



# Anastrozol vermindert de ontwikkeling van borstkanker bij vrouwen met een verhoogd risico maar heeft geen invloed op de mortaliteit

### Referentie

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;395:117-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32955-1

### Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ;  
Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de  
Médecine, ULB

Medicamenteuze primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met een verhoogd risico werd reeds in verschillende studies onderzocht. De gebruikte geneesmiddelen waren selectieve oestrogenreceptor-modulatoren (SERM's) zoals tamoxifen of raloxifeen of de beter verdragen aromataseremmers zoals exemestan en anastrozol (1). Minerva becommentarieerde in 2014 een meta-analyse over SERM's voor deze indicatie en concludeerde dat deze geneesmiddelen de incidentie van invasieve borstkanker met oestrogeengevoelige receptoren statistisch significant deed dalen bij vrouwen met een hoog risico van borstkanker. Het preventieve effect op totale en borstkankerspecifieke mortaliteit kon echter niet aangetoond worden (2,3). De balans tussen winst en ongewenste effecten (zoals trombo-embolische gebeurtenissen en endometriumcarcinoom) is niet duidelijk.

Aromataseremmers vormden het onderwerp van grote gerandomiseerde studies bij postmenopauzale vrouwen, MAP.3 voor exemestan (4) en IBIS-II voor anastrozol (5). Beide studies toonden een significante daling in de incidentie van borstkanker. De resultaten op lange termijn van de IBIS-II-studie zijn gepubliceerd in 2020 (6).

IBIS-II is een internationale dubbelblinde placebogecontroleerde gerandomiseerde studie. Ze werd gesponsord zowel met publieke middelen als met middelen van de farmaceutische industrie. Tussen 2 februari 2003 en 31 januari 2012 werden in 153 centra in 18 landen postmenopauzale vrouwen tussen 40 tot 70 jaar oud met een verhoogd risico van borstkanker gerekruteerd. Op basis van specifieke risicofactoren en met behulp van scorecalculatoren rekruteerde men vrouwen van 45 tot 60 jaar met een relatief risico (RR) van borstkanker dat minstens twee keer groter was dan bij de algemene bevolking, vrouwen van 60 tot 70 jaar met een RR dat minstens 1,5 keer groter was en vrouwen van 40 tot 44 jaar met een RR dat minstens 4 keer groter was. Vrouwen die in aanmerking kwamen, randomiseerde men in een anastrozol (oraal 1 mg per dag)- of een placebo-arm gedurende 5 jaar. De primaire uitkomstmaat was de ontwikkeling van histologisch bevestigde borstkanker, zowel invasief als niet-invasief (ductaal carcinoom in situ). Secundaire uitkomstmaten waren de ontwikkeling van oestrogenreceptor-positieve borstkanker, borstkankergelateerde mortaliteit, ontwikkeling van andere kankers, hart- en vaatziekten, breuken en globale mortaliteit. In totaal kregen 1 920 en 1 944 vrouwen respectievelijk anastrozol of placebo. Na een mediane follow-up van 131 maanden werd met anastrozol een daling van 49% in de ontwikkeling van borstkanker waargenomen (85 versus 165 gevallen; HR 0,51 met 95% BI van 0,39 tot 0,66;  $p < 0,0001$ ). De daling was groter gedurende de eerste 5 jaar (35 versus 89 nieuwe gevallen) en bleef statistisch significant na 5 jaar (50 versus 76 nieuwe gevallen; HR 0,64 met 95% BI van 0,45 tot 0,91;  $p = 0,014$ ). De ontwikkeling van oestrogenreceptor-positieve invasieve borstkanker daalde met 54% (HR 0,46 met 95% BI van 0,33 tot 0,65;  $p < 0,0001$ ). Er werd ook een daling van 59% in ductale carcinomen in situ waargenomen (HR 0,41 met 95% BI van 0,22 tot 0,79;  $p = 0,0081$ ). Men zag geen verschil in mortaliteit, noch in globale (69 versus 70; HR 0,96 met 95% BI van 0,69 tot 1,34;  $p = 0,82$ ), noch in borstkankergelateerde (2 in de anastrozol- versus 3 in de placebo-arm) mortaliteit. Er werden geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd zoals een toename in fracturen, het voorkomen van andere vormen van kanker, een toename van hart- en vaatziekten of sterfte door andere oorzaken. Het aantal vrouwen dat gedurende 5 jaar moet worden behandeld (NNT) om binnen de eerste 12 jaar borstkanker te voorkomen is 29 met anastrozol, wat dus beter is dan een NNT van 58 met tamoxifen (7).

Ook recente meta-analyses laten met deze geneesmiddelen een afname zien van de incidentie van borstkanker (8,9). Er moet echter opgemerkt worden dat geen enkele van deze grootschalige studies is uitgevoerd met vrouwen die draagster zijn van een BRCA1- of BRCA2-genmutatie.

## Besluit

Een follow-up van 12 jaar van de IBIS-II studie toont een blijvend statistisch significant effect van een behandeling met anastrozol gedurende 5 jaar voor de preventie van borstkanker bij postmenopauzale vrouwen met een volgens de leeftijd verhoogd risico. Er werden geen nieuwe belangrijke ongewenste effecten geïdentificeerd. De follow-up van 12 jaar versterkt hiermee de resultaten van de eerste rapportering.

## Voor de praktijk

Er is geen Europese vergunning voor het gebruik van anastrozol in de primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met een verhoogd risico, waardoor het niet kan worden voorgeschreven. In de Verenigde Staten beveelt de Amerikaanse Preventive Services Task Force het voorschrijven van een SERM of een aromataseremmer aan voor deze indicatie (1). Ook NICE beveelt dit aan voor familiale vormen van borstkanker in Groot-Brittannië (10).

De positieve resultaten van de IBIS-II studie die men vaststelde na 5 jaar anastrozolgebruik bij postmenopauzale vrouwen met een leeftijd van 40 tot 70 jaar en met een volgens de leeftijd verhoogd risico op borstkanker werden na 12 jaar follow-up bevestigd. Primaire preventie van borstkanker zou als indicatie voor anastrozol in Europa besproken kunnen worden.

## Referenties

1. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Medication use to reduce risk of breast cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2019;322:857-67. DOI: 10.1001/jama.2019.11885
2. Vermeire E. In welke mate voorkomen selectieve oestrogenreceptor-modulatoren (SERM's) het optreden van borstkanker? *Minerva bondig* 15/05/2014.
3. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al; SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2013;381:1827-34. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60140-3
4. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364:2381-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1103507
5. 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;383:1041-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62292-8
6. 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;395:117-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32955-1
7. 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;16:67-75. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71171-4
8. Mocellin S, Goodwin A, Pasquali S; Cochrane Breast Cancer Group. Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD012191.pub2
9. Nelson HD, Fu R, Zakher B, et al. Medication use for the risk reduction of primary breast cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019;322(9):868-86. DOI: 10.1001/jama.2019.5780
10. National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. NICE clinical guideline [CG164] 2013. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/resources/familial-breast-cancer-classification-care-and-managing-breast-cancer-and-related-risks-in-people-with-a-family-history-of-breast-cancer-pdf-35109691767493>