

## PRIMAIRE PREVENTIE VAN BORSTKANKER

In de primaire preventie van borstkanker komt het er in de eerste plaats op aan de vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker op te sporen, en deze adequaat op te volgen. Bij vrouwen met een sterk verhoogd risico, bv. bij genetische aanleg, kan profylactische behandeling overwogen worden. Wat preventieve hormonale behandeling betreft, werd een gunstig effect gezien met de selectieve oestrogenreceptormodulatoren tamoxifen en raloxifen, en recent ook met de aromatase-inhibitoren exemestan en anastrozol. De winst in absolute cijfers in de klinische studies is echter beperkt. Er bestaan geen vergelijkende studies tussen de verschillende medicamenteuze opties. Preventieve hormonale behandeling is minder doeltreffend dan mastectomie en geeft daarenboven soms ernstige ongewenste effecten en problemen van therapietrouw; hormonale behandeling kan echter overwogen worden bij vrouwen met een sterk verhoogd risico van borstkanker die een chirurgische ingreep wensen te vermijden of uit te stellen.

In de primaire preventie van borstkanker komt het er in de eerste plaats op aan de vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker op te sporen. Bij vrouwen met sterk verhoogd risico, bijvoorbeeld bij genetische aanleg, kan profylactische behandeling overwogen worden.

### Risicofactoren van borstkanker

Het risico van borstkanker is multifactorieel en hangt onder andere af van genetische factoren, omgevingsfactoren en hormonale factoren. Op basis van de familiale anamnese onderscheidt men drie niveaus van risico van borstkanker: gemiddeld risico, verhoogd risico en sterk verhoogd risico. Voor de criteria van de verschillende groepen verwijzen we naar het rapport van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) over borstkankerscreening<sup>1</sup>.

Genetische testen kunnen overwogen worden in geval van sterk verhoogd risico,

d.w.z. in geval van optreden van borstkanker of ovariumkanker bij meerdere verwante personen van de 1<sup>ste</sup> en 2<sup>de</sup> graad, of bij aanwezigheid van familiale antecedenten van één van volgende gevallen: borstkanker die voorkomt op jonge leeftijd (< 45 jaar), triple-negatieve borstkanker (d.w.z. zonder oestrogenreceptoren, zonder progesteronreceptoren en zonder overexpressie van HER-2), borstkanker bij een man, of bilaterale borstkanker. In deze gevallen dient men te zoeken naar mutaties ter hoogte van de voornaamste genen die kunnen tussenkomen in het ontstaan van borstkanker (BRCA1, BRCA2 en CHEK2, maar ook andere mutaties zijn mogelijk).

Omgevingsfactoren en hormonale factoren zoals persoonlijke antecedenten van pre-maligne letsels of van supradiafragmatische radiotherapie (bijvoorbeeld voor Hodgkin-lymfoom), obesitas, dens borstklierweefsel, hoog alcoholverbruik, hormonale substitutietherapie, hormonale anticonceptie, eer-

1 [http://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_172A\\_borstkankerscreening.pdf](http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_172A_borstkankerscreening.pdf)

ste zwangerschap op latere leeftijd en menopauze op latere leeftijd kunnen eveneens het risico van borstkanker verhogen. Deze risicofactoren worden in rekening gebracht bij gebruik van evaluatiemodellen voor de schatting van het individuele risico van borstkanker (bv. het Gail-model).

### **Profylactische behandeling**

Preventieve chirurgische verwijdering van de borsten (borstamputatie, syn. mastectomie) vermindert aanzienlijk (90-95 %) het risico van borstkanker, maar een dergelijke chirurgische ingreep is voor vele vrouwen moeilijk aanvaardbaar. Bilaterale salpingo-ovariëctomie kan in sommige gevallen een alternatief zijn, vooral bij jonge vrouwen, en laat toe het risico van borstkanker met ongeveer de helft te verminderen. Hormonale behandeling is eveneens één van de preventieve therapeutische opties<sup>2</sup>. De primaire preventie van borstkanker wordt echter niet als indicatie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de selectieve oestrogenreceptormodulatoren of de aromatase-inhibitoren.

#### *Selectieve oestrogenreceptormodulatoren*

Studies tonen dat een behandeling gedurende 5 jaar met tamoxifen of raloxifen bij vrouwen met verhoogd risico van borstkanker, het risico van borstkanker in situ en van invasieve hormoonreceptorpositieve borstkanker statistisch significant vermindert. De winst in absolute cijfers is echter beperkt en deze geneesmiddelen geven daarenboven soms ernstige ongewenste ef-

fecten (zoals trombo-embolische verwikkelingen, en verhoogd risico van endometriumcarcinoom met tamoxifen) [zie Folia oktober 2006].

