

## Steroïden en borstkanker

J.W.R. NORTIER\* en P.C. de JONG\*\*

Borstkanker is een multifactoriële ziekte. Een opeenhoping van genetische veranderingen is verantwoordelijk voor de transformatie van normale cellen in kankercellen. Verschillende erfelijke en verkregen genetische veranderingen kunnen instabiliteit van het genoom veroorzaken, wat kan resulteren in een verstoring van het evenwicht tussen celproliferatie en celdood en uiteindelijk in tumorgroei. In het proces van tumorgroei en progressie (invasie, metastasen en neo-angiogenese) zijn een scala van hormonen, groeifactoren, receptoren, signaaltransductiepaden en proteases betrokken, die potentiële doelen kunnen vormen voor moderne nieuwe moleculaire biologische therapieën.

Echter, oestrogenen zijn de krachtigste hormonen die de groei van borstkankercellen *in vitro* en *in vivo* kunnen stimuleren. De oestrogeen- en de progesteronreceptor in borsttumorsewefsel zijn de belangrijkste mediators voor oestrogeenafhankelijke tumorgroei en dus aangrijpingspunten voor hormonale therapie. De kans dat hormonale therapie aanslaat bij het gemetastaseerd mammacarcinoom is voor receptorpositieve patiënten ongeveer 60-70%, terwijl minder dan 10% van receptornegatieve patiënten hier baat bij hebben, waarschijnlijk tengevolge van toch enige hormonale gevoeligheid (1).

Het principe van endocriene therapie voor borstkanker is de oestrogene groeiprikkel aan de borstkankercel te ontnemen. Dit kan op twee manieren worden bereikt. De eerste manier is de hormoonreceptor te blokkeren met een selectieve oestrogeenreceptormodulator (SERM), waarvan tamoxifen het meest gebruikte voorbeeld is, hoewel dit geneesmiddel naast een oestrogeen-antagonistisch effect ook een oestrogeen-agonistisch effect heeft waardoor zeldzame doch minder wenselijke bijwerkingen kunnen optreden (endometriumcarcinoom, veneuze trombose). Raloxifen is een zuiverder SERM met gunstig effect op het bot en fulvestrant een oestrogeenreceptor-“down” regulator die nog werkzaam is wanneer tamoxifenresistentie is opgetreden. De tweede manier is de oestrogeenspiegels te verlagen. Meer dan een eeuw geleden werd dit voor het eerst toegepast door de Schotse chirurg Beatson, die bij een patiënte met gemetastaseerd mammacarcinoom de ovaria verwijderde, waarop een fraaie remissie optrad (2). Tot op heden is uitschakeling van de ovariële functie een effectieve therapie

voor borstkanker bij premenopauzale patiënten. Dit kan nog steeds worden bereikt door verwijdering of bestraling van de ovaria of door chemische castratie met LHRH-analoga.

In postmenopauzale patiënten kunnen de al lage serumoestrogeenspiegels nog verder worden verlaagd door aromataseremmers. Het cytochroom P450-enzymcomplex aromatase is de snelheidsbepalende stap voor de productie van oestrogenen bij de postmenopauzale patiënt, door omzetting van androgenen in oestrogenen. Twee typen aromataseremmers zijn ontwikkeld. De steroidale remmers binden als vals substraat irreversibel met aromatase, waardoor het aromatase wordt geïnactiveerd; de niet-steroidale remmers blokkeren de energiebron van aromatase waardoor een reversibele remming van het aromatasecomplex tot stand komt. Gedurende de laatste jaren zijn deze specifieke aromataseremmers met weinig bijwerkingen tot ontwikkeling gekomen, die effectiever blijken dan tamoxifen bij postmenopauzale patiënten met hormonaal gevoelig gemetastaseerd mammacarcinoom.

Na de menopauze dalen oestrogeenspiegels naar lage waarden. Echter, in het weefsel van mammacarcinoom zijn de concentraties van oestrogenen niet verschillend tussen pre- en postmenopauzale patiënten (3). Blijkbaar zijn borsttumoren in staat hoge intratumorale oestrogeenspiegels te handhaven onafhankelijk van de menopauzale status. Er zijn aanwijzingen dat dit door lokale aromatase-activiteit in de tumorcel wordt veroorzaakt (4).

