de HER2-receptor dan trastuzumab, maar induceert ook een antilichaam gemedieerde immuunrespons en remt de signaaltransductie die belangrijk is voor overleving en proliferatie van de tumorcel, zij het op een ietwat andere wijze. Gebruik van beide antilichamen resulteert in een synergetisch effect. "De NeoSphere-studie liet zien dat toevoeging van pertuzumab aan neoadjuvante chemotherapie plus trastuzumab in patiënten met vroegstadium HER2-positieve borstkanker de pathologische complete remissie (pCR) verhoogde van 29% naar 45,8%", zegt Schneeweiss.⁴ "Op basis van deze resultaten is pertuzumab goedgekeurd voor gebruik in de neoadjuvante setting."

Subgroepanalyse in APHINITY-studie

Of patiënten met vroegstadium HER2-positieve borstkanker ook baat hebben bij pertuzumab in de adjuvante setting wordt momenteel onderzocht in de APHINITY-studie. De eerste studieresultaten kwamen eind 2017 beschikbaar. Toevoeging van pertuzumab aan adjuvante chemotherapie plus trastuzumab gaf een kleine, maar statistisch significante verbetering van 1,7% in invasieve ziektevrije overleving (iDFS) na een follow-up van 4 jaar.⁵ "De data zijn weliswaar statistisch significant, maar klinisch niet erg relevant", zegt Schneeweiss. "Er is echter ook een subgroepanalyse gedaan. Daaruit blijkt dat toevoeging van pertuzumab aan de adjuvante behandeling van patiënten met een positieve lymfklierstatus of een hormoonreceptor negatieve tumor zorgde voor een significante verbetering van het absolute risico op terugkeer van invasieve ziekte van respectievelijk 3,2% en 2,3%. Dat was al na een vrij korte follow-up periode van 4 jaar."^{5,6}

Laag uitgangrisico

Schneeweiss bekijkt de vermindering in het absolute risico op terugkeer van invasieve ziekte in relatie tot het uitgangrisico. "In de APHINITY-studie werd de controlegroep reeds behandeld met chemotherapie plus trastuzumab, zodat het overgebleven risico op een invasief recidief laag was. Ondanks dat lage uitgangrisico verlaagde toevoeging van pertuzumab het absolute risico significant met 3,2% in patiënten met positieve lymfeklieren en 2,3% in patiënten met hormoonreceptor negatieve tumoren. En dat na een zeer korte follow-up van 4 jaar. Om tot een definitieve conclusie te komen over gebruik van pertuzumab in de adjuvante setting moeten we in ieder geval de data van de 5-jaar follow-up afwachten, maar liever nog die van de 10-jaar follow-up. Gezien het resultaat na 4 jaar acht ik het echter zeer waarschijnlijk dat



“Gezien het resultaat na 4 jaar acht ik het echter zeer waarschijnlijk dat een langere follow-up resulteert in een verlaging in het risico op terugkeer van invasieve ziekte van minstens 5% in hoogrisicopatiënten. Dat maakt het naar mijn idee de moeite waard om deze patiënten nu al met pertuzumab te behandelen.”

een langere follow-up resulteert in een verlaging in risico op terugkeer van invasieve ziekte van minstens 5% in hoogrisicopatiënten. Dat maakt het naar mijn idee de moeite waard om deze patiënten nu al met pertuzumab te behandelen.”

Surrogaateindpunten

Schneeweiss neemt in zijn overwegingen ook de in de studie gebruikte eindpunten mee. “Systemische therapie heeft als doel het elimineren van micrometastasen die al aanwezig zijn bij diagnose, zodat de kans op genezing zo groot mogelijk wordt. Voor het inschatten van de kans op genezing worden surrogaateindpunten gebruikt, zoals de pCR. In studies naar neoadjuvante behandeling van borstkanker is de pCR geassocieerd met langetermijnoverleving. Deze associatie verschilt echter per type borstkanker. De iDFS is naar mijn mening een beter surrogaateindpunt, omdat dit dichterbij het uiteindelijke doel van totale overleving komt. Dit surrogaateindpunt is in de APHINITY-studie gebruikt, waardoor de studie een goed beeld geeft van de mogelijke overlevingswinst.”

Alleen hoogrisicogroepen

Voor Schneeweiss zijn de resultaten uit de APHINITY-studie voldoende reden om pertuzumab in de adjuvante setting voor te schrijven bij vrouwen met vroegstadium

HER2-positieve borstkanker die bij diagnose in aanmerking komen voor adjuvante chemotherapie en een hoog risico hebben op terugkeer van de ziekte. “Als de lymfeklieren niet zijn aangedaan en de tumor is hormoonreceptor positief, dan geven we geen pertuzumab, want afgaande op de momenteel beschikbare data, denk ik dat betreffende patiënten daar geen baat bij hebben. Ik verwacht ook niet dat het na 5 jaar follow-up wel zo blijkt te zijn.”

Behandeling op maat

Op basis van de resultaten van verschillende trials, krijgen patiënten met vroegstadium HER2-positieve borstkanker in Duitsland zoveel mogelijk behandeling op maat. “Daarvoor onderzoeken we eerst het tumorweefsel op hormoonreceptorexpressie, HER2-expressie en expressie van een proliferatiemarker, zoals Ki-67. Vervolgens doen we beeldvormend onderzoek. Op basis van de resultaten kijken we of er een indicatie is voor chemotherapie. Is dat het geval, dan starten we bij vroegstadium borstkanker altijd met neoadjuvante chemotherapie. Bij HER2-positieve tumoren is dat in combinatie met anti-HER2-therapie. In sommige Duitse centra krijgen patiënten altijd trastuzumab plus pertuzumab, maar in de meeste centra krijgen patiënten die combinatie alleen bij positieve lymfeklieren of als de tumor hormoonreceptor negatief is. In de andere gevallen krijgen zij alleen trastuzumab. Bij een pCR na chirurgische dissectie geven we geen chemotherapie meer, maar wel tot een jaar lang de anti-HER2-therapie waarmee gestart is. Is er geen pCR bereikt dan krijgen patiënten na operatie nog wel chemotherapie plus antilichaamtherapie.”

