

# Aromatasehæmmere ved metastaserende brystkræft hos postmenopausale patienter

## En gennemgang af et Cochrane-review

Reservelæge Mubeena Aziz, reservelæge Kristin Skougaard, overlæge Claus Kamby & overlæge Dorte Lisbet Nielsen

Herlev Hospital, Onkologisk Afdeling

Med over 4.000 nye tilfælde om året er cancer mammae den hyppigst forekommende maligne sygdom hos kvinder. Selv om den adjuverende, systemiske behandling har nedsat risikoen for recidiv væsentligt, vil mere end en tredjedel af alle patienter med primær cancer mammae få fjernrecidiv og dø af sygdommen. Omkring 70% af patienterne har østrogen (ER)- og/eller progesteronreceptor (PGR)-positiv sygdom. For disse patienter er behandling med antiøstrogener en mulighed, idet tilstedeværelse af ER/PGR er en forudsætning for effekt af behandlingen [1, 2].

For postmenopausale patienter er der fire forskellige endokrine (antiøstrogene) behandlingsmuligheder: hæmning af interaktionen mellem ER og østrogen (E) med selektive modulatorer (SERM) (tamoxifen (TAM)), nedregulering af ER (fulvestrant (FU)), blokering af E-syntesen i det perifere væv med aromataseinhibitorer (AI) eller blokering af progesteronreceptorerne med gestagener (megestrolacetat (MA) og medroxyprogesteronacetat (MPA)).

Hos postmenopausale kvinder syntetiseres E udelukkende ved perifer aromatisering af androgener, der syntetiseres i

binyrer og ovarier. Aromatase er et cytochrom P450-afhængigt enzym, der findes i subkutant fedt, men også i brystvæv og -karcinomer. AI klassificeres som første-, anden- og tredjegerationstoffer [3]. De hyppigst anvendte AI er i dag tredjegerationspræparater (**Figur 1** og **Figur 2**). Første- og andengenerations-AI anvendes kun i begrænset omfang blandt andet pga. deres bivirkningsprofil. De ikkesteroidale AI (aminoglutethimid (AG), fadrozol (FD), vorozol (V), anastrozol (A) og letrozol (L)) blokerer omdannelsen af androgen til E ved reversibel binding til P450-delen af enzymet, mens de steroidale AI (formestan (F) og exemestan (EX)) bindes irreversibelt til den substratbindende del af enzymet (**Table 1**).

### Cochrane-metaanalysen

Metaanalysen [4] omfattede 30 randomiserede forsøg, hvori man sammenlignede en AI med anden endokrin behandling, ingen behandling eller behandling med en anden AI hos postmenopausale kvinder med metastatisk brystkræft. Kun studier, der inkluderede patienter med receptorpositiv tumor eller ukendt receptorstatus, indgik i analysen.

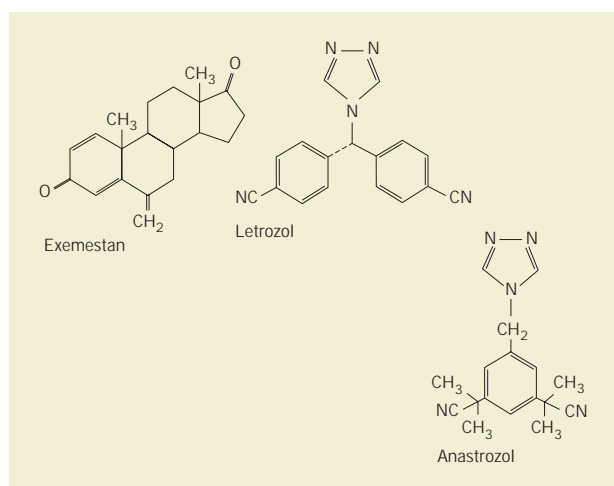
De 30 forsøg involverede i alt 11.208 kvinder, hvoraf 9.723 blev randomiseret i 26 forsøg, hvori man sammenlignede AI med ikke-AI: syv studier med AG, to med F og 17 studier med tredjegerations-AI. AI blev sammenlignet med TAM i 11 studier, med MA i 12 og med henholdsvis MPA, hydrokortison og FU i hver et studie. I alt 1.485 kvinder blev randomiseret til fire forsøg, hvori en AI blev sammenlignet med en anden AI.

