

Kennisdocument over borstkanker: *de laatste ontwikkelingen*

Inhoudsopgave

Zeldzame indicaties bij borstkanker	pagina 3 - 4
Moleculaire pathologie	pagina 5 - 6
Borstchirurgie	pagina 7 - 9
Medicamenteuze behandeling	pagina 10 - 13
Patiëntparticipatie	pagina 14 - 17
Meer informatie	pagina 18 - 19

De ontwikkelingen op het gebied van borstkanker gaan snel. Een belangrijk internationaal congres over borstkanker is het jaarlijkse San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) dat begin december 2014 in de Verenigde Staten plaatsvond. Stichting Pink Ribbon, Borstkankervereniging Nederland en de Borstkanker Onderzoek Groep (BOOG) vinden het belangrijk om patiënten zo snel mogelijk op de hoogte te brengen van nieuws over borstkanker. De sprekers tijdens het Patiëntencongres 2015 op 16 januari jl. in Amersfoort hebben daarom de meest opvallende ontwikkelingen van de SABCS gepresenteerd. Dit kennisdocument geeft een samenvatting van wat tijdens het Patiëntencongres aan de orde is gekomen.

Zeldzame indicaties bij borstkanker

Zeldzame indicaties bij borstkanker zijn de uitzonderingen die de regel bevestigen. Het gaat daarbij om onverwachte patiëntengroepen, zoals borstkanker bij zwangeren of borstkanker bij mannen, of een onherkenbare vorm van borstkanker, zoals inflammatoire borstkanker.

Borstkanker bij zwangeren

Per jaar zijn er 17.000 zwangeren en 14.000 vrouwen krijgen borstkanker. De combinatie hiervan komt maar weinig voor: 30 zwangeren met borstkanker per jaar (minder dan 0,5% van de borstkankerpatiënten) met een gemiddelde leeftijd van 33 jaar. Gedacht werd dat de prognose van borstkanker negatief werd beïnvloed door de zwangerschap, maar dit blijkt niet het geval te zijn. Het gaat wel om borstkankers met ongunstige kenmerken, zoals oestrogeenreceptor-negatief, HER2-positief en triple-negatieve borstkanker, maar de prognose voor zwangeren en niet-zwangeren is vergelijkbaar.

Borstkanker bij zwangeren kan worden behandeld, maar hierbij moet goed worden gekeken wat wel en niet kan. Opereren is mogelijk en veilig voor moeder en kind. Wel moet er een aanpassing plaatsvinden bij de schildwachtklierprocedure. De radioactieve vloeistof kan worden gebruikt, omdat deze in de tumor en de schildwachtklier blijft en kort daarna door de chirurg wordt verwijderd. Methyleen blauw passeert echter de placenta en kan schadelijk zijn, en moet dus achterwege worden gelaten. Borstreconstructie kan beter worden uitgesteld tot na de bevalling, omdat elk extra uur operatietijd een hogere kans op complicaties geeft, zeker in het geval van zwangerschap.

Bestraling tijdens de zwangerschap is mogelijk, maar niet altijd veilig voor het kind. In het eerste trimester worden de organen en hersenen aangelegd en in het derde trimester is het moeilijker om het kind af te schermen voor strooistralen. Het heeft de voorkeur om bestraling uit te stellen tot na de bevalling.

Het idee bestaat dat chemotherapie niet kan worden toegepast tijdens de zwangerschap. De placenta lijkt het kind echter te beschermen tegen de effecten van met name taxanen en anthracycline. De concentratie van het middel bij de moeder is veel hoger dan bij het kind.

In een grote Duitse gegevensverzamelingsstudie, waarin ook ruim 100 Nederlandse patiënten zijn geïnccludeerd, is gekeken naar de effecten van chemotherapie op het kind door twee groepen met elkaar te vergelijken: vrouwen met en zonder chemotherapie. Chemotherapie is mogelijk in het tweede en derde trimester van de zwangerschap. In beide groepen bleken de kinderen een lager geboortegewicht te hebben dan normaal, maar dit kwam vooral doordat kinderen vroeger werden geboren (gemiddeld bij 36 weken). Dit komt vaak vanwege het vroeg op gang brengen van de bevalling om daarna met de behandeling te kunnen starten. Vroeggeboorte geeft 10% meer risico op complicaties. Het is daarom belangrijk het kind te laten uitgroeien tot 37 weken of ouder.

Van het gebruik van anti-hormoontherapie tijdens de zwangerschap is de veiligheid onduidelijk. Het advies is om dit niet te gebruiken. Hetzelfde geldt voor trastuzumab. Dit passeert de placenta en kan schadelijk zijn voor onder andere het hart van het kind.

In de behandeling van borstkanker bij zwangeren is dus veel mogelijk, maar alles draait om timing.

Borstkanker bij mannen

Per jaar krijgen 14.000 vrouwen de diagnose borstkanker. De groep mannen is veel kleiner: 87 per jaar. Vanwege de zeldzaamheid is een internationaal onderzoek gestart naar mannen met borstkanker. In dit onderzoek worden alle klinische gegevens over behandeling en uitkomsten en de tumorblokjes van de afgelopen 20 jaar geanalyseerd. Verreweg de meeste patiëntgegevens in dit onderzoek zijn aangeleverd door Nederland. Dit komt niet doordat hier meer mannen met borstkanker zijn, maar omdat in Nederland alles goed wordt geregistreerd. Uit dit onderzoek blijkt dat de gemiddelde leeftijd van mannen met borstkanker 68 jaar is; dit is hoger dan bij vrouwen. Het stadium van de borstkanker bij diagnose is echter ook hoger: 40% heeft klieruitzaaiingen en 25% uitzaaiingen in organen of het bot. De tumor heeft voornamelijk gunstige kenmerken: 93% is oestrogeen-positief, 9% HER2-positief en minder dan 1% triple-negatief. In de afgelopen 20 jaar hebben minder mannen hormoonbehandeling gekregen dan op basis van de tumorkenmerken zou moeten worden gegeven. Toch zijn de uitkomsten relatief gunstig. Er is winst te behalen door snellere diagnose, waardoor het stadium minder ver gevorderd is, en door beter te behandelen.

Inflammatoire borstkanker

Inflammatoire borstkanker komt bij ongeveer 1% van de borstkankers voor (100 keer per jaar in Nederland). Deze patiëntengroep is jonger, gemiddeld 56 jaar. De klachten ontstaan binnen weken tot maanden en lijken op een ontsteking of een infectie: de borst kan rood of gezwollen zijn, warm of zwaar aanvoelen en er kunnen putjes in de huid zitten. Er hoeft niet per se een knobbeltje voelbaar te zijn. De klachten gaan echter niet gepaard met koorts en antibiotica hebben geen effect.

