

Antihormonale behandeling voor primaire preventie van borstkanker

Antihormonale geneesmiddelen worden na borstkankeroperaties standaard gegeven bij hormoongevoelige tumoren om het aantal recidieven te verminderen. Maar ook in de primaire preventie bij vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker vermindert een antihormonale behandeling gedurende 5 jaar de incidentie van borstkanker. Ook jaren na het stoppen van deze behandeling blijft het risico verlaagd. Er werd echter geen effect aangetoond op de mortaliteit. De primaire preventie van borstkanker staat niet als indicatie in de Belgische SKP's (*off label* gebruik) en wij geven hier dan ook alleen algemene informatie en proberen de onzekerheden te belichten. Indien beslist wordt om een antihormonale behandeling op te starten, zal de keuze van het geneesmiddel afhangen van de menopauzale status en het profiel van de ongewenste effecten. Voor tamoxifen is er vooral een verhoogd risico op endometriumkanker en veneuze trombo-embolie tijdens de behandeling. Raloxifen is veiliger dan tamoxifen maar ook minder werkzaam. Voor de aromatase-inhibitoren is er vooral een verhoogd risico van musculoskeletale pijn en osteoporose. De risico-batenverhouding dient bij elke vrouw met een verhoogd risico van borstkanker besproken te worden.

Profylactische heekunde heeft in de primaire preventie van borstkanker een plaats bij vrouwen met een **hoog risico** (zie verder in de richtlijn van NICE voor een definitie) op borstkanker, vooral bij vrouwen met een BRCA1/2 mutatie die een sterk verhoogd risico hebben. Een intensieve preventieve controle en een antihormonale behandeling zijn alternatieven voor vrouwen die niet kiezen voor chirurgie of hiervoor niet in aanmerking komen.

Buitenlandse richtlijnen bevelen het gebruik van antihormonale geneesmiddelen aan voor de primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met een **verhoogd risico** van borstkanker, al is dit in België *off label*^{1,2}. In deze context zijn volgende antihormonale behandelingen onderzocht: de selectieve oestrogeenreceptormodulatoren (SERM) tamoxifen en raloxifen, en de aromatase-inhibitoren anastrozol en exemestan. In dit artikel bespreken we hun risico-batenverhouding.

Wie komt in aanmerking?

Studies in de primaire preventie van borstkanker gebruikten verschillende inclusiecriteria, wat het definiëren van een te behandelen populatie bemoeilijkt. In deze studies, die ongeveer 20 jaar geleden werden opgestart, werd nog weinig gescreend voor gen-mutaties die geassocieerd zijn met een sterk verhoogd risico van borstkanker (bv. BRCA 1/2). Voor de klinische praktijk is het niet duidelijk wat de optimale leeftijd is om vrouwen te identificeren of wat de optimale frequentie is voor een risicobepaling³. Vanaf welk risico vrouwen in aanmerking komen voor antihormonale behandeling blijft een individuele afweging waarin zowel medische als persoonlijke aspecten belangrijk zijn.

Een NICE-richtlijn over de aanpak van familiaal voorkomende borstkanker beveelt antihormonale behandeling aan voor vrouwen die niet in aanmerking komen voor profylactische heekunde of dit weigeren¹. Deze aanbeveling geldt voor vrouwen met een **hoog risico** op borstkanker gedefinieerd als een levenslang risico > 30% of een 10-jaarrisico vanaf de leeftijd van 40 jaar van > 8%. Een antihormonale behandeling kan overwogen worden vanaf een **matig risico** op borstkanker.



- De NICE richtlijn definieert een **hoog risico** op borstkanker als een levenslang risico op borstkanker vanaf 20 jaar van > 30% of een 10-jaarrisico tussen 40-50 jaar > 8%. Heelkunde om het risico op borstkanker te verminderen overweegt men vanaf een levenslang risico van 30%. Een **matig risico** definieert men als een levenslang risico tussen 17% en 30% of een 10-jaarrisico tussen 40-50 jaar van 3-8%. Nota van de redactie: uiteraard is het bepalen van zulke afkappunten een louter op consensus gebaseerd gegeven.
- Een KCE rapport uit 2011 rond borstkankerscreening hanteert dezelfde percentages voor hoog en matig risico als de NICE richtlijn. In het KCE rapport gebruikt men daarvoor de equivalente termen een “sterk verhoogd” en “verhoogd” borstkankerrisico⁴. Men kan vrouwen in deze risicogroepen indelen op basis van een familiale anamnese. Een opsomming van mogelijke situaties op basis van risicofactoren (bv. aantal eerstegraads of tweedegraads familieleden met een diagnose van borstkanker, leeftijd van diagnose, Joodse afkomst, etc.) kan teruggevonden worden in het KCE rapport (voor directe link: [klik hier](#)). Vrouwen met op basis van een familiale anamnese een sterk verhoogd risico moeten een individuele risicobepaling aangeboden krijgen, gevolgd door overleg over de screeningsstrategie, eventuele genetische tests of profylactische maatregelen. Nota van de redactie: absolute cijfers (zie verder) geven een objectiever beeld van de winst dan relatieve risicoreducties.