Inderdaad kon zowel bij de niet-steroidale aromataseremmer vorozole als bij de steroidale aromataseremmer exemestane worden aangetoond, dat na één tot twee weken behandeling de aromatase-activiteit in mammacarcinoomweefsel van postmenopauzale patiënten en ook de oestradiol- en oestronconcentratie significant daalde tot zeer lage waarden in vergelijking met controlepatiënten die niet met een aromataseremmer waren voorbehandeld (5).

Prostaglandine E<sub>2</sub>, dat onder invloed van cyclo-oxygenase (COX-2) wordt geproduceerd, is in staat de aromatase-genexpressie te reguleren. Behalve aromatase komt COX-2 ook vaak tot overexpressie in mammacarcinoom. Door Brodie et al. (6) werd inderdaad gevonden dat aromatase-activiteit en COX-2-expressie sterk met elkaar gecorreleerd zijn. In een aantal patiënten met hormonaal gevoelig gemetastaseerd mammacarcinoom met een laag remmissieper-

\*Medische Oncologie, UMC Leiden en \*\* Interne Geneeskunde/Oncologie, Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

centage op aromataseremmers, gegeven in de 2<sup>e</sup> lijn na tamoxifen (13/102 responders), werd geen correlatie gevonden tussen aromatase of COX-2-expressie gemeten met immunohistochemie en de respons van de patiënt op een aromatase-remmer (5, 6).

Bij 9 van de 13 patiënten die repondeerden op een aromataseremmer werd aromatase-activiteit met immunohistochemie aangetoond, echter ook bij veel patiënten die niet repondeerden. Een combinatie van de COX-2-remmer met een aromataseremmer zou de effectiviteit van hormonale behandeling van postmenopauzale patiënten in de toekomst kunnen verbeteren.

### **Systemische adjuvante therapie**

Er zijn twee standaardvormen van adjuvante systemische therapie: chemotherapie en hormonale therapie. Verschillende combinaties van soorten hormonale therapie, chemotherapie en combinaties van chemotherapie en hormonale therapie zijn in vele klinische studies onderzocht. De "Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group" (EBCTCG) heeft elke 5 jaar vanaf 1990 alle adjuvante studies geanalyseerd en in meta-analyses verwerkt. De laatste meta-analyse verricht in 1995 werd in 1998 gepubliceerd; de meta-analyse van 2000 verschijnt binnenkort.

### **Adjuvante chemotherapie**

Polychemotherapie is effectiever bij premenopausale dan bij postmenopausale vrouwen. Echter de meest ongunstige prognose na adjuvante chemotherapie is vastgesteld bij jonge vrouwen (<35 jaar) met ER-positieve tumoren en met nog intacte ovariële functie. Dit is waarschijnlijk gerelateerd aan de lage incidentie van chemocastratie (plm. 10%) in deze jonge leeftijdsgroep wat resulteert in stimulatie van groei door hoge endogene premenopausale oestrogeenspiegels. De beste resultaten van adjuvante chemotherapie zijn waargenomen bij vrouwen tussen 40 en 50 jaar met ER-positieve tumoren. Dergelijke verschillen, waarschijnlijk ten gevolge van chemocastratie zijn niet waargenomen bij premenopausale patiënten met ER-negatieve tumoren.

Uit de meta-analyse van de EBCTCG van 1995 (7) blijkt de absolute overlevingswinst na 10 jaar van patiënten met positieve okselklieren (N<sup>+</sup>) jonger dan 50 jaar 12% te bedragen, terwijl dit voor patiënten ouder dan 50 jaar met positieve klieren slechts 3% is. Patiënten tussen 50 en 60 jaar hebben meer baat van adjuvante chemotherapie dan patiënten van 60 tot 70 jaar. Wanneer de okselklieren niet zijn aangedaan (No) blijkt deze absolute overlevingswinst na 10 jaar respectievelijk 7% te zijn voor patiënten jonger dan 50 jaar en 2% voor patiënten ouder dan 50 jaar. Uit de meta-analyse blijkt ook dat het effect van adjuvante chemotherapie groter is bij ER-negatieve tumoren dan bij ER-positieve tumoren.