In Heidelberg past men ook de volgende stap in HER2-gerichte therapie toe: adjuvante behandeling met TDM-1. “Als geen pCR is bereikt na chirurgie, schakelen we qua antilichaamtherapie over op dit middel. In de Katherine-studie is namelijk gebleken dat bij niet behalen van de pCR na neoadjuvante behandeling en chirurgie, adjuvante behandeling met trastuzumabemtamisine het risico op iDFS significant verlaagde met 50% vergeleken met trastuzumab.”¹⁰

Schneeweiss besluit met: “Indien in een trial is aangetoond dat een middel een significante verbetering geeft in een geaccepteerd surrogaateindpunt, geef ik dat zoveel mogelijk als nieuwe standaardtherapie. Om de

overlevingskans op vroegstadium HER2-positieve borstkanker zo groot mogelijk te maken moet je namelijk alle beschikbare stapjes benutten. Ook als ze een verbetering geven van een paar procent.”

* SmPC PERJETA mei 2018

- 1 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72.
- 2 Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375:377-84.
- 3 Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014;15:640-7.
- 4 Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:25-32.
- 5 von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al.; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:122-131.
- 6 von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al.; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:122-131/supplementary appendix
- 7 von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30:1796-804.
- 8 Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384:164-72.
- 9 Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2:751-60.
- 10 Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE Jr; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 5. doi: 10.1056/NEJMoa1814017. [Epub ahead of print]

Dit artikel is geschreven door Marijke van Oosten.

Partiële borstbestraling doet niet onder voor gehele borstbestraling

Een Italiaanse studie vond vergelijkbare langetermijnresultaten bij vrouwen met vroeg stadium mammacarcinoom die waren behandeld met gehele borstbestraling of met partiële borstbestraling. Partiële borstbestraling ging wel gepaard met significant minder toxiciteit, rapporteerden de onderzoekers in *Journal of Clinical Oncology*.

De Florence-studie was de eerste studie waarin 'intensity-modulated' radiotherapie werd gebruikt voor het toedienen van gedeeltelijke borstbestraling. Deelnemers aan de studie waren 520 patiënten van ouder dan 40 jaar met vroeg stadium borstkanker die in aanmerking kwamen voor een borstsparende behandeling. Zij werden gerandomiseerd en na borstsparende chirurgie behandeld met gehele borstbestraling (50 Gy in 25 fracties, plus een 10 Gy boost) of partiële borstbestraling (intensity-modulated, 30 Gy in vijf fracties). Het primaire eindpunt van de studie was het optreden van een lokaal recidief of een nieuwe ipsilaterale tumor na 5 jaar (ipsilateral breast tumor recurrences, IBTR).

De recent gepubliceerde resultaten na een follow-up van ruim 10 jaar komen overeen met de eerder bekendgemaakte resultaten na een follow-up van 5 jaar, toen in beide armen een IBTR van 1,5% werd gezien.¹ Na 10 jaar was er opnieuw geen

significant verschil tussen beide behandelingen, met een IBTR van 2,5% bij gehele borstbestraling en een IBTR van 3,7% bij partiële borstbestraling.

Daarbij was partiële borstbestraling geassocieerd met significant minder acute en late toxiciteit; bij partiële borstbestraling rapporteerde men 2% acute toxiciteit ten opzichte van 37,7% met gehele borstbestraling en was de late toxiciteit respectievelijk 0 vs. 2,7%. Verder beoordeelden zowel artsen als patiënten de cosmetische resultaten op de lange termijn beter bij gebruik van partiële borstbestraling.

De resultaten van de Florence-studie² ondersteunen de resultaten van eerdere fase III-studies die vergelijkbare resultaten zagen met gedeeltelijke en gehele borstbestraling. De Italiaanse onderzoekers stellen dat het door hen onderzochte schema gezien kan worden als een aantrekkelijke optie wanneer wordt overwogen om een vrouw met vroeg stadium borstkanker te behandelen met gedeeltelijke borstbestraling.

Referenties

1. Livi L, et al. *Eur J Cancer*. 2015;51:451-63.
2. Meattini I, et al. *J Clin Oncol*. 2020, epub 24 aug, <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00650>

Drs. T. van Venrooij, wetenschapsjournalist

Brede screening op BRCA lijkt kosteneffectief

Een groep internationale onderzoekers heeft berekend dat het screenen van de gehele populatie op mutaties in BRCA1 of -2 leidt tot een aanzienlijke vermindering van de sterfte als gevolg van kanker. Voor Nederland zou het over een periode van 30 jaar gaan om ongeveer 2.900 sterfgevallen door borstkanker of ovariumcarcinoom, schrijven de onderzoekers in *Cancers*.