Bij deze vorm van borstkanker heeft de tumor vaak ongunstige kenmerken: 30% HER2-positief en 45% triple-negatief. Ook blijkt 90% van de tumoren e-cadherine-positief te zijn. Dit zijn een soort ankers waarbij de tumorcellen aan elkaar plakken en die te zien zijn in de lymfe- of bloedbaan. Hierdoor kan de borstkanker snel uitzaaien. Bij 40% van de patiënten zijn al uitzaaiingen op afstand bij de diagnose. Deze vorm van borstkanker moet snel worden behandeld met chemotherapie, gevolgd door een operatie en bestraling. Inflammatoire borstkanker heeft een slechtere prognose dan andere vormen van borstkanker, zelfs bij patiënten bij wie nog geen uitzaaiingen zijn bij de diagnose. Het is nog niet bekend waarom inflammatoire borstkanker agressiever is.

Om inflammatoire borstkanker beter te begrijpen en te behandelen gaat binnenkort het INFLAME-project van start met een multidisciplinair team van huisartsen, oncologen, radiologen, radiotherapeuten, chirurgen en patiënten. De eerste fase bestaat uit het verzamelen en opslaan van alle beschikbare patiëntgegevens en een moleculaire analyse van de tumoren. Door verbetering van de bewustwording van deze ziekte, ook door ervaringsdeskundigen, kunnen we de ziekte sneller diagnosticeren en behandelen.

Moleculaire pathologie

Pathologie is steeds belangrijker geworden in de afwegingen van chirurgen en oncologen om te komen tot een behandelingsvoorstel bij borstkanker. Van veel tumoren wordt op basis van het DNA het moleculaire profiel vastgesteld. Vervolgens is het mogelijk de daarbij passende therapie te bepalen.

HER2

De eerste *targeted* therapie was gericht tegen het eiwit HER2, wanneer sprake was van overexpressie van HER2 in de tumor. Normaal gesproken zijn er enkele HER2-receptoren op een borstkankercel aanwezig die seinen dat de cel moet delen. Als er te veel HER2-receptoren op de borstkankercel aanwezig zijn (overexpressie), zorgt dit voor ongeremde celgroei. De aanwezigheid van HER2 wordt bepaald door de patholoog, dit kan zowel in het tumorweefsel als in het tumor-DNA. Ruim 10 jaar geleden is er een geneesmiddel ontwikkeld dat heel specifiek bindt op de HER2-receptor en het signaal om te delen stil legt: trastuzumab. Dit is dus een doelgerichte behandeling.

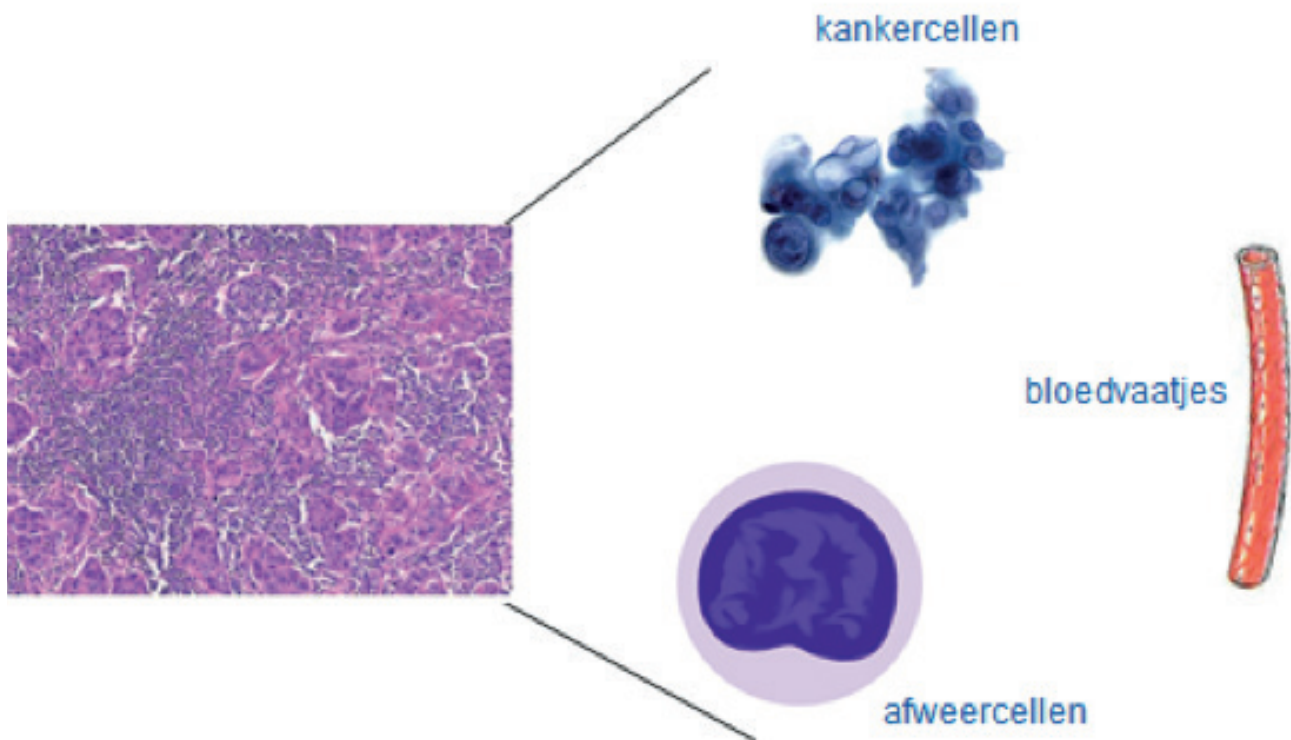
Andere genetische afwijkingen

Bij borstkanker bestaan meerdere genen die bij afwijking een aangrijpingspunt kunnen zijn voor behandeling. Afwijkingen in zogenoemde boodschappermoleculen kunnen ervoor zorgen dat het sein om sneller cellen te delen wordt aangezet. Opvallend is overigens dat dezelfde signaalfouten bij verschillende vormen van kanker kunnen voorkomen, bijvoorbeeld zowel bij darmkanker als bij borstkanker. Vroeger werd naar één specifieke genetische afwijking per test gekeken. Tegenwoordig kunnen in één test meerdere genen worden onderzocht. Dit wordt next generation sequencing genoemd. Hierbij wordt niet naar alle genen gekeken, omdat nog niet over alle genen voldoende kennis is en er ook (nog) niet overal een gerichte therapie tegen bestaat. Alle informatie die wel beschikbaar is, wordt centraal verzameld, zodat de kennis wordt gedeeld.

De oplossing ligt niet alleen in het DNA. Er zijn ook afwijkingen die niet in het DNA aantoonbaar zijn, maar wel voorspellend kunnen zijn voor de uitkomsten van de behandeling. Het wordt bijvoorbeeld steeds duidelijker dat ook de afweercellen in de tumor een belangrijke rol spelen.

