

Adjuverende antihormonal behandling af kvinder med primær operabel brystkræft

Overlæge Malgorzata K. Tuxen, overlæge Dorte L. Nielsen, reservelæge Henriette Lindberg & overlæge Claus Kamby

Herlev Hospital, Onkologisk Afdeling R

Den adjuverende behandling af patienter med primær operabel brystkræft blev introduceret i Danmark i 1977 inden for rammerne af Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Postmenopausale patienter med positiv østrogen- og/eller progesteronreceptorstatus tilbydes i dag adjuverende antihormonal behandling i form af tamoxifen og/eller aromatasehæmmere, hvis der er minimum en risikofaktor: primærtumor >2 cm, malignitetsgrad II-III eller metastasering til lymfeknuder i den samsidige aksil. Præmenopausale kvinder med positiv receptorstatus og minimum en af de samme risikofaktorer eller alder under 35 år tilbydes adjuverende kemoterapi suppleret med efterfølgende tamoxifenbehandling i fem år.

I denne artikel fokuseres der på adjuverende behandling med tamoxifen på basis af den seneste metaanalyse, og resultaterne fra adjuverende studier med aromatasehæmmere beskrives.

Tamoxifen

Tamoxifen er en selektiv østrogenreceptormodulator (SERM) med både østrogenagonistisk og -antagonistisk virkning. Intensiv forskning med tamoxifen førte til, at Food and Drug Administration i 1977 godkendte tamoxifen til behandling af fremskreden brystkræft hos postmenopausale kvinder. I de efterfølgende år blev der gennemført adskillige studier af adjuverende tamoxifenbehandling af præ- og postmenopausale patienter med tidlig brystkræft.

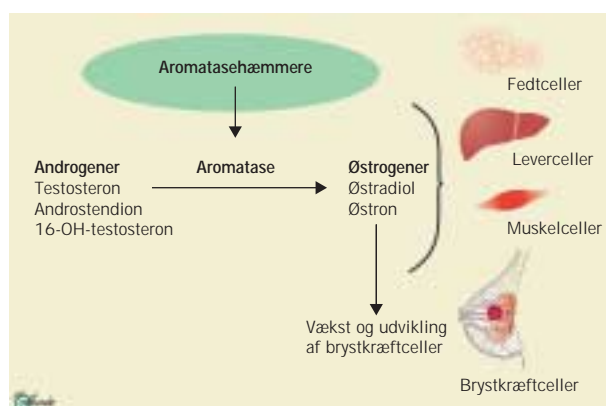
Siden 1984 har Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) gennemført regelmæssig gennemgang af alle randomiserede undersøgelser af adjuverende behandling af brystkræft. EBCTCG indsamlede i 2000 alle data fra adjuverende studier påbegyndt senest i 1995. Resultaterne af denne metaanalyse blev publiceret i Lancet i maj 2005 og omfatter individuelle data på over 80.000 kvinder i alle aldersgrupper fra i alt 71 randomiserede studier, hvori man havde undersøgt effekten af adjuverende behandling med tamoxifen [1]. En sammenligning af 1-2 års versus fem års tamoxifenbehandling af kvinder med østrogenreceptorpositive tumorer viste en signifikant bedre effekt af fem års behandling ($2p < 0,00001$ for recidiv og $2p = 0,01$ for brystkræftdødelighed). Patienter, der var blevet behandlet med tamoxifen i 1-2 år, havde en reduktion af årlig risiko for recidiv på 26% og en re-

duktion af brystkræftdødelighed på 18% i forhold til kontrolpatienter, som ikke fik adjuverende tamoxifenbehandling. Patienter, der var blevet behandlet med tamoxifen i fem år, havde tilsvarende en reduktion af årlig risiko for recidiv på 41% og en reduktion af brystkræftdødelighed på 34%. Patienter, hos hvem kræften havde spredt sig til lymfeknuder i aksillen, og som fik adjuverende fem års tamoxifenbehandling, havde en absolut reduktion af tiårsbrystkræftdødeligheden på 12,6%, og patienter, hos hvem kræften ikke havde spredt sig til lymfeknuder i aksillen, havde en reduktion på 5,3%. Metaanalysen viste klart en effekt af fem års adjuverende behandling med tamoxifen i alle patientgrupper uafhængigt af alder (både kvinder under og over 50 år), anvendelse af adjuverende kemoterapi og daglig tamoxifendosis (20 mg vs. 30-40 mg). Fem års behandling med tamoxifen havde også en effekt på incidensen af kontralateral brystkræft med en relativ risikoreduktion på 39%. I EBCTCG-metaanalysen dokumenteres det således, at adjuverende behandling med tamoxifen, specielt fem års behandling, giver en signifikant reduktion af både recidivrate, dødelighed og incidens af kontralateral brystkræft.

