

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Stofferne blev derfor vurderet i store randomiserede forsøg, hvor de deltagende patienter alene blev udvalgt på baggrund af deres risiko for recidiv. Efterfølgende er virkningsmekanismen blevet beskrevet i detaljer for mange stoffer. Der er nogle få eksempler på, at kendskab til virkningsmekanismen også har ført til udvikling af en biomarkør, vha. hvilken man kan forudsige, om patienten kan få gavn af den pågældende form for kemoterapi. Et eksempel er antracyklinerne som oprindeligt blev udviklet som antibiotika. I 1990'erne blev det påvist, at topoisomerase 2-a (topo-II)-proteinet er antracyklinernes primære angrebepunkt. Det førte til udvikling af test, hvormed man kan påvise ændringer i antallet af TOP2A (genet, der koder for topo-II)-kopier kræftcellerne, og i en retrospektiv opgørelse af DBCG's 89-D-forsøg [5] har vi påvist, at det formentlig kun er patienter, der har ændringer i antallet af TOP2A-kopier, som har gavn af at få et antracyklin [11].

Andre efterprøver nu de danske resultater, ligesom DBCG har planlagt at gennemføre et prospektivt forsøg for endeligt at afklare sammenhængen mellem TOP2A og effekten af antracykliner. På længere sigt vil det forhåbentlig blive muligt at individualisere valget af kemoterapi på baggrund af specifikke genetiske ændringer i den enkelte patients tumor.

Konklusion

Patienter med operabel brystkræft bør tilbydes kemoterapi, hvis enten tumoren er hormonreceptornegativ, eller patienten er under 60 år og har et eller flere dårlige prognostiske tegn. Når kemoterapi er indiceret, bør den omfatte både et antracyklin og et taxan. Sammen med patienten bør den forventede effekt af kemoterapi afvejes over for de ulemper, patienten påføres i form af bivirkninger, langtidstoksicitet og social belastning.

Korrespondance: Bent Ejlersen, Onkologisk Klinik 5012, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: bent.ejlersen@rh.hosp.dk

Antaget: 13. marts 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Johansen H, Kaae S, Schiødt T. Simple mastectomy with postoperative irradiation versus extended radical mastectomy in breast cancer. *Acta Oncol* 1990;29:709-15.
2. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-10.
3. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
4. Ejlersen B, Mouridsen HT, Jensen MB et al. Improved outcome from substituting methotrexate with epirubicin: results from a randomized comparison of CMF versus CEF in patients with primary breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;43:877-84.
5. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:5664-71.
6. Bria E, Nistico C, Cuppone F et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006;106:2337-44.
7. www.dbcg.dk /febr 2007.
8. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83.
9. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-94.
10. Fisher B, Jeong JH, Bryant J et al. Findings from two decades of national surgical adjuvant breast and bowel project clinical trials involving breast cancer patients with negative axillary nodes [abstr]. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(suppl 1):32s.
11. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E et al. retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7483-90.

Medicinsk efterbehandling af brystkræft

Endokrin behandling

Professor Henning T. Mouridsen & overlæge Jørn Andersen

Rigshospitalet, Finsencentret, Onkologisk Klinik 5074, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Onkologisk Afdeling

Efter operation for primær cancer mammae vil ca. 40% af patienterne senere få recidiv af sygdommen i form af lokalt recidiv eller fjermetastaser.

Medicinsk efterbehandling (adjuverende behandling) medfører en signifikant reduktion af risikoen for recidiv og af dødeligheden og tilbydes derfor i dag alle patienter, som i forhold til baggrundsbefolkningen har en øget risiko for at dø af sygdommen.

I ca. 75% af tilfældene er den primære tumor østrogen- og/eller progesteronreceptorpositiv. I disse tilfælde reguleres tumorens vækst specielt via binding af cirkulerende østrogen til receptoren, hvilket fører til en aktivering af DNA og her-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

med vækststimulation. Der anvendes derfor ved receptorpositiv sygdom forskellige endokrine behandlingsmodaliteter, som har det tilfælles, at de med forskellige mekanismer hæmmer aktivering af østrogenreceptoren.

Endokrine behandlingsmodaliteter**Ovarial ablation/suppression**

Det cirkulerende østrogen hos præmenopausale kvinder stammer helt overvejende fra syntesen i ovarierne. Ovarial ablation, hvormed østrogensyntesen ophæves, kan ske kirurgisk eller aktinisk (strålebehandling dagligt i fem dage med 3 Gy pr. fraktion). Suppression kan ske medikamentelt med luteiniserende hormon-*releasing hormone*-agonister.