Ongeveer 10-20% van de gevallen van eierstokkanker en ongeveer 6% van de gevallen van borstkanker worden veroorzaakt door afwijkingen in BRCA1 of -2. Voor vrouwen met dergelijke genetische afwijkingen zijn verschillende risicoverminderende behandelingen beschikbaar, maar een probleem is dat momenteel een aanzienlijk deel van de mensen met BRCA1/2-mutaties niet wordt geïdentificeerd. Zo heeft in de VS slechts 20% van de hiervoor in aanmerking komende Amerikaanse vrouwen een genetische test ondergaan. Ook zijn er aanwijzingen dat meer dan de helft van alle BRCA-mutatiedragers niet voldoen aan criteria om getest te worden en zodoende onopgemerkt blijven. Om de impact van populatiescreening op BRCA1/2-mutaties te onderzoeken, maakten de onderzoekers modellen waarin zij populatiescreening vergeleken met de huidige praktijk van screenen in het geval van een familiair verhoogd risico

of bepaalde klinische factoren. Zij deden dit voor landen met diverse gezondheidszorgsystemen en mate van ontwikkeling (India, Brazilië, China, VS, VK en Nederland).

De onderzoekers berekenden dat invoeren van populatiescreening 2.319-2.666 gevallen van borstkanker per miljoen vrouwen zou voorkomen. Voor ovariumcarcinoom zou dit gaan om 327-449 gevallen per miljoen vrouwen. In Nederland zou populatiescreening op BRCA1/2-mutaties gepaard gaan met 1424 minder sterfgevallen aan borstkanker en 1509 minder sterfgevallen aan ovariumcarcinoom over een periode van 30 jaar. Daartegenover staat wel een verhoogde sterfte aan coronaire hartziekte met 97 gevallen. Verder bleek populatiescreening kosteneffectief in landen met een gemiddeld of hoog bruto nationaal product. In Nederland was de incrementele kosteneffectiviteitsratio per QALY \$3.185. De onderzoekers pleiten voor studies om de impact van BRCA-populatiescreening in de dagelijkse praktijk te bestuderen.

Manchanda R, et al. *Cancers*. 2020;12:1929. doi:10.3390/cancers12071929

Drs. T. van Venrooij, wetenschapsjournalist

Opvallende trends in de borstkankerczorg

Op basis van gegevens vanuit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) zijn onlangs kerncijfers over borstkanker samengevat. Prof. dr. Sabine Siesling, senior onderzoeker bij het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), waar het NKR onder valt, ziet enkele opvallende ontwikkelingen, onder andere een verdubbeling van het aantal diagnoses, een verbeterde overleving, die echter sterk afhankelijk is van het stadium, veranderingen in de gekozen behandelingen (minder chemotherapie en okselklierdissecties en meer borstsparende operaties) en vaker gebruik van een neo-adjuvante behandeling.

Ieder jaar publiceert het IKNL een overzicht van de NKR-cijfers. "Dit keer hebben we ervoor gekozen om de cijfers in een compactere vorm te presenteren", laat Siesling, klinisch epidemioloog en hoogleraar aan de Universiteit Twente, weten. "Vorig jaar hadden we een boekje en dit jaar vonden we het een goed idee om de cijfers in een flyer weer te geven. Daarbij is meer aandacht voor de grote stappen in de diagnostiek en behandeling. Gezien de reacties vinden mensen het prettig om de cijfers in een compact formaat in hun handen te hebben." De cijfers, inclusief overzichtelijke figuren, zijn tevens op de IKNL-website te vinden.¹

Verdubbeling van aantal diagnoses

In het afgelopen jaar is bij 16.975 vrouwen in Nederland een nieuwe diagnose borstkanker gesteld. Het aantal vrouwen met borstkanker is sinds 1989 bijna verdubbeld. Overigens is de incidentie van zowel invasieve borstkanker als ductaal carcinoma in situ (DCIS) de afgelopen jaren gestabiliseerd.^{1,2} "De stijging van het aantal diagnoses wordt deels veroorzaakt door vroegdetectie door het bevolkingsonderzoek", benoemt Siesling een eerste verklaring. "Daarnaast is er een verband met bepaalde risicofactoren. Dat zijn deels leefstijlfactoren, zoals een steeds hogere leeftijd ten tijde van het eerste kind en het steeds minder geven van borstvoeding, en deels genetische risicofactoren."

Verbeterde overleving, maar niet voor stadium IV

Anno 2019 hebben de meeste borstkankerpatiënten (40% van de vrouwelijke patiënten) ten tijde van de diagnose een kleine tumor (stadium I). Zij hebben een goede prognose (10-jaaroverleving van 95%). 63% van de patiënten is bij presentatie 50-74 jaar oud. Dit is tevens de leeftijdscategorie die wordt uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek. 53% van de tumoren in deze leeftijdsgroep wordt via het bevolkingsonderzoek ontdekt. Gemetastaseerde borstkanker (stadium IV) komt weinig voor (5% van de vrouwelijke patiënten). Hoewel de gemiddelde overleving in de afgelopen decennia behoorlijk is verbeterd, geldt dat nauwelijks voor patiënten die bij presentatie gemetasta-



Prof. dr. S. Siesling, senior onderzoeker bij het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), klinisch epidemioloog en hoogleraar aan de Universiteit Twente

seerde borstkanker hebben.^{1,2} Zo is van de patiënten die bij diagnose gemetastaseerde borstkanker hebben, 10 jaar later nog maar 12% in leven. Ter vergelijking: de 10-jaarsoverleving van patiënten met stadium I borstkanker is tegenwoordig 95%.^{1,2} “Een deel van de vrouwen ontwikkelt op een later moment metastasen”, voegt Siesling toe. “De overlevingskans van die groep is ook beperkt. Zij behoeven echt aandacht.”