Der er i dag ingen evidens for, at behandling i mere end fem år forbedrer patientprognosen [1, 2]. I National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 trial blev 1.172 kvinder randomiseret til behandling med tamoxifen i hhv. fem år og ti år [2]. Behandling i fem år medførte en signifikant bedre sygdomsfri overlevelse (82% vs. 78%) og en ikke-signifikant bedre total overlevelse (94% vs. 91%).

Aromatasehæmmere

Aromatasehæmmere eller -inaktiverer er stoffer, som blokerer den enzymatiske omdannelse af androgener (produceret i perifert væv hos postmenopausale kvinder) til østrogen (Fi-



Figur 1. Østrogenproduktion hos postmenopausale kvinder.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

gur 1). Hos postmenopausale kvinder opnås hermed en reduktion af cirkulerende østrogen til næsten umålelige værdier.

Aromatasehæmmere er mere effektive end tamoxifen ved førstelinje endokrin behandling af fremskreden brystkræft. I de seneste år er der gennemført et stort antal randomiserede forsøg, hvori man sammenlignede adjuverende aromatasehæmmere og tamoxifen.

Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC)-studiet er et stort internationalt, randomiseret, dobbeltblindet forsøg [3-5]. I alt 9.366 postmenopausale kvinder fra 381 afdelinger i 21 lande blev randomiseret til fem års behandling med tamoxifen alene (3.116 patienter), anastrozol alene (3.125 patienter) eller en kombination af tamoxifen og anastrozol (3.125 patienter). Efter den første interimanalyse [3] og en median opfølgningstid på 33,3 måneder var den treårs sygdomsfrie overlevelse signifikant bedre i anastrozolgruppen end i tamoxifengruppen (89,4% vs. 87,4%, *hazard ratio* (HR) 0,83, $p = 0,013$). Kombinationen af anastrozol og tamoxifen havde ingen fordel sammenlignet med monoterapi med tamoxifen ($p = 0,8$) og blev derfor ekskluderet fra videre analyser. Ved den sidste opdatering af resultaterne [5] efter en median observationstid på 68 måneder viste der sig som tidligere en signifikant forskel i sygdomsfri overlevelse mellem anastrozol og tamoxifen med 575 events (lokal eller fjerne metastaser, kontralateral brystkræft eller død) i anastrozolgruppen vs. 651 events i tamoxifengruppen (HR 0,87, $p = 0,01$). Der var fortsat ingen effekt på overlevelsen (HR 0,97, $p = 0,7$). Hyppigheden af kontralateral brystkræft blev signifikant reduceret i anastrozolgruppen i forhold til tamoxifengruppen (35 tilfælde vs. 59, 42% reduktion, $p = 0,01$).

The Intergroup Exemestane Study (IES) er et dobbeltblindet, randomiseret forsøg med 4.742 postmenopausale kvinder [6]. Efter 2-3 års adjuverende behandling med tamoxifen blev recidivfrie patienter randomiseret til fortsat behandling med tamoxifen (2.362 patienter) eller behandling med exemestan (2.380 patienter) med en samlet behandlingsvarighed for begge grupper på fem år. Efter median 30,6 måneders opfølgningstid var den relative risiko for recidiv reduceret med 32% i exemestangruppen (HR 0,68, $p < 0,001$) svarende til en absolut forlængelse af den sygdomsfrie overlevelse på 4,7% efter tre år. Der var ikke forskel i overlevelsen mellem de to grupper med 93 dødsfald i exemestangruppen og 106 i tamoxifengruppen ($p = 0,37$). Kontralateral brystkræft blev påvist hos ni patienter i exemestangruppen mod 20 patienter i tamoxifengruppen (HR 0,44, $p = 0,04$).

