

Kommentaar en bedenkingen bij

Breast Cancer and HRT in the Million Women Study

The Lancet 2003, 362,419-427

Inleiding

Over het laatste decennium is een consensus gegroeid, gebaseerd op epidemiologische studies en op de randomised controlled trial (RCT) van de Womens Health Initiative Study ([WHI](#)) studie dat bij vrouwen die een hormonale substitutietherapie (HRT) nemen meer borstkankers ontdekt worden dan bij deze die geen hormonen innemen. De geschatte relatieve risico's (RR) liggen tussen de 1.35 en 1.25, en het risico neemt toe met de duur van inname.

Het was niet duidelijk of deze toename verband hield met de dosis of het type van oestrogeen dat ingenomen werd, met de manier van toedienen, of met het geven van een progestageen.

Het was evenmin duidelijk of het ontdekken van meer borstkankers een duidelijk nadeel dan wel een voordeel zou betekenen. Door de inname van hormonen, zouden bestaande kankers immers sneller groeien en dus ook sneller ontdekt worden. Of deze kankers meer of minder agressief zouden zijn, wat het effect op uitzaaiingen is, en wat het effect op mortaliteit is blijft controversiël.

De Studie en de resultaten

Britse vrouwen die zich aanboden voor routine borstkankerscreening werden gedurende 4 tot 5 jaar gevolgd. Het risico op borstkanker werd nagegaan en vergeleken met de inname van hormonen. Hierbij werd een onderscheid gemaakt tussen de duur van inname, het type hormoon dat gebruikt werd en de leeftijd van de patienten.

1. **Na de menopauze zonder HRT daalt het risico in** vergelijking met vrouwen net voor de menopauze. Het relatief risico was 0.75 voor perimenopauzale vrouwen en 0.63 voor vrouwen na de menopauze.
2. **Bij vrouwen na de menopauze die HRT genomen hadden, doch gestopt waren, was** het relatief risico niet verhoogd
3. **Bij vrouwen na de menopauze die bezig waren HRT te nemen,**
? **het relatief risico op borstkanker was hoger** dan bij vrouwen die geen hormonen namen
 - RR 1.30 voor oestrogeen alleen
 - RR 2.00 voor oestro-progestagenen, zowel voor sequentiele als voor gecombineerde therapie
 - RR 1.45 bij gebruik van tibolone (Livial)
- ? **Het relatief risico neemt toe met de duur van inname** : opgesplitst voor zij die bezig waren HRT te nemen gedurende minder dan 1jaar, 1 tot 4, 5 tot 9 en >10jaar
 - RR : respectievelijk 0.81, 1.25, 1.32 en 1.37 voor oestrogenen alleen.
 - RR : respectievelijk 1.45, 1.74, 2.17 en 2.31 voor oestro-progestagenen.

- ? **Type of dosis oestrogeen en progestageen zijn niet belangrijk.** Er is geen verschil tussen verschillende types oestrogeen (geconjugeerde, 17- β oestradiol), in de toedieningswijze (per os, transdermaal, implantaties) en belangrijk ook niet tussen een lage en een hogere dosis. Er is eveneens geen verschil tussen de verschillende types progestageen die gebruikt werden.
- ? **De mortaliteit tgv van borstkanker** over de gevolgde periode was net iets hoger bij vrouwen die bezig waren met HRT dan bij degenen die nooit hormonen genomen hadden. (relatief risico : 1.22) en dan bij deze die gestopt waren met HRT
- ? **Men weet sinds lang dat obesitas op zichzelf het relatief risico verhoogt.** Het is dan ook logisch dat het relatief risico door HRT gebruik meer stijgt bij magere vrouwen. Voor vrouwen met een BMI boven de 25 (obees) is het relatief risico 1.46 versus 1.97 voor de slankere vrouw. (uitgesplitst voor vrouwen die oestrogenen alleen nemen wordt dit 1.17 versus 1.53.

