

## PRIMAIRE PREVENTIE VAN BORSTCARCINOOM: STAND VAN ZAKEN

Er is veel interesse voor de primaire preventie van borstcarcinoom bij vrouwen met hoog risico van borstcarcinoom. Er is evidentie van een dergelijk preventief effect voor tamoxifen en, sinds kort, ook voor raloxifen. De winst in absolute cijfers is evenwel beperkt, en daarenboven is er een risico van soms ernstige ongewenste effecten. Systematisch gebruik van tamoxifen of raloxifen in deze indicatie kan daarom niet worden gepromoot.

Ondanks de vooruitgang in de behandeling [zie o.a. Folia januari 2006] blijven morbiditeit en mortaliteit van borstcarcinoom hoog. Er is dan ook veel interesse voor primaire preventie bij vrouwen met hoog risico van borstcarcinoom, gedefinieerd bv. op basis van familiale antecedenten of persoonlijke anamnese.

Er is goede evidentie uit placebo-gecontroleerde studies (o.a. IBIS-I, NSABP-P1) dat een behandeling met **tamoxifen** (20 mg p.d.) gedurende 5 jaar bij vrouwen met hoog risico (al dan niet menopauzaal), het risico van in-situ en van invasief hormoonreceptor-positief borstcarcinoom vermindert. In de Folia van maart 2003 vermeldden wij dat volgens de auteurs van een editoriaal bij de IBIS-I-studie, de risico's van tamoxifen (vooral trombo-embolische accidenten en endometriumcarcinoom) evenwel geen gebruik in primaire preventie toelieten. Sindsdien is er ook de NSABP-P1-studie met tamoxifen, met eveneens bemoedigende resultaten, en recent gepubliceerde follow-up gegevens van de NSABP-P1-studie tonen dat het preventief effect blijft bestaan tot 2 jaar na stoppen van tamoxifen. Op basis van deze studies wordt gebruik van tamoxifen ter preventie van borstcarcinoom bij vrouwen met hoog risico, dus gebruik in primaire preventie, in de Verenigde Staten in de bijsluiters als indicatie vermeld.

Men blijft evenwel zoeken naar andere geneesmiddelen die zouden kunnen gebruikt worden in de preventie van borstcarcinoom, en waarvan men hoopt dat zij een gunstiger risicoprofiel hebben.

**Raloxifen** is, zoals tamoxifen, een selectieve oestrogenreceptormodulator. Op basis van de MORE-studie wordt raloxifen gebruikt voor de behandeling van osteoporose [zie Folia augustus 2004]. In deze placebo-gecontroleerde studie werd met raloxifen daarnaast ook een belangrijke daling gezien van het risico van invasief borstcarcinoom, maar dit was slechts een secundair eindpunt [zie Folia mei 2000]. Er zijn sindsdien twee grootschalige studies met raloxifen uitgevoerd, waarbij invasief borstcarcinoom een primair eindpunt was. De resultaten van beide studies werden recent gepubliceerd.

- In de STAR-studie, bij postmenopauzale vrouwen met hoog risico van borstcarcinoom, werd raloxifen (60 mg p.d.) vergeleken met tamoxifen (20 mg p.d.) over 5 jaar. Er was met raloxifen ten opzichte van tamoxifen
  - geen verschil in de incidentie van invasieve borstcarcinomen;

- een hogere incidentie van in-situ borstcarcinomen (statistisch niet significant);
  - een lagere incidentie van endometriumcarcinomen (statistisch niet significant);
  - een lagere incidentie van trombo-embolische accidenten en cataract (statistisch significant)
  - geen verschil in de incidentie van andere kankers, fracturen, ischemische cardiale accidenten, cerebrovasculaire accidenten en totale mortaliteit, of in levenskwaliteit.
- In de RUTH-studie, bij postmenopauzale vrouwen met antecedenten van coronair lijden of met meerdere risicofactoren voor coronair lijden, werd raloxifen (60 mg p.d.) vergeleken met placebo over 5 jaar. Er was met raloxifen ten opzichte van placebo
- een lagere incidentie van invasieve borstcarcinomen (statistisch significant; relatief risico 0,56 met 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,38 tot 0,83; *Number Needed to Treat* of NNT 170, d.w.z. dat in de studie 170 vrouwen gedurende 5 jaar moesten worden behandeld met raloxifen in plaats van met placebo, om bij één vrouw het optreden van invasief borstcarcinoom te voorkómen). Het gunstig effect was aanwezig zowel bij vrouwen met hoog risico van borstcarcinoom als bij vrouwen zonder dit hoog risico;
  - geen verschil in de incidentie van in-situ borstcarcinomen (secundair eindpunt);
  - geen verschil in de incidentie van coronaire accidenten, endometriumcarcinomen, cataract of totale mortaliteit;
  - een lagere incidentie van wervelfracturen;
  - een hogere incidentie van veneuze trombo-embolieën (*Number Needed to Harm* of NNH 156, d.w.z. dat per 156 vrouwen behandeld met raloxifen gedurende 5 jaar, er 1 geval van veneuze trombo-embolie meer optrad dan onder placebo), fatale cerebrovasculaire accidenten (NNH 250), warmteopwellingen, kuitkrampen en perifeer oedeem.

Met de **aromatase-inhibitoren anastrozol en exemestan** zijn placebo-gecontroleerde studies gestart bij postmenopauzale vrouwen met hoog risico van borstcarcinoom.

Enkele **commentaren**, mede op basis van de editorialem die verschenen bij de STAR-studie en bij de RUTH-studie. Zoals reeds vermeld in de Folia van maart 2003 naar aanleiding van de IBIS-I-studie met tamoxifen, is chemopreventie van borstkanker een veelbelovend idee, maar het blijft nog steeds onduidelijk hoe hoog het risico van borstcarcinoom bij een vrouw moet zijn opdat de voordelen van preventieve behandeling zouden opwegen tegen de soms ernstige ongewenste effecten van tamoxifen of raloxifen. Het is daarom moeilijk een systematisch gebruik van tamoxifen of raloxifen in deze indicatie te promoten.

Indien men dan toch opteert voor een preventieve behandeling, bestaan er

geen argumenten bij de keuze tussen tamoxifen of raloxifen. Beide middelen verminderen het risico van invasief, hormoonreceptor-positief borstcarcinoom; tamoxifen lijkt doeltreffender wat preventie van in-situ borstcarcinoom betreft. Het risicoprofiel is mogelijk iets gunstiger voor raloxifen (er is bv. geen evidentie van een verhoogd risico van endometriumcarcinoom), maar ernstige ongewenste effecten (bv. veneuze trombo-embolie) treden met beide middelen op.

## Nota

Primaire preventie van borstcarcinoom wordt niet als indicatie vermeld in de Belgische bijsluiters van de specialiteiten op basis van tamoxifen, raloxifen, anastrozol of exemestan (situatie op 1 september 2006).

## Enkele referenties

- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *New Engl J Med* 2006;355:125-37
- Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S en Boyle P. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-62
- Gradishar WJ en Cella D (editoriaal). Selective estrogen receptor modulators and prevention of invasive breast cancer. *JAMA* 2006;295:2784-6
- Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, Ritter MW, Vogel VG et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA* 2006;295:2742-51
- O'Regan RM. Chemoprevention of breast cancer. *Lancet* 2006;367:1382-3
- Stefanick ML (editoriaal). Risk-benefit profiles of raloxifene for women. *New Engl J Med* 2006;355:190-192
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727-41