ARNO/ABCSCG-studiet er en kombination af et tysk og et østrigsk forsøg med i alt 3.224 patienter randomiseret til fem års behandling med tamoxifen (1.606 patienter) eller sekventiel behandling med tamoxifen i to år efterfulgt af behandling med anastrozol i tre år (1.618 patienter) [7]. Efter median 28 måneders opfølgningstid blev den relative risiko for recidiv (inklusive ny kontralateral brystkræft) reduceret med 40% ved sekventiel behandling (67 events i anastrozolgruppen vs. 110

events i tamoxifengruppen, HR 0,60, $p = 0,0009$). Der var ingen signifikant effekt på overlevelsen ($p = 0,16$).

The Italian Tamoxifen Anastrozole Trial (ITA) er et mindre, ikkeblindet, randomiseret forsøg [8]. I alt 448 postmenopausale kvinder med *node*-positiv og østrogenreceptorpositiv brystkræft blev efter 2-3 års behandling med tamoxifen randomiseret til enten fortsat behandling med tamoxifen eller behandlingskift til anastrozol. Alle patienter fik behandling i alt fem år. Efter median 36 måneders opfølgningstid blev der rapporteret om signifikant længere sygdomsfri overlevelse i anastrozolgruppen end i tamoxifengruppen (HR 0,35, $p = 0,001$). Der blev observeret 17 *events* (lokale metastaser eller fjerne metastaser, anden primær tumor, inklusive kontralateral brystkræft eller død) i anastrozolgruppen og 45 *events* i tamoxifengruppen ($p = 0,0002$).

Det sene adjuverende studie MA-17, et dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret forsøg ledet af the National Cancer Institute of Canada (NCIC) havde som formål at undersøge effekten af yderligere fem års behandling med letrozol hos 5.187 postmenopausale kvinder, som afsluttede fem års behandling med tamoxifen [9]. Ved en planlagt interimanalyse efter 2,4 års opfølgningstid var der i alt 207 tilfælde af recidiv (inklusive ny kontralateral brystkræft), 75 i letrozolgruppen og 132 i placebogruppen. Estimeret fireårs sygdomsfri overlevelse var henholdsvis 93% og 87% i de to grupper (HR 0,57, $p = 0,0008$). Heller ikke i dette studie blev der observeret nogen signifikant effekt på overlevelsen ($p = 0,25$). Efter den første interimanalyse, anbefalede en uafhængig monitoreringskomite, at studiet blev lukket, og at alle deltagere blev informeret om resultatet, samt at placebogruppen fik tilbud om behandling med letrozol.

På basis af disse undersøgelser kan det konkluderes, at adjuverende behandling med aromatasehæmmere er effektiv hos patienter med receptorpositiv operabel brystkræft. Alle undersøgelser har vist signifikant forlængelse af den sygdomsfrie overlevelse og signifikant reduktion af relativ risiko for recidiv for patientgrupper behandlet med aromatasehæmmere, bortset fra gruppen, der var blevet behandlet med en kombination af anastrozol og tamoxifen i ATAC-studiet. I ingen af studierne med aromatasehæmmere blev der påvist signifikant forbedring af overlevelsen, men det forekommer sandsynligt, at man med en længere observationstid vil kunne afsløre en sådan effekt. Patienter med recidiv af brystkræft er oftest uhelbredelige, hvorfor en forbedring af den sygdomsfrie overlevelse med stor sandsynlighed vil medføre en signifikant forlænget overlevelse efter en længere observationstid.

Design af undersøgelserne og forskellige selektionskriterier giver ikke mulighed for direkte sammenligning af resultater og effektivitet af de tre aromatasehæmmere. Det er fortsat uafklaret, om behandling med aromatasehæmmere alene i fem år er mere effektiv end sekventiel behandling med kombination af tamoxifen og en aromatasehæmmer. Spørgsmålet om optimal kombination og rækkefølge af sekventiel be-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Væsentlige bivirkninger ved antihormonal behandling, baseret på resultater fra Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC)-studie [5].