De richtlijn van USPTSF (*US Preventive Services Task Force*) beveelt antihormonale behandeling aan bij asymptomatische vrouwen ≥ 35 jaar met een verhoogd risico van borstkanker en een laag risico op ongewenste effecten². In deze richtlijn wordt geen afkappunt vooropgesteld vanaf wanneer vrouwen in aanmerking komen, maar wordt er gesteld dat de risico-batenverhouding van een antihormonale behandeling vermoedelijk positief is bij vrouwen met hogere risico's, zoals een 5-jaarrisico op invasieve borstkanker van minstens 3%.



- Deze aanbeveling is ook van toepassing op asymptomatische vrouwen ≥ 35 jaar met een benigne borstletsel in de voorgeschiedenis zoals atypische ductale of lobulaire hyperplasie en lobulaire carcinoma in situ (LCIS). De aanbeveling is niet van toepassing op vrouwen met borstkanker of een ductaal carcinoma in situ (DCIS) (in de voorgeschiedenis).
- De USPTF heeft geen voorkeur tussen meerdere beschikbare instrumenten om het borstkankerrisico te berekenen: zie bijvoorbeeld het rekeninstrument van de NIH of van BCSC. Deze instrumenten stellen geen afkapwaarde voor vanaf welk risico vrouwen in aanmerking komen voor een antihormonale behandeling. De modellen achter deze instrumenten hebben een laag tot matig voorspellend vermogen om vrouwen te onderscheiden die later wel of niet borstkanker zullen ontwikkelen. Bovendien werden deze instrumenten niet in een Belgische populatie gevalideerd.
Als alternatief kunnen klinici vrouwen met een verhoogd risico identificeren door risicofactoren te combineren. In de richtlijn geeft men een aantal voorbeelden zoals een vrouw van ≥ 40 jaar met een eerstegraads familielid met bilaterale borstkanker; een vrouw van ≥ 45 jaar met meer dan 1 eerstegraads familielid met borstkanker of 1 eerstegraads familielid met een diagnose van borstkanker voor de leeftijd van 50 jaar.

Antihormonale behandeling: keuze, behandelingsduur en duur van werkzaamheid?

De risico-batenverhouding voor antihormonale behandeling bij vrouwen met een “hoog risico” (zie hoger) op borstkanker is positief^{1,2}. Cijfers voor werkzaamheid ter preventie van borstkanker en voor de belangrijkste risico's uitgedrukt per 1.000 vrouwen na 5 jaar behandeling komen verder in de tekst aan bod. Een **behandelingsduur** van 5 jaar wordt aanbevolen¹. Na het stoppen van de behandeling blijft een beschermend effect aanwezig. Voor tamoxifen en anastrozol zijn er gegevens die dit aantonen tot respectievelijk 16 jaar en 10,9 jaar na starten van de behandeling. Een antihormonale behandeling als primaire preventie heeft echter geen bewezen effect op de **mortaliteit door borstkanker** of **totale**

mortaliteit. De studies beschikten echter over onvoldoende power en opvolgingstijd om een verschil in mortaliteit te kunnen aantonen. Anderzijds kan een hogere mortaliteit als gevolg van de antihormonale behandeling, bv. door endometriumkanker bij tamoxifen, niet uitgesloten worden.

De keuze van antihormonale behandeling is in de eerste plaats afhankelijk van **demenopauzale status**. Daarnaast zal het **profiel van de ongewenste effecten** van tamoxifen (veneuze trombo-embolie (VTE), endometriumkanker) en de aromatase-inhibitoren (osteoporose) vooral de keuze bepalen. Er zijn gegevens die erop wijzen dat het verhoogd risico van VTE en endometriumkanker bij tamoxifen meer uitgesproken is bij vrouwen ouder dan 50 jaar en dat het risico normaliseert na stoppen van de behandeling³. Raloxifen is minder werkzaam dan tamoxifen maar heeft een minder hoog risico op VTE en geen verhoogd risico op endometriumkanker. Zie verder voor meer details.