Tamoxifen

Tamoxifen er en selektiv østrogenreceptormodulator (SERM). Stoffet bindes kompetitivt med østrogen til østrogenreceptoren, hvormed det normale østrogenmedierede cellerespons udebliver. Foruden antiøstrogene (antagonistiske) effekter i tumorcellen, har stoffet også visse østrogene (agonistiske) effekter på andre væv (knogler og endometrium) og på lipidmetabolismen. Stoffet kan anvendes hos både præ- og postmenopausale kvinder.

Tamoxifen blev introduceret for ca. 30 år siden. Efterfølgende er der udviklet flere andre SERM'er med en højere ratio mellem antagonistisk og agonistisk effekt, men der er ikke fundet evidens for større terapeutiske fordele af disse stoffer end af tamoxifen [1].

Aromatasehæmmere

Aromatasehæmmere er stoffer, hvis effekt er medieret via hæmning af enzymet aromatase, som konverterer androgen til østrogen. Hos postmenopausale kvinder stammer det cirkulerende østrogen fra konvertering af androgener, der er syntetiseret i binyrerne. Denne proces sker specielt i fedtvæv. Med den først udviklede aromatasehæmmer (første generation), aminoglutethimid, opnåede man en ca. 50% reduktion af cirkulerende østrogen. Med de gængse tredjegerationsaromatasehæmmere, anastrozol og letrozol, som er nonsteroider, og exemestan, som er et steroid, er reduktionen af det cirkulerende østrogen næsten komplet ($\geq 97\%$) [2]. Aromatasehæmmere kan ikke anvendes af kvinder med bevaret ovarial funktion, idet hæmning af den intraovariale konversion af androgen til østrogen og heraf følgende fald i østrogensyntesen vil føre til sekundær ovarial hyperstimulation.

Effekt af endokrine behandlingsmodaliteter

Endemålet for effekten er reduktion af risikoen for recidiv og død. Reduktionen angives som enten den relative eller den absolutte. Den relative reduktion angiver den andel af de forventede recidiver/dødsfald, som kan undgås med den adjuverende behandling. Den er som regel uafhængig af, hvor stor den absolutte risiko er. Den absolutte reduktion angiver den

andel af de behandlede patienter, som undgår recidiv/død med den adjuverende behandling og er således et udtryk for, hvor mange patienter der skal behandles for at undgå en hændelse. Hvis en risiko for hændelse således er 50%, og den med adjuverende behandling reduceres til 40%, er den relative reduktion $50-40:50=20\%$ og den absolutte reduktion er $50-40=10\%$. Hvis tilsvarende en risiko på 10% reduceres til 8%, er den relative reduktion $10-8:10=20\%$, mens den absolutte reduktion er $10-8=2\%$. I førstnævnte tilfælde skal der behandles ti patienter, og i sidstnævnte skal der behandles 50 patienter for at undgå en hændelse hos en patient.

Ovarial ablation/suppression

Der er foretaget metaanalyser med 15 års resultater, der omfatter ovarial ablation (overvejende kirurgisk) eller suppression versus ingen behandling og forsøg med ovarial ablation/suppression + kemoterapi versus kemoterapi alene ($n=ca. 11.000$) [3]. En del af forsøgene med alene ovarial ablation/suppression blev påbegyndt før østrogenreceptorundersøgelsen var standard og omfatter derfor en del patienter med receptorukendt sygdom (henholdsvis 63% og 26%).

Ovarial ablation/suppression medfører hos kvinder under 50-årsalderen en højsignifikant relativ reduktion af recidivraten og dødeligheden på henholdsvis 17% og 13%. Den absolutte forbedring af overlevelsen var efter 15 år 3,2%. Effekten af ovarial ablation/suppression var mest udtalt for de patienter, som ikke samtidigt modtog kemoterapi.

Metaanalysen omhandler ingen direkte sammenligninger mellem kemoterapi og ovarial ablation/suppression, men i to store studier har man påvist samme recidivfri overlevelse og overlevelse med henholdsvis ovarial ablation versus kemoterapi med cyklofosamid, methotrexat og fluorouracil (CMF) og med ovarial suppression versus kemoterapi med CMF [4].