Recidieven en nacontrole

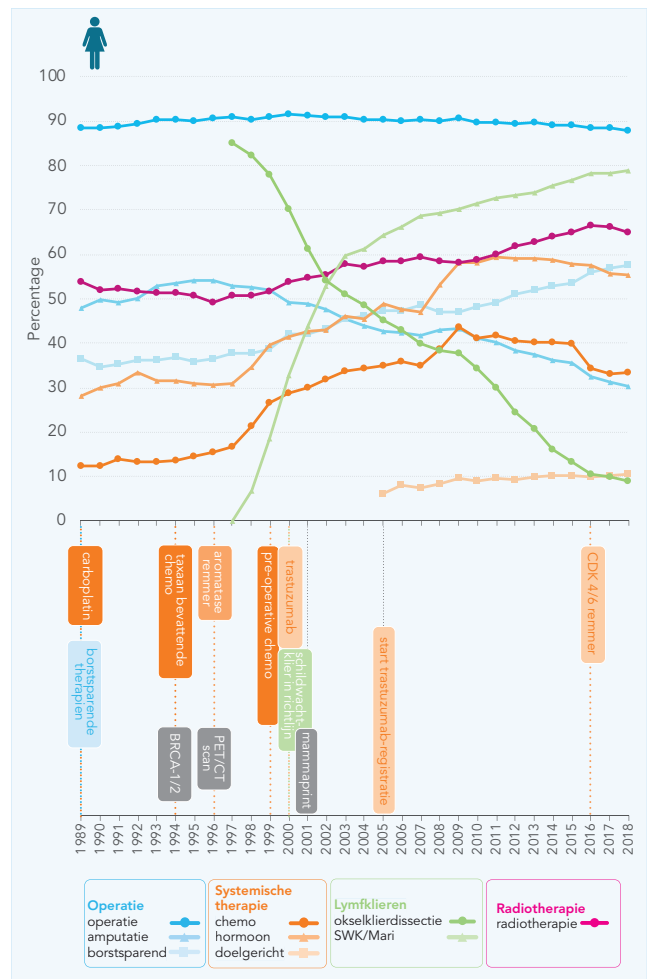
In de kerncijfers staat verder dat 78% van alle patiënten met invasieve borstkanker 10 jaar na de diagnose nog vrij is van ziekte. “De meerderheid krijgt ‘alleen’ een lokaal of regionaal recidief”, laat Siesling weten. “In dat geval is een in opzet curatieve behandeling mogelijk. Een deel krijgt echter op een later moment metastasen op afstand. Voor die patiënten is tot nu toe geen echte genezing mogelijk. Er is wel wat overlevingswinst te boeken, maar uiteindelijk kunnen zij eerder overlijden aan borstkanker.”

.....
 “De overlevingswinst is te danken aan een combinatie van alle multidisciplinaire factoren”

Het nut van de nacontroles zal in de toekomst nauwkeuriger gemonitord worden, benoemt Siesling. Centrale vragen zijn: Hoe vaak komen mensen voor nacontrole? En welke bijdrage heeft dat aan de overleving in verhouding tot de onrust die het kan veroorzaken bij de vrouwen en de belasting die het legt op de zorg?

Trend voor minder intensief behandelen

Er is steeds meer aandacht voor het voorkomen van overbehandeling. Zo is het percentage patiënten dat chemotherapie krijgt in de afgelopen jaren afgenomen (figuur 1). Siesling heeft hiervoor enkele verklaringen: “Ten eerste kan tegenwoordig in plaats van chemotherapie voor bijvoorbeeld een doelgerichte



Figuur 1. Trends in verschillende typen behandelingen voor invasieve borstkanker bij vrouwen in de periode 1989-2018. Tijdlijn met enkele nieuw geïntroduceerde behandelopties voor borstkanker.¹

Bron: Borstkanker in Nederland; trends 1989-2019, gebaseerd op cijfers uit de Nederlandse Kankerregistratie. IKNL, mei 2020. www.iknl.nl.

behandeling met trastuzumab worden gekozen. Daarnaast is het mogelijk dat tumoren in een eerder stadium, dus met een kleinere omvang, ontdekt worden, waardoor de combinatie

Gevolgen van COVID-19 op de kankerzorg

Sinds het uitbreken van de COVID-19-epidemie is het aantal diagnoses kanker in Nederland in vergelijking met de periode daarvoor aanzienlijk afgenomen. Dat is gevonden bij analyse van NKR-cijfers die onlangs is gepubliceerd in *The Lancet. Oncology*.³ “Op de website van het IKNL staat een figuur die toont dat het aantal kankerdiagnoses inmiddels langzaam lijkt te normaliseren”, stelt Siesling gerust. “De screening is ook weer opgestart. We kunnen nu nog niet zeggen welke invloed de corona-epidemie heeft op de stadiumindeling, want die gegevens hebben

we nog niet tot onze beschikking. Het is goed om dat nauw te blijven monitoren en te bekijken wat de effecten zijn. Dat gebeurt onder andere binnen het NABON-Covid-19-consortium.”

De COVID-19-epidemie heeft dus een grote impact op de kankerzorg. De eerste cijfers voor 2020 laten grote veranderingen zien. Het monitoren van de trends en uitkomsten van de zorg met behulp van de NKR-cijfers zal inzicht geven in het aantal gevallen van verlate diagnoses, uitgestelde zorg en de gevolgen hiervan.⁴

van een operatie en radiotherapie afdoende is en geen chemotherapie nodig is.”