Bij **premenopauzale vrouwen** wordt alleen tamoxifen aanbevolen, gezien het ontbreken van studies met raloxifen in deze populatie en het werkingsmechanisme van de aromatase-inhibitoren (zie Folia januari 2021).

Bij **postmenopauzale vrouwen** wordt in afwezigheid van ernstige osteoporose anastrozol aanbevolen. Bij ernstige osteoporose of wanneer een patiënte geen anastrozol wenst, wordt tamoxifen aanbevolen op voorwaarde dat er geen voorgeschiedenis of een verhoogd risico van VTE of endometriumkanker aanwezig is. Indien tamoxifen niet wenselijk is, kan raloxifen overwogen worden bij vrouwen bij wie de uterus nog ter plaatse en die geen voorgeschiedenis of een verhoogd risico van VTE hebben¹.

Een aantal gegevens uit primaire-preventiestudies

Selectieve oestrogeenreceptormodulatoren (SERM)

Tamoxifen versus placebo

In een meta-analyse van de Amerikaanse AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*) concludeert men dat het aantal gevallen van invasieve borstkanker daalt met 7 (95%-BI 4-12) per 1 000 vrouwen na 5 jaar gebruik van tamoxifen vergeleken met placebo³. Tamoxifen verhoogt het risico op endometriumkanker, veneuze trombo-embolie (VTE) en cataract met respectievelijk 4 (1-8) gevallen, 5 (2-9) gevallen en 26 (5-50) gevallen op 1.000 vrouwen na 5 jaar gebruik. De SERM zijn geassocieerd met een lager risico op osteoporose. Men berekent voor tamoxifen 3 (0,2-5) niet-vertebrale fracturen minder op 1.000 vrouwen. Voor het aantal vertebrale fracturen is er geen verschil met placebo. Er zijn gegevens die suggereren dat, met behoud van werkzaamheid, lagere dosissen dan de standaarddosering van 20 mg/dag tamoxifen het risico op ongewenste effecten vermindert. Dit dient echter verder onderzocht te worden.



- De meta-analyse van de AHRQ, waarop de USPSTF-richtlijn gebaseerd is, includeerde 4 *randomized controlled trials* (RCT's) (n = 48.168) voor tamoxifen versus placebo bij zowel pre- als postmenopauzale vrouwen³. Verschillende inclusiecriteria werd gebruikt met ook verschillen in het borstkankerrisico. In sommige studies werd een 5-jaar risico van $\geq 1,66\%$ (Gail model) op borstkanker gebruikt als één van de inclusiecriteria. In één studie werden alleen vrouwen die een totale hysterectomie hadden ondergaan geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd varieerde van 47 jaar tot 53 jaar en de mediane opvolgingsduur bedroeg 7-16 jaar. Vasomotorische symptomen (bv. warmte-opwellingen) en vaginale klachten waren vergeleken met placebo de meest frequente ongewenste effecten.
- Na stoppen van tamoxifen blijft er een beschermend effect aanwezig. Met een mediane opvolgingsduur van 16 jaar, heeft de IBIS-I studie de langste opvolging van de 4 RCT's met tamoxifen⁵. Het risico van borstkanker na 16 jaar opvolging was 7,0% in de tamoxifengroep (n = 3.575) en 9,8% in de placebogroep (n = 3.579) (HR 0,71 (95%-BI 0,60-0,83)).
- De meta-analyse van AHRQ concludeert op basis van 2 studies dat minstens 3 maanden na het stoppen van de behandeling het risico van VTE terugkeert naar zijn beginwaarde. Daarnaast wijst één studie op een daling van het verhoogde risico van endometriumkanker na stoppen van de behandeling waarbij de auteurs een niet-significant verschil met placebo rapporteren na 5-10 jaar opvolging en na ≥ 10 jaar opvolging³.

Raloxifen versus placebo

De meta-analyse van AHRQ concludeert dat met raloxifen 9 (3-15) gevallen van invasieve borstkanker op 1.000 vrouwen vermeden worden na 5 jaar gebruik³. Daarnaast zijn er 7 (0,3-17) extra gevallen van VTE en 7 (5-9) vertebrale fracturen minder op 1.000 vrouwen. Er is geen verschil met placebo voor het aantal niet-vertebrale fracturen en gevallen van cataract.



