

- Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:731-48.
- Clemons M, Danson S, Hamilton T et al. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev* 2001;27:67-82.
 - Overgaard M. Overview of randomized trials in high risk breast cancer patients treated with adjuvant systemic therapy with or without postmastectomy irradiation. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:292-9.
 - Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352:930-42.
 - Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-87.
 - Clemons M, Hamilton T, Goss P. Does treatment at the time of locoregional failure of breast cancer alter prognosis? *Cancer Treat Rev* 2001;27:83-97.
 - Kamby C, Sengelov L. Survival and pattern of failure following locoregional recurrence of breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999;11:156-63.
 - Nielsen HM, Overgaard M, Grau C et al. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer – risk and prognosis. *Radiother Oncol* 2006;79:147-55.
 - Van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999;35:32-8.
 - Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 2003;14:1215-21.

Antiøstrogenbehandling af postmenopausale patienter med metastaserende cancer mammae

1. reservelæge Henriette Lindberg, overlæge Dorte Lisbet Nielsen, overlæge Malgorzata Tuxen & overlæge Claus Kamby

Herlev Hospital, Onkologisk Afdeling R

Resume

Evidensen for antiøstrogenbehandling af metastatisk cancer mammae hos postmenopausale patienter gennemgås. Med nonsteroid aromataseinhibitorer (AI) som førstelinjebehandling opnås responsrater på 30% og længere tid til progression end med tamoxifen, mens overlevelsen er ens. Ved progression opnås hos 40% af patienterne længerevarende stabil sygdom med steroider AI, ER-antagonister eller selektive ER-modulatorer. Med steroider AI og østrogenreceptor (ER)-antagonister som tredje linjebehandling opnås længerevarende stabil sygdom hos 30% af patienterne.

Adjuverende systemisk behandling i forlængelse af den primære operation for cancer mammae har reduceret recidivfrekvensen for højrisikopatienter, men hos 10-30% af patienterne med stadium I- og 50% af patienterne med stadium II-sygdom vil der fortsat udvikles recidiv [1]. I 2005 havde 78% af patienterne østrogenreceptor (ER)- og/eller progesteronreceptor (PR)-positiv sygdom [2]. For disse patienter er behandling med antiøstrogen en mulighed, idet tilstedeværelse af ER/PR-receptorer er en forudsætning for respons [3, 4].

For postmenopausale patienter er der to principielt forskellige endokrine behandlingsmuligheder: hæmning af interaktionen mellem ER og østrogen (E) med selektive ER-modulatorer (SERM) (tamoxifen) eller nedregulering af ER (fulvestrant); alternativt blokering af E-syntesen med aromataseinhibitorer (anastrozol og letrozol) eller aromataseinaktivatorer (AI) (exemestan).

Tamoxifen er en nonsteroid selektiv ER-modulator, som bindes til ER kompetitivt med E. I brystvæv virker tamoxifen som antagonist til E, hvilket udnyttes ved cancer mammae. I uterus, knogler og kardiovaskulære væv har tamoxifen derimod en agonistisk effekt.

Dette medfører en øget risiko for endometrie-cancer og tromboembolier. Tamoxifen administreres peroralt med 20 mg dagligt. De hyppigste bivirkninger er hedeture, træthed og ledgener. Fulvestrant er en steroid-ER-antagonist, som bindes til ER kompetitivt med E. ER/fulvestrantkomplekset er transkriptionelt inaktivt og ustabil, hvilket medfører degrading af ER. Hermed nedreguleres ER og sekundært PR [5]. Der er ingen agonisteffekt af fulvestrant, som administreres intramuskulært med 250 mg hver 28. dag, og de hyppigste bivirkninger er hedeture og kvalme [5].

Hos postmenopausale kvinder syntetiseres E ved perifer aromativering af androgener, der bliver syntetiseret i binyrerne. Aromatase er et cytochrom P450-afhængigt enzym, der findes i subkutant fedt, mammavæv og mammakarcinomer. De nonsteroider AI blokerer omdannelsen af androgen til E ved reversibel binding til P450-delen af enzymet, mens steroider AI bindes irreversibelt til den substratbindende del af enzymet [6].

AI administreres peroralt med henholdsvis 2,5 mg (letrozol), 1 mg (anastrozol) og 25 mg (exemestan) dagligt. De hyppigste bivirkninger er for letrozol knoglesmerter og hede-tigninger [7], for anastrozol hede-tigninger og kvalme [8] og for exemestan kvalme og træthed [6]. Medmindre andet er anført, er de beskrevne doser anvendt.

