

University of Groningen

Long-term side effects of adjuvant breast cancer treatment

Buijs, Ciska

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2008

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Buijs, C. (2008). *Long-term side effects of adjuvant breast cancer treatment*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [s.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 9

Nederlandse samenvatting



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Een derde van alle vormen van kanker bij vrouwen is borstkanker en meer dan 10% van de Nederlandse vrouwen krijgt borstkanker. Een patiënte met borstkanker zonder metastasen ondergaat lokale therapie met of zonder adjuvante systemische therapie. De lokale therapie bestaat uit een borstsparende operatie gevolgd door radiotherapie of een gemodificeerde radicale mamma-amputatie (waarbij de tumor en de okselklieren worden verwijderd) die meestal gevolgd wordt door lokale radiotherapie.

Adjuvante systemische therapie kan bestaan uit chemotherapie, hormonale behandeling en/of het antilichaam trastuzumab, indien de epidermale groeifactor receptor, *HER2/neu* aanwezig is. Adjuvante therapie heeft geleid tot een lagere kans op een recidief en ziektegerelateerd overlijden. Het aantal patiënten dat met adjuvante therapie wordt behandeld neemt toe. Adjuvante behandeling heeft invloed op het lichamelijk en psychisch welbevinden van de patiënte door bijwerkingen, die op korte en lange termijn kunnen optreden. De bijwerkingen die op lange termijn kunnen optreden worden steeds belangrijker omdat de overleving toeneemt evenals het aantal patiënten dat met adjuvante therapie behandeld wordt. Daardoor kan de "Health Related Quality of Life" (HRQoL) gedurende een toenemend aantal levensjaren negatief beïnvloed worden.

HRQoL is een breed concept waarbij, naast lichamelijke en psychische symptomen van ziekten en behandelingen, gekeken wordt naar fysieke, emotionele, seksuele, sociale en cognitieve functies. De functies en symptomen worden vanuit het perspectief van de patiënt beschreven en door de patiënt zelf vastgesteld en gescoord.

Om goede behandelkeuzes te kunnen maken als patiënt en arts is het van belang om meer zicht te hebben op de invloed van adjuvante therapie op de kwaliteit van leven op korte en lange termijn. Tevens kunnen op grond van meer gegevens over de HRQoL specifieke interventiemethoden die gericht zijn op het reduceren van bijwerkingen worden onderzocht en vergeleken.

Dit proefschrift richt zich op een aantal acute en langdurige bijwerkingen van diverse adjuvante behandelingen van borstkanker. In verband met de ongunstige prognose van patiënten met positieve okselklieren is de afgelopen

10 jaar een scala van verschillende behandelingschema's onderzocht en vergeleken. In het kader hiervan is onlangs in Nederland een grote prospectieve, multicentrische studie uitgevoerd, die de waarde van intensieve chemotherapie met een standaard adjuvante chemotherapie heeft vergeleken. Patiënten werden gerandomiseerd tussen deze standaard chemotherapie en toevoeging van een hoge dosis chemotherapie schema met stamceltransplantatie, beide gevolgd door radiotherapie en tamoxifen. "Overleving" was het eerste eindpunt en "Health Related Quality of Life" het tweede eindpunt van deze studie.

In **Hoofdstuk 2** werd de HRQoL na adjuvante standaard- of hoog-gedoseerde chemotherapie bij patiënten met meer dan 3 positieve (tumor bevattende) okselklieren geëvalueerd. Patiënten werden prospectief gerandomiseerd voor het krijgen van een van beide behandelingen, waarna radiotherapie en behandeling met tamoxifen werd gegeven. HRQoL werd geëvalueerd met behulp van de Short Form (SF-36), de Visual Analogue Scale en de Rotterdam Symptom Checklist (RSCL). Tot 5 jaar na randomisatie of tot progressie van de ziekte werden de patiënten na ieder half jaar vervolgd. De SF-36 data werd vergeleken met referentiewaarden van een groep gezonde vrouwen met dezelfde leeftijdsverdeling. In totaal werden 804 patiënten (405 voor standaardbehandeling en 399 voor hoge dosis chemotherapie) geïncludeerd. De mediane follow-up was 57 maanden.

