

## Borstkanker - Hormoonreceptor-positieve HER2-negatieve borstkanker

### Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven

### Conclusies

<p><b>Niveau 1</b></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><b>Niveau 2</b></p>	<p>Behandeling met hooggedoseerde epirubicine (100-120 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> of kuren klassiek CMF.</p> <p>B Piccart 2001, French epirubicin study group 2001, Bonneterre 2005</p>
<p><b>Niveau 2</b></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><b>Niveau 2</b></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/m<sup>2</sup>) dan de standaarddosis van 60 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> wel minder effectief [Budman 1998].

Drie van de vier studies die het effect onderzochten van hoog gedoseerde epirubicine (100-120 mg/m<sup>2</sup>) schema's bij patiënten met een pN+/hoogrisico pN0 borstkanker toonden een betere overleving ten opzichte van epirubicine 50-60 mg/m<sup>2</sup> (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 anthracyclinesterkte 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 ( $RR = 0,95 \pm 0,06$ ;  $p = 0,4$ ;  $n = 10.000$ ).

#### 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) / capecitabine (900 mg/m<sup>2</sup>)(TX) + 3x CEX met 3x docetaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) + 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/m<sup>2</sup>, 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.