Metode

Der er søgt i PubMed- og Cochrane-databaserne med søgeordene: *tamoxifen, anastrozole, letrozole, exemestane, fulvestrant,*

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

metastatic/advanced breast cancer (MBC). Der er medtaget originale publikationer, fortrinsvis store randomiserede fase III-forsøg, men også mindre fase II-forsøg. For anden- og tredje-linjebehandling er søgeresultaterne nærmere beskrevet under de relevante afsnit.

Førstelindebehandling

Effekten af de to nonsteroider AI over for tamoxifen som førstelindebehandling ved MBC er undersøgt i fire forsøg; et med letrozol og tre med anastrozol.

I et fase III-forsøg blev 907 postmenopausale kvinder randomiseret til førstelindebehandling med letrozol eller tamoxifen [7] (Tabel 1). Godt 10% i begge grupper havde fået kemoterapi for MBC. Letrozol medførte signifikant forlænget tid til progression (TTP), bedre responsrate (RR) og klinisk udbytte (*clinical benefit* (CB): komplet respons + partielt respons + stabil sygdom i ≥ 24 uger) efter 18 mdr.s opfølgning, hvilket blev bekræftet efter 32 mdr.s opfølgning (TTP: 9,4 mdr. vs. 6,0 mdr., $p < 0,0001$; RR: 32% vs. 21%, $p < 0,0002$ og CB: 50% vs. 38%, $p = 0,0004$) [16]. Der var ingen forskel i den mediane overlevelse (OS) (34 mdr. vs. 30 mdr., $p = 0,53$) eller i forekomsten af bivirkninger.

I tre fase III-forsøg har man undersøgt effekten af anastrozol over for tamoxifen. I det ene forsøg indgik 668 kvinder; 45% af kvinderne var testet ER/PR-positive, og de resterende havde ukendt receptorstatus. I begge grupper havde 10% fået adjuverende behandling med antiøstrogen [16]. Tidligere systemisk behandling for MBC var ikke tilladt. Efter 19 mdr.s opfølgning fandtes samme TTP (8,2 mdr. vs. 8,3 mdr., $p = 0,94$), RR (32,9% vs. 32,6%; $p = 0,79$) og CB (56,2% vs. 55,5%; p -værdi ikke angivet) for de to behandlinger. De hyppigste bivirkninger i begge grupper var hedeture og kvalme, mens der var øget forekomst af tromboembolier og vaginalblødning ved behandling med tamoxifen. I det andet forsøg indgik 353 kvinder; 89% var testet ER/PR-positive og de resterende havde ukendt receptorstatus. Omkring 20% i begge grupper havde fået adjuverende antiøstrogenterapi [9]. Tidligere systemisk behandling for MBC var ikke tilladt. Efter 17,7 mdr.s opfølgning fandtes signifikant længere TTP (11,1 mdr. vs. 5,6 mdr., $p = 0,005$) samt CB (59,1%

vs. 45,6%; $p = 0,0098$) for anastrozol, men samme RR (21,1% vs. 17,0%; p -værdi ikke angivet) for de to behandlinger. Der var øget forekomst af tromboembolier og vaginalblødning i gruppen, der blev behandlet med tamoxifen i forhold til gruppen, der blev behandlet med anastrozol. De to forsøg var prospektivt planlagt til kombineret dataanalyse (Tabel 1, kun data fra den kombinerede analyse). Der indgik 1.021 kvinder i den kombinerede analyse, heraf var 60% testet ER/PR-positive. Omkring 14% i begge grupper havde fået adjuverende antiøstrogenterapi [8]. Efter 18,2 mdr.s opfølgning fandtes samme TTP (8,5 mdr. vs. 7,0 mdr., $p = 0,103$), RR (29,0% vs. 27,1%; p -værdi ikke angivet) og CB (57,1% vs. 52,0%; $p = 0,1129$) for de to behandlinger. Der var signifikant mindre risiko for tromboemboli ved behandling med anastrozol end ved behandling med tamoxifen, $p = 0,043$. Der var ingen forskel i den mediane OS efter 43,7 mdr.s opfølgning (39,2 mdr. vs. 40,1 mdr., p -værdi ikke angivet) [10]. I det sidste forsøg indgik 238 patienter; tamoxifendosis var 40 mg [11] (Tabel 1). Adjuverende antiøstrogenterapi og kemoterapi for MBC var ikke tilladt. Efter 13,3 mdr.s opfølgning fandtes ingen forskel i RR (36% vs. 26%, $p = 0,172$), men signifikant bedre CB (83% vs. 56%, $p < 0,001$) og for patienter med CB også signifikant længere TTP (18 mdr. vs. 7 mdr., $p < 0,01$) ved behandling med anastrozol end ved behandling med tamoxifen. Overlevelsen var signifikant bedre for den gruppe, der var blevet behandlet med anastrozol, end for den gruppe, der var blevet behandlet med tamoxifen (17,4 mdr. vs. 16,0 mdr., $p = 0,003$). Der var højere forekomst af hedeture, vaginalblødning og tromboembolier ved behandling med tamoxifen end ved behandling med anastrozol. Den betydelig ringere mediane overlevelse i dette forsøg sammenlignet med de to øvrige forsøg kan skyldes, at patienterne havde større sygdomsbyrde (ca. 45% i dette forsøg havde lungemetastaser mod godt 30% i de to øvrige forsøg).