Verskillende soorten cellen in een tumor

Een tumor bestaat uit verschillende soorten cellen: kankercellen, bloedvaatjes en afweercellen (zie figuur 1). Uit onderzoek blijkt dat een groter aantal afweercellen in de tumor gerelateerd is aan een betere overleving. De gedachte is dat de afweercellen de tumor proberen aan te vallen. De afweercellen kunnen mogelijk ook extra worden aangezet om hun werk nog beter te doen. Zo kunnen de afweercellen worden gebruikt bij de behandeling.



Figuur 1. Verschillende cellen in een tumor.

Pathologieverslag

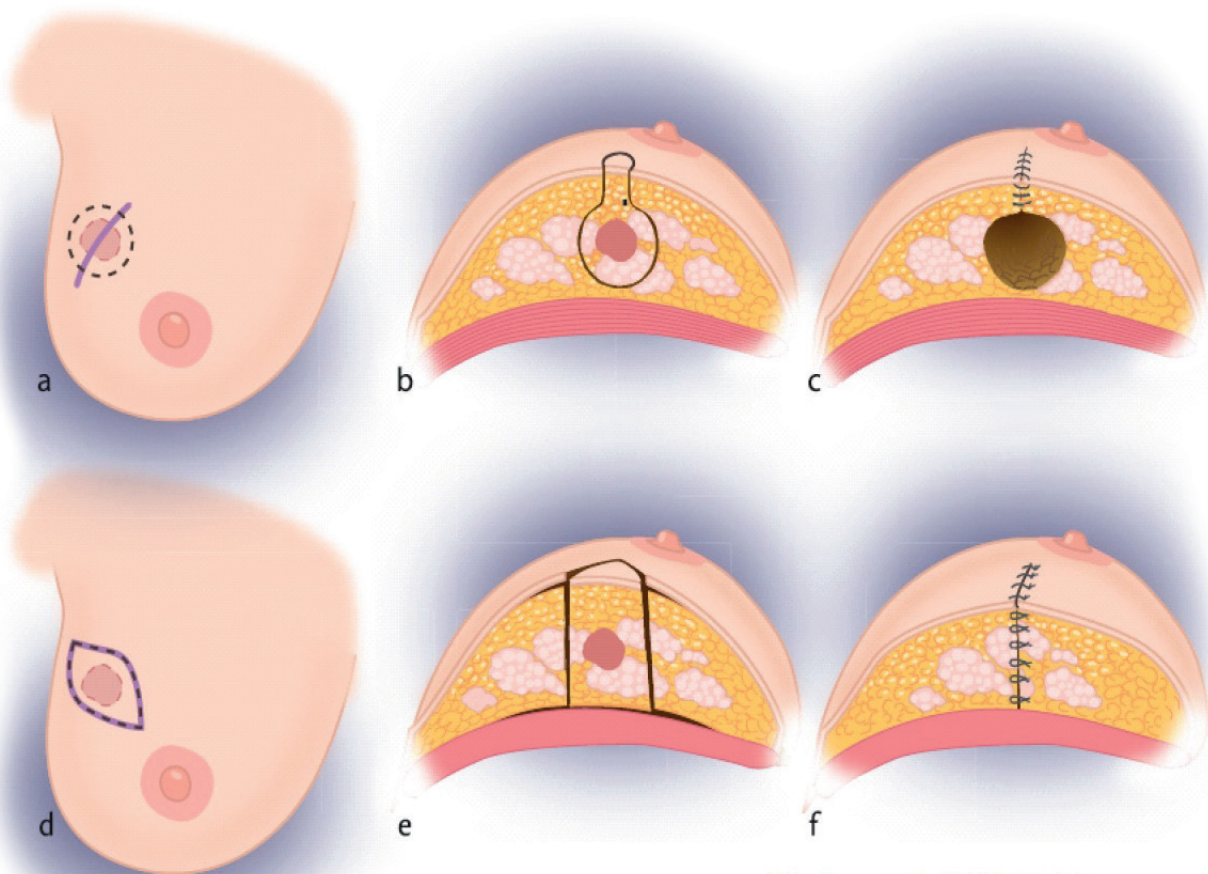
Alle relevante gegevens voor de behandeling worden verzameld in het pathologieverslag. Op basis hiervan kan een diagnose, prognose en voorspelling worden gedaan. Alle puzzelstukjes die belangrijk zijn om te komen tot de beste diagnose worden door het multidisciplinaire team vanuit verschillende invalshoeken bekeken om gezamenlijk te komen tot de beste behandel mogelijkheden. De patiënt heeft het recht om het pathologieverslag in te zien en het is de taak van de arts om het verslag zo te bespreken dat het voor de patiënt begrijpelijk is.

Borstchirurgie

Van de 14.000 vrouwen die per jaar borstkanker krijgen, ondergaat 60% borstsparende chirurgie. Per jaar worden ruim 5.000 borstampaties verricht. Ongeveer 30% krijgt direct een borstreconstructie. Bij 11% vindt dit op een later tijdstip plaats. Veel minder aandacht is er voor borstreconstructie bij mannen. Dit vereist een andere techniek, waar momenteel onder (plastisch) chirurgen discussie over plaatsvindt, maar wordt wel aangeboden.

Borstsparende chirurgie

Bij borstsparende chirurgie wordt inmiddels een nieuwe techniek toegepast. Vroeger werd om de tumor heen gesneden, zoals in *figuur 2b* is te zien. Daarna werd aan de oppervlakte gehecht (zie *figuur 2c*). Dit zag er aanvankelijk mooi uit, maar dat kwam doordat wondvocht zich ophoopte (de donkere plek onder de hechting in *figuur 2c*). Na bestraling verdween het wondvocht en trok de tepel in. Bij de nieuwe techniek wordt een dwarsdoorsnede door de borst gemaakt, waarbij een stukje huid wordt meegenomen (zie *figuur 2e*). Na hechting geeft dit een mooier blijvend resultaat (zie *figuur 2f*).



Menke et al, NTVG 2007

Figuur 2. Borstsparende chirurgie: oud (a, b, c) versus nieuw (d, e, f).

Het cosmetische resultaat van een borstsparende operatie is onder andere afhankelijk van de grootte van de borst en de grootte van de tumor. Uit onderzoek blijkt dat 25% van de patiënten niet tevreden is met het resultaat van de borstsparende operatie. Bij het verwijderen van meer dan 20% van het klierweefsel moet plastische chirurgie worden overwogen. Binnenkort wordt onderzocht of op basis van een tumorvolume/borstvolume-ratio en de locatie in de borst het resultaat van tevoren beter kan worden voorspeld. Een andere nieuwe techniek die bij borstsparende chirurgie wordt gebruikt is een radioactief titanium zaadje (jodiumbronnnetje), dat in de borst wordt ingebracht. Met behulp van een gamma-probe kan tijdens de operatie een zo klein mogelijk stukje weefsel worden verwijderd.