Tamoxifen

Efter at man i midten af 1970'erne havde påvist aktivitet af tamoxifen som førstelinjebehandling ved metastaserende syg-

Faktaboks

Adjuverende endokrin behandling er indiceret hos kvinder med primær østrogenreceptorpositiv brystkræft, hvis prognosen er dårligere end hos baggrundsbefolkningen

Med adjuverende endokrin behandling reduceres den relative risiko for recidiv med 40-50%

Den anbefalede endokrine behandling omfatter tamoxifen hos præmenopausale og tamoxifen og/eller aromatasehæmmere hos postmenopausale

Hos kvinder under 60 år anbefales den endokrine behandling forudgået af kemoterapi

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Randomiserede forsøg med aromatasehæmmere ved primær cancer mammae.

	Studier				
	ATAC	BIG 1-98	IES	ABCSG8/ ARNO 95	MA-17
Behandlingsstrategi	Primær	Primær	Sekventiel	Sekventiel	Forlænget
Aromatasehæmmer	Anastrozol	Letrozol	Exemestan	Anastrozol	Letrozol
Antal patienter	6.241	8.028	4.724	3.224	5.170
Medianalder, år	64	61	64	62	62
Lymfeknudenegative,%	61	59	52	74	50
ER-positive,%	84	100	86	96	97
Kemoterapi,%	21	25	33	0	45
Median opfølgningstid, mdr.	68	26	56	28	30
HR for DFS	0,87 (p=0,01)	0,81 (p=0,003)	0,76 (p<0,001)	0,60 (p=0,0009)	0,58 (p<0,001)
HR for OS	0,97 (p=0,7)	0,86 (p=0,16)	0,85 (p=0,08)	IA (p=0,16)	0,2 (p=0,3)

ER = østrogenreceptor; HR = hazard ratio; DFS = disease-free survival; OS = overall survival; IA = ikke angivet.

dom, blev stoffet introduceret som adjuverende behandling, og siden blev der gennemført talrige randomiserede forsøg, hvor tamoxifen blev afprøvet over for kontrol alene. I flere af de initiale forsøg blev patienter inkluderet uafhængigt af tumorens hormonreceptorstatus, idet denne test endnu ikke var almindelig tilgængelig, og fordi det på daværende tidspunkt forsæt var uafklaret, i hvor høj grad effekten var relateret til receptorstatus. I de senere studier er patienter med kendt receptornegativ tumor i stigende omfang blevet ekskluderet fra disse forsøg. I de tidligste forsøg var varigheden af tamoxifenbehandlingen typisk 1-2 år; i de senere op til ca. fem år. Resultaterne af disse forsøg, der omfattede ca. 80.000 patienter, er indgået i metaanalyserne, der er foretaget af Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [3].

Analysen viser, at effekten af tamoxifenbehandling er relateret til tumorens østrogenreceptorstatus. Efter 15 år medfører fem års tamoxifenbehandling hos patienter med receptorpositiv (eller ukendt) sygdom en højsignifikant reduktion af den relative risiko for recidiv og død på henholdsvis 39% og 32%. De absolutte reduktioner er henholdsvis 11,8% og 9,2%. Der ses ingen effekt, hvis tumoren er østrogenreceptornegativ. - Indirekte sammenligninger i metaanalysen tyder på, at tamoxifen givet i to år eller kortere er mindre effektiv end tamoxifen givet i fem år, og disse fund er bekræftet i tre større prospektive forsøg, hvori man har randomiseret patienterne til 2-5 års behandlingsvarighed [4]. I tre forsøg har man randomiseret patienterne til fem års versus mere end fem års behandling med tamoxifen. Resultaterne af disse forsøg viser, at der ikke opnås yderligere gevinst ved at forlænge behandlingsperioden ud over fem år [4].

Metaanalysen viste endvidere, at effekten af tamoxifenbehandling var uafhængig af dosis (20 mg versus 30-40 mg), patientens alder (undersøgt i tiårsaldersgrupper fra yngre end

40 år til ældre end 70 år), lymfeknudestatus (*node*-positiv eller -negativ) og af om der var givet kemoterapi. Metaanalysen inkluderer ikke undersøgelser af det optimale tidspunkt for endokrin terapi i forhold til kemoterapi, men i et enkelt randomiseret studie [4] påvist det, at sekventiel behandling (kemoterapi efterfulgt af endokrin terapi) var mere effektiv end en konkomitant behandling.