Interpretatie van deze studie

1. Het is een **grote studie met een nauwgezette analyse en** met als dusdanig belangrijke resultaten.

2. **Het is een epidemiologische studie.** Dit heeft als voordeel dat alle patientengroepen

Epidemiologische studies	Mortaliteit/100.000 vrouwen/jaar
Cardiovasculair	-320
Osteoporose	-30
Borstkanker	+50
Totaal	-300

onderzocht werden, dwz ook de magere en de dikke, de vrouwen met hypertensie en diabetes etc. Dit heeft als nadeel dat de groep die HRT nam misschien niet helemaal dezelfde is als de groep die geen HRT nam.

Gezien men best appels met appels en peren met peren vergelijkt, dan moet men zich realiseren

dat :voor alle epidemiologische studies samen een verminderde mortaliteit van ongeveer 300 vrouwen/100.000/ jaar wordt gevonden (in deze modellen wordt rekening gehouden met de kans dat een ziekte voorkomt en met het relatief risico berekend in onderzoek). In dit model heeft men een vermindering in mortaliteit door cardiovasculaire accidenten van ongeveer 320 vrouwen/ jaar, een vermindering door osteoporose met 30 en een toename door borstkanker met 50.

3. Deze studie confirmeert de gekende gegevens over borstkanker, met enkele belangrijke aanvullingen

-een **toename van het aantal borstkankers dat ontdekt wordt bij vrouwen die oestrogenen nemen.** Deze toename neemt toe met de duur van inname . Het relatief risico is vergelijkbaar met hetgeen in alle voorgaande studies werd gevonden

-een **grotere toename bij vrouwen die ook progesterone nemen.** Dit was reeds enigszins verwacht uit voorgaande gegevens, doch een relatief risico van 2 is toch verrassend hoog.

	Extra kankers /10 jaar gebruik / 1.000 vrouwen		
	Extra Borstkankers	Extra baarmoederlichaamkankers	Totaal
Oestrogenen	5	10	15
oestroprogestagenen	19	0	19

-uitgedrukt in het aantal extra borstkankers per 10jaar gebruik door 1.000 vrouwen betekent dit voor oestrogeen alleen 5 extra, voor oestro-progestageen 19 extra. Indien men rekening houdt met de extra 10 gevallen van baarmoederlichaamkanker bij vrouwen die alleen oestrogenen nemen, dan is het totaal extra kankers ongeveer hetzelfde of men nu oestrogenen alleen of oestro-progestagenen neemt.

4. Het blijft onduidelijk of een toename van het aantal ontdekte kankers een voordeel of een nadeel is : is het risico op overlijden aan borstkanker groter of kleiner ?

Meer kankers die ontdekt worden betekent niet noodzakelijk dat er meer kankers ontstaan. Alleszins is zeker dat het verband tussen ontstaan van borstkanker en HRT nooit is aangetoond. Bovendien neemt men aan dat tussen het ontstaan van borstkanker en de ontdekking (dwz zodra een zeker volume bereikt is) een 10 tal jaren verlopen. Mijn interpretatie van het feit dat meer kankers ontdekt worden, is dan ook dat bestaande kankers sneller gaan groeien en daardoor eerder ontdekt worden. Dit kan zeker het toegenomen relatief risico verklaren . Blijft de vraag of dit een voordeel is of een nadeel. Dit is controversieel gezien het onduidelijk is (beide gegevens zijn terug te vinden in de literatuur) of het type kanker meer of minder agressief is, of er meer of minder uitzaaiingen zijn, en of de mortaliteit hoger of lager is. In deze studie werd in de ganse onderzochte groep, een licht verhoogde mortaliteit vastgesteld (RR=1.22 ; limiet significant). Vergeleken met het totaal verhoogd risico van 1.66 op het ontdekken van een borstkanker in deze groep vrouwen kan dit betekenen dat het mortaliteitsrisico/per borstkanker lager ligt. Men zou kunnen stellen dat de follow up van 4-5 jaar te kort is om dit met zekerheid te besluiten. Anderzijds is de follow-up voor mortaliteit 1 jaar langer dan voor het ontdekken van borstkanker, en indien men dit als een trend beschouwd zou het verschil bij een langere follow-up het verminderd risico op mortaliteit bij borstkanker ondekt bij vrouwen die HRT nemen nog groter kunnen zijn. Spijtig genoeg is deze studie nog niet groot genoeg om een onderscheid te kunnen maken tussen de effecten van de verschillende vormen van HRT.

