

Bisfosfonaten als adjuvante behandeling voor borstkanker?

Referentie

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Coleman R, Powles T, Paterson A, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials *Lancet* 2015;386:1353-61. Erratum in: *Lancet*. 2016;387:30.

Duiding

Vibeke Kruse, Hannelore Denys, Véronique Cocquyt, Dienst Medische Oncologie, UZ Gent

Klinische vraag

Wat is bij vrouwen met niet-gemetastaseerde borstkanker het effect op herhaal, metastasen en mortaliteit van een adjuvante behandeling met versus zonder bisfosfonaten?

Achtergrond

De incidentie van borstkanker is het grootst bij postmenopauzale vrouwen en in meer dan 80% van de gevallen wordt de diagnose gesteld in stadium I en II (1). In deze stadia (zonder metastasen op afstand) bestaat de behandeling uit heelkunde met curatieve intentie. In functie van de tumor (grootte, differentiatie, proliferatie-index, HER2-amplificatie), de leeftijd van de patiënte en de aantasting van de okselklieren kan een adjuvante behandeling gestart worden. Naast radiotherapie (2), chemotherapie, monoklonale antilichamen (3) en hormonale therapie (4) zouden ook bisfosfonaten een rol kunnen spelen. Circulerende tumorcellen worden aangetrokken door het bot (5). Daar kunnen ze gedurende jaren in een 'rust-modus' verblijven en op eender welk moment opnieuw actief worden en prolifereren met risico op metastasering, zowel in het bot als elders in het lichaam (6). Of bisfosfonaten dit mechanisme kunnen tegengaan en zo het ontstaan van botmetastasen kunnen uitstellen of zelfs voorkomen, is nog onduidelijk.

Samenvatting

Methodologie

Meta-analyse met individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

- centraal register van de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (7) tot 2014

Geselecteerde studies

- 26 gerandomiseerde gecontroleerde open-label of placebogecontroleerde studies, gestart vóór 2008, die een behandeling met bisfosfonaten van gelijk welk type, dosis en toedieningsschema vergeleken met een controlegroep zonder bisfosfonaten; de gemiddelde behandelingsduur bedroeg 3,4 jaar

Bestudeerde populatie

- 18 766 vrouwen, waarvan 11 757 postmenopauzaal, uit alle leeftijdscategorieën en met verschillende soorten borstkanker.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: herval van borstkanker (locoregionaal of metastasering op afstand, nieuwe primaire tumor in de contralaterale borst), metastasering op afstand, borstkanker-gerelateerde mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, overlijden zonder herval van borstkanker, botmetastasering, extraskeletale metastasering, locoregionale metastasering, nieuwe primaire tumor in contralaterale borst, fractuur
- intention to treat analyse
- subgroepanalyses met: plaats van eerste metastasering, menopauzale status, klasse van bisfosfonaat.

Resultaten

- de mediane opvolgingsduur bedroeg 5,6 (IQR 3,7 tot 8,0) jaar; 3 453 vrouwen hervielen; er waren 2 607 overlijdens (van wie 2 106 vrouwen na herval van borstkanker)
- tussen de bisfosfonaat- en de controlegroep was er geen verschil in herval van borstkanker (RR 0,94 met 95% BI van 0,87 tot 1,01), maar wel in metastasering op afstand (RR 0,92 met 95% BI van 0,85 tot 0,99; 10-jaarsrisico van 20,4% versus 21,8%) en in borstkanker-gerelateerde mortaliteit (RR 0,91 met 95% BI van 0,83 tot 0,99; 10-jaarsrisico van 16,6% versus 18,4%)
- tussen de bisfosfonaat- en de controlegroep was er geen verschil in globale mortaliteit, locoregionale metastasering, nieuwe primaire tumor in de contralaterale borst en extraskeletale metastasering, maar wel in botmetastasering (RR 0,83 met 95% BI van 0,73 tot 0,94; 10-jaarsrisico van 7,8% versus 9,0%) en fractuurrisico (RR 0,85 met 95% BI van 0,75 tot 0,97; absoluut risico 6,3% versus 7,3%)
- in tegenstelling tot de subgroep met premenopauzale vrouwen zonder statistisch significante verschillen in primaire en secundaire uitkomstmaten was er bij postmenopauzale vrouwen wel een significante vermindering in herval van borstkanker (RR 0,86 met 95% BI van 0,78 tot 0,94), metastasering op afstand (RR 0,82 met 95% BI van 0,74 tot 0,92), botmetastasering (RR 0,72 met 95% BI van 0,60 tot 0,86; 10-jaarsrisico van 6,6% versus 8,8%) en borstkanker-gerelateerde mortaliteit (RR 0,82 met 95% BI van 0,73 tot 0,93; 10-jaarsrisico van 14,7% versus 18,0%).

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat een adjuvante behandeling met bisfosfonaten aanleiding geeft tot een vermindering van botmetastasen en de borstkanker-gerelateerde overleving verbetert. Het voordeel is echter alleen duidelijk wanneer de behandeling gestart wordt bij postmenopauzale vrouwen.

Financiering van de studie

Cancer Research UK, Medical Research Council.