Det primære formål var at analysere overlevelse defineret som tid fra randomisering til død af enhver årsag. Sekundært analyseredes progressionsfri overlevelse, objektivt respons (komplet + partielt respons) og klinisk gavn (*clinical benefit*) (objektivt respons eller stabil sygdom i mere end seks måneder). Endvidere analyseredes toksicitet i forbindelse med behandlingerne. Ved fortolkningen af metaanalysen er det vigtigt at være opmærksom på, at data for overlevelse og tid til progression kun var tilgængelig for ca. halvdelen af patienterne.

### Cochrane-resultater

#### Overlevelse

Data for overlevelse forelå fra 12 undersøgelser, der omfattede i alt 2.576 hændelser (*events*) hos 4.548 kvinder. Der fandtes en signifikant forskel i overlevelse på 11% (*hazard ratio* (HR): 0,89;



Figur 1. Kemisk struktur af tredjegerationsaromatasehæmmere.



Figur 2. Tredjegerationsaromatasehæmmere

95% sikkerhedsinterval (SI): 0,82-0,96,  $p = 0,003$ ) til fordel for behandling med AI. Denne effekt var til stede i alle undergrupper. Data for de enkelte AI var for sparsomme til, at man for hver af dem kunne drage en konklusion.

### Tid til progression

Samlet forelå der data fra ti undersøgelser, der omfattede 3.791 hændelser hos 5.355 kvinder. Der fandtes ikke signifikant forskel i tid til progression (HR: 0,97; 95% SI: 0,83-1,14). Der var dog signifikant heterogenitet mellem undersøgelserne. Således var EX statistisk signifikant bedre end en ikke-AI (MA) (et studie), mens V var signifikant dårligere. De samlede resultater for A og L viste ikke signifikant øget tid til progression, men der fandtes en betydelig (statistisk signifikant) heterogenitet mellem studierne.

### Objektivt respons

Data for objektivt respons blev rapporteret i 25 studier (7.919 kvinder) med anvendelse af syv forskellige AI (AG, F, A, EX, FD, L og V), en fjerdedel af patienterne var inkluderet i to studier [5, 6]. Der fandtes ikke en signifikant forskel i responsrate ved anvendelse af AI sammenlignet med anden antiøstrogenbehandling. Igen fandtes statistisk signifikant heterogenitet mellem undersøgelserne. Begrænses analysen til alene at omfatte de 1.637 patienter, der fik L, fandtes imidlertid en signifikant højere responsrate blandt patienter, der fik dette præparat, end blandt patienter, der fik ikke-AI [6-8].

### Klinisk benefit

Data forelå fra 22 studier, hvor de samme præparater som

Tablet 1. Oversigt over aromatasehæmmere.

	Første generation	Anden generation	Tredje generation
Ikkesteroid	Aminoglutethimid		Anastrozol Letrozol Fadrozol Vorozol
Steroid		Formestan	Exemestan

nævnt under objektivt respons indgik. Der var heller ikke i dette tilfælde forskel på behandling med AI og ikke-AI, og der var atter signifikant heterogenitet mellem studierne.

### Toksicitet

Toksicitetsdata var tilgængelige fra 22 studier. Kriterier for toksicitet varierede mellem studierne, og i flere tilfælde var det ikke angivet, hvilke kriterier der var brugt ved gradering. I analysen er der derfor anvendt en dikotom variabel (ja eller nej) for at kunne opgøre data. Hedefure fandtes at være den hyppigste bivirkning. Risikoen for hedefure, kvalme og opkastninger var ikke signifikant forskellig for AI og TAM eller FU. Risikoen for tromboemboliske komplikationer var signifikant lavere ved AI end ved TAM (odds-ratio (OR): 0,48; 95% SI: 0,27-0,85), mens risikoen ved FU og MA ikke var signifikant forskellig fra AI. For artralgi og vaginalblødning fandtes der ingen forskel på AI og TAM eller MA.

### Subgruppeanalyser

#### Tredjegerationsaromatasehæmmere versus ikkearomatasehæmmere

Ti studier omhandlede A, EX og L, de i klinikken hyppigst anvendte. Overlevelsesdata, der var tilgængelige i seks af de ti studier (4.333 patienter), viste en statistisk signifikant fordel ved behandling med en AI på 12% (HR: 0,88; 95% SI: 0,80-0,96) sammenlignet med behandling med en ikke-AI. Dette fund var konsistent i alle subgrupper. Data for progressionsfri overlevelse var tilgængelig i seks studier. Der var ingen signifikant forskel mellem de to behandlingsprincipper.

