

# BORSTKANKER EN OVERGANGSKLACHTEN

*Risico's hormoontherapie afwegen tegen kwaliteit van leven*

DE FOTO IS HELAAS  
NIET BESCHIKBAAR  
VOOR INTERNET

De combinatie borstkanker en hormoontherapie is niet altijd goed. Bij de behandeling van vrouwen met ernstige overgangsklachten die borstkanker hebben gehad of een erfelijk verhoogd risico daarvoor, dient dan ook eerst naar alternatieven te worden gekeken.

H.R. FRANKE C.S.

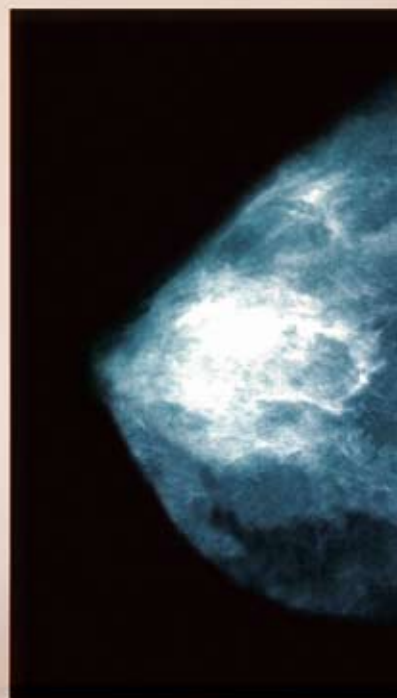
**H**ormoontherapie bij overgangsklachten is bewezen effectief, maar heeft ook risico's.<sup>1</sup> Een mogelijk verhoogd risico op borstkanker heeft geleid tot discussies die vaak verwarrend zijn voor arts en patiënt. Ondanks een groot aantal gepubliceerde studies is een evidence-based advies voor vroeg postmenopauzale vrouwen niet te geven, aangezien voor deze groep geen goede gerandomiseerde onderzoeken bestaan.<sup>2</sup> Derhalve dient men terughoudend te zijn met het geven van hormonen aan gezonde vrouwen met overgangsklachten. In 2005 heeft de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie de richtlijn 'Hormoontherapie van klachten in het climacterium en de postmenopauze' opgesteld. Hierin staat >>

*Veel borstkankerpatiënten rapporteren ernstige climacteriële symptomen.*

## RISICOFACTOREN VOOR BORSTKANKER

indicator	laagrisicogroep	hoogrisicogroep	relatief risico
geslacht	man	vrouw	150
leeftijd	30-34 jaar	70-74 jaar	17
familieanamnese	nee	ja	2,6
menarche leeftijd	> 14 jaar	< 12 jaar	1,5
leeftijd eerste bevalling	< 20 jaar	> 30 jaar	1,9-3,5
borstvoeding	> 16 maanden	0 maanden	1,37
orale anticonceptie	nooit gebruikt	ooit gebruikt	1,07-1,2
pariteit	> 5	0	1,4
botdichtheid	laag	hoog	2,7-3,5
leeftijd ovariëctomie	< 35 jaar	-	3,0
leeftijd natuurlijke menopauze	< 45 jaar	> 55 jaar	2,0
BMI postmenopauzaal	< 22,9	> 30,7	1,6
serum oestradiol	laag	hoog	1,8-5,0
mammografische densiteit	0%	> 75%	6,0
ET: alleen oestrogenen	nooit gebruikt	huidig gebruik	1,0-1,4
EPT: oestrogenen plus progestageen	nooit gebruikt	huidig gebruik	1,2-1,7

Gemodificeerd naar Clemons en Goss.<sup>18</sup>



<< dat laaggedoseerde hormoontherapie de therapie van eerste keuze is voor gezonde postmenopauzale vrouwen met overgangsklachten die van invloed zijn op de kwaliteit van leven, mits de behandeling korter dan vijf jaar duurt.<sup>3</sup>

In dit artikel bespreken we enkele behandelingsmogelijkheden voor vrouwen met ernstige climacteriële klachten, die borstkanker hebben gehad of een erfelijk verhoogd risico daarvoor hebben.