De resultaten wat betreft de kwaliteit van leven waren als volgt. Na beide soorten adjuvante chemotherapie daalde de HRQoL. Na de hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie was de HRQoL voor alle subschalen van de SF-36 verlaagd ten opzichte van de standaard chemotherapie. Een jaar na de behandeling werden de referentie waarden voor gezonde vrouwen in beide groepen weer bereikt. Tussen de beide groepen werden een jaar na de behandeling kleine, niet relevante verschillen gezien voor de subschalen "role-physical" en "role-emotional". Van de symptomen van de RSCL waren moeheid, verminderde seksuele interesse, pijnlijke spieren en zweten de meest voorkomende. Van alle patiënten ervoer 10% 3 of 4 van deze symptomen gedurende minstens 50% van de controletijd. Deze patiënten bleken bij nadere analyse minder hoog opgeleid te zijn dan de overige patiënten

Kort na de chemotherapie werd de HRQoL sterker negatief beïnvloed door de hoge dosis dan door de standaard chemotherapie. Een jaar na randomisatie waren deze verschillen verwaarloosbaar en slechts 10 % van de patiënten behield regelmatig klachten. De patiënten die 5 jaar na de behandeling veel klachten houden scoren al bij randomisatie lager op alle SF-36 subschalen. Vervolgens scoren ze de 11 meetmomenten hierna, vergeleken met de patiënten met weinig

klachten, consequent lager. Van de patiënten met weinig klachten bij randomisatie heeft 80% weinig klachten 5 jaar na randomisatie. De helft van de patiënten die bij randomisatie veel klachten heeft, rapporteert 5 jaar na randomisatie ook nog veel klachten. Dit kan erop wijzen dat patiënten die bij randomisatie al veel klachten blijken te hebben een grote kans lopen op een slechtere HRQoL uitkomst hebben na behandeling.

Een veel voorkomende klacht van patiënten met kanker is moeheid. Ook in de hierboven beschreven studie werd moeheid frequent gerapporteerd. Ook andere studies stelden vast dat na de behandeling van kanker moeheid een vaak genoemde klacht is. Moeheid kan erg uitputtend zijn en heeft een negatief effect op HRQoL. Om behandeling van langdurige moeheid mogelijk te maken is een beter begrip nodig van dit symptoom bij kankerpatiënten. In **Hoofdstuk 3** wordt moeheid in een prospectieve longitudinale studie onderzocht. Bij patiënten met borstkanker, die werden behandeld met hoge dosis chemotherapie of met de standaard, werd gekeken of er een verschil was in moeheid, bloedarmoede (hemoglobine gehalte), mentale gezondheid, spier- en gewrichtspijn en de menopauzale status. Er werd bezien of moeheid met deze factoren geassocieerd was. In een prospectieve multicenterstudie werden patiënten gerandomiseerd tussen de standaardbehandeling en de hoge dosis chemotherapie. Beide vormen van therapie werden gevolgd door radiotherapie en tamoxifen. In totaal werden 804 (405 standaard en 399 hoge dosis) patiënten geïncludeerd. Voor deze studie werd gebruik gemaakt van twee van de SF-36 schalen. Moeheid werd met behulp van de "vitality" schaal gemeten. Een score van <46 werd gedefinieerd als moe. Mentale gezondheid werd gemeten met behulp van de "mental health scale", waarbij een score van <56 gedefinieerd was als slechte mentale gezondheid. Spier- en gewrichtspijn werden met de RSCL onderzocht. De SF-36, de RSCL en het Hb werden voor en vervolgens 1, 2, en 3 jaar na de behandeling bepaald. Van de 430 patiënten zonder recidief met minstens 3 jaar follow-up was 20% moe. Er werd geen verschil gevonden gedurende de tijd en tussen de twee behandelvormen. In de 3 jaar na behandeling werd er geen significant verschil in moeheid gezien in de beide groepen en de referentiewaarden. Moeheid veranderde ook niet in de tijd. Drie jaar na de behandeling had 16% van de patiënten een slechte mentale gezondheid. Gewrichtspijn werd bij 20% en spierpijn bij 27% van de patiënten na 3 jaar gevonden. Het gemiddelde Hb was lager na hoge dosis dan na standaarddosis chemotherapie. Opvallend was dat slechts 5% van de patiënten zowel moe was en tegelijkertijd een anemie had. Mentale gezondheid was op ieder meetmoment de beste voorspeller voor moeheid. De menopauzale status had geen invloed op de moeheid. Een analyse middels "lineair mixed effect model" liet zien dat er minder moeheid wordt gerapporteerd bij een hoger Hb ($P = 0,0006$) en een hogere (beter) mentale