In dezelfde trend past de afname van het aantal okselklierdissecties en de gelijktijdige stijging van aantal schildwachtklierprocedures. Ook krijgen borstkankerpatiënten sinds 10 jaar steeds vaker een neo-adjuvante behandeling. Dankzij deze behandeling is vaker een borstsparende operatie mogelijk en kan de effectiviteit van de systemische therapie beter bepaald worden.^{1,2}

Door de combinatie met neo-adjuvante chemotherapie worden zeker grotere tumoren voorafgaand aan de operatie kleiner, waardoor een borstsparende operatie tot de keuzemogelijkheden kan gaan behoren, benoemt Siesling de meerwaarde van deze ontwikkelingen. De uitvoer van een borstsparende operatie kan niet alleen de wens van de patiënt zijn, maar blijkt ook een vergelijkbare prognose te hebben als een mastectomie.

Multidisciplinaire zorg en zorgkwaliteit

Deze gegevens geven volgens Siesling goed het multidisciplinaire karakter van de borstkankercare weer. “Er zijn veranderingen in de diagnostiek, zoals de inzet van de PET-scan, de inzet van andere operatietechnieken, radiotherapie en medische oncologie. Daarnaast zijn er verbeteringen in de pathologie, zoals het beschikbaar komen van meer markers, zodat we weten

of de tumor gevoelig is voor bijvoorbeeld hormoontherapie. De overlevingswinst is te danken aan een combinatie van alle multidisciplinaire factoren, dus dankzij alle betrokken disciplines.” In de kerncijfers zijn de algehele resultaten gepresenteerd. Daarnaast krijgen de individuele ziekenhuizen hun eigen cijfers over de behandeling van hun ‘eigen’ patiënten. “Vanuit het IKNL bespreken de onderzoekers van het IKNL-borstkankerteam vaak binnen regio’s en netwerken dit soort getallen”, vertelt Siesling. “Zo bekijken we of er regionale verschillen zijn of verschillen tussen ziekenhuizen binnen een bepaalde regio. We bespreken bijvoorbeeld waarom het ene ziekenhuis voor een bepaalde behandeling kiest. Het einddoel is om te helpen de kwaliteit van de zorg nog verder te verbeteren.”

Referenties

1. Borstkanker in Nederland; trends 1989-2019, gebaseerd op cijfers uit de Nederlandse Kankerregistratie. www.iknl.nl.
2. Kerncijfers over borstkanker uit de Nederlandse Kankerregistratie. www.iknl.nl, 24 juni 2020.
3. Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, et al. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol.* 2020;21:750-751.
4. www.iknl.nl/Covid-19.

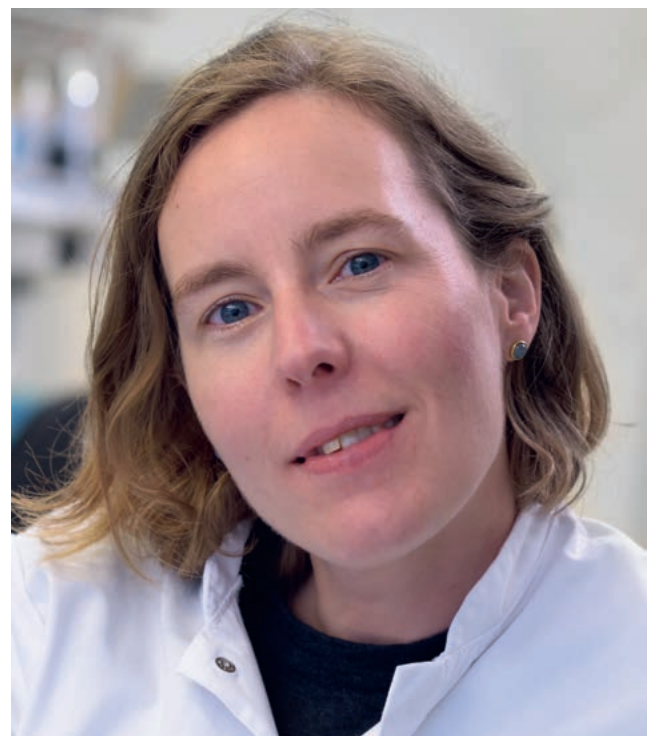
Drs. D. Dresden, medisch journalist

Neoadjuvante immuuntherapie bij borstkanker: de BELLINI-studie

Met de BELLINI-studie voert het Antoni van Leeuwenhoek een eerste onderzoek uit naar neoadjuvante immuuntherapie bij bepaalde subgroepen van borstkanker. “De studie is vooral bedoeld om te bepalen welke patiënten baat kunnen hebben bij neoadjuvante immuuntherapie zonder chemotherapie”, zegt internist-oncoloog Marleen Kok.

Immuuntherapie neemt een hoge vlucht bij allerlei soorten kanker, maar de toepassing bij borstkanker is vooralsnog beperkt. Alleen voor patiënten met tripelnegatieve borstkanker (TNBC) in de gemetastaseerde setting is immuuntherapie met checkpointremmers sinds dit jaar goedgekeurd, in combinatie met chemotherapie.

Voor vroegstadium borstkanker zijn er al wel veelbelovende data van immuuncheckpointremmers in combinatie met chemotherapie, maar over de effectiviteit van immuuntherapie als neoadjuvante behandeling zonder chemotherapie bij borstkanker is nog weinig bekend. Met de BELLINI-studie (Pre-operative Trial for Breast Cancer With Nivolumab in Combination With Novel IO) willen onderzoekers van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis daar verandering in brengen. Zij verwachten dat immuuntherapie in een neoadjuvante setting effectiever is dan bij gevorderde ziekte. “We zien namelijk dat patiënten die



Dr. M. Kok, internist-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

al veel chemotherapie hebben gekregen, met name patiënten met uitgezaaide ziekte, slechter reageren op immuuntherapie”, licht internist-oncoloog Marleen Kok toe. “Dat is eigenlijk niet verrassend, want de tumor verandert na elke behandeling en de uitzaaiingen die resteren, zijn het immuunsysteem al te slim af geweest. Bovendien lijkt de hoeveelheid intratumorale T-cellen en de kwaliteit daarvan minder te worden door de chemotherapie.”