Na borstsparende chirurgie is de kans op terugkeer van de ziekte in de behandelde borst inmiddels met 50% gedaald. Dit is een enorme vooruitgang. In Nederland is dat percentage zelfs maar 2,1% na vijf jaar. Uit recent onderzoek is gebleken dat vrije snijranden om de tumor heen heel belangrijk zijn, maar dat de hoeveelheid marge er niet toe doet. Dit zorgt ervoor dat het aantal re-operaties zal dalen en daarmee de belasting voor de patiënt en de kosten voor de zorg. In 2014 is een nieuwe Amerikaanse richtlijn uitgekomen waarin staat dat als een patholoog op het weggenomen weefsel inkt aanbrengt en die inkt nergens de tumor raakt, dat er dan voldoende weefsel rond de tumor is weggenomen. In Nederland wordt dit al jaren toegepast.

Bestraling na chirurgie

Een vraag die veel wordt gesteld is of bestraling achterwege kan worden gelaten na borstsparende chirurgie. Bij de SABCS vertelde een Engelse radiotherapeut dat vooral een oudere patiënt (ouder dan 65 jaar) met een schone oksel, die in ieder geval anti-hormonale therapie krijgt, mogelijk geen bestraling nodig heeft. Hij heeft gekeken naar de verschillen tussen patiënten die de bestraling wel en niet kregen. Daarbij ging het enerzijds om kosten van de therapie (toxiciteit, kwaliteit van leven en geld) en de baten (minder terugkeer van ziekte). Hij zag weinig verschil in terugkeer van ziekte in beide groepen, maar ook in kwaliteit van leven. Deze studie heeft dus nog geen duidelijkheid gegeven over bij welke groep bestraling eventueel achterwege kan worden gelaten.

Ook wordt gekeken of de dosering van de bestraling minder zou kunnen. Uit onderzoek is namelijk gebleken dat een hogere dosis bestraling meer hartschade geeft. Wat eigenlijk moet worden gevonden is een marker in het bloed waarmee de reactie van het lichaam op bestraling kan worden voorspeld. Krijgt iemand last van de bestraling? Hopelijk kan hierop in de komende jaren een antwoord worden gegeven.

Cosmetiek

De tevredenheid van de patiënt met het cosmetische resultaat van borstchirurgie, de totale behandeling en het behandelteam kan worden gemeten aan de hand van de Breast Q. Deze vragenlijst is in Amerika ontwikkeld. De lijst is een voorbeeld van een zogenoemde PROM: *Patient Reported Outcome Measure*. In Amerika krijgt 41% van de patiënten na een borstsparende operatie een borstreconstructie (30% direct). Soms is het verstandig om de borstreconstructie niet gelijktijdig uit te voeren met het verwijderen van de tumor. Bij elk extra uur operatietijd treden namelijk 18% meer complicaties op. Ook zwaarlijvigheid geeft meer complicaties. Gezonde voeding en beweging geven een betere uitkomst van borstkankerbehandeling.

De keuze voor een directe of een latere borstreconstructie is heel persoonlijk. Van de vrouwen die eigenlijk op een later moment een borstreconstructie zouden willen, komt de helft daarop terug. Een uitgestelde reconstructie is vaak mooier, maar soms kan het toch beter zijn om de reconstructie direct uit te voeren. Borstreconstructie met lichaamseigen materiaal wordt over het algemeen beter bevonden dan protheses.

Verwijderen van de gezonde borst

In Amerika, Singapore en het Verenigd Koninkrijk is de trend zichtbaar dat de gezonde borst ook wordt verwijderd. Bij jonge vrouwen zelfs bij meer dan 30%. Het preventief verwijderen van de gezonde borst moet wel worden besproken bij patiënten die drager zijn van het BRCA1/2-gen of die in het verleden op de borstkas zijn bestraald. Uit recent onderzoek bij vrouwen die niet erfelijk zijn belast, is gebleken dat het verwijderen van de gezonde borst geen overlevingsvoordeel geeft. In dit onderzoek is gekeken in een periode van 20 jaar bij alle leeftijden en alle stadia van borstkanker.

Uit interviews die een Amerikaanse hoogleraar met haar patiënten heeft gedaan, blijkt dat het patiënten vooral geruststelt om de gezonde borst ook te verwijderen (*'peace of mind'*).

De toename van het verwijderen van de gezonde borst wordt veroorzaakt door toegenomen reconstructiemogelijkheden, microchirurgie, toenemend erfelijkheidsonderzoek en een toegenomen aantal MRI's. Uit onderzoek is verder gebleken dat vooral vrouwelijke chirurgen en jonge chirurgen eerder besluiten tot het verwijderen van de gezonde borst, ondanks dat er geen overlevingsvoordeel is.

Erfelijkheid

Op dit moment wordt erfelijkheidsonderzoek aangeboden wanneer de familieanamnese daartoe aanleiding geeft: meerdere vrouwen met borst- en/of eierstokkanker in de familie. Ook bij jonge vrouwen met borstkanker wordt naar erfelijkheid gekeken. Uit een Amerikaans onderzoek blijkt dat 50% van de erfelijk belaste vrouwen (BRCA1/2) uit een kleine familie komt. Die kunnen dus makkelijker worden gemist. Dit komt overeen met de Nederlandse situatie. De stap om alle jonge vrouwen te screenen op een BRCA1/2-mutatie is echter een hele grote. Uit een recent onderzoek in het Verenigd Koninkrijk is gebleken dat bij Azkinazi Joodse mensen, die vaker een BRCA-genmutatie hebben, het effectief is om screening op de mutatie aan te bieden. Dit is dus misschien wel een groep die screening zou moeten worden aangeboden.

Het CHEK2-gen wordt inmiddels ook standaard meegenomen in het erfelijkheidsonderzoek. Dit geeft een lager risico (30-40%) op borstkanker dan BRCA1/2 (60-80%). De echte hoogrisicogenen zijn inmiddels gevonden. Er zijn ook nog andere genmutaties bekend die een minder hoog risico geven dan de BRCA1/2-genmutaties.

Medicamenteuze behandeling

De overleving van borstkankerpatiënten die 10 jaar geleden de diagnose kregen, is bijna 80%. Dit komt onder andere door betere chirurgische technieken en betere pathologische technieken, maar zeker ook door betere medicamenteuze behandeling. Het overlevingspercentage moet nog verder omhoog. Het onderzoek gaat door.

Tumorfiltrerende lymfocyten

De aanwezigheid van tumorfiltrerende lymfocyten (TIL's) zegt iets over de eigen afweer tegen de tumorcellen. Als de foutjes in de cellen niet meer door het eigen immuunsysteem worden opgeruimd, kan kanker ontstaan. Het is bekend dat tumorfiltrerende lymfocyten een voorspellende waarde hebben bij triple-negatieve borstkanker. Wanneer er veel tumorfiltrerende lymfocyten zijn (meer dan 60%), hebben patiënten een betere prognose.