Deze meta-analyse voor raloxifen is gebaseerd op 2 RCT's bij postmenopauzale vrouwen (n = 17.806). Vasomotorische symptomen en beenkrampen waren, vergeleken met placebo, de meest frequente ongewenste effecten.

- De RUTH studie (gemiddelde leeftijd 67,5 jaar) met een mediane opvolgingsduur van 5,6 jaar werd uitgevoerd bij vrouwen met coronair lijden of een verhoogd risico erop. De incidentie van borstkanker was één van de twee primaire eindpunten.
- De MORE studie (gemiddelde leeftijd 67 jaar) onderzocht het preventief effect van raloxifen op fracturen bij vrouwen met osteoporose waarbij de incidentie van borstkanker een secundair eindpunt was. De CORE studie volgde een subset van de MORE studie langer op om de incidentie van borstkanker te evalueren. De mediane opvolgingsduur van de MORE/CORE studie was 5-8 jaar.

Tamoxifen versus raloxifen

Tamoxifen werd in één RCT rechtstreeks vergeleken met raloxifen bij postmenopauzale vrouwen. In deze studie was tamoxifen na een mediane opvolgingsduur van 6,7 jaar werkzamer: er waren 5 (1-9) gevallen van invasieve borstkanker minder op 1.000 vrouwen dan met raloxifen na 5 jaar gebruik. Raloxifen gaf daarentegen geen verhoogd risico op endometriumkanker en een lager risico op VTE vergeleken met tamoxifen. Het ging om 4 (1-7) gevallen van VTE minder op 1.000 vrouwen.



- In de STAR-studie (n = 19.747, gemiddelde leeftijd 58,5 jaar) was er na 4 jaar opvolging geen verschil tussen tamoxifen en raloxifen voor invasieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen⁶. Gegevens na een mediane opvolgingsduur van 6,7 jaar wijzen echter op een betere bescherming met tamoxifen⁷. Met raloxifen waren er meer musculoskeletale problemen, dyspareunie en gewichtstoename vergeleken met tamoxifen. Met tamoxifen kwamen vergeleken met raloxifen meer gynaecologische klachten, vasomotorische symptomen, beenkrampen en blaasfunctiestoornissen voor.
- Een analyse na een mediane opvolgingsduur van 9,7 jaar, enkel gepubliceerd als abstract, rapporteert voor raloxifen een lager risico voor totale mortaliteit: RR 0,87 (95%-BI 0,75-1,00)⁸. Het verschil was randsignificant.

Aromatase-inhibitoren versus placebo

In de primaire preventie van borstkanker werden er voor de aromatase-inhibitoren één RCT met exemestan (MAP 3-studie) en één RCT (IBIS-II studie) met anastrozol uitgevoerd^{9,10}. Er werd een behandelingsduur van 5 jaar voorzien. De meta-analyse van AHRQ rapporteert voor de aromatase-inhibitoren als groep 16 (8-24) gevallen van invasieve borstkanker minder op 1.000 postmenopauzale vrouwen na 5 jaar gebruik vergeleken met placebo.

De langetermijngegevens van de IBIS-II studie met anastrozol werden gepubliceerd na de publicatie van de AHRQ meta-analyse¹¹. Na een mediane opvolgingsduur van 10,9 jaar (behandelingsduur van 5 jaar inbegrepen) bedroeg de *number needed to treat* (NNT) in de IBIS-II studie 29 (zie meer info).

De aromatase-inhibitoren zijn geassocieerd met musculoskeletale pijn, osteoporose en mogelijk een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte. RCT's uitgevoerd in de primaire preventie van borstkanker toonden echter geen verhoogd risico op fractures of cardiovasculaire ziekte vergeleken met placebo.