Den steroider AI, exemestan, er undersøgt over for tamoxifen som førstelindebehandling ved MBC i et fase II-III-forsøg (Tabel 1). I fase II-delen blev 122 patienter randomiseret til exemestan vs. tamoxifen, heraf var $> 90\%$ af kvinderne testet ER/PR-positive, og de resterende havde ukendt receptorstatus [12]. Kemoterapi for MBC var tilladt, og 20% i begge grup-

Tabel 1. Effekt af aromataseinhibitorer og fulvestrant som førstelindebehandling ved metastaserende/avanceret cancer mammae.

	Letrozol (L) [7, 8]		Anastrozol (A) [9, 10]		Anastrozol (A) [11]		Exemestan (E) [12, 13]		Fulvestrant (F) [14]	
	(n = 907)		(n = 1.021)		(n = 238)		(n = 383 ^c)		(n = 587)	
Behandling	L	T	A	T	A	T	E	T	F	T
RR, %	32,0*	21,0	29,0	27,1	36,0	26,0	46,0*	31,0	31,6	33,9
CB, %	50,0*	38,0	57,1	52,0	83,0*	56,0	66,0	49,0	54,3	62,0*
TTP, mdr.	9,4*	6,0	8,5 ^a	7,0	18,0*	7,0	9,9*	5,8	6,8	8,3
OS, mdr.	34,0	30,0	39,2	40,1	17,4*	16,0	-	-	36,9	38,7*

T = tamoxifen; RR = responsrate; CB = *clinical benefit*; TTP = tid til progression; OS = samlet overlevelse; *) $p \leq 0,05$.

a) for receptorpositive var TTP signifikant længere.

b) TTP for patienter med CB.

c) 313 fulvestrant og 274 tamoxifen.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Effekt af exemestan, fulvestrant og tamoxifen som andenlinjebehandling ved metastaserende/avanceret cancer mammae.

	Exemestan (E)				Fulvestrant (F)			Tamoxifen (T)	
	[18]	[19]	[20] ^a		[21] ^b	[22] ^{a, c}		[23]	[24]
Behandling	E	E	E	MA	F	F	A	T	T
n.	50	23	769		77	851		19	85
RR, %	8,0	8,7	15,0	12,4	14,3	19,2	16,5	12,5	9,4
CB, %	44,0	43,5	37,4	34,6	35,1	43,5	40,9	50,0	50,6
TTP, mdr.	5,0	5,1	4,5*	3,7	3,0	5,5	4,1	6,7	–
OS, mdr.	–	27,2	^{d, *} 27,3		20,2	–	–	69,7 ^e	–

MA = megestrolacetat; A = anastrozol; RR = responstrate; CB = *clinical benefit*; TTP = tid til progression; OS = samlet overlevelse; *) $p \leq 0,05$.

a) efter tamoxifen som førstelinjebehandling.

b) 71% som andenlinje efter aromataseinhibitorer øvrige som tredje linjebehandling.

c) 54% som andenlinje, øvrige som førstelinjebehandling.

d) median OS ikke nået for exemestan.

e) OS fra randomisering til førstelinjebehandling.

