

6 Medicinsk behandling

6.1 Udvalgelse til systemisk behandling

6.1.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med operabel brystkræft tilbud om en optimal systemisk behandling.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende.

Rekommandationer

- Effekten af endokrin terapi formidles via nukleære receptorer (ER og PgR) i tumorstøvet, ligesom hormonreceptor status kan modificere virkningen af kemoterapi. ER og PgR bør derfor bestemmes rutinemæssigt i alle primære tumorer.
- Effekten af trastuzumab er kun demonstreret hos patienter med HER-2 positive tumorer, og HER-2 status bør bestemmes rutinemæssigt i alle primære tumorer.
- Der er ikke andre prædiktive faktorer, der har opnået rutinemæssig brug, men specielt TOP2A er lovende.
- Effekten af ovariel suppression er koblet til ovariernes endokrine funktion, og menopausestatus bør registreres. Virkningen af kemoterapi falder med stigende alder, og der synes samtidigt at være en interaktion med hormonreceptor status.
- Systemisk behandling anbefales, når 5 års prognosen efter operation for primær brystkræft er dårligere end baggrundsbefolkningens.
- Prognosen klassificeres som alderssvarende eller ringere på baggrund af spredning til de regionale lymfeknuder, den primære tumors størrelse, histologisk type eller malignitetsgrad (duktale og lobulære karcinomer), HER-2 status og alder.
- Andre prognostiske eller prædiktive markører anbefales ikke til rutinemæssig klinisk brug.

6.1.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's medicinske udvalg.

6.1.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. december 1999. Kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret senere og ikke publicerede data er alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i medicinsk udvalg og kan derfor være selekteret.

Inden det besluttes at anbefale systemisk behandling til en patient med brystkræft, bør prognosen uden den tilsvarende behandling estimeres. Desuden bør der foretages en samlet afvejning af den forventede behandlingseffekt overfor den ulempe, patienten påføres i form af bivirkninger, social belastning og andre ulemper.

Ved introduktionen af de adjuverende systemiske behandlinger var specielt langtidsbivirkningerne ukendte, og behandlingernes effekt blev derfor primært vurderet i randomiserede forsøg hos patienter med meget høj risiko for recidiv. De sene bivirkningerne viste sig at være begrænsede for både kemo- og endokrin terapi, og forbedring af den understøttende behandling medførte en betydelig reduktion af de akutte bivirkninger.

Nyere store randomiserede forsøg og systematiske meta-analyser, gennemført af Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), tyder samtidigt på, at alle subgrupper af patienter med brystkræft opnår en levetidsforlængelse af systemisk behandling (1).

Hos den enkelte patient kan effekten af de forskellige systemiske behandlinger hverken forudses eller evalueres. Prædiktive faktorer, dvs. faktorer, som kan indikere, om en patient vil have gavn af behandlingen, har været genstand for en betydelig forskningsindsats. Der er tre overordnede kategorier af prædiktive faktorer: biomarkører, patient- og sygdomsmarkører.

- **Effekten af endokrin terapi formidles via nukleære receptorer (ER og PgR) i tumorvævet, ligesom hormonreceptor status kan modificere virkningen af kemoterapi. ER og PgR bør derfor bestemmes rutinemæssigt i alle primære tumorer.**

Der er evidens (niveau 1) for, at effekten af tamoxifen og ovariectomi er koblet til tilstedeværelsen af hormonreceptorer i tumorvævet (1). Beslutningen om at tilbyde disse behandlinger til en patient bør derfor baseres på hormonreceptorstatus i tumorvævet. Hvis der ikke er væv tilgængeligt, behandles patienten som værende hormonreceptor positiv. Teoretisk kan den lille gruppe af patienter, der har ER-receptor negative og PgR-receptor positive tumorer, have gavn af endokrin terapi og klassificeres derfor som hormonreceptor positiv. Subgruppe analyser fra såvel større randomiserede forsøg som EBCTCG meta-analysen tyder på, at patienter med ER negative tumorer har en relativ større effekt af kemoterapi ved sammenligning med patienter, der ER negative tumorer. Hos patienter med ER positive tumorer reduceres effekten af kemoterapi med stigende alder, og hos patienter i aldersgruppen 60 – 69 år er den absolutte reduktion af dødeligheden mindre end 2%. Hos patienter med ER negative tumorer er der ikke påvist en tilsvarende sammenhæng mellem effekt af kemoterapi og alder (1, 2).

- **Effekten af trastuzumab er kun demonstreret hos patienter med HER-2 positive tumorer, og HER-2 status bør bestemmes rutinemæssigt i alle primære tumorer.**

På baggrund af laboratorieforsøg blev Human Epidermal vækstfaktor Receptor 2 (HER-2) status obligat allerede i de tidlige kliniske forsøg, og her blev der kun påvist effekt af trastuzumab hos patienter med tumorer, der havde amplifikation af HER-2, eller som ved semikvantitativ immunohistokemisk bestemmelse var HER-2 3+ positive (3, 4). I forsøgene med postoperativ trastuzumab er der derfor alene indgået patienter med amplifikation eller HER-2 3+ positive tumorer.