Aromatasehæmmere

Efter at det i løbet af 1990'erne var blevet påvist, at tredje-generationsaromatasehæmmere var mere effektive end den dengang anvendte andenlinjebehandling (progestiner og aminogluthetimid) og førstelinjebehandling (tamoxifen) af metastaserende brystkræft [5], blev stofferne introduceret i flere store randomiserede forsøg, hvoraf de fleste som referencebehandling anvendte den hidtidige standard for endokrin adjuverende behandling til postmenopausale kvinder, tamoxifen i fem år.

Der er i disse randomiserede forsøg, der omfattede over 25.000 kvinder med tidlig brystkræft, anvendt følgende behandlingsstrategier [6]: fem års behandling med tamoxifen versus fem års behandling med aromatasehæmmer (primær behandling) med enten letrozol (BIG 1-98) eller anastrozol (ATAC); fem års behandling med tamoxifen versus 2-3 års behandling med tamoxifen efterfulgt af 2-3 års behandling med aromatasehæmmer (sekventiel behandling) med enten anastrozol (ABCSG/ARNO), letrozol (BIG 1-98) eller exemestan (IES); fem års behandling med tamoxifen efterfulgt af yderligere fem års behandling med aromatasehæmmer (forlænget behandling) med letrozol versus placebo (MA-17).

Fra disse studier er der publiceret data, som er resumeret i **Tabel 1** [6, 7]. Som det fremgår, er studierne publiceret med varierende opfølgningstid, studiepopulationerne har ikke

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

identiske karakteristika, og definitionen af endemål er ikke ens i de forskellige studier. Endvidere må det fremhæves, at patienterne, som er indgået i de sekventielle og i det forlængede studie, i forhold til patienterne i studier med primær behandling, er selekteret ved på tidspunktet for indgang i studiet at være recidivfri efter forudgående henholdsvis 2-3 år og fem års behandling med tamoxifen.

Med primær aromatasehæmmerbehandling opnås der i forhold til tamoxifenbehandling en relativ reduktion af recidivraten på henholdsvis 13% (anastrozol) og 19% (letrozol) svarende til absolutte reduktioner på henholdsvis 3,7% (efter 68 måneder) og 2,6% (efter 26 måneder). Der er ikke fundet signifikant effekt på overlevelsen (relative reduktioner på henholdsvis 3% og 14%). Også den sekventielle anvendelse af tamoxifen efterfulgt af aromatasehæmmer (samlet behandlingsvarighed fem år) var mere effektiv end fem års tamoxifenbehandling alene. Efter henholdsvis 56 måneders og 28 måneders observationstid var den relative risikoreduktion med henholdsvis exemestan og anastrozol 24% og 40% svarende til absolutte reduktioner på henholdsvis 3,3% og 3,1%. Der er i de publicerede studier ikke påvist effekt på overlevelsen.

Med den forlængede behandling findes en højsignifikant reduktion af den relative recidivrte på 42% svarende til en absolut reduktion på 4,6%. Der var ikke signifikant forskel på dødeligheden i de to grupper (relativ reduktion 18%), men i en planlagt analyse er der fundet en reduktion af dødeligheden i den *node-positive*, men ikke i den *node-negative* undergruppe. De først publicerede resultater er baseret på en planlagt interimanalyse. Med de højsignifikante resultater blev koden brudt, og patienter i placebogruppen blev tilbudt letrozolbehandling. Dette studies konklusioner vedrører således en varighed af forlænget behandling svarende til observationstiden i det publicerede studie (ca. toethalvt år).

I samtlige studier påvises det således, at behandling med aromatasehæmmer alene eller i tillæg til tamoxifen er mere effektiv end tamoxifenbehandling alene på endepunktet sygdomsfri overlevelse. I alle studier, undtagen i ATAC-studiet, fandt man en signifikant reduktion af risikoen for fjernmetastaser i den gruppe, der blev behandlet med aromatasehæmmer, og det er derfor forventeligt, at også dødeligheden på længere sigt vil være nedsat. På nuværende tidspunkt er en nedsættelse af dødeligheden alene observeret i den *node-positive* subpopulation i MA-17-studiet.

Det vides endnu ikke, om den primære eller sekventielle behandlingsstrategi med aromatasehæmmer er at foretrække. Problemstillingen belyses i igangværende randomiserede studier (BIG-1 98, TEAM). I disse studier randomiseres der således til primær behandling med aromatasehæmmer i fem år versus sekventiel behandling med tamoxifen efterfulgt af aromatasehæmmer og i BIG-studiet endvidere initial aromatasehæmmer efterfulgt af tamoxifen. Resultaterne af disse studier forventes om 1-2 år. I mangel af randomiserede studier vides det ikke, om der er forskel i effekten af de enkelte aro-

matasehæmmer. Letrozol er den mest potente aromatasehæmmer, og om dette er relateret til en større klinisk effekt i den adjuverende situation, belyses i øjeblikket i et randomiseret internationalt forsøg, hvori Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) deltager, og man sammenligner letrozol med anastrozol, begge givet som primær behandling i fem år efter operationen. I et andet igangværende studie sammenlignes anastrozol med exemestan, begge givet i fem år.