per havde fået adjuverende tamoxifen. Der blev opnået RR på 41% vs. 17% og CB 57% vs. 42% (p-værdi ikke angivet). Der var mindre toksicitet for exemestan end for tamoxifen; især var der lavere forekomst af hedeture. Med de 122 patienter fra fase II-delen indgik der i alt 383 patienter i fase III-delen, hvor resultaterne foreløbigt kun foreligger som abstrakt [13]. Med 29 mdr.s opfølgning var der signifikant bedre RR (46% vs. 31%, $p = 0,005$), CB (66% vs. 49%, p-værdi ikke angivet) og TTP (9,9 mdr. vs. 5,8 mdr.; $p = 0,028$) for patienter behandlet med exemestan end for patienter behandlet med tamoxifen.

Fulvestrant er undersøgt over for tamoxifen i et fase III-forsøg, hvor 587 patienter indgik [14] (Tabel 1). Heraf var 78% testet ER/PR-positive, mens de resterende havde ukendt receptorstatus. Næsten 25% af patienterne havde fået adjuverende tamoxifen. Kemoterapi for MBC var ikke tilladt. Efter 14,5 mdr.s opfølgning fandtes ingen forskel mellem fulvestrant og tamoxifen for TTP (6,8 mdr. vs. 8,3 mdr.; $p = 0,088$) eller RR (31,6% vs. 33,9%; $p = 0,45$), mens CB var signifikant bedre for tamoxifen (54,3% vs. 62,0%; $p = 0,026$). Efter 31,1 mdr.s opfølgning var der signifikant bedre OS for tamoxifen (36,9 mdr. vs. 38,7 mdr.; $p = 0,04$). Der var ingen forskel i bivirkninger mellem de to behandlinger.

Andenlinjebehandling

I et igangværende fase III-forsøg sammenlignes aktiviteten af fulvestrant og exemestan som andenlinjebehandling efter progression på nonsteroid AI [17], men der foreligger endnu ingen store, randomiserede forsøg, hvori man sammenligner effekten af tamoxifen, exemestan og fulvestrant efter progression på nonsteroid AI ved MBC. I stedet er der medtaget publicerede forsøg, hvor stofferne er givet som andenlinjebehandling efter nonsteroid AI eller som andenlinjebehandling efter anden antiøstrogenbehandling. I de forsøg, hvor behandlingen er givet som andenlinjebehandling eller senere, er resultaterne også medtaget her, hvis hovedparten af patienterne fik behandlingen som andenlinjebehandling.

Effekten af exemestan efter førstelinjebehandling med

nonsteroid AI er undersøgt i to fase II-forsøg og i et fase III-forsøg med exemestan over for megestrolacetat som andenlinjebehandling efter tamoxifen (Tabel 2). I et fase II-forsøg undersøgte man effekten af sekventiel behandling med exemestan som andenlinjebehandling ved progression under anastrozolbehandling [18]. Hovedparten af de 50 patienter var testet ER/PR-positive (81%), mens de resterende havde ukendt receptorstatus, og 50% havde fået adjuverende behandling med tamoxifen. Enlinjekemoterapi for MBC var tilladt. Exemestan gav RR på 8%, CB på 44% og median-TTP var på 5 mdr. I et andet fase II-forsøg blev 23 patienter behandlet med exemestan efter progression på nonsteroid AI for MBC [19]. Tidligere behandling med tamoxifen (adjuverende eller for MBC) var tilladt. I alt 80% var testet ER/PR-positive, og de resterende havde ukendt receptorstatus. Der fandtes RR på 8,7%, CB på 43,5%, TTP var på 5,1 mdr. og OS på 27,2 mdr. I fase III-forsøget blev 769 patienter med MBC og progression på førstelinjebehandling med tamoxifen randomiseret til exemestan eller megestrolacetat (40 mg \times 4 dagligt) [20]. I begge behandlingsgrupper var to tredjedele af patienterne ER/PR-positive, og de resterende havde ukendt receptorstatus. Der var ingen forskel i RR (15,0% vs. 12,4%) eller CB (37,4% vs. 34,6%). Med en median opfølgningstid på 11 mdr. var TTP og OS signifikant længere for exemestan end for megestrolacetat (TTP: 4,5 mdr. vs. 3,7 mdr.; $p = 0,037$ og OS: ikke nået for exemestangruppen vs. 27,3 mdr. for megestrolacetatgruppen; $p = 0,039$).