Immuuninfiltraat

De BELLINI-studie richt zich op patiënten met tripelnegatieve borstkanker en met hooggradige ER-positieve, HER2-negatieve borstkanker (ER⁺/HER2⁻), oftewel de lumbinale B-tumoren. “Dit zijn de subgroepen met de slechtste prognose”, verklaart Kok. “Van TNBC-tumoren weten we bovendien al dat die soms goed reageren op immuuntherapie. Voor ER⁺/HER2⁻-tumoren is dat nog minder zeker, maar omdat er relatief veel immuuninfiltraat te zien is in deze tumoren, hebben we goede hoop.”

therapie. Het gaat om 2 giften (eens per 14 dagen) op de dag-behandeling. “De tumorbiopsen van voor en na de behandeling vergelijken we met elkaar op immuuninfiltraat, met name de toename van CD8-T-cellen, en de toename in interferon-gamma”, licht Kok toe. “Zie je daar veranderingen in, dan heb je ook kans dat een langere behandeling met immuuntherapie echt effect sorteert op de tumor. Welke patiënten zijn dat? Hoe zagen die tumoren er bij de start uit en wat waren andere kenmerken van de patiënt?”

Weinig bijwerkingen

Over de werkzaamheid van neoadjuvante immuuntherapie bij borstkanker valt gezien de korte looptijd van de studie op dit moment nog weinig te zeggen. Wel meldt Kok dat de radiologische respons er in een aantal gevallen goed uitziet. “Anders zouden we ook niet doorgaan naar het volgende cohort patiënten.” De behandeling blijkt in ieder geval goed te worden verdragen. “Niet verrassend, want we kennen PD-1-remmers

“Immuuntherapie bij borstkanker staat erg in de belangstelling”

Met de BELLINI-studie willen de onderzoekers een eerste indruk krijgen van welke borstkankerpatiënten baat kunnen hebben bij immuuntherapie als monobehandeling, dus zonder chemotherapie. “Een eerste voorselectie hebben we al gedaan door te kiezen voor TNBC- en ER⁺/HER2⁻-tumoren. Tevens is het een vereiste dat er in de tumor wel al enkele T-cellen te zien zijn. Daarbinnen willen we gaan finetunen: welke karakteristieken kunnen wijzen op een kans op succes met immuuntherapie?” De onderzoekers kijken daarbij naar klinische factoren als leeftijd en de aanwezigheid van lymfeklieruitzaaiingen, maar ook naar het tumor-DNA en kenmerken van dit immuuninfiltraat. Voorafgaand aan de behandeling en erna ondergaan patiënten een MRI-scan en er wordt een biopt genomen van de tumor. Ook wordt er bloed afgenomen. De behandeling wordt gedurende vier weken gegeven waarna de operatie zal volgen, of indien nodig de neoadjuvante chemotherapie.

Zes cohorten

De inclusie voor de studie startte begin 2019. “Door de coronacrisis heeft de studie even stilgestaan”, vertelt Kok. “Toch hebben we in een dik jaar tijd al 15 patiënten behandeld.” Uiteindelijk moeten dat er 90 worden. “We werken met cohorten van 15: 3 cohorten TNBC en 3 cohorten ER⁺/HER2⁻. Het eerste cohort TNBC zit nu bijna vol. Deze groep kreeg alleen anti-PD-1 (nivolumab); in de tweede cohorten komt daar een lage dosis anti-CTLA-4 (ipilimumab) bij”, aldus Kok. Waarom deze stapsgewijze opbouw? “Als je al meteen met de combinatie begint en die blijkt succesvol, dan blijft het daarna de vraag of die combinatie echt nodig is. Daarnaast geeft de combinatie van middelen mogelijk meer bijwerkingen. Met alleen nivolumab kunnen we als team de behandeling beter in de vingers krijgen.” Deelnemers krijgen 4 weken lang neoadjuvante immuun-

al bij heel veel andere tumorsoorten en bij gemetastaseerde borstkanker. Nivolumab geeft veel minder bijwerkingen dan chemotherapie. De combinatie nivolumab en een lage dosis ipilimumab kan mogelijk wel iets meer bijwerkingen geven, dat zullen we in het tweede cohort wellicht gaan merken.”

Behandeling van de toekomst

Patiënten staan zelf heel positief tegenover deelname aan de studie. “Immuuntherapie bij borstkanker staat erg in de belangstelling”, verklaart Kok. Ze geeft een update van de stand van zaken. “Behalve de standaardbehandeling met anti-PDL-1 – atezolizumab – in combinatie met chemo bij uitgezaaide TNBC, komt er ook een indicatie aan met pembrolizumab. In een grote studie bleek namelijk dat bij TNBC toevoegen van pembrolizumab aan chemotherapie in de neoadjuvante setting een 14% grotere kans gaf op pathologisch complete respons. Deze mensen hebben een ontzettend goede overleving, weten we.” Ze verwacht dan ook dat deze behandeling over een paar jaar de standaard zal worden bij TNBC. “Dat maakt het voor patiënten erg aantrekkelijk: ze krijgen eigenlijk al de behandeling van de toekomst.”