Besluit : bij vrouwen die HRT nemen worden meer kankers ontdekt, maar is de genezingskans groter dan bij vrouwen die geen HRT nemen (niet 100% zeker omdat de follow-up kort is). Indien men aanneemt dat HRT de groei versnelt zonder borstkanker te induceren, dan zal door HRT de totale mortaliteit van borstkankers lager liggen ; anderzijds is het wel zo dat een versnelde groei/vroegere ontdekking voor sommige patienten betekent dat ook de gevolgen ook vroeger optreden.

5. Deze studie bevat een reeks elementen die de visie “versnelde groei/snellere ontdekking” ondersteunen

-vrij onmiddellijk na het stoppen van de inname van hormonen daalt het risico tot het niveau van de vrouwen die geen hormonen nemen (interpretatie : de groei vertraagt)

-vrouwen na de menopauze die geen hormonen nemen hebben een lager risico dan vrouwen net voor de menopauze (interpretatie : de groei vertraagt)
 -Dikkere vrouwen hebben een licht hogere concentratie oestrogenen in bloed, hetgeen kan verklaren dat hun relatief risico op een borstkanker (lees : licht gestimuleerde groei) reeds toegenomen is. Bij gebruik van oestrogeen of HRT zal de extra toename dan ook kleiner zijn, in vergelijking met magere vrouwen die zonder HRT geen gestimuleerde groei hebben.

Algemene Besluiten

1. De Gegevens van deze studie over de kans op het ontdekken van een borstkanker zijn in de grafiek hiernaast samengevat. Hierin wordt de toename in het aantal borstkankers (die ontdekt worden) met de leeftijd weergegeven..

bovenste grafiek

- de groene lijn : vrouwen na de menopauze die geen HRT nemen
 - de rode lijn : vrouwen na de menopauze die oestroprogestagenen nemen. Deze lijn is berekend uit de gegevens van deze studie (19 extra/1000 vrouwen na 10 jaar inname)
 - de gele lijn : vrouwen die enkel oestrogenen nemen
 Besluit : het totaal aantal borst + baarmoederlichaamkankers is ongeveer hetzelfde

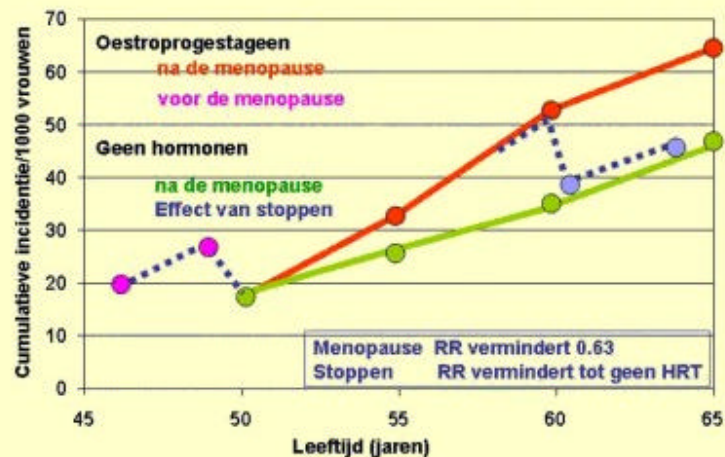
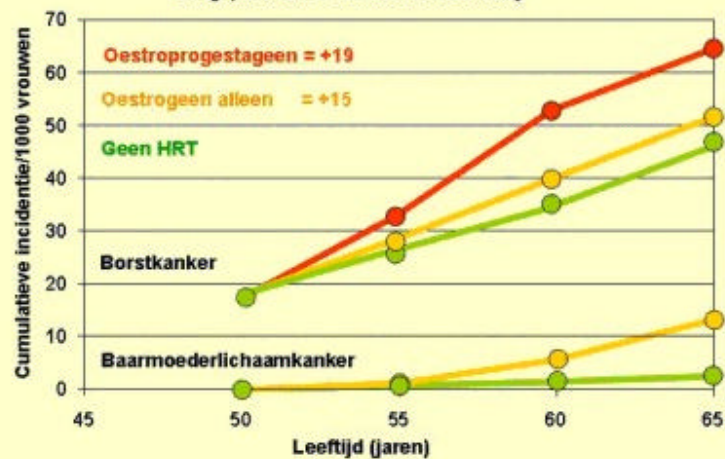
Middenste grafiek