Aktiviteten af fulvestrant efter sygdomsprogression på AI er undersøgt i et netop publiceret fase II-forsøg, hvori der var inkluderet 77 patienter [21] (Tabel 2). De fleste patienter fik behandlingen efter førstelinje-AI (71%), men 29% havde fået tamoxifen som førstelinjebehandling og derefter AI. Adjuverende tamoxifen (44%) og op til enlinjekemoterapi for MBC var tilladt. Der var 78% ER/PR-positive patienter, og de resterende havde ukendt receptorstatus. Der blev opnået RR på 14,3% og CB på 35,1%, mens TTP var 3 mdr. og OS var 20,2 mdr. Træthed, hedeture og kvalme var de hyppigst forekommende bivirkninger. I to parallelle fase III-forsøg, prospektivt

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

planlagt til kombineret analyse, sammenlignede man fulvestrant med anastrozol til patienter, der enten fik MBC efter adjuverende tamoxifen eller progredierede efter førstelinjehandling med tamoxifen [22] (Tabel 2). Omkring 54% i begge grupper fik stofferne som andenlinjehandling og havde forinden fået tamoxifen, men ikke AI eller fulvestrant. I begge grupper var der 80%, der havde ER/PR-positiv sygdom; de resterende havde ukendt receptorstatus. Med en median opfølgningstid på 15,1 mdr. var der ingen forskel i TTP, RR eller CB med de to stoffer (TTP: 5,5 mdr. vs. 4,1 mdr., $p = 0,48$; RR: 19,2% vs. 16,5%, $p = 0,31$ og CB: 43,5% vs. 40,9%, $p = 0,51$) og ingen forskel i hyppigheden af bivirkninger.

Aktiviteten af tamoxifen som andenlinjehandling efter progression på nonsteroid AI er alene undersøgt i to små forsøg (Tabel 2). I det ene forsøg sammenlignede man effekten af sekventiel behandling med førstelinje-anastrozol og andenlinjehandling med den omvendte sekvens [23]. Tre patienter blev prospektivt randomiseret til dobbeltblind overkrydsning ved progression på førstelinjehandling. Der var ingen forskel i TTP fra overkrydsningstidspunktet eller på CB for de to andenlinjehandlinger (6,7 mdr./50% for tamoxifen efter anastrozol (19 patienter) og 5,7 mdr./44% for anastrozol efter tamoxifen (18 patienter)) (Tabel 2, kun resultater for tamoxifen efter anastrozol). Med sekvensen tamoxifen efter anastrozol var der 10 mdr.s længere OS end for anastrozol efter tamoxifen (69,7 mdr. vs. 59,3 mdr., $p = 0,10$). I det andet forsøg blev aktiviteten af tamoxifen efter progression på anastrozol også sammenlignet med den modsatte sekvens hos 85 patienter [24] (Tabel 2). Retrospektivt fandtes RR på 9,4% og CB på 50,6% med tamoxifen som andenlinjehandling efter progression på anastrozol.

Tredjelinjehandling

Der er fundet et forsøg, hvor en endokrin behandling blev givet udelukkende som tredjelinjehandling [25], og der er derfor medtaget publicerede forsøg, hvor mere end 50% af patienterne har fået tredjelinjehandling med antiøstrogen, og hvor aktiviteten for tredjelinjehandling er anført. For fulvestrant er der undtagelsesvis medtaget et abstrakt, da der kun er beskrevet resultater fra et forsøg med fulvestrant som tredjelinjehandling. Der er ikke fundet artikler, hvori aktiviteten af tamoxifen som tredjelinjehandling er beskrevet.

I to forsøg undersøgte man effekten af exemestan efter progression på nonsteroid AI. I et prospektivt fase II-forsøg undersøgte man effekten af exemestan til 241 patienter med MBC, der var progredieret på nonsteroid AI som anden- (75%) eller tredje- (22%) linjehandling med antiøstrogen [6] (Tabel 3). De fleste var ER/PR- positive (70%), de resterende havde ukendt receptorstatus. Der blev opnået RR på 6,6%, CB på 24,3% og TTP på 3,2 mdr. Der var ikke data for OS. I en retrospektiv undersøgelse af exemestan administreret efter nonsteroid AI for MBC blev der fundet 114 patienter [26] (Tabel 3). Godt to tredjedele af patienterne var ER/PR- positive, de re-