For respons og klinisk *benefit* var data tilgængelige i alle ti

#### Faktaboks

Aromatasehæmmere viser sammenlignet med andre endokrine behandlinger:

Signifikant øget overlevelse

Ingen forskel i tid til progression eller responsrate

Nedsat risiko for tromboemboliske komplikationer i forhold til tamoxifen

## Abstract

**Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women**

Gibson LJ, Dawson CL, Lawrence DJ, Bliss JM

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 1 (Status: New) Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.*

*DOI: 10.1002/14651858.CD003370.pub2. This version first published online: 24 January 2007 in Issue 1, 2007 Date of Most Recent Substantive Amendment: 13 October 2006*

*This record should be cited as: Gibson LJ, Dawson CL, Lawrence DJ, Bliss JM. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD003370. DOI: 10.1002/14651858.CD003370.pub2.*

**Background**

Hormonal treatments for advanced or metastatic breast cancer, such as tamoxifen and the progestins megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate, have been in use for many years. Aromatase inhibitors (AIs) are a class of compounds that systemically inhibit oestrogen synthesis in the peripheral tissues. Aminoglutethimide was the first AI in clinical use (first generation) and had a similar tumour-regressing effect to other endocrine treatments, which showed the potential of this alternative type of therapy. Other AIs have since been developed and the third generation AIs anastrozole, exemestane and letrozole are in current use. Randomised evidence on response rates and side effects of these drugs is still limited.

**Objectives**

To compare AIs to other endocrine therapy in the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women.

**Search strategy**

The Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register was searched on 3 December 2004 using the codes for "advanced" and "endocrine therapy". Details of the search strategy applied to create the Register and the procedure used to code references are described in the Cochrane Breast Cancer Group module on The Cochrane Library. The search was updated to 30 September 2005 and additional publications were included. Experts were consulted to determine that no relevant studies had been excluded.

**Selection criteria**

Randomised trials comparing the effects of any AI versus other endocrine therapy, no endocrine therapy or a different AI in the treatment of advanced (metastatic) breast cancer.

**Data collection and analysis**

Data from published trials were extracted by two independent

review authors. A third independent author then carried out a further cross check for accuracy and consistency. Hazard ratios (HR) were derived for analysis of time-to-event outcomes (overall and progression-free). Odds ratios (OR) were derived for objective response and clinical benefit (both analysed as dichotomous variables). Toxicity data were extracted where present and treatments were compared using OR. All but one of the studies included data on one or more of the following outcomes: overall survival, progression-free survival, clinical benefit and objective response.

**Main results**

Thirty studies were identified, twenty five of which were included in the main analysis of any AI versus any other treatment (9416 women). The pooled estimate showed a significant survival benefit for treatment with an AI over other endocrine therapies (HR 0.89, 95% CI 0.82 to 0.96). A subgroup analysis of the three commonly prescribed AIs (anastrozole, exemestane, letrozole) also showed a similar survival benefit (HR 0.88, 95% CI 0.80 to 0.96). The results for progression-free survival, clinical benefit and objective response were not statistically significant and there was statistically significant heterogeneity across types of AI. There were very limited data to compare one AI with a different AI, but these suggested an advantage for letrozole over anastrozole. All the trials of AIs used exclusively as first-line therapy were against tamoxifen. There was an advantage to treatment with AIs in terms of progression-free survival (HR 0.78, 95% CI 0.70 to 0.86) and clinical benefit (OR 0.70, 95% CI 0.51 to 0.97) but not overall survival or objective response. There was considerable heterogeneity across studies when considering clinical benefit ( $P = 0.001$ ). Use of an AI as second-line therapy showed a significant benefit in terms of overall survival (HR 0.80, 95% CI 0.66 to 0.96) but not for progression-free survival (HR 1.08, 95% CI 0.89 to 1.31), clinical benefit (OR 1.00, 95% CI 0.87 to 1.14) or objective response (OR 0.96, 95% CI 0.81 to 1.14). This is difficult to interpret due to the extreme heterogeneity across AIs for progression-free survival but not the other endpoints. AIs have a different toxicity profile to other endocrine therapies. For all AIs combined, they had similar levels of hot flushes (especially when compared to tamoxifen) and arthralgia, increased risks of nausea, diarrhoea and vomiting, but a decreased risk of vaginal bleeding and thromboembolic events compared with other endocrine therapies. A similar pattern of risks and benefits was still seen when analyses were limited to the currently most-prescribed third generation AIs.

**Authors' conclusions**

In women with advanced (metastatic) breast cancer, AIs including those in current clinical use show a survival benefit when compared to other endocrine therapy.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

studier (5.079 patienter), OR var henholdsvis 23% og 22% (statistisk signifikant) til fordel for behandling med AI.