### VERHOOGD RISICO

Reproductieve en hormonale factoren blijken belangrijke risicofactoren voor borstkanker te zijn (zie *tabel*). Uit pro-

centraties.<sup>4</sup> De relatie tussen hoge oestrogenspiegels en een verhoogd risico op borstkanker is al vijf jaar vóór de diagnose aantoonbaar. Deze resultaten wijzen op een causaal verband tussen expositie aan circulerende oestrogenen en de ontwikkeling van borstkanker. Driekwart van alle mammacarcinomen zijn oestrogenreceptor (ER)-positief en endogene oestrogenen spelen een belangrijke rol bij de groeiregulatie van deze ER-positieve tumoren.<sup>5</sup>

Een verhoogde blootstelling aan zowel endogene als exogene geslachts-hormonen blijkt zich te uiten in het mammogram. Een hoge mammografische densiteit van het borstweefsel,

detectie van tumoren moeilijk. Het effect van gecombineerde hormoontherapie op mammografische densiteit is groter dan dat van oestrogen-monotherapie. Twee tot drie weken na het stoppen van hormoontherapie is de mammografische densiteit weer afgenomen tot het niveau van daarvoor. Tibolon (Livial) geeft geen of nagenoeg geen toename van de mammografische densiteit.<sup>7</sup>

### FAMILIEANAMNESE

Een sterk positieve familieanamnese voor borstkanker en/of het hebben van een BRCA1- of BRCA2-genmutatie is een belangrijke risicofactor voor borstkanker (en voor eierstokkanker). Het risico op borstkanker wordt bij deze vrouwen tot ongeveer de helft teruggebracht door middel van een premenopauzaal verrichte profylactische bilaterale salpingo-ovariëctomie (pBSO). Het risico op ovariumcarcinoom wordt met deze ingreep nog sterker gereduceerd. Deze laparoscopisch uit te voeren ingreep is relatief eenvoudig, maar heeft ernstige oestrogeenderverschijnselen tot gevolg. In een grondige simulatiestudie werd aannemelijk gemaakt dat voor deze groep vrouwen hormoontherapie na pBSO geen nadelige invloed heeft op

## Causaal verband tussen circulerende oestrogenen en borstkanker

spectieve onderzoeken blijkt dat postmenopauzale vrouwen met relatief hoge endogene serumconcentraties van oestrogenen een significant verhoogde kans hebben op het krijgen van borstkanker, in vergelijking met postmenopauzale vrouwen met relatief lage serumcon-

zonder gebruik van hormoontherapie, is geassocieerd met een vier tot zes keer verhoogd relatief risico op borstkanker ten opzichte van een lage densiteit.<sup>6</sup> Toename van mammografische densiteit wordt ook gezien bij gebruik van hormoontherapie en maakt dan vroeger

de overleving, mits het gebruik niet langer duurt dan vijf jaar of tot het vijftigste levensjaar.<sup>8</sup> Recent onderzoek rapporteert dat bij vrouwen na pBSO hormoontherapie geen nadelig effect heeft op het borstkankerrisico bij een relatief korte postoperatieve follow-up van 3,6 jaar.<sup>9</sup>

Ondanks bovenvermelde geruststellende resultaten zal men in het algemeen zeer terughoudend zijn met het voorschrijven van orale oestrogeen-progestageenpreparaten. De mogelijkheid van non-hormonale alternatieven en van lokaal gebruik van oestrogenen (oestriol vaginaal) en progestagenen (progestageen bevattend intra-uterien systeem) dient eerst te worden onderzocht. Daarnaast is het gebruik van tibolon te overwegen, gezien het gunstige klinische profiel.<sup>7</sup>

#### BORSTKANKER

De behandeling van borstkanker is hoogst effectief, maar heeft als prijs het optreden van ernstige bijwerkingen. Een belangrijk deel van de borstkankerpatiënten rapporteert ernstige climacteriële symptomen en andere aan oestrogeenderving toe te schrijven klachten, zoals fracturen. Deze klachten zijn vaak een direct gevolg van de adjuvante behandeling met behulp van tamoxifen of aromataseremmers, chemotherapie of onderdrukking of ablatie van de eierstokfunctie.<sup>10</sup> Sterke terughoudendheid met oestrogeen bevattende substitutie is vanzelfsprekend. Toch zijn er vrouwen van wie het privé-leven zo ernstig lijdt onder de bijwerkingen van jarenlange adjuvante therapie, dat zij bij herhaling voor een of andere vorm van medische hulp aankloppen.