Bivirkninger af endokrine behandlingsmodaliteter

Ovarial ablation/suppression

Bivirkninger er relateret til sænkningen af østrogenniveauet som i menopausen. De omfatter således hedeture, atralgier, evt. depressioner, vaginal slimhindetørhed og ændring af knoglemetabolismen. Systemisk hormonal substitutionsbehandling er kontraindiceret. Det vides endnu ikke, om vaginal østrogenbehandling er kontraindiceret. Ved behandling af hedeture kan visse antidepressiva have nogen effekt. I en randomiseret undersøgelse har man påvist, at venlafaxin er signifikant mere effektivt end clonidin. Andre anvendte antidepressiva har været paroxetin og fluozetin. Eventuelle atralgier anbefales behandlet med nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer. På grund af det potentielle tab af knoglemasse tilrådes generel osteoporoseprofylakse [8].

Tamoxifen

Bivirkninger med tamoxifen kan tilskrives dels stoffets anti-østrogene egenskaber, der fører til generelle symptomer som ved ovarial ablation, dels stoffets østrogene virkning, som kan medføre organspecifikke effekter. Med fem års behandling tredobles risikoen for endometriecancer, og risikoen for venøse tromboemboliske tilfælde fordobles [9]. Knoglemineraltindholdet bevares eller øges, og serumkolesteroleet falder 10-15% [8]. Muligvis reduceres risikoen for arteriosklerotisk hjertesygdom [10].

Tabel 2. Akutte og organrelaterede bivirkninger i studie MA-17.

Bivirkninger	Letrozol, % (n = 2.572)	Placebo, % (n = 2.577)	p
Hedeture	58	54	0,003
Artralgi	25	21	<0,001
Myalgi	15	12	0,004
Anoreksi	6	4	0,04
Alopeci	5	3	0,01
Vaginal blødning	6	8	0,005
Fraktur	5,3	4,6	0,25
Osteoporose	8,1	6,0	0,003
Kardiovaskulær sygdom	5,8	5,6	0,76
Myokardieinfarkt	0,3	0,4	IA
Angina	1,2	0,9	IA
Cerebrovaskulær hændelse ^a	0,7	0,6	IA
Tromboemboli	0,4	0,2	IA
Andre	3,9	3,7	IA

IA = ikke angivet

a) Apopleksi/transistorisk iskæmi.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Aromatasehæmmere

Bivirkninger ved behandling med aromatasehæmmere kan tilskrives den udtalte suppression af cirkulerende østrogen. I modsætning til ovarial ablation/suppression og tamoxifen er bivirkningerne med aromatasehæmmere specifikt vurderet i prospektive undersøgelser over for kontrol og over for tamoxifen [8]. Som det fremgår af **Tabel 2** forekommer visse bivirkninger signifikant hyppigere ved behandling med letrozol end ved behandling med placebo (hedeture, atralgier, myalgier, anoreksi, alopeci og osteoporose), mens vaginal blødning, som kan tilskrives ophør med den forudgående tamoxifenbehandling, forekommer hyppigere i placebogruppen. I alle tilfælde er de numeriske forskelle i hyppigheden af bivirkninger dog små [6]. I sammenligningerne mellem aromatasehæmmere og tamoxifen er der set et karakteristisk mønster for alle tre tredjegerationsaromatasehæmmere. Hedeture forekom med samme eller lidt lavere hyppighed ved behandling med aromatasehæmmere end ved behandling med tamoxifen; atralgier og myalgier forekom med større hyppighed og endometrie-cancer og tromboemboliske tilfælde forekom med lavere hyppighed. Kardiale hændelser og hyperkolesterolemi sås noget hyppigere i den aromatasehæmmerbehandlede gruppe end i gruppen, der blev behandlet med tamoxifen, hvilket dog kan forklares ved en kardio-protektiv og kolesterolsænkende effekt af tamoxifen [8]. I overensstemmelse hermed fandtes i MA-17-studiet identisk risiko for kardiovaskulær sygdom og hyperkolesterolemi i de to grupper, der var blevet behandlet med henholdsvis placebo og letrozol [10]. I samtlige studier er der set en tendens til øget risiko for frakturer/osteoporose i den gruppe, der blev behandlet med aromatasehæmmere. Behandling af de generelle symptomer, der er relateret til østrogendepletering er som beskrevet i afsnittet om ovarial ablation. Hvad angår knoglemetabolismen tilrådes generel osteoporoseprofylakse. Det er endvidere nu besluttet, at patienter i aromatasehæmmerbehandling med en knoglemineraltæthed (BMD) T-score på under -2,5 kan få individuelt tilskud til behandling med bisfosfonat. Visse steder i udlandet anbefales rutinemæssigt BMD-monitorering af alle patienter, der er i behandling med aromatasehæmmere. Herhjemme er en arbejdsgruppe under Dansk Knoglemineralsk Selskab og DBCG netop gået i gang med at udarbejde nationale retningslinjer.