score ($P < 0,0001$). Spierpijn ($P < 0,0001$) en gewrichtspijn ($P = 0,0283$) waren geassocieerd met meer moeheid. Concluderend is 3 jaar na adjuvante behandeling voor borstkanker 20% van de patiënten moe. Er is geen verschil in moeheid gevonden tussen de uitgevoerde behandelingen en de referentiewaarden. Anemie lijkt slechts een kleine causale rol te spelen bij de ervaren moeheid van kankerpatiënten; kleiner dan werd verwacht. Mentale gezondheid en moeheid zijn sterker aan elkaar gerelateerd.

Naast moeheid hebben vrouwen die in het verleden zijn behandeld voor borstkanker vaak last van menopauzale klachten. Dit komt doordat ze door de behandeling postmenopauzaal zijn geworden of adjuvante hormonale behandeling krijgen. In **Hoofdstuk 4** wordt een overzicht gegeven van de literatuur met betrekking tot de pathofysiologische mechanismen leidend tot het ontstaan van opvliegers, de mate van voorkomen en de ernst van opvliegers in borstkankerpatiënten, de invloed van opvliegers op de kwaliteit van leven en de therapeutische mogelijkheden. Het exacte mechanisme dat leidt tot het ontstaan van opvliegers is nog onbekend, maar de onttrekking van oestrogenen rond de menopauze wordt beschouwd als de meest waarschijnlijke oorzaak.

De meeste studies die de niet hormonale therapeutische mogelijkheden voor borstkankerpatiënten bekeken deden dit gedurende maximaal 4 weken. Dit lijkt te kort voor het onderzoeken van effecten op langere termijn.

In **Hoofdstuk 5** beschrijven we de resultaten van een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, cross-over studie waarbij we venlafaxine vergeleken met clonidine voor de behandeling van opvliegers in borstkankerpatiënten. Beide middelen werden gedurende 8 weken gebruikt en met elkaar vergeleken op het gebied van bijwerkingen, werkzaamheid, kwaliteit van leven en seksueel functioneren. Zestig borstkankerpatiënten van 60 jaar of jonger en met 14 of meer opvliegers per week werden gerandomiseerd. Zij kregen 8 weken venlafaxine 75 mg eenmaal daags, gevolgd door 2 weken zonder medicatie en 8 weken clonidine 0,05 mg tweemaal daags of vice versa. Tijdens de onderzoeksperiode werden in een dagboek de frequentie en ernst van de opvliegers bijgehouden en werden met behulp van vragenlijsten de bijwerkingen, kwaliteit van leven en het seksueel functioneren in kaart gebracht. Dertig patiënten startten de behandeling met clonidine en 30 begonnen met venlafaxine. Van de 60 patiënten rondden 40 patiënten beide behandelperiodes af. Voortijdige afbreking van de behandeling gebeurde in 15 van de 59 patiënten tijdens venlafaxine en in 5 van de 53 patiënten tijdens clonidine ($P = 0,038$). Een patiënte stopte met venlafaxine vanwege tumorprogressie. Alle andere patiënten die vroegtijdig stopten met de studiemedicatie deden dit wegens bijwerkingen.