Bij HER2-positieve borstkanker is ook gekeken naar het effect van tumorfiltrerende lymfocyten (afweercellen) en trastuzumab. Patiënten met HER2-positieve borstkanker hebben mogelijk meer effect van trastuzumab indien er veel tumorfiltrerende lymfocyten zijn. Dit is nogmaals onderzocht en tijdens de SABCS gepresenteerd. In die studie bleek echter dat het met patiënten die veel tumorfiltrerende lymfocyten hadden beter ging na alleen chemotherapie dan na chemotherapie + trastuzumab. Dit zijn tegenstrijdige resultaten. Wat wel duidelijk is, is dat tumorfiltrerende lymfocyten een duidelijke rol spelen in de reactie op de behandeling. Toekomstig onderzoek zal zich richten op de vraag of er subtypen zijn van tumorfiltrerende lymfocyten en of de hoeveelheid en subtypen tumorfiltrerende lymfocyten kunnen worden veranderd met immuuntherapie om zo het afweersysteem aan te zetten tot het aanvallen van de tumorcellen. Het Erasmus MC Kanker Instituut onderzoekt of het toedienen van lichaamseigen immuuncellen, zogenaemde T-cellen, effect heeft bij de behandeling van uitgezaaide borstkanker bij vrouwen.

Triple-negatieve borstkanker

Een interessante ontwikkeling bij de behandeling van triple-negatieve borstkanker is pembrolizumab. Het eiwit PD-L1 zit op lichaamseigen cellen en kan binden aan PD1, dat op afweercellen zit. Als PD-L1 aan PD1 bindt, wordt de afweercel geremd in zijn werk. Dit mechanisme is bijvoorbeeld belangrijk bij vrouwen die zwanger zijn, zodat ze geen afweer krijgen tegen hun eigen kind. Sommige tumoren doen dit ook. Daarmee schakelen ze het immuunsysteem uit. Pembrolizumab zet een soort kapje over het eiwit PD-L1, zodat dit niet meer kan binden aan de afweercel en het eigen immuunsysteem weer zijn werk kan doen. Tijdens de SABCS is een fase-1-onderzoek gepresenteerd bij uitgezaaide triple-negatieve borstkanker, waarbij werd gekeken of het middel veilig kan worden toegepast. In dit onderzoek had 47% van de patiënten al twee lijnen chemotherapie gehad. Bij 19% van de patiënten werd respons gezien, bij hen nam de tumor dus af, en bij 26% van de patiënten bleef de ziekte stabiel. Dit betekent dat bij 46% van de patiënten een effect zichtbaar was van pembrolizumab. Dit is een mooi resultaat bij triple-negatieve uitgezaaide borstkanker. Dit onderzoek is gedaan bij weinig patiënten - een fase-2-studie volgt in 2015 -, maar het geeft wel hoop voor de toekomst.

Borstkanker met een BRCA1/2-mutatie

Carboplatine is chemotherapie die kan worden gegeven bij uitgezaaide borstkanker. Gedacht wordt dat het zinnig is om carboplatine te geven bij triple-negatieve borstkanker, omdat het dubbelstrengs-DNA-breuken kan maken. Patiënten met triple-negatieve borstkanker hebben een afwijking in het mechanisme om die dubbelstrengs-DNA-breuken te repareren. Als in tumorcellen dubbelstrengs-DNA-breuken ontstaan en die kunnen niet worden gemaakt, dan gaan de tumorcellen kapot. Tot nu toe is nooit bewezen dat carboplatine beter is dan de andere vormen van chemotherapie. Op de SABCS is de TNT-studie gepresenteerd, waarbij vrouwen met triple-negatieve uitgezaaide borstkanker werden behandeld met carboplatine of docetaxel. Deze behandelingen blijken geen verschil in effect te geven. Vervolgens is gekeken naar de groep met een BRCA1 of 2-gemuteerde vorm van borstkanker. Opvallend was dat patiënten die carboplatine kregen een veel hogere kans op respons hadden dan met docetaxel. Dit was een kleine groep patiënten, dus deze uitkomsten moeten in grotere onderzoeken worden bevestigd. In de toekomst moet worden gezocht naar triple-negatieve subgroepen die mogelijk baat hebben bij carboplatine. Dit lijken met name patiënten met een homolog recombiniatiedefect (HRD), een defect in het mechanisme om DNA-breuken te repareren. DNA-schade ontstaat vaak tijdens celdelingen. Cellen hebben normaal gesproken diverse mechanismen om deze schade te repareren. Zonder reparatie gaan de cellen dood. Dit is gunstig als het een tumorcel betreft. Uit de TNT-studie is ook duidelijk geworden dat het belangrijk is om te kijken of patiënten een BRCA1/2-mutatie hebben in verband met de therapiekeuze.

Een andere ontwikkeling bij BRCA1/2-gemuteerde borstkanker zijn de PARP-remmers. Bij patiënten met een BRCA1/2-mutatie die ook HRD hebben, is er een ander mechanisme om DNA-schade te repareren: het PARP-eiwit. Door ook het PARP-eiwit te remmen, is er geen mogelijkheid meer om DNA te repareren en gaan de tumorcellen dood. Een PARP-remmer heeft minder zin bij patiënten zonder HRD, omdat dan nog één DNA-reparatiemechanisme werkt. De onderzoeken naar verschillende PARP-remmers zijn nog gaande. De Olympia-studie is een internationaal onderzoek dat ook in Nederland wordt gedaan naar adjuvante chemotherapie + olaparib bij triple-negatieve borstkanker met een BRCA1/2-mutatie (zie www.boogstudycenter.nl). De BRAVO-studie, ook te vinden op www.boogstudycenter.nl, onderzoekt het effect van niraparib bij uitgezaaide borstkanker met een BRCA1/2-mutatie. Hierbij wordt niraparib vergeleken met de chemotherapie die de arts normaal gesproken zou hebben gegeven.