Anbefalinger om adjuverende endokrin behandling

Adjuverende endokrin behandling anbefales til alle patienter med primær receptorpositiv brystkræft, hos hvem systemisk adjuverende behandling er indiceret [4]. Hos patienter under 60 år anbefales i dag endvidere kemoterapi. På basis af resultatet af randomiserede forsøg bliver de to behandlingsmodaliteter givet sekventielt, det vil sige kemoterapi efterfulgt af endokrin terapi. Anbefalinger er herefter: 1) Hos præmenopausale kvinder: kemoterapi efterfulgt af tamoxifen givet i fem år. Såfremt patienten ikke ønsker kemoterapi, kan der

anbefales ovarial ablation/suppression eller tamoxifen. 2) Hos postmenopausale kvinder under 60 år: kemoterapi efterfulgt af endokrin behandling med tamoxifen og eller aromatasehæmmer. Den nuværende anbefaling er sekventiel behandling med tamoxifen i toethalvt år efterfulgt af behandling med aromatasehæmmer (anastrozol eller exemestan) i toethalvt år. Hos patienter, som har fået tamoxifen i fem år tilbydes efterfølgende behandling med aromatasehæmmer (letrozol) i mindst toethalvt år. Hvis der er relativ kontraindikation for behandling med aromatasehæmmer (kendt hyperkolesterolemi, arteriosklerotisk hjertesygdom eller symptomatisk osteoporose) anbefales fem års tamoxifenbehandling. Hvis der er relativ kontraindikation for tamoxifen (tidligere tromboemboliske episoder) anbefales fem års behandling med aromatasehæmmer (letrozol eller anastrozol). 3) Hos postmenopausale kvinder på 60 år og ældre: endokrin behandling alene, givet som til postmenopausale kvinder under 60 år.

Konklusion

Endokrin adjuverende behandling til kvinder, der har primær brystkræft, er den medicinske onkologiske behandlingsmodalitet, som har sparet flest menneskeliv. Der foregår i øjeblikket en intensiv forskning med henblik på yderligere at forbedre de terapeutiske resultater. Den omfatter spørgsmål vedrørende den optimale varighed og sekvens af tamoxifen og aromatasehæmmere, kombination af endokrin behandling med signaltransduktionshæmmere og vedrørende udvikling af prædiktive genetiske faktorer til brug for den optimale selektion af patienter til de enkelte behandlingsmodaliteter.

Korrespondance: *Henning T. Mouridsen*, Onkologisk Klinik 5074, Finsencentret, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: henning.mouridsen@rh.hosp.dk

Antaget: 16. april 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Lewis-Wambi JS, Jordan VC. Treatment of postmenopausal breast cancer with selective estrogen receptor modulators (SERMs). *Breast Disease* 2006;24:93-105.
2. Smith IE, Dowsett M. Aromatase Inhibitors in breast cancer. *New Engl J Med* 2003;348:2431-42.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-years survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
4. DBCG's retningslinier for medicinsk behandling 2007. www.dbcg.dk/april2007.
5. Mouridsen H, Gershanovich M. The role of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30:33-45.
6. Mouridsen HT, Robert NJ. The role of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for early breast cancer in postmenopausal women. *Europ J Cancer* 2005;41:1678-89.
7. Coombes RC, Kilburn LS, Snowden et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:55-559-70.
8. Mouridsen HT. Incidence and management of side effects associated with aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. *Current Med Res Opinion* 2006;22:1609-21.
9. Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300.
10. Braitwaite RS, Chlebowski RT, Lau J et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003;18:937-47.