Uiteindelijk zou het mooi zijn als een deel van de patiënten ooit minder of zelfs geen chemotherapie meer hoeft te krijgen. “Maar daarvoor zullen dan eerst nog vervolgstudies nodig zijn”, zegt Kok. “Deze studie is echt gericht op het bepalen van selectiecriteria.” En stel dat immuuntherapie inderdaad ooit de standaardbehandeling wordt, hoe zit het dan met de kosten? “In onze studie betaalt de farmaceut de immuuntherapie, maar het is inderdaad duurder dan chemotherapie. Maar als daar een betere overleving tegenover staat, dan is dat heel wat waard.”

Dr. D. de Veld, wetenschapsjournalist

Opnieuw ophef over borstkankerrisico hormoonsuppletie therapie

Een meta-analyse in *The Lancet* bevestigde vorig jaar dat hormoonsuppletie therapie voor vrouwen met overgangsklachten gepaard gaat met een verhoogd risico op borstkanker.¹ Gynaecologenverenigingen benadrukken echter dat dit geen nieuwe kennis is en dat het risico met de momenteel gebruikte medicijnen gering is. De voor- en nadelen van hormoonsuppletie therapie zouden volgens hen per individu afgewogen moeten worden.

Dat er een verband bestaat tussen hormoonsuppletie therapie en een verhoogd risico op borstkanker is al vele jaren bekend. In 2002 en 2004 publiceerde het Women's Health Initiative rapporten waaruit bleek dat vrouwen die combinatie-hormoonsuppletie therapie gebruikten, een verhoogde kans hadden op het ontwikkelen van borstkanker.^{2,3} De bevindingen werden breed uitgemeten in de media en leidden vervolgens tot een afname van het gebruik van hormoonsuppletie therapie. Dat werd gevolgd door een daling van de incidentie van borstkanker.⁴ Maar omdat nog weinig bekend was over hoe lang het risico verhoogd bleef en over hoe groot het risico was bij de verschillende beschikbare medicijnen, voerde de Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer een nieuwe meta-analyse uit waarin specifiek naar deze zaken werd gekeken.¹ Voor hun studie maakten zij gebruik van de gegevens van 58 studies, waaronder 24 prospectieve cohortstudies. De studie matchte 108.647 patiënten met borstkanker (gemiddelde leeftijd bij diagnose 65 jaar) met maximaal 4 controles. Daarbij werd rekening gehouden met de leeftijd van een vrouw bij het eerste gebruik van hormoonsuppletie therapie, hoe lang de medicatie werd gebruikt en de tijd die verstreken was sinds een vrouw de medicijnen voor het laatst gebruikte.

Risico combinatietherapie hoger

Het onderzoek laat zien dat vergeleken met vrouwen die geen hormonen gebruikten, vrouwen die kort na de menopauze met hormoonsuppletie therapie begonnen een significant verhoogd risico op borstkanker hadden. Daarbij bleek dat bij een vergelijkbare gebruiksduur combinatietherapie met oestrogenen en progestagenen gepaard ging met een hoger risico dan gebruik van alleen oestrogeen. Ook was er een relatie tussen de duur van het gebruik van hormonen en het borstkankerrisico. Zo was de hazard ratio bij 1-4 jaar gebruik 1,17 voor oestrogeen alleen en 1,60 voor combinatietherapie, terwijl de hazard ratio's bij 10-14 jaar gebruik respectievelijk 1,43 en 2,26 waren.

De auteurs berekenden ook het absolute risico op borstkanker tot de leeftijd van 70 jaar. Daarbij gingen zij uit van vrouwen met een gemiddeld gewicht die startten met hormoonsuppletie therapie op de leeftijd van 50 jaar. De berekening liet zien dat de geschatte borstkankerincidentie voor vrouwen die nooit hormoonsuppletie therapie gebruikten 6,3% was, en dat deze bij 5 jaar gebruik van een combinatie van hormonen 8,3% werd. De absolute toename is zodoende 2%, of één extra kanker per 50 gebruiksters. Bij alleen oestrogeen gaat het om één extra kanker per 200 gebruiksters.

Ook gaf het onderzoek wat meer inzicht op de periode waarin vrouwen een verhoogd risico lopen. Bij voormalige gebruiksters van hormoonsuppletie therapie waren de relatieve risico's lager dan bij huidige gebruiksters, maar de risico's bleven meer dan 10 jaar na het stoppen verhoogd. Daarbij was het risico groter naarmate de duur van het gebruik van hormonen langer was.



Zorgvuldig afwegen

De verhoogde risico's moeten echter in perspectief worden gezien, benadrukt Joanne Kotsopolous die een commentaar schreef bij de studie.⁵ Zij wijst erop dat vrouwen met een BMI boven de 30 die geen hormoonsuppletie therapie gebruiken, meer kans hebben op borstkanker dan vrouwen zonder overgewicht die 5 jaar oestrogenen gebruiken. De oorzaak hiervoor lijkt dat de hoeveelheid oestrogenen geproduceerd door vetweefsel groter is dan de hoeveelheid hormonen bij gebruik van hormoonsuppletie therapie. Daarbij lijkt het niet zo te zijn dat de risico's van hormoonsuppletie therapie bovenop het risico van obesitas komen, schrijft Kotsopolous. Vrouwen met een BMI van boven de 30 hoeven zich zodoende geen zorgen te maken over een verhoogd risico op borstkanker als gevolg van hormoonsuppletie therapie, mits zij een BMI van boven de 30 houden. Kotsopolous stelt dat artsen bij het overwegen van hormoonsuppletie therapie een brede blik moeten houden en de risico's en voordelen van behandeling van overgangsklachten zorg-

lijden aan hart- en vaatziekten, terwijl er geen verhoogde sterfte aan borstkanker werd gezien. En ook een recent onderzoek van de Women's Health Initiative toonde dat vrouwen van tussen de 50 en 59 die startten met alleen oestrogeen, na 18 jaar een lagere mortaliteit hadden dan vrouwen die een placebo gebruikten. Rymer stelt dat jonge vrouwen die stoppen met hormoonsuppletie therapie hun gezondheid op de lange termijn waarschijnlijk benadelen en hun risico op overlijden verhogen.