### **Adjuvante hormonale therapie**

Uitschakeling van de ovariële functie door middel van chirurgie of radiotherapie (ovariële ablatie) toont bij premenopauzale N<sup>+</sup>-patiënten met een ER-positief mammacarcinoom een absolute 10-jaars-overlevingswinst van 12%, hetgeen vergelijkbaar is met de winst

bereikt door chemotherapie (8). Bij ER-positieve tumoren blijkt ovariëctomie met chemotherapie effectiever dan chemotherapie alleen, maar dit verschil is niet significant. Adjuvante behandeling met tamoxifen gedurende 5 jaar is effectiever dan de behandeling gedurende 2 jaar en resulteert voor N<sup>+</sup>-patiënten (inclusief de patiënten ouder dan 70 jaar) met een ER-positief mammacarcinoom, ongeacht menopauzale status en leeftijd, in een absolute winst in 10-jaars-overleving van 11% (9). Bij No-patiënten is deze absolute winst in overleving na 10 jaar 6%.

### **Recente klinische studies met adjuvante therapie.**

In twee recent gepubliceerde studies waarbij adjuvante chemotherapie werd vergeleken met alleen chemische castratie (2 jaar LHRH) of met de combinatie van chemische castratie met LHRH en tamoxifen (respectievelijk gedurende 3 en 5 jaar) (10, 11) bleek dat in de groep patiënten die met alleen chemotherapie werd behandeld de patiënten met door chemotherapie geïnduceerde amenorrhoe een absoluut betere recidief-vrije overleving hadden van 15-20% in vergelijking met de patiënten met ER-positieve tumoren die bleven menstrueren. Dit fenomeen is ook eerder geobserveerd in tien studies van oudere datum (een relatieve reductie van 44% in recidiefpercentage). In de studie van Jonas et al. (10) bleek adjuvante chemotherapie met CMF even effectief als 2 jaar LHRH-toediening bij ER-positieve patiënten. In de studie van Jakesz (11) bleek de combinatie van LHRH met tamoxifen zelfs effectiever dan adjuvante chemotherapie met CMF voor lokaal recidief en metastasen op afstand (respectievelijk 8,0% versus 4,7% en 20,8% versus 17,2%) waarbij na 5 jaar follow-up nog geen verschil in overleving werd gevonden.

Tijdens de meest recente San Antonio Breast Cancer Conference in december 2002 werd een update gepresenteerd van de grootste adjuvante studie tot nu toe ooit uitgevoerd, de ATAC (12). In deze studie, met in totaal 9.366 geïncludeerde patiënten, werd anastrozole vergeleken met tamoxifen of de combinatie van deze twee middelen als adjuvante endocriene therapie gedurende 5 jaar bij postmenopauzale patiënten. Met een mediane follow-up van 4 jaar, bleek anastrozole superieur aan tamoxifen of de combinatie. In de hormoonreceptor-positieve subgroep was het absolute verschil in ziektevrije overleving bijna 3% (89% versus 86,1%) ten gunste van anastrozole. De combinatiebehandeling bleek niet beter dan anastrozole alleen, waarschijnlijk ten gevolge van het feit dat de oestrogeen-agonistische eigenschappen van tamoxifen meer uitgesproken waren dan de oestrogeen-antagonistische effecten in de aanwezigheid van door anastrozole veroorzaakte zeer lage oestrogeenspiegels. Daarnaast werd anastrozole beter verdragen dan tamoxifen en traden endometriumcarcinoom, vaginale bloedingen, veneuze trombose en opvliegers minder vaak op. Daarentegen traden bij tamoxifen minder spier- en skeletpijnen op en minder fracturen. Op grond van deze studie kan worden verwacht dat aromataseremmers tamoxifen zullen gaan vervangen als adjuvante hormonale therapie in de aanwezigheid van postmenopauzale oestrogeenspiegels.