Oestrogeen-positieve borstkanker

Tijdens de SABCS zijn de resultaten gepresenteerd van de SOFT trial. Hierin werd gekeken naar de waarde van de onderdrukking van de eierstokfunctie (*ovarian function suppression*; OFS) bij premenopauzale vrouwen met hormoonpositieve borstkanker. De ene helft van de patiënten kreeg geen chemotherapie, de andere helft had eerder wel chemotherapie gekregen. Een deel van de vrouwen komt door chemotherapie in de overgang. De vrouwen die door de chemotherapie niet in de overgang kwamen, mochten meedoen met dit onderzoek, waarbij werd gekeken wat de toegevoegde waarde is van OFS. De ene helft kreeg vijf jaar tamoxifen en de andere helft tamoxifen + OFS. De gedachte achter dit onderzoek is als volgt. Borstklieren en hormoongevoelige borstkanker groeien door oestrogeen. Tamoxifen zorgt ervoor dat oestrogenen niet meer kunnen binden aan eventueel achtergebleven borstkankercellen. Ondertussen blijven de eierstokken oestrogeen produceren. Als de eierstokken worden uitgeschakeld door operatie of chemische onderdrukking, wordt de oestrogeenspiegel lager en worden eventueel achtergebleven borstkankercellen minder gestimuleerd om uit te groeien. Bij het bekijken van alle onderzoeken

die op dit gebied zijn gedaan, blijkt dat OFS bij patiënten jonger dan 40 jaar minder kans geeft op terugkeer van de ziekte en een hogere overleving. In een ander onderzoek bij vrouwen die chemotherapie kregen is gekeken of het uitmaakt of vrouwen door de chemotherapie wel of niet in de overgang komen. Vrouwen die wel in de overgang kwamen hadden een betere overleving dan patiënten die niet in de overgang kwamen. Hieruit blijkt dat de overgang, hetzij natuurlijk hetzij opgewekt met medicijnen of het verwijderen van de eierstokken, een gunstig effect heeft op de overleving.

De resultaten uit de SOFT trial zijn als volgt. De ziektevrije overleving van vrouwen die geen chemotherapie hebben gekregen is heel goed (93-95%). De totale overleving is 98-100%. Hier wordt geen verschil gezien in het wel of niet onderdrukken van de eierstokfunctie. Vrouwen bij wie er geen reden is om chemotherapie te geven, hebben blijkbaar ook geen baat bij OFS. Bij de patiënten die chemotherapie kregen is wel verschil te zien. De kans dat de ziekte terugkomt is groter in de groep die alleen met tamoxifen werd behandeld, dus na chemotherapie heeft OFS een beter effect. De totale overleving na vijf jaar was in de groep met alleen tamoxifen 90,9% en in de groep met tamoxifen + OFS 94,5%. Daarnaast was er een groep die met exemestaan (een aromataseremmer) + OFS werd behandeld. Die groep deed het zelfs nog iets slechter dan de groep met tamoxifen alleen. De gedachte dat vrouwen die bij diagnose nog niet in de overgang zijn beter kunnen worden behandeld met een aromataseremmer + OFS dan met tamoxifen + OFS blijkt onjuist te zijn. We weten niet zeker of het voldoende veilig is om aromataseremmers met OFS te geven, daarom heeft tamoxifen met OFS te voorkeur, tenzij patiënten tamoxifen niet kunnen verdragen. Met name bij vrouwen jonger dan 35 jaar heeft OFS toegevoegde waarde. De ziektevrije overleving na vijf jaar bij vrouwen die alleen tamoxifen kregen was 68%, bij tamoxifen + OFS 79% en bij exemestaan + OFS 84,4%.

Er zijn twee kanttekeningen te plaatsen bij de SOFT trial. Het onderzoek bevatte onvoldoende patiënten om harde conclusies te kunnen trekken. Naarmate vrouwen ouder zijn, ze chemotherapie krijgen en niet in de overgang komen na de chemotherapie, komen zij toch sneller in de overgang dan vrouwen die geen chemotherapie hebben gekregen. In dit onderzoek is dit niet gecontroleerd bij vrouwen die tamoxifen of tamoxifen + OFS kregen. Het kan zijn dat de groep met alleen tamoxifen toch eerder in de overgang is gekomen, waardoor de periode dat OFS effect heeft korter kan zijn dan vijf jaar.

Het onderdrukken van de eierstokfunctie geeft wel bijwerkingen: opvliegers, zweten, minder zin in seks, libidoverlies, drogere slijmvliezen, botpijn en slaapstoornissen. De groep die het meeste baat heeft bij OFS gaf aan dat de *treatment burden*, de last die patiënten hadden van OFS, het grootst was bij patiënten met een aromataseremmer + OFS en het minst in de groep met alleen tamoxifen. Van de patiënten die een aromataseremmer kregen, stopte 15% voortijdig met de behandeling. Bij de groep met tamoxifen was dit 10%.

De conclusies die kunnen worden getrokken uit de SOFT trial zijn dat patiënten met een laag risico borstkanker een uitstekende overleving hebben met tamoxifen alleen. OFS in combinatie met aromataseremmers geeft meer bijwerkingen, minder therapietrouw en is mogelijk op de lange termijn niet veilig. Bij patiënten van 35 jaar of jonger heeft OFS toegevoegde waarde. Bij patiënten ouder dan 35 jaar met een intermediair of hoogrisico borstkanker is OFS in combinatie met tamoxifen te overwegen gedurende 5 of 10 jaar, waarbij de toegevoegde waarde bij elke patiënte moet worden afgewogen tegen de bijwerkingen.

Een andere behandeling die bij oestrogeen-positieve borstkanker wordt onderzocht zijn de CDK 4/6-remmers. Dit is doelgerichte therapie. Tijdens de celcyclus wordt het DNA verdubbeld, waarna het wordt verdeeld over twee cellen (celdeling). CDK 4/6-remmers zorgen ervoor dat die celcyclus niet door kan gaan en de tumorcellen kapot gaan. CDK 4/6-remmers moeten elke dag worden ingenomen en geven relatief weinig bijwerkingen. In een onderzoek is de CDK 4/6-remmer palbociclib getest bij vrouwen met uitgezaaide hormoongevoelige borstkanker die werden behandeld met palbociclib + letrozol of letrozol alleen. Letrozol is een aromataseremmer. Dit is de standaardbehandeling van uitgezaaide hormoongevoelige borstkanker bij vrouwen na de overgang. Bij 50% van de patiënten die palbociclib + letrozol kregen was de tijd tot verergering van de ziekte bijna 20 maanden tegenover 10 maanden bij de groep met alleen letrozol. Dit is heel indrukwekkend. Op dit moment is de MONALEESA-2-studie nog gaande in Nederland (zie www.boogstudycenter.nl). Dit onderzoek kijkt naar LEE011, een andere CDK 4/6-remmer, toegevoegd aan letrozol bij vrouwen met hormoongevoelige HER2-negatieve uitgezaaide borstkanker. De resultaten van deze studies worden de komende jaren verwacht, waarna het hopelijk in de dagelijkse praktijk kan worden toegepast.

Van sommige hierboven besproken behandelingen moet nog worden vastgesteld dat ze echt als standaardbehandeling kunnen worden ingezet. Ook moet van deze behandelingen nog duidelijk worden wanneer ze het beste kunnen worden ingezet ten opzichte van andere behandelingen en in welke volgorde. Daar is nog veel onderzoek voor nodig.