Beleid aangepast

In Nederland waren vergelijkbare geluiden te horen. Dorenda van Dijken, voorzitter van de Dutch Menopause Society, onderdeel van de NVOG, vertelde aan *De Volkskrant* dat de resultaten uit de analyse in *The Lancet* niet meer van toepassing zijn op de huidige situatie.⁸ Ze benadrukt dat in veel van de onderzochte studies hormonen zijn gebruikt die niet meer worden voorgeschreven, omdat bekend is dat ze het risico op kanker vergroten. Daarbij werden de hormonen vaak langdurig voorgeschreven,

De verhoogde risico's moeten in perspectief worden gezien

vuldig moeten afwegen. Hierbij zou onder meer met de ernst van de symptomen, contra-indicaties voor hormoonsuppletie therapie (zoals borstkanker, hart- en vaatziekten en beroerte), BMI en de voorkeur van de patiënt rekening gehouden moeten worden. Kotsopolous pleit ervoor om wanneer er wordt gekozen voor hormoonsuppletie therapie, bij voorkeur alleen te behandelen met oestrogeen, te starten rond de tijd van de natuurlijke menopauze en idealiter het gebruik te beperken tot maximaal vijf jaar.

Voordelen

Vergelijkbare kanttekeningen komen naar voren in een gezamenlijke reactie van de Britse gynaecologenvereniging (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) en de British Menopause Society.⁶ Zij benadrukken dat hormoonsuppletie therapie voor de meeste vrouwen helpt bij het beheersen van menopauzeklachten en veilig is. De verklaring stelt onder meer dat "vrouwen moeten worden geïnformeerd over het kleine verhoogde risico op borstkanker, zodat ze dit kunnen afwegen tegen de voordelen die ze kunnen hebben van het gebruik van hormoonsuppletie therapie ... Deze bevindingen mogen vrouwen er niet van weerhouden hormoonsuppletie therapie te gebruiken als de voordelen – zoals bescherming van botten en afname van het cardiovasculaire risico – opwegen tegen de risico's."

Daarbij is van belang dat de meta-analyse enkel keek naar de incidentie van borstkanker en niet naar de mortaliteit, aldus gynaecoloog Janice Rymer in een commentaar op de studie gepubliceerd in *BMJ*.⁷ Zij beklemtoont daarin dat een recente systematische review vond dat starten met hormoonsuppletie therapie rondom het begin van de menopauze mogelijk gepaard gaat met een afname van de totale mortaliteit en van het over-

terwijl dat in Nederland niet meer gebruikelijk is. "We weten allang dat het risico op borstkanker te maken heeft met het type progesteron en met de duur van het gebruik. Daarom hebben we het type medicatie en het beleid aangepast", aldus Van Dijken. De data van de meta-analyse ondersteunen deze uitspraken; dydrogesteron en gemiconiseerd progesteron, de medicijnen die zowel door gynaecologen als het Nederlands Huisartsen Genootschap als eerste keus zijn benoemd, scoren bij een gebruik van minder dan vijf jaar het gunstigst van alle combinatiepreparaten en geven slechts een licht verhoogd risico.

Referenties

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 2019;394(10204):1159-68.
2. Rossouw JE, et al. *JAMA*. 2002;288:321-33.
3. Anderson GL, et al. *JAMA*. 2004;291:1702-12.
4. Kumle M. *Lancet*. 2008;372:608-10.
5. Kotsopolous J. *Lancet*. 2019;394(10204):1116-8.
6. <https://www.rcog.org.uk/en/news/rcog-bms-response-to-lancet-study/>
7. Rymer J. *BMJ*. 2019;367:l5928.
8. De Visser E. *De Volkskrant* 2020, 6 september.

Drs. T. van Venrooij, wetenschapsjournalist

Ca. 40% van de patiënten met HR+/HER2- gemetastaseerde borstkanker heeft een PIK3CA-mutatie.¹

Een therapie, doelgericht op PIK3CA-mutaties, zou resistentie tegen endocriene therapie kunnen opheffen.^{2,3}

PIK3CA-
mutatie

Behandel de patiënt met HR+/HER2- borstkanker en PIK3CA-mutatie doelgericht en zo specifiek mogelijk.^{1,7}

Mis geen behandeloptie voor deze patiënten met een slechtere prognose.^{4,6}



Ga naar www.test-PIK3CA.nl en ontdek het belang van testen op de PIK3CA-mutatie.

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Voor vragen neemt u contact op met de Medische Informatie Dienst via telefoonnummer **088 04 52 555** of via email info.oncologie@novartis.com

 **PIQRAY**[®]
(alpelisib) tablets

1. André F, et al. N Engl J Med. 2019;380(20):1929-1940. 2. Miller TW, et al. J Clin Invest. 2010;120(7):2406-2413. 3. Mayer IA, et al. Clin Cancer Res. 2017;23(1):26-34. 4. Mosele F, et al. Ann Oncol 2020;3:377-386. 5. Li YL, et al. Breast Cancer Res Treat. 2006;96(1):91-95. 6. Sobhani N, et al. J Cell Biochem. 2018;119(6):4287-4292. 7. Piqray[®] (alpelisib) SmPC, juli 2020

0920P101569378