Bivirkninger	Antal af patienter (%)		
	anastrozol	tamoxifen	p-værdi
Hedeture	1.104 (35,7)	1.264 (40,9)	<0,0001
Atralgi	1.100 (35,6)	911 (29,4)	<0,0001
Frakturer	340 (11,0)	237 (7,7)	<0,0001
Kvalme, opkastninger	393 (12,7)	384 (12,4)	0,7
Vaginal blødning	167 (5,4)	317 (10,2)	<0,0001
Livmoderkræft	5 (0,2)	17 (0,8)	0,02
Tromboemboliske tilfælde	87 (2,8)	140 (4,5)	0,0004
Dyb venøs trombose	48 (1,6)	74 (2,4)	0,02

handling (start med tamoxifen eller aromatasehæmmere) er også uafklaret. De igangværende undersøgelser, der fortsat foregår, vil forhåbentlig afklare nogle af disse spørgsmål. Danske kræftafdelinger har deltaget i BIG 1-98-studiet, som inkluderede godt 8.000 patienter, der blev randomiseret til fire grupper: fem års behandling med tamoxifen, fem års behandling med letrozol, sekventiel behandling med tamoxifen og letrozol med start med tamoxifen eller letrozol. U.S. Oncology Group Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multicenter (USON/TEAM)-studiet randomiserer patienter til tamoxifen i fem år eller exemestan i fem år. I en dansk/engelsk multicenterundersøgelse (FEM345/D2407) bliver patienterne randomiseret til letrozol i fem år eller sekventiel behandling med tamoxifen og letrozol i fem år. I National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-33 fokuserer man på sen adjuverende behandling, hvor recidivfrie patienter, som har afsluttet fem års behandling med tamoxifen, randomiseres til yderligere fem års behandling med exemestan eller placebo.

Bivirkninger

Tamoxifen og aromatasehæmmere er relativt atoksiske. Erfaringer fra de randomiserede forsøg viser, at patienterne gennemgående har flere bivirkninger af tamoxifen end af aromatasehæmmere (Tabel 1). Alle aromatasehæmmere har den samme bivirkningsprofil. De hyppigste bivirkninger, som er hedeture, knogle-led-smerter og ændret knoglemetabolisme, er relateret til reduktionen af cirkulerende østrogen til næsten umålelige værdier. Patienter, der er blevet behandlet med aromatasehæmmere, har en signifikant øget risiko for atralgier [5, 6] og frakturer [5, 7] end patienter, der er blevet behandlet med tamoxifen. Da aromatasehæmmere ikke har tamoxifens østrogenagonistiske effekt, er der signifikant reduceret hyppighed af gynækologiske komplikationer [5, 6, 8] som livmoderkræft, vaginalblødning og udflåd hos patienter behandlet med aromatasehæmmere. Der er yderligere rapporter om signifikant lavere risiko for tromboemboliske tilfælde ved behandling med aromatasehæmmere end ved behandling med tamoxifen [5-7]. Langtidbivirkninger af aromatasehæmmere er endnu ikke fastlagt, især graden og den

kliniske betydning af disse, men teoretisk mulige langtids-effekter relaterer sig til ændret knogle- og lipidmetabolisme (osteoporose og aterosklerose).

Danish Breast Cancer Cooperative Groups anbefalinger

DBCG's udvalg for medicinsk behandling anbefaler indtil videre, at alle postmenopausale patienter i højrisikogrupper fortsat starter med tamoxifenbehandling som efter 2,5 år skiftes til aromatasehæmmere (exemestan eller anastrozol). Patienter, som indtil nu har fået behandling med tamoxifen i 2,5-3,5 år, tilbydes behandling med en aromatasehæmmere (exemestan eller anastrozol) i yderligere 2,5 år. Patienter, der har spredning til de aksillære lymfeknuder, og som har fået 4-5 års behandling med tamoxifen, tilbydes supplerende behandling med letrozol i yderligere 2,5 år. På basis af ATAC-studiet anbefales det at tilbyde anastrozol til patienter, hvis der foreligger kontraindikation for tamoxifen (f.eks. tromboemboliske tilfælde), eller til patienter, som oplever svære bivirkninger under tamoxifenbehandling. Anbefalingerne fra DBCG's udvalg for medicinsk behandling er i overstemmelse med anbefalinger fra American Society of Clinical Oncology (ASCO) Technology Assessment Panel [10].

Korrespondance: *Malgorzata K. Tuxen*, Onkologisk Afdeling R, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: gtuxen@dadlnet.dk

Antaget: 21. november 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-717.
2. Fisher B, Dignam J, Bryant J et al. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:684-90.
3. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.
4. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analysis. *Cancer* 2003;98:1803-10.
5. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365:60-2.
6. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.
7. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrineresponsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455-62.
8. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-47.
9. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-801.
10. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ et al. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Technology Assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619-29.