Uit onderzoek blijkt dat 20 tot 40 procent van goed voorgelichte vrouwen met borstkanker in de anamnese wel hormoontherapie wenst voor overgangsklachten.<sup>11,12</sup> De gegevens over positieve en negatieve effecten van hormoontherapie bij borstkankerpatiënten zijn beperkt. Een meta-analyse van elf studies vond geen verhoogd risico voor een borstkankerrecidief bij gebruik van hormoontherapie.<sup>13</sup> De patiënten in deze studies zijn waarschijnlijk zeer geselecteerd. Het is goed mogelijk dat het risico op een recidief van borstkanker (of een primaire tumor in de andere borst) toeneemt

door gebruik van hormoontherapie bij vrouwen met borstkanker in de anamnese. Prospectieve studies moeten hier uitkomst brengen. Echter, de HABITS-studie - een prospectief gecontroleerde, niet-geblindeerde studie - bij vrouwen na de diagnose borstkanker werd in 2004 voortijdig gestaakt, omdat vrouwen met hormoontherapie een onacceptabel verhoogd risico (relatief risico 3,29; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,48-7,35) hadden op een recidief.<sup>14</sup> De Stockholmstudie liet geen verhoogd risico zien, maar werd ook gestaakt.<sup>15</sup>

De LIBERATE-studie is de enige nog lopende gerandomiseerde placebogecontroleerde, dubbelblinde studie. Wereldwijd krijgen 3148 vrouwen met borstkanker in de anamnese tibolon of placebo voor overgangsklachten.<sup>16</sup> Het voornaamste doel van de LIBERATE-studie is aantonen dat tibolon het risico op een recidief van borstkanker niet verhoogt, maar wel de ernstige klachten wegneemt. Tibolon add-back tijdens adjuvant tamoxifengebruik blijkt in een pilot goed mogelijk en effectief te zijn.<sup>17</sup>

#### MEDISCH ADVIES

Gezien de ernst van hun overgangsklachten verwachten sommige borstkankerpatiënten na een uitvoerig, herhaald gesprek een medisch advies. Vanwege gebrek aan betrouwbare studies is een evidence-based advies moeilijk te geven.<sup>10</sup> Non-hormonale alternatieven voor hormoontherapie geven vaak onvoldoende verlichting. Van belang is om in ieder geval leefstijladviezen aan te reiken. Ook complementaire methoden uit de alternatieve geneeskunde kunnen ter sprake komen.

Wij hebben een volgorde van voorkeur aangebracht in de behandelmogelijkheden van ernstige overgangsklachten die van invloed zijn op de kwaliteit van leven.<sup>10</sup> Ze gelden voor gezonde vrouwen met een BRCA-mutatie na pBSO voor het 46ste jaar én voor borstkankerpatiënten na of tijdens adjuvante behandeling. De eerste keus gaat uit naar het geven van leefstijladviezen over gewicht, roken, beweging en voeding. De tweede keus betreft non-hormonale alternatieven als clonidine, SSRI's, gabapentine en vitamine D. De derde en laatste mogelijkheid is hormoontherapie van maximaal vijf jaar. (Na hysterectomie: oestrogeen of tibolon. Bij vrouwen met uterus: oestrogeen met progestageenbevattend IUS, tibolon of een combinatie van een oestro-

#### SAMENVATTING

- *Vrouwen met ernstige overgangsklachten kunnen op hun verzoek effectief worden behandeld met hormoontherapie. Goede voorlichting over voor- en nadelen van hormoontherapie dient hieraan vooraf te gaan.*
- *Bij vrouwen met borstkanker of met een erfelijk verhoogd risico op borstkanker en ernstige, vaak therapiegerelateerde climacteriële klachten is sterke terughoudendheid ten aanzien van hormoontherapie geboden.*
- *Als de levenskwaliteit ernstig in het geding komt bij deze vaak jonge vrouwen met iatrogene climacteriële klachten, dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt tussen de verschillende behandelmogelijkheden.*

De literatuurlijst kunt u vinden via [www.medischcontact.nl/dezeweek](http://www.medischcontact.nl/dezeweek).

Zie ook de rubriek NieuwsReflex (blz. 980-3).

geen met progestageen.) Voorwaarde voor behandeling met hormoontherapie is dat het (mogelijk) verhoogde risico op borstkanker minder zwaar weegt dan de kwaliteit van leven. De vrouw maakt zelf de keuze na informed consent. ■

dr. H.R. Franke,  
gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Gynaecologie,  
Medisch Spectrum Twente

mw. drs. M.M.A. Brood-van Zanten,  
arts, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, VU medisch centrum

prof. dr. C.W. Burger,  
gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Gynaecologie,  
Erasmus Medisch Centrum

dr. M.J. van der Moeren,  
arts-epidemioloog, afdeling Verloskunde en Gynaecologie,  
VU medisch centrum

prof. dr. P. Kenemans,  
gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, VU  
medisch centrum

Correspondentieadres: [hfranke@xs4all.nl](mailto:hfranke@xs4all.nl);  
c.c. [redactie@medischcontact.nl](mailto:redactie@medischcontact.nl)

Belangenverstrengeling: de auteurs verkregen research grants van en vervulden adviseurschappen bij diverse farmaceutische bedrijven (onder meer Solvay en Organon).