sterende havde ukendt receptorstatus. Halvdelen havde modtaget adjuverende antiøstrogenbehandling. Derudover havde 34% fået en linje, 49% havde fået to linjer, og 15% havde fået tre eller flere linjer antiøstrogenbehandling inden exemestan. Der blev fundet RR på 5%, CB på 46%, TTP på 4,0 mdr. og OS på 13,6 mdr. I yderligere to fase II-forsøg undersøgte man effekten af exemestan som tredjelinjehandling, begge efter tamoxifen som førstelinjehandling, og enten megestrolacetat [25] eller aminoglutetimid [27] som andenlinjehandling (Tabel 3). I det ene forsøg fik 91 patienter exemestan, 89% var ER/PR- positive, de resterende havde ukendt receptorstatus. Der blev opnået RR på 13% (heraf fire CR) og CB på 30%. For hele populationen var TTP 2 mdr., men 9 mdr. for patienter, der opnåede respons, og 8 mdr. for patienter, der havde CB. Median OS var 5,7 mdr. De hyppigste bivirkninger var kvalme og hedeure. I det andet forsøg blev 78 patienter behandlet med exemestan 200 mg dagligt, hovedparten som tredjelinjehandling (88%). 83% var ER/PR- positive, de resterende havde ukendt receptorstatus [27] (Tabel 3). Der blev opnået RR på 26%, CB på 39% og TTP på 4,7 mdr. Der er ikke data for OS. De hyppigste bivirkninger var også i dette forsøg kvalme og hedeure.

Effekten af fulvestrant som tredjelinjehandling er beskrevet i en retrospektiv opgørelse [28] (Tabel 3). Af 339 patienter, hvoraf 80% var ER/PR- positive, og de resterende havde ukendt receptorstatus, havde 105 fået fulvestrant som tredjelinjehandling, næsten alle efter behandling med en nonsteroid AI. Der blev opnået CB på 40% for disse patienter, mens RR, TTP og OS ikke er oplyst. I et andet, igangværende forsøg undersøger man effekten af fulvestrant som tredjelinjehandling efter tamoxifen og nonsteroid AI hos 67 patienter og har fundet RR: 1% og CB: 27%, mens der ikke er oplysninger om TTP [29] (Tabel 3).

Konklusion

Der foreligger store, randomiserede fase III-forsøg, hvori de nyere endokrine stoffer, AI og E-antagonisten fulvestrant, er sammenlignet med tamoxifen, som i mange år var førstelinje-

Tabel 3. Effekt af exemestan, fulvestrant og tamoxifen som tredjelinjehandling ved metastaserende/avanceret cancer mammae.

	Exemestan (E)				Fulvestrant (F)	
	[5]	[26]	[25]	[27]	[28]	[29]
n	241 ^a	114 ^b	91	78 ^c	105	67
RR, %	6,6	5,0	13,0	26,0	-	1,0
CB, %	24,3	46,0	30,0	39,0	40,0	27,0
TTP, mdr.	3,2	4,0	2,0 ^d	4,7	-	-
OS, mdr.	-	13,6	5,7	-	-	-

RR = responsrate; CB = *clinical benefit*; TTP = tid til progression; OS = samlet overlevelse; *) $p \leq 0,05$.

a) 75% af patienterne tredjelinjehandling.

b) 49% af patienterne tredjelinjehandling.

c) 88% af patienter tredjelinjehandling.

d) længere TTP for patienter med respons (9 mdr.)/klinisk udbytte (8 mdr.).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

endokrin behandling ved MBC. De to nonsteroidale AI, letrozol og anastrozol, er begge vist at give signifikant længere TTP end tamoxifen, mens OS er den samme. For letrozol er der opnået signifikant højere RR, mens anastrozol gav signifikant færre bivirkninger end tamoxifen. Foreløbige resultater for den steroidale AI exemestan tyder på højere RR og TTP end for tamoxifen, mens fulvestrant ikke er mere effektiv end tamoxifen. Samlet har forsøgene medført, at de to nonsteroidale AI nu rekommanderes som førstelinjebehandling ved ER/PR-positiv MBC, hvor der er indikation for endokrin behandling [1].