Patiëntparticipatie

Het belang van het gezamenlijk met de patiënt besluiten nemen over de behandeling en samen nadenken over onderzoek wordt steeds duidelijker voor medische professionals. Ervaringsdeskundigheid is ook een expertise. Patient advocates zijn ervaringsdeskundigen die zich actief inzetten op het gebied van lotgenotencontact - vaak online -, bewustwording, zorg en wetenschappelijk onderzoek. Patiëntparticipatie kan betrekking hebben op de behandeling, zorg, wetenschappelijk onderzoek en fondsenwerving. Dit kan variëren van informeren tot meebeslissen, maar vooral initiatief nemen. De BOOG heeft een patiëntenklankbordgroep opgericht die onderzoeksvoorstellen beoordeelt. Patiënten en zorgverleners kunnen gezamenlijk de zorg voor patiënten met borstkanker verbeteren.

Behandeling

Een patiënt kan samen met de zorgverlener beslissen over zijn of haar behandeling als tijdens het consult de volgende vragen worden beantwoord:

- Wat zijn de behandelmogelijkheden voor mijn ziekte, ook buiten het betreffende ziekenhuis?
- Wat zijn de voor- en nadelen van deze verschillende behandelingen, inclusief late effecten?
- Wat is het beste voor mij?

De patiënt heeft recht op alle informatie.

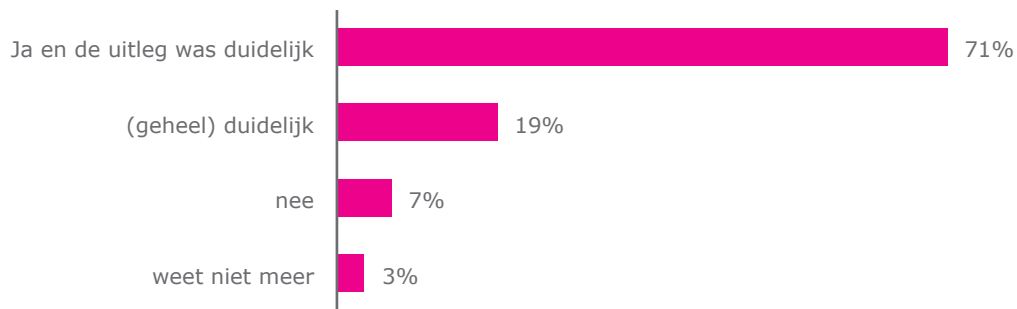
Het is belangrijk om te weten wie het aanspreekpunt/de hoofdbehandelaar is en hoe contact kan worden opgenomen (telefoon, e-mail, Twitter). Het is prettig om iemand mee te nemen naar het consult of het gesprek op te nemen. Als het behandelplan er ligt, is het mogelijk om bij een andere arts na te vragen of hij of zij er ook zo over denkt. Zorg dat de gemaakte afspraken goed worden genoteerd en neem een time out om een goede beslissing te kunnen nemen.

Ook is het goed om het gesprek voor te bereiden en van tevoren informatie in te winnen bij bijvoorbeeld de huisarts, verpleegkundige, lotgenoten, patiëntenvereniging of internet. Benoem problemen en angsten en kijk hoe de behandeling het beste past in het dagelijks leven.

Zorg

Kennis is macht, maar kennis delen is kracht. Kennis kan worden gedeeld in de familiekring, op sociale media en met de arts. Ervaringen over de arts en het ziekenhuis kunnen worden gedeeld op Zorgkaart Nederland; niet alleen de klachten, maar ook de complimenten. Hoe meer mensen dat doen, des te betrouwbaarder de beoordeling. De Borstkankervereniging verzamelt ervaringen van patiënten via Bforce (www.bforce.nl). Enkele voorbeelden van vragen zijn:

Zijn jouw tumorkenmerken en de gevolgen daarvan voor jouw behandeling met jou besproken? (n=779, excl. n.v.t.)



Heb je jouw pathologieverslag ingezien? (n=778)



Met deze informatie kan de Borstkankervereniging, als belangenbehartiger van borstkankerpatiënten, actie ondernemen. Het is dus belangrijk dat patiënten via Bforce hun ervaringen en meningen delen. Patiënten kunnen op verschillende manieren participeren in de zorg: door (actief) lid te worden van de Borstkankervereniging (vaak vergoed door de zorgverzekeraar) of een cliëntenraad in het ziekenhuis.

Patient advocates zijn ook actief als belangenbehartiger voor onder andere de vergoeding van bepaalde behandelingen. Een voorbeeld hiervan is het vergoed krijgen van vettransplantatie, waarmee vet uit de dijen wordt gebruikt voor borstreconstructie. Inmiddels heeft het Zorginstituut Nederland hierover een positief advies uitgebracht, maar moet de minister van VWS hierover beslissen.

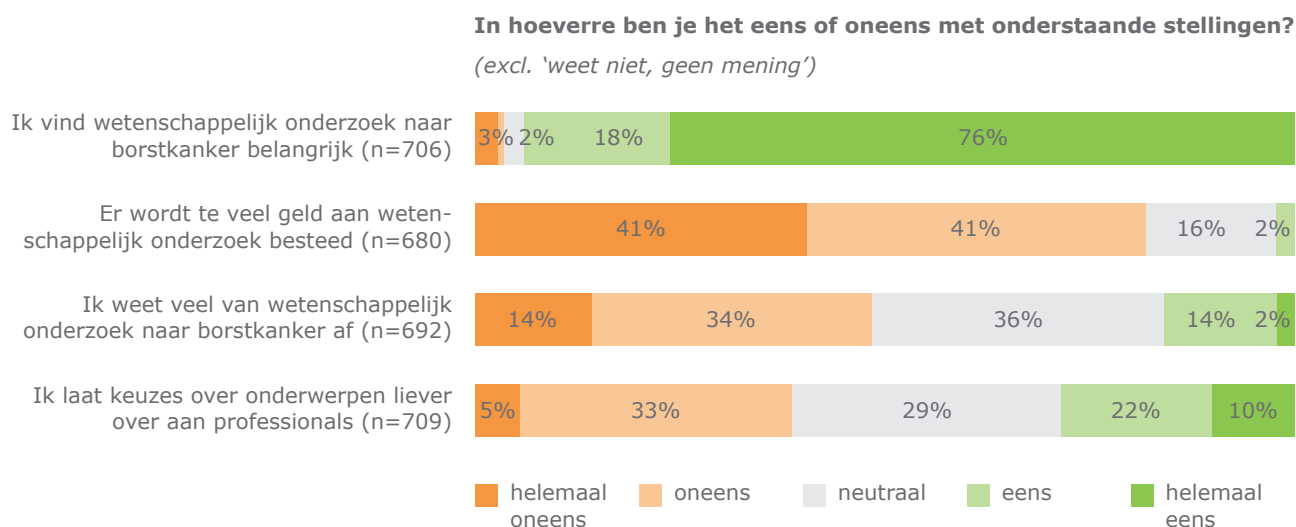
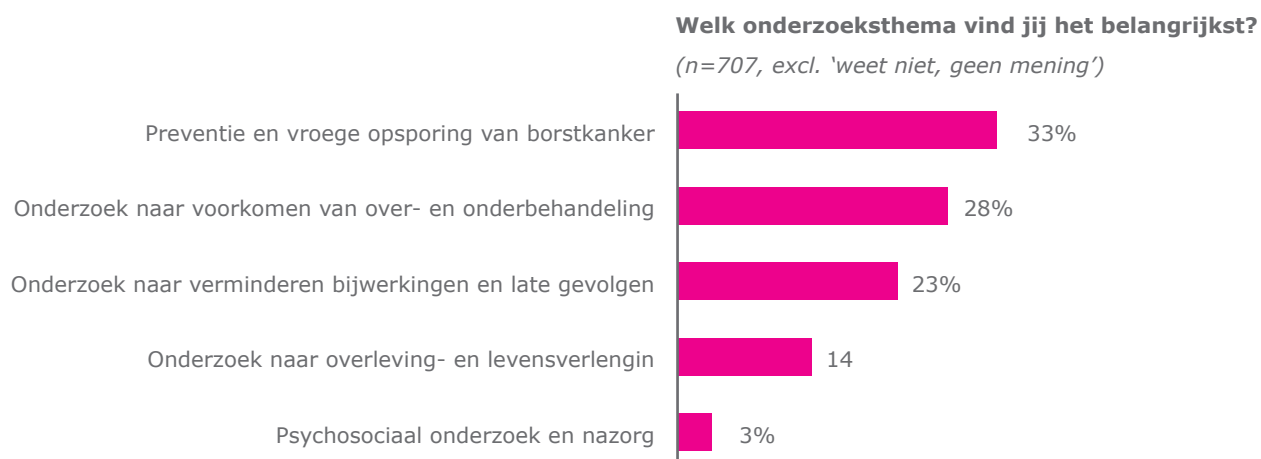
Wetenschappelijk onderzoek