- de blauwe stippellijn : het effect van een menopauze of van het stoppen van HRT dwz van een vermindering van de hoeveelheid oestrogeen in het bloed.

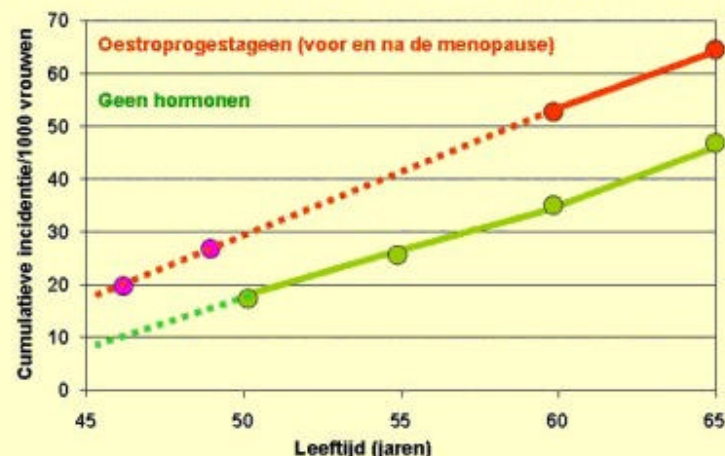
Onderste grafiek

Cumulatieve Incidentie van borstkanker

aangepast van de "million women study"



Interpretatie : curve verschuift naar links



Mijn interpretatie is dat het waarschijnlijk weinig verschil maakt of men hormonen zelf aanmaakt (ovariele productie tijdens de menstruele cyclus) of inneemt (HRT). Indien men de lijnen voor de menopauze en na 10 jaar oestroprogestageen gebruik met elkaar verbindt dan ziet men dat deze lijn altijd wat hoger ligt dan de curve voor vrouwen zonder hormonen na de menopauze. Deze kan waarschijnlijk naar links doorgetrokken worden (groene stippellijn bij vroegtijdige menopauze of verwijderen van de eierstokken. Beide lijnen geven dan het aantal ontdekte kankers aan in functie van de leeftijd, bij vrouwen met en zonder hormonen (eigen productie of HRT). Het is niet onverwacht dat de effecten van oestrogenen en progestagenen voor en na de menopauze, zelf geproduceerd of ingenomen, dezelfde zijn. Het voornaamste verschil is dat de rode curve (met hormonen) naar links verschoven is tov de groene (zonder hormonen). Dit is consistent met de interpretatie snellere groei/snellere detectie.