Det har været fremhævet, at tredje generations-AI har færre bivirkninger end første- og andengenerationspræparaterne, hvorfor der blev udført toksicitetsanalyser i denne subgruppeanalyse. Toksiciteten viste sig dog at være den samme som i den samlede analyse.

*En aromatasehæmmer versus en anden aromatasehæmmer*

Fire studier, der omfattede i alt 1.481 patienter, havde denne konstellation. Overlevelsesdata, der kun var opgjort i et af studierne, viste, at overlevelsen var signifikant længere ved behandling med L end ved behandling med AG (HR: 0,64; 95% SI: 0,49-0,84) [9]. Resultaterne af samme studie viste signifikant øget progressionsfri overlevelse. Data baseret på 1.152 kvinder viste, at L var statistisk signifikant bedre end en anden AI (A, AG) med hensyn til klinisk *benefit* og responsrate (OR henholdsvis 0,72 og 0,53) [6-8].

*Aromatasehæmmere som førstelinjebehandling versus anden behandling*

I ti studier (3.635 kvinder) sammenlignede man AI med TAM. AI var statistisk signifikant bedre end TAM med hensyn til progressionsfri overlevelse (HR: 0,78) og klinisk *benefit* (OR: 0,70). For overlevelse og respons fandt man ingen forskelle.

*Aromatasehæmmere som andenlinjebehandling versus anden behandling*

Heri blev inkluderet 14 studier; i alle sammenlignede man AI-behandling med MA. Overlevelsesdata, der kun var tilgængelige i to af studierne, viste, at behandling med AI var associeret med en signifikant bedre overlevelse (HR: 0,80) end behandling med MA. Der var ingen andre signifikante resultater.

**Diskussion**

Denne metaanalyse er relativt immatur, idet der kun foreligger overlevelsesdata for 12 af 20 undersøgelser, svarende til ca. halvdelen af de inkluderede kvinder. Da analysens primære endemål er overlevelse, kunne man have ønsket sig, at disse

**Faktaboks**

Tredje generationsaromatasehæmmere viser sammenlignet med andre endokrine behandlinger:

Signifikant øget overlevelse og responsrate

Ingen forskel i tid til progression

data forelå for en større del af undersøgelserne. Trods dette finder forfatterne det evident, at AI til behandling af dissemineret cancer mammae hos postmenopausale kvinder øger overlevelsen i forhold til anden antihormonel behandling, og at denne effekt er størst med tredje generations-AI. Derimod er der ikke fundet øget responsrate eller øget tid til progression. Forfatterne til metaanalysen har svært ved at forklare disse fund, men mener, at de kan skyldes heterogenitet mellem undersøgelserne og variation i vurderingen af subjektive endemål.

Analysen dækker meget bredt med stor heterogenitet mellem studierne, idet AI har været brugt i over 20 år (mange AI anvendes ikke mere). Det ville være ønskværdigt med en oversigt, der koncentrerer sig om de AI, der anvendes i dag, dvs. tredje generationspræparaterne, både over for TAM, som er et reelt alternativ, og for at afklare, om der kunne være fordele ved nogle AI frem for andre. Således ville resultaterne af studier, hvori man sammenlignede forskellige tredje generations-AI med hinanden, kunne be- eller afkræfte den beskrevne gunstige effekt på overlevelsen af L i forhold til de andre AI [6-9].

Som førstelinjebehandling viste AI sig i denne opgørelse ikke at være bedre end TAM med hensyn til overlevelse, mens der fandtes forlænget progressionsfri overlevelse og øget klinisk *benefit*.

Ved fortolkning af resultaterne er heterogenitet mellem undersøgelserne et betydeligt problem. Dette kan skyldes, at der i flere studier er anvendt suboptimale regimener. I analysen er der desuden medtaget studier med patienter, hvis tumor havde ukendt receptorstatus. Det er imidlertid ikke anført, hvor stor en andel af den samlede gruppe disse patienter udgør. Dette er en mangel og kan potentielt udgøre en væsentlig bias. Yderligere er der ikke taget hensyn til eventuel adjuverende behandling med antihormon og deraf følgende mulighed for resistensudvikling.