Wetenschappelijk onderzoek kan alleen plaatsvinden als hieraan patiënten deelnemen. Bij de keuze van de behandeling is het ook belangrijk om te weten of er studies zijn waar de patiënt voor in aanmerking komt.

Bij de totstandkoming van onderzoek spelen patiëntenorganisaties een steeds actievere rol. Ervaringsdeskundigheid is ook een expertise. Door mee te denken over onderzoek kan dit beter aansluiten op de behoeftes van patiënten. Wat heeft de patiënt eraan? Hierbij moet onderscheid worden gemaakt tussen need to know en nice to know. De financiële middelen zijn immers beperkt. Pink Ribbon heeft een patiëntenadviesraad die meebeslist over het toekennen van subsidie aan onderzoek.

Als patiënt actief betrokken zijn bij wetenschappelijk onderzoek heeft de volgende voordelen: het is leerzaam, je maakt gebruik van ervaringen als patiënt en beroepsmatig, je kunt het verschil maken en bruggen bouwen tussen onderzoekers en de maatschappij. Het resultaat: verbetering van de kwaliteit van onderzoek en zorg.

Hieronder staan enkele vragen die in Bforce zijn gesteld over wetenschappelijk onderzoek:



Het merendeel vindt wetenschappelijk onderzoek naar borstkanker belangrijk. Bijna niemand vindt dat er te veel geld aan wordt uitgegeven. Als belangrijkste onderzoeksthema's worden genoemd: preventie en vroege opsporing van borstkanker, voorkomen van over- en onderbehandeling en verminderen van bijwerkingen en late gevolgen.

Fondsenwerving

Patiënten kunnen ook actief zijn in fondsenwerving. Geen onderzoek zonder geld. Daarbij kan een patiënt invloed uitoefenen op de wijze van fondsenwerving, maar ook op de besteding van het ingezamelde geld. Een voorbeeld is het Pink Ribbon Magazine, waarbij men de keuze had aan welk onderzoek de opbrengst zou worden besteed.

Knelpunten

Het is nog lang niet altijd het geval dat artsen de goed geïnformeerde patiënt serieus nemen. Patiënten krijgen ook niet altijd alle informatie. Ook op het gebied van patient advocacy is er nog winst te behalen. Patient advocates worden vaak geweigerd op Nederlandse congressen. Dit komt deels door regels van de overheid (CGR) die betrekking hebben op de farmaceutische industrie, die vaak bij dergelijke meetings voor zorgprofessionals zijn betrokken. Daardoor kunnen patient advocates hun kennis niet goed bijhouden.

Een ander knelpunt is geld. In Amerika wordt ervaringsdeskundigheid op waarde geschat. Daar kunnen patient advocates soms fulltime werken in de belangenbehartiging. Als belangenbehartiging vrijwillig moet worden gedaan en te veel tijd gaat kosten, dan haken mensen soms af.

Meer informatie

Meer informatie over borstkanker, borstreconstructie, erfelijkheid, wetenschappelijk onderzoek of ervaringen van patiënten staat op de onderstaande websites.

Borstkanker

www.borstkanker.nl

www.pinkribbon.nl

www.borstkankervragen.nl

www.de-amazones.nl

www.breastcancer.org

www.cancer.gov

www.medscape.com

www.bforce.nl

Borstreconstructie

www.chirurgenoperatie.nl/pagina/borstkanker/borstreconstructie.php

www.kwf.nl/SiteCollectionDocuments/brochure-Borstreconstructie.pdf

www.breastreconstruction.org

Erfelijkheid

www.brca.nl

www.vkgn.nl

www.hebon.nl

www.facingourrisk.org

Wetenschappelijk onderzoek

vwww.kanker.nl/kankeronderzoek

www.boogstudycenter.nl

www.trialregister.nl

www.clinicaltrials.gov

www.hebon.nl (brca)

www.brocade.nl (brca)

<http://pinkribbon.nl/doelbestedingen/doe-mee-aan-onderzoek.html>

Faceboekgroepen

Borstkankerlotgenoten

BRCA NL

Twitter

@Pinkribbon_NL

@ElskenvdWall

@borstkanker

@brcanl

@brcactie

@BKVragen

@UitgezaaideBK

@nvpc

@CaseofDees

@MauricevdBosch

@Noadin_NL

@Borstkankerblog

@DeAmazones

@FacingourRisk

@AACR

@BCAction

@Breastcancerorg

@EilaineSchattner

@jrGralow

@teamoncology

@drAttai

@aftimosp

@a4breastcancer

@drsusanlove

@carolinewb

Dit document is mede mogelijk gemaakt dankzij input van dr. Maaïke de Boer, internist-oncoloog, MUMC, dr. Linetta Koppert, chirurg, Erasmus MC, dr. Carolien Schröder, internist-oncoloog, UMCG, prof. dr. Elsken van der Wall, internist-oncoloog, UMCU, Caroline Willems, patient advocate, Pink Ribbon en dr. Stefan Willems, patholoog, UMCU.