Uit een recente meta-analyse<sup>3</sup> blijkt dat behandeling met tamoxifen of met raloxifen gedurende 5 jaar de incidentie van borstkanker met ongeveer 38% vermindert en dat dit gunstig effect aanhoudt gedurende minstens 5 jaar na stoppen van de behandeling. Het aantal vrouwen dat gedurende 5 jaar moest behandeld worden om na 10 jaar één geval van invasieve hormoonreceptorpositieve borstkanker te vermijden was 53 (*number needed to treat* of NNT = 53). Er werd echter gedurende deze periode van 10 jaar geen effect aangetoond op de totale mortaliteit of de mortaliteit door borstkanker. In een vergelijkende studie was tamoxifen iets werkzaamere dan raloxifen maar met tamoxifen was er een verhoogd risico van endometriumcarcinoom en cataract. Tamoxifen is het enige geneesmiddel dat onderzocht is en gebruikt wordt bij zowel menopauzale als premenopauzale vrouwen; raloxifen wordt enkel gebruikt bij menopauzale vrouwen.

#### *Aromatase-inhibitoren*

In twee gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde studies werden de werkzaamheid en veiligheid van exemestan en anastrozol onderzocht in de primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met verhoogd risico. De aromatase-inhibitoren zijn enkel aangewezen bij menopauzale vrouwen.

- In de MAP 3-studie<sup>4</sup> (gemiddelde duur 3 jaar), leidde een preventieve behande-

2 *BMJ* 2014;348:g2756 (doi:10.1136/bmj.g2756)

3 *Lancet* 2013;381:1827-34 (doi:10.1016/S0140-6736(13)60140-3)

4 *N Engl J Med* 2011;364:2381-91 (doi:10.1056/NEJMoa1103507)

ling met exemestan (25 mg p.d.) tot een statistisch significante vermindering met meer dan de helft van de incidentie van borstkanker ten opzichte van placebo. Het aantal vrouwen dat moest behandeld worden om na 3 jaar één geval van invasieve hormoonreceptorpositieve borstkanker te vermijden was 94 (NNT = 94). Bij de vrouwen die exemestan hadden genomen gedurende 5 jaar bedroeg de NNT 26 na 5 jaar.

- In de IBIS-II-studie<sup>5</sup> (gemiddelde duur 5 jaar) leidde preventieve behandeling met anastrozol (1 mg p.d.) tot een statistisch significante vermindering met meer dan de helft van de incidentie van borstkanker ten opzichte van placebo. Het aantal vrouwen dat gedurende 5 jaar moest behandeld worden om na 7 jaar opvolging één geval van borstkanker te vermijden was 36 (NNT = 36).

In deze studies vertoonden de vrouwen onder aromatase-inhibitoren meer vasomotorische symptomen en musculo-skeletale pijn, maar er was geen statistisch significant verschil tussen de groepen wat betreft het optreden van ernstige ongewenste effecten (o.a. cardiovasculaire accidenten).

## Besluit

In klinische studies werd aangetoond dat zowel de selectieve oestrogenreceptor-modulatoren als de aromatase-inhibitoren doeltreffend zijn voor de primaire preventie van borstkanker. De winst in absolute cijfers van deze behandelingen is echter beperkt, en men dient rekening te houden met hun soms ernstige ongewenste effecten en eventuele problemen van therapietrouw. Bij gebrek aan vergelijkende studies tussen de aromatase-inhibitoren onderling en tussen de aromatase-inhibitoren en tamoxifen of raloxifen, is het moeilijk om conclusies te trekken in termen van veiligheid en relatieve werkzaamheid. Met tamoxifen lijkt het effect gedurende minstens 5 jaar na stoppen van de behandeling aan te houden, en om de duur van het effect van een behandeling met aromatase-inhibitoren te kennen, zijn studies met een langdurige opvolging nodig.

Op dit ogenblik wordt hormonale behandeling niet routinematig aanbevolen als primaire preventie van borstkanker, maar deze kan wel overwogen worden bij vrouwen met sterk verhoogd risico van borstkanker die een preventieve borstamputatie wensen te vermijden of uit te stellen.

---

Een smartphone- en tabletapplicatie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenreptorium voor android- en IOS-systemen is nu gratis te downloaden. Zie bericht daaromtrent in de rubriek “Goed om te weten” op onze website.

5 *Lancet*. 2014;383:1041-48 (doi: 10.1016/S0140-6736(13)62292-8)