I toksicitetsvurderingen af AI indgår der ikke udvikling af hyperkolesterolemie, som AI har en større tendens til at give end TAM har. Det er en væsentlig bivirkning, hvis langtidseffekt man endnu ikke kender omfanget af. Hos svært disponerede personer bør denne overvejelse indgå i valget mellem en AI og TAM. Endvidere er der behov for studier, der belyser risiko for osteoporose, koronar sygdom og apopleksi ved behandlingen med AI. Ved behandling med TAM er der

**Faktaboks**

Sammenligning mellem aromatasehæmmere viser, at: letrozol forlænger samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse sammenlignet med aminoglutethimid

letrozol øger responsraten sammenlignet med aminoglutethimid

data fra sammenligninger mellem forskellige tredje generationsaromatasehæmmere er på vej

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

øget risiko for c. corporis uteri – en risiko, der ikke er beskrevet ved behandling med AI [10].

**Konklusion**

Cochrane-analysen viser, at behandling af metastaserende cancer mammae hos postmenopausale kvinder med tredje-generationens-AI giver en øget overlevelse sammenlignet med anden antihormonel behandling.

Korrespondance: *Mubeena Aziz*, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: *mubiaz@hotmail.com*

Antaget: 6. marts 2008  
Interessekonflikter: Ingen

**Litteratur**

1. Baumann CK, Castiglione-Gertsch M. Estrogen receptor modulators and down regulators: optimal use in postmenopausal women with breast cancer. *Drugs* 2007;67:2335-53.
2. Buzdar AU, Vergote I, Sainsbury R. The impact of hormone receptor status on the clinical efficacy of the new-generation aromatase inhibitors: a review of data from first-line metastatic disease trials in postmenopausal women. *Breast J* 2004;10:211-7.
3. Dutta U, Pant K. Aromatase inhibitors: past, present and future in breast cancer therapy. *Med Oncol* 2007; november 1 [epub ahead of print].
4. Gibson LJ, Dawson CL, Lawrence DJ et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD003370.
5. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JA et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2247-58.
6. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:3357-66.
7. Buzdar A, Douma J, Davidson N et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19:3357-66.
8. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomised trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998;16:453-61.
9. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1998;9:639-45.
10. Jonat W, Hilpert F, Kaufmann M. Aromatase inhibitors: a safety comparison. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:165-74.

# Indsigter og udfordringer i danske Lynch-syndrom-familier

## Professortiltrædelsesforelæsning

Molekylærbiolog Christina Therkildsen, afdelingslæge Susanne Timshel, professor Mef Nilbert & den diagnostiske HNPCC-gruppe\*

Københavns Universitet, Klinisk Forskningscenter og HNPCC-registret, og Hvidovre Hospital, Gastroenheden

**Resume**

Det danske arvelige nonpolypøs kolorektalcancer (HNPCC)-register er en national resurse for familier med arvelig kolorektalcancer. HNPCC er den hyppigste form for arvelig kolorektalcancer og medfører øget livstidsrisiko for flere tumortyper. Med genetisk diagnostik har man i dag påvist 88 unikke sygdomsassocierede mutationer i 164 danske familier, der betegnes som Lynch-syndrom-familier. I disse familier muliggør prædiktiv genetisk diagnostik identificering af højrisikopersoner, hos hvem man med kontrolprogrammer effektivt kan reducere morbiditet og mortalitet ved kolorektal cancer.

Af de 3.500 danskere, som årligt rammes af kolorektalcancer, skønnes 10-30% at have en arvelig form for cancer. Hereditær

nonpolypøs kolorektalcancer (HNPCC) er den hyppigste form og udgør 2-4% af kolorektalcancer [1]. Opsporing af disse familier er af stor værdi for at kunne tilbyde kontrolprogrammer, der kan forhindre yderligere cancertilfælde i familien og øge den forventede levetid for højrisikopersoner.

**Historik**

I 1913 publicerede *Aldred Warthin*, patologiprofessor i Ann Arbor, USA, en artikel om den første familie med arvelig gastrointestinal og gynækologisk cancer [2]. Familien var hans syerskes, og både hun og mange af hendes søskende døde af cancer. I 1971 blev familien genopdaget af *Henry Lynch* og flere lignende familier kom til. Syndromet fik betegnelsen Lynch-syndrom [3]. For at adskille dette syndrom fra det familiære colonpolyposesyndrom blev betegnelsen HNPCC introduceret. The International Group on HNPCC udviklede Amsterdam I-kriterierne til diagnostik og videnskabeligt brug i 1991. I 1999 blev disse kriterier modificeret for at anerkende, at syndromet ud over kolorektalcancer også omfatter øget risiko for cancer i endometrium, de øvre urinveje og tyndtarmen [4]. De reviderede Amsterdam-kriterier kræver, at tre fa-