Venlafaxine veroorzaakte meer bijwerkingen (misselijkheid, obstipatie, smaakverandering en verlies aan eetlust) dan clonidine gedurende de eerste 2 weken van de behandeling. Aan het eind van de 8 weekse behandelperioden werden minder bijwerkingen gerapporteerd, duidend op de tijdelijke aard van deze bijwerkingen. Tijdens venlafaxine behandeling rapporteerden de deelnemers verminderde eetlust ten opzichte van clonidine gebruik (24% vs 4%; $P = 0,03$) en minder slaapstoornissen (55% vs 75%; $P = 0,03$). De mediane reductie in opvliegersscore was 49% voor venlafaxine en 55% voor clonidine (ns). Patiënten die een $\geq 50\%$ afname in opvliegersscore onder clonidine rapporteerden, bleken alleen een verbeterde vitaliteitsscore te hebben. Patiënten die een $\geq 50\%$ afname in opvliegersscore onder venlafaxine rapporteerden, scoorden op diverse aspecten van HRQoL hoger. De gemiddelde scores op de subschalen “mental health”, “physical functioning”, “social functioning” en “role-physical” toonden een klinisch relevante verbetering. De helft van de patiënten was seksueel actief en er kon geen effect van venlafaxine of clonidine gevonden worden op het seksueel functioneren. Aan het eind van de studie koos 33% van de patiënten ervoor om door te gaan met clonidine, 29% wilde de behandeling met venlafaxine continueren (ns) en 38% gaf aan niet verder te willen gaan met behandeling.

De studie geeft aan dat bijwerkingen de belangrijkste reden waren voor het voortijdig stoppen van de medicatie gedurende de eerste behandelweken en dat meer bijwerkingen werden gezien bij het gebruik van venlafaxine. Na 8 weken werden beide middelen echter goed verdragen. Venlafaxine en clonidine waren even werkzaam bij de behandeling van opvliegers, maar het totale effect gemeten aan de vermindering van opvliegers was matig.

In **Hoofdstuk 6** wordt een overzicht gepresenteerd van de in de literatuur beschreven bijwerkingen, invloed op HRQoL en seksualiteit van hormonale behandeling (adjuvant en palliatief) van pre- and postmenopauzale borstkanker patiënten. Er zijn verschillende vormen endocriene therapie die een belangrijke rol spelen bij de behandeling van borstkanker: selectieve oestrogenreceptor modulators (SERMs), niet-steroiden and steroiden aromatase remmers, pure oestrogen receptor antagonist, progestagenen en LHRH agonisten. De lange-termijn effecten van endocriene therapie zijn erg interessant in verband met het toenemend aantal jonge vrouwen dat gedurende vele jaren behandeld wordt en het toenemend aantal vrouwen dat borstkanker overleeft. HRQoL gegevens kunnen bijdragen om zinvolle aanbevelingen te doen betreffende toekomstige behandelingen en onderzoek. Middels de Medline database werden relevante klinische studies, gepubliceerd in de engelse taal tussen 1977 en 2006, geïdentificeerd. De bijwerkingenprofielen van tamoxifen en aromatase remmers

verschillen van elkaar zonder dat er een significant verschil bestaat tussen overall HRQoL. Kijkend naar de balans tussen werkzaamheid en bijwerkingen, overtreffen de aromatase-remmers tamoxifen. Tamoxifen gebruik verhoogt de kans op endometriumcarcinoom en trombo-embolische gebeurtenissen terwijl de incidentie van spierpijn, stijfheid, gewrichtsafwijkingen en botbreuken hoger is bij het gebruik van een aromatase-remmer. Ofschoon patiënten een scala aan symptomen kunnen ervaren bestaan er slechts kleine verschillen in HRQoL-scores die over het algemeen goed zijn. Toekomstig onderzoek moet het mogelijk maken dat behandelaars een individueel behandeltraject in kunnen zetten dat leidt tot betere ziektecontrole bij gelijkblijvende HRQoL.