Belangenconflicten van de auteurs

De sponsor speelde geen rol in de studieopzet, de gegevensverzameling, de gegevensanalyse, de interpretatie en de publicatie van de resultaten; meerdere auteurs melden dat ze een vergoeding hebben ontvangen voor de organisatie van klinische studies, alsook voor het verlenen van expertadviezen; 10 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Net zoals we opmerkten voor een eerdere studie van de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2,7), is er ook hier weinig transparantie over de selectieprocedure. Ook de methodologische kwaliteit van de geselecteerde RCT's (randomisering, blinding, lost to follow-up,

intention to treat analyse) kunnen we niet beoordelen. Positief is wel dat men op basis van de individuele gegevens een ITT-analyse en een subgroepanalyse uitvoerde.

Interpretatie van de resultaten

Het risico op herval van borstkanker was statistisch niet significant lager in de volledige groep vrouwen die bisfosfonaten kregen versus geen bisfosfonaten kregen. In de subgroepanalyse zag men bij postmenopauzale vrouwen echter wel een statistisch significante reductie in herval van borstkanker, metastasering op afstand en borstkanker-gerelateerde mortaliteit (primaire uitkomstmaten), alsook in botmetastasering en globale mortaliteit (secundaire uitkomstmaten). De NNT bedroeg 45 om binnen de 10 jaar een botmetastase te vermijden en 30 om binnen de 10 jaar een overlijden door borstkanker te vermijden. Bijkomende studies zijn noodzakelijk om verder te onderzoeken waarom de menopauzale status de respons op bisfosfonaten bepaalt. Ongetwijfeld spelen verschuivingen tijdens de menopauze in de complexe interactie tussen hormonen, tumorbiologie, botcelfunctie en stamcellen in het beenmerg een belangrijke rol. Behalve een interactie tussen de menopauzale status (en de leeftijd) enerzijds en het effect van bisfosfonaten anderzijds waren er geen andere kenmerken van de patiënt of van de tumor (zoals HER-status, lymfeklierstatus en tumorgraad) die de resultaten bepaalden. Het effect was trouwens ook onafhankelijk van het al dan niet toedienen van chemotherapie, wat suggereert dat bisfosfonaten als toegevoegde behandeling een meerwaarde hebben. Evenmin was er een verschil in effect tussen verschillende behandelingsschema's en de duur van behandelen. Met welk schema en hoe lang we best behandelen wordt verder onderzocht in nieuw opgestarte studies. Behalve de oncologische winst zag men bij postmenopauzale vrouwen ook een statistisch significante afname in fracturen. Over ongewenste effecten wordt echter niets vermeld. Afhankelijk van de intensiteit van de behandeling zou osteonecrose van de kaak voorkomen bij 1 tot 2% van de patiënten (8,9) en dat zou neerkomen op een NNH van 50 tot 100.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van RCT's uit één gegevensbank toont aan dat bisfosfonaten als adjuvante behandeling van vroegtijdige borstkanker zonder metastasen bij postmenopauzale vrouwen botmetastasering en borstkankergerelateerde mortaliteit verlaagt. De balans tussen klinische meerwaarde en ongewenste effecten is nog niet duidelijk. Ook het optimale behandelingsschema moet verder onderzocht worden.

Voor de praktijk

Het KCE-rapport van 2013 raadt het systematisch gebruik van bisfosfonaten niet aan als adjuvante therapie bij vrouwen met vroegtijdige borstkanker zonder metastasen (sterke aanbeveling met laag niveau van bewijskracht) (10). ESMO (European Society of Medical Oncology) beveelt aan om het preventief gebruik van bisfosfonaten te bespreken bij vrouwen met borstkanker en een lage oestrogeenspiegel (ovariële suppressie of postmenopauzaal) (matig tot sterk bewijs van effectiviteit maar met beperkt klinisch voordeel), alsook bij vrouwen met botverlies als gevolg van (adjuvante) hormonale therapie (sterk bewijs van effectiviteit met duidelijk klinisch voordeel) (11). De hier besproken meta-analyse toont aan dat bisfosfonaten het risico op botmetastasen bij postmenopauzale vrouwen met vroegtijdige niet-gemetastaseerde borstkanker verminderen. De balans tussen klinische meerwaarde en ongewenste effecten is nog niet duidelijk. Ook het optimale behandelingsschema moet verder onderzocht worden. Merk ook op dat momenteel geen enkel behandelingsschema terugbetaald wordt voor deze indicatie.

Referenties

1. Belgian Cancer Registry. URL: <http://www.kankerregister.org>
2. Cocquyt V, De Maeseneer D. Adjuvante radiotherapie blijft noodzakelijk na borstsparende heekunde voor invasieve borstkanker. *Minerva* 2012;11(6):71-2.
3. Cocquyt V, Denys H. Trastuzumab bij HER2-positieve borstkanker. *Minerva* 2006;5(8):121-3.

4. Cocquyt V, Strijbos M. Adjuvante monotherapie met letrozol is superieur aan tamoxifen bij postmenopauzale hormoongevoelige borstkanker. *Minerva bondig* 28/11/2012.
5. Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer* 2011;11:411-25.
6. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Treatment of early breast cancer: worldwide evidence, 1985-1990. Oxford: Oxford University Press, 1990. (Epub CTSU 2015: Original methods for EBCTCG meta-analyses.)
8. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2014;26:313-20.
9. Rathbone EJ, Brown JE, Marshall HC, et al. Osteonecrosis of the jaw and oral health-related quality of life after adjuvant zoledronic acid: an adjuvant zoledronic acid to reduce recurrence trial subprotocol (BIG1/04). *J Clin Oncol* 2013;31:2685-91.
10. Wildiers H, Stordeur S, Vlayen J, et al. Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 143 – 3rd Edition. D/2013/10.273/38.
11. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v8-30.