Andenlinje endokrin behandling med exemestan, fulvestrant og tamoxifen kan give længerevarende sygdomsstabilisering hos 40% af patienterne, men responsraterne er lave for alle tre stoffer. Der foreligger ingen randomiserede fase III-forsøg, hvori effekten af stofferne efter behandling med nonsteroidale AI er sammenlignet. Der er resultater fra et randomiseret fase III-forsøg med både fulvestrant og exemestan, hvor stoffernes aktivitet er undersøgt over for anden endokrin behandling, men de øvrige data for behandlingseffekt er baseret på mindre fase II-forsøg. Det er således ikke muligt at udpege et enkelt stof som særlig egnet til andenlinje behandling.

Tredjelinje endokrin behandling med exemestan eller fulvestrant kan give sygdomsstabilisering hos op til 30% af patienterne, men responsraterne er meget lave. Evidensen for tredjelinjebehandling med exemestan og fulvestrant er baseret på data fra fase II-forsøg og der er ingen data for effekten af tamoxifen. Det er derfor ikke muligt at anbefale et enkelt stof til tredjelinjebehandling. I stedet bør cytostatisk behandling overvejes ved progression på andenlinje endokrin behandling.

Korrespondance: *Henriette Lindberg*, Onkologisk Afdeling R, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail lindberg@dadlnet.dk

Antaget: 9. oktober 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Kataja VV, Colleoni M, Bergh J. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 2005;16:110-112.
- www.DBCG.dk/ sept. 2006.
- Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351: 1451-67.
- 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.
- Robertson JF, Come SE, Jones SE et al. Endocrine treatment options for advanced breast cancer—the role of fulvestrant. *Eur J Cancer* 2005;41:346-56.
- Lonning PE, Bajetta E, Murray R et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234-44.
- 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;19:2596-606.
- Bonneterre J, Buzdar A, Nabholz JM et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2247-58.
- Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *Arimidex Study Group. J Clin Oncol* 2000;18: 3758-67.
- Nabholz JM, Bonneterre J, Buzdar A et al. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer* 2003;39: 1684-9.
- Milla-Santos A, Milla L, Portella J et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. *Am J Clin Oncol* 2003;26:317-22.
- Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1391-8.
- Paridaens R, Therasse P, Dirix L et al. First results of a randomised phase III trial comparing exemestane versus tamoxifen as first line hormone therapy (HT) for postmenopausal women with metastatic breast cancer (MBC) – EORTC 10951 in collaboration with the exemestane working group and NCIC Clinical Trials Group. *Eur J Cancer Suppl* 2004;2:126.
- Howell A, Robertson JF, Abram P et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1605-13.
- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101-9.
- Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-57.
- www.breastcancersource.com/ sept. 2006.
- Iaffaioli RV, Formato R, Tortorello A et al. Phase II study of sequential hormonal therapy with anastrozole/exemestane in advanced and metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1621-5.
- Bertelli G, Garrone O, Merlano M et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology* 2005;69:471-7.
- Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:1399-411.
- Come SE, Buzdar AU, Arteaga CL et al. Second international conference on recent advances and future directions in endocrine manipulation of breast cancer: summary consensus statement. *Clin Cancer Res* 2003;9:443s-446s.
- Robertson JF, Osborne CK, Howell A et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98: 229-38.
- Thurlimann B, Hess D, Koberle D et al. Anastrozole ('Arimidex') versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95 – a sub-study of the TARGET (Tamoxifen or 'Arimidex' Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85:247-54.
- Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM et al. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003;39: 2310-7.
- Jones S, Vogel C, Arkhipov A et al. Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Aromasin Study Group. J Clin Oncol* 1999;17:3418-25.
- Steele N, Zekri J, Coleman R et al. Exemestane in metastatic breast cancer: effective therapy after third-generation non-steroidal aromatase inhibitor failure. *Breast* 2006;15:430-6.
- Thurlimann B, Paridaens R, Serin D et al. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicentre multinational study. *Exemestane Study Group. Eur J Cancer* 1997;33:1767-73.
- Steger GG, Gips M, Simon SD et al. Fulvestrant ('Faslodex'): clinical experience from the Compassionate Use Programme. *Cancer Treat Rev* 2005; 31(suppl 2):S10-S16.
- Perey L, Paridaens R, Nolé F. Fulvestrant (Faslodex) as hormonal treatment in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing after treatment with tamoxifen and aromatase inhibitors: update of a phase II SAKK trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88(suppl 1):S236.