Tamoxifen is een niet-steroïd anti oestrogeen en het oudste hormonale geneesmiddel voor de behandeling van borstkanker. Naast de anti-oestrogeen werking op het borstweefsel heeft het een oestrogeen werking op het endometrium. Hierdoor bestaat er een verhoogde kans op endometrium hyperplasie en poliepen. Tevens bestaat er een 2-3 maal verhoogde kans op endometriumcarcinoom en endometriumsarcoom. In **Hoofdstuk 7.1** wordt een case report beschreven van een postmenopauzale patiënte met borstkanker die tamoxifen gebruikte. Deze casus laat zien dat tamoxifen veranderingen kan geven die diagnostische problemen op kunnen leveren op gynaecologisch gebied. Nadat patiënte 2 jaar tamoxifen had gebruikt werd zij verwezen in verband met vaginaal bloedverlies en een grote massa in het kleine bekken. Transvaginaal echoscopisch onderzoek liet een vergrote uterus met een opmerkelijk cysteus en verdikt (7-8 cm) endometrium zien. Wegens het persisterende vaginale bloedverlies werd een abdominale uterus extirpatie met bilaterale ovariectomie verricht. Histopathologisch onderzoek liet een grote benigne endometriumpoliep zien. Een multicysteus endometrium of benigne poliepen zoals gevonden in onze patiënte zijn specifiek voor chronisch tamoxifen gebruik, en kan ten onrechte het beeld geven dat er sprake is van een maligniteit.

In **Hoofdstuk 7.2** is de invloed van tamoxifen op het endometrium en de menstruele cyclus in premenopauzale vrouwen beschreven. Borstkanker patiënten jonger dan 55 jaar die tamoxifen gebruikten zijn onderzocht. De patiënte haar laatste menstruatie werd geregistreerd en de dikte van het endometrium werd ieder half jaar gemeten met transvaginaal echoscopisch onderzoek. Premenopauzale status werd gedefinieerd als oestradiol (E2) $\geq 0,10$ nmol/L and follikel stimulerend hormoon (FSH) ≤ 30 IU/L. De patiënten die een endometrium dikte van 12 of meer mm hadden werd een hysteroscopie en curettage aangeboden. In totaal werden 241 transvaginale echoscopische onderzoeken verricht bij 121 patiënten. In 85 van de 241 metingen werd ten

onrechte een postmenopauzale status vastgesteld op basis van amenorroe bij 47 patiënten. Bij 8 van deze 47 premenopauzale patiënten werd bij transvaginaal echoscopisch onderzoek een verdikt endometrium van 12 of meer mm gevonden (spreiding 15–29 mm). Bij 6 van de 8 patiënten met een verdikt endometrium liet histopathologisch onderzoek geen maligniteit zien. Er werd geen relatie tussen gezien tussen de hoogte van de oestradiolspiegels en de dikte van het endometrium. Concluderend kunnen we zeggen dat tamoxifen ervoor zorgt dat het vaststellen van een postmenopauzale status op basis van amenorroe bij borstkankerpatiënten die jonger zijn dan 55 jaar alleen kan geschieden op basis van bepaling van de oestradiolspiegels. Bij premenopauzale patiënten heeft tamoxifen voornamelijk een anti-oestrogeen effect op het endometrium, zonder dat er een relatie tussen hoogte van het oestradiol en dikte van het endometrium lijkt te zijn.

In de toekomst zullen meer vrouwen die behandeld worden wegens borstkanker gedurende langere tijd last hebben van bijwerkingen. Het is bekend dat patiënten die bijwerkingen ervaren geneigd zijn om de betreffende medicatie te staken. Kennis hebben van mogelijke bijwerkingen en het voorkomen of adequaat behandelen van bijwerkingen heeft een gunstig effect op HRQoL en therapietrouw.