- De volgende ongewenste effecten kwamen het meest voor bij de aromatase-inhibitoren vergeleken met placebo: artralgie, carpaaltunnelsyndroom, stijve gewrichten, vasomotorische symptomen, droge ogen en hypertensie.
- Studies opgenomen in de meta-analyse van AHRQ.
 - De MAP 3-studie (n = 4.560, gemiddelde leeftijd 62,5 jaar) met exemestan had een mediane opvolgingsduur van 2,9 jaar: Number Needed to Treat (NNT) voor invasieve borstkanker was 94⁹. De blinding werd na deze analyse verbroken zodat een evaluatie op langere termijn niet mogelijk is.
 - De IBIS-II studie (n = 3.864, gemiddelde leeftijd 59,5 jaar) onderzocht anastrozol met een mediane opvolgingsduur van 5 jaar: NNT 43 voor borstkanker (invasieve + niet-invasieve borstkanker)¹⁰.
- De langetermijngegevens van de IBIS-II studie (gepubliceerd na de meta-analyse van AHRQ) wijzen op een NNT van 29 na een mediane opvolgingsduur van 10,9 jaar¹¹. Na 5 jaar werden i.v.m. veiligheid alleen nog ernstige ongewenste effecten opgevolgd zoals fractures, myocardiinfarct, VTE en cardiovasculaire accidenten. Voor deze ongewenste effecten werden er geen verschillen geobserveerd. Daarnaast hadden vrouwen in de anastrozol-groep een lager risico op niet-melanoom huidkanker.

Tamoxifen versus aromatase-inhibitoren

Er zijn geen RCT's die SERM rechtstreeks vergelijken met aromatase-inhibitoren. Op basis van een indirecte vergelijking (via een netwerkmeta-analyse) in een Cochrane review, lijken de aromatase-inhibitoren meer bescherming te bieden tegen het optreden van borstkanker¹². De evidentie is echter van lage kwaliteit.

Commentaar

- Antihormonale behandeling wordt bij vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker weinig

voorgeschreven in de primaire preventie, ook niet in de Verenigde Staten waar tamoxifen en raloxifen door de FDA (*Food and Drug Administration*) goedgekeurd zijn voor deze indicatie. Het risico van ernstige ongewenste effecten, vooral met tamoxifen, in een gezonde populatie blijft een belangrijke zorg, vooral in afwezigheid van een bewezen effect op de mortaliteit. Daarnaast zijn er andere barrières om deze preventieve behandeling op te starten, zoals twijfels over welke vrouwen in aanmerking komen. De beslissing dient, na een uitvoerige bespreking, te worden genomen op een individuele basis met afwegen van de voor- en nadelen.

- Alle antihormonale geneesmiddelen kunnen ongewenste effecten (bv. warmteopwellingen, nachtzweeten en voor aromatase-inhibitoren ook gewrichtsklachten) geven die een impact hebben op de levenskwaliteit. Als gevolg hiervan is een lage therapietrouw (niet alleen in de primaire preventie) een gekend probleem. Het bespreken, controleren en opvangen van deze klachten is belangrijk voor een goede therapietrouw waarbij het wisselen van de antihormonale behandeling (bv. tussen tamoxifen en anastrozol) soms een optie is. Daarbij valt op te merken dat in studies ongewenste effecten zoals artralgie en vasomotorische klachten ook frequent voorkwamen in de placebogroep.

Conclusie

Het beschermend effect van antihormonale behandeling in de primaire preventie van borstkanker moet bij elke patiënt individueel afgewogen worden tegen de verschillende potentiële ongewenste effecten en het feit dat een effect op de mortaliteit niet kon aangetoond worden in de beschikbare studies. Deze afweging kan alleen nadat de patiënte heel wat informatie kreeg en volledig betrokken wordt in de beslissing.

Bronnen

- 1 Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 Nov.
- 2 US Preventive Services Task Force. Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2019;322(9):857–867.
- 3 Nelson HD, Fu R, Zakher B, McDonagh M, Pappas M, Stillman L. Medication Use for the Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 Sep. Report No.: 19-05249-EF-1.
- 4 Verleye L, Desomer A, Gailly J, et al. Borstkankerscreening: hoe vrouwen met een verhoogd risico identificeren - welke beeldvorming gebruiken? Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2011. KCE Reports 172A. D/2011/10.273/90
- 5 Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):67-75.
- 6 Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, 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 Jun 21;295(23):2727-41.
- 7 Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010 Jun;3(6):696-706.
- 8 Wickerham DL, Cecchini RS, Vogel VG, et al. Final updated results of the NRG Oncology/NSABP Protocol P-2: Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) in preventing breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:1500-.
- 9 Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2381-91.
- 10 Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Mar 22;383(9922):1041-8.
- 11 Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Jan 11;395(10218):117-122.
- 12 Mocellin S, Goodwin A, Pasquali S. Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 29;4(4):CD012191.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.