2. Deze studie **wijzig niet fundamenteel mijn houding** tov het toedienen van oestrogenen en progestagenen na de menopauze. De eerste reden tot inname is 'het zich beter voelen'.
3. het is erg belangrijk te weten dat de **dosis en het type oestrogeen en progestageen weinig verschil maken** voor borstkanker. Waarschijnlijk is het zo dat een kleine dosis volstaat om de groei van een borstkanker maximaal te versnellen. Met meer hormonen is er niet meer groei.
4. We hebben **extra argumenten voor de hypothese 'versnelde groei/versnelde detectie'**. Het blijft onduidelijk of dit uiteindelijk een voordeel dan wel een nadeel zou zijn : deze studie toont indirect aan dat de kans te sterven aan een borstkanker lichtjes toeneemt (omdat meer kankers ontdekt worden), maar dat het risico per borstkanker lager is. Zeer in het algemeen, geldt hetzelfde waarschijnlijk evengoed voor vrouwen voor de menopauze : moest men de eierstokken wegnemen zodra er geen verdere kindervens is, dan zal het aantal ontdekte borstkankers waarschijnlijk dalen, maar zal de mortaliteit per borstkanker waarschijnlijk toenemen. Anders gezegd, voor borstkankerrisico's zijn er evenveel argumenten om eierstokken weg te nemen voor de menopauze als om geen HRT te geven na de menopauze ; of omgekeerd evenveel argumenten, om geen eierstokken weg te nemen voor de menopauze als om HRT te geven na de menopauze.
5. Wel is het **effect van progesterone verrassend groot**. Indien we rekening houden met het toegenomen risico vooral na langdurig gebruik van HRT, is het misschien voorzichtig bij oudere dames geen progestagenen te gebruiken. Een borstkanker niet stimuleren tot versnelde groei zodat hij pas 10 jaar later ontdekt zal worden (alhoewel met een wat slechtere prognose) is misschien een wijze politiek bij iemand van bv 85 jaar. Alleszins is dit iets wat met de individuele patient moet besproken worden.
6. Bij vrouwen met **grote borsten met veel klierweefsel is extra voorzichtigheid geboden** omdat het ontdekken van borstkankers moeilijker is en dus later kan gebeuren. Nog een reden tot individualisering.
7. De toename van het relatief risico tijdens inname van Tibolone (Livial) is onverwacht, en moeilijk uit te leggen.

Algemeen besluit

Een grondige analyse van de resultaten Million Women Study, geeft een veel genuanceerder beeld over HRT dan de eerste persberichten lieten vermoeden

- "HRT geeft borstkanker" is een boutade, die moet vervangen worden door versnelde groei/versnelde ontdekking. Ook over de ge-associeerde mortaliteit moet een onderscheid gemaakt tussen minder mortaliteit/borstkanker en (waarschijnlijk) globaal verminderde mortaliteit, maar voor individuele vrouwen komt de kanker en zijn gevolgen wel een paar jaar vroeger.
- Het is belangrijk te weten, dat het voor borstkanker geen verschil maakt welke produkten, welke dosis en welke toedieningswijze verkozen wordt.
- Zoals gesteld na de [WHI](#) studie, dient HRT geïndividualiseerd worden en moeten voordelen en nadelen afgewogen worden. Afwegen van voordelen en nadelen is niet altijd gemakkelijk owv de talrijke elementen die hierin meespelen, en omdat dit van patient tot patient verschilt. De elementen die hier bv in spelen is het verhoogd risico op cardiovasculaire accidenten door HRT bij risicopatienten, het feit dat de detectie van borstcarcinomen moeilijker is bij vrouwen met grote borsten met veel klierweefsel. Anderzijds is het niet zo duidelijk dat men risico's vermindert door de dosis te verminderen. De rol van de begeleidende arts, om voor de individuele patient na informatie de beste therapie te vinden rekening houdend met klachten, psychologie, wensen, en individuele kenmerken en risico's wordt dan ook steeds belangrijker.
- Ongenuanceerde berichtgeving in slogantaal over iets complex als HRT is geen voordeel voor de patient. Hetzelfde kan worden gezegd over de perskonferenties waarmee dergelijke artikels worden aangekondigd, ipv eerst hierover een debat te hebben in de wetenschappelijke pers en/of verenigingen.