Bij premenopauzale patiënten met hormoon-positief gemetastaseerd mamma carcinoom is de combinatie van ovariële ablatie (hetzij chirurgisch, hetzij met LHRH) met tamoxifen thans de standaardbehandeling. Het is waarschijnlijk dat de combinatie van een LHRH-agonist (waardoor een postmenopauzale situatie ontstaat) met een aromataseremmer superieur zal zijn aan de combinatie van een LHRH-agonist met tamoxifen in de context van de gegevens uit de ATAC-studie en de superioriteit van aromataseremmers ten opzichte van tamoxifen bij postmenopauzale patiënten met een hormonaal gevoelig gemetastaseerd mamma carcinoom.

### Conclusies

Gecombineerde adjuvante behandeling met ovariële ablatie en tamoxifen toont effecten tenminste vergelijkbaar met, of zelfs superieur aan, chemotherapie alleen bij premenopausale patiënten met een hormoon-gevoelig mamma carcinoom. Maximale oestrogen-suppressie in plasma en waarschijnlijk intratumoraal, blijkt de meest effectieve endocriene therapie te zijn. De optimale endocriene therapie bij premenopausale patiënten met een hormonaal gevoelig mamma carcinoom is waarschijnlijk een LHRH-agonist met een aromataseremmer.

Bij premenopausale patiënten met een ER-positief mamma carcinoom heeft endocriene therapie meerwaarde ten opzichte van chemotherapie, maar of chemotherapie meerwaarde heeft ten opzichte van hormonale therapie is met de huidige betere hormonale therapie de vraag. In de EBCTCG-meta-analyse lijkt chemotherapie een onafhankelijk gunstig effect te hebben in vergelijking met de effecten van castratie of tamoxifen (vaak gedurende 2 jaar gegeven). Het is echter de vraag of dit effect blijft bestaan met de effectievere hormonale therapieën die thans beschikbaar zijn.

Een recent editorial (13) in de *Journal of Clinical Oncology* eindigt als volgt: "While many questions remain to be answered, it seems clear that we must begin to think of endocrine therapy as a legitimate alternative to chemotherapy in the adjuvant treatment of women with receptor-positive breast cancer. This form of targeted therapy has probably been greatly underused in North America and perhaps in other parts of the world as well, while chemotherapy has been considered 'king'".

Op initiatief van de Nederlandse Borstkanker Onderzoeksgroep (BOOG), voortgekomen uit het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON), zal op korte termijn een klinische studie worden geïnitieerd

waarin de vraagstelling zal zijn: voegt standaard anthracycline bevattende chemotherapie iets toe aan optimale hormonale therapie bij premenopausale hormoonreceptor-positieve patiënten met mamma carcinoom die in aanmerking komen voor systemische adjuvante therapie.

### Literatuur

1. Santen RJ, Manni A, Harvey H, Redmond C. Endocrine treatment of breast cancer in women. *Endocr Rev* 1990; 11: 1-45.
2. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104-107 and 162-165.
3. Landeghem AAJ van, Poortman J, Nabuurs M, Thyssen JHH. Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue. *Cancer Res* 1985; 45: 2900-2906.
4. Reed MJ, Owen AM, Lai LC, et al. In situ oestrone synthesis in normal breast tumour tissues: effect of treatment with 4-hydroxyandrostenedione. *Int J Cancer* 1989; 44: 233-237.
5. Jong PCh de. Intratumoural aromatase and aromatase inhibitors in breast cancer. Thesis, University of Utrecht. 2001.
6. Brodie AMH, Lu Q, Long BJ, et al. Aromatase and COX-2 expression in human breast cancers. *J Steroid Biochem Biol Mol Biol* 2001; 79: 41-47.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-942.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-1196.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
10. Jonas W, Kaufmann M, Sauerbrei W. et al. Goserelin versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex early breast cancer research association study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4628-4635.
11. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E et al. Randomised adjuvant trial of Tamoxifen and Goserelin versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil: Evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone responsive breast cancer – Austrian breast and colorectal cancer study group, Trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4621-4627.
12. Buzdar et al. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial in post menopausal women with early breast cancer – updated efficacy results based on a median follow-up of 47 months. *Breast Cancer Research & Treatment* 2002; 76, Suppl 1: abstract 13.
13. Pritchard KI. Editorial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4611-4614.