- **Der er ikke andre prædiktive faktorer, der har opnået rutinemæssig brug, men specielt TOP2A er lovende.**

I en retrospektiv opgørelse af DBCG's 89-D protokol blev amplifikation af TOP2A påvist hos 12%, medens 11% havde en deletion af TOP2A. TOP2A amplifikation havde en prædiktiv værdi for behandling med epirubicin, og tilsvarende blev der påvist en non-signifikant tendens for TOP2A deletion (5). Numeriske ændringer i TOP2A genet havde endvidere en uafhængig prognostisk betydning. Blandt mange interessante potentielle prædiktive faktorer er mutationer i TP53.

- **Effekten af ovariel suppression er koblet til ovariernes endokrine funktion, og menopausestatus bør registreres. Virkningen af kemoterapi falder med stigende alder, og der synes samtidigt at være en interaktion med hormonreceptor status.**

Effekten af ovariektomi og ovariel suppression er koblet til ovariernes endokrine funktion og er derfor begrænset til præmenopausale kvinder. Menopausestatus er således en patientrelateret faktor, der har en udtalt prædiktiv betydning. I meta-analysen publiceret af EBCTCG i 2005 (1) er patienterne retrospektivt opdelt efter alder, og effekten er her til stede hos kvinder under 50 år (overvejende præmenopausale), men ikke hos kvinder, der er fyldt 50 år (overvejende postmenopausale).

Patientens alder på diagnosetidspunktet synes at have en prædiktiv værdi (niveau 1) for effekten af kemoterapi. Indirekte sammenligninger fra EBCTCG analysen publiceret i 2005 antyder således, at den relative reduktion i dødeligheden er omvendt proportional med alderen (1), og interaktionen er mest udtalt hos patienter med hormonreceptor positive tumorer. Det er derfor usikkert, om kvinder over 60 år med hormonreceptor positive tumorer reelt opnår en reduktion i dødeligheden ved tillæg af kemoterapi til den endokrine behandling. En opgørelse fra DBCG viser endvidere, at alder under 35 år også har en prognostisk og prædiktiv betydning (6).

- **Systemisk behandling anbefales til kvinder, når 5 års prognosen efter operation for primær brystkræft er dårligere end baggrundsbefolkningens.**

Både den forventede forringelse af restlevetiden, sammenlignet med baggrundsbefolkningens, og risikoen for recidiv kan anvendes vejledende for, hvornår systemisk behandling kan anbefales. I Danmark har DBCG's register medført en populationsbaseret, prospektiv og næsten komplet registrering af alle kvinder med brystkræft, hvilket giver mulighed for at estimere den relative restlevetid. Internationalt har man i stedet anvendt risikoen for recidiv. Ved 8th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer i St. Gallen blev der i 2003 opnået konsensus om, at patienter med en 10 års risiko for recidiv på mindre end 10% ikke bør tilbydes systemisk behandling. Dette var en væsentlig ændring i forhold til tidligere, hvor tærsklen var en 10 års dødelighed på 10% eller mindre. Kriterierne er dog revideret i 2005, uden at betydningen for recidivrisikoen er vurderet (7).

Tabel 6.1 St. Gallen definition af risiko kategorier i 2005

Risiko kategori	
Lav	Ingen lymfeknudemetastaser og <u>alle</u> de følgende karakteristika: <ul style="list-style-type: none"> - Tumorstørrelse ≤ 2cm og - Malignitetsgrad I og - HER-2 hverken overeksprimeret eller amplificeret og - Alder ≥ 35 år

Intermediær	Ingen lymfeknudemetastaser og mindst én af følgende karakteristika: <ul style="list-style-type: none"> - Tumorstørrelse > 2cm eller - Malignitetsgrad II - III eller - HER-2 enten overeksprimeret eller amplificeret eller - Alder < 35 år <p style="margin-left: 20px;">Metastaser til 1 - 3 lymfeknuder uden at</p> <ul style="list-style-type: none"> - HER-2 er overeksprimeret eller amplificeret
Høj	Metastaser til 1 - 3 lymfeknuder samtidigt med at <ul style="list-style-type: none"> - HER-2 er overeksprimeret eller amplificeret <p style="margin-left: 20px;">Metastaser til 4 eller flere lymfeknuder</p>

- **Prognosen klassificeres som alderssvarende eller ringere på baggrund af spredning til de regionale lymfeknuder, den primær tumors størrelse, histologisk type eller malignitetsgrad (duktale og lobulære karcinomer), HER-2 status og alder.**

En række faktorer har betydning for prognosen hos patienter med brystkræft. Set i et historisk perspektiv var den klassiske TNM stadietopdelning det første forsøg på at inddele patienterne i prognostisk adskilte grupper. Dette førte hurtigt til erkendelse af, at patienter med fjernmetastaser kun under helt usædvanlige forhold kan opnå helbredelse. Endvidere blev betydningen af lokal spredning til lymfeknuderne også hurtigt klarlagt. Allerede ved introduktionen af DBCG's 82 program blev adjuverende behandling således anbefalet til alle patienter med lymfeknudemetastaser. Ud over tumorspredning er talrige patient- og tumorkarakteristika forsøgt anvendt i vurderingen af patienternes prognose, herunder menopausestatus, alder, tumorstørrelse, histologisk subtype, histologisk differentiering (grad) og hormonreceptor status.

Lymfeknudemetastaser

Introduktionen af sentinel node og immunohistokemisk teknik har medført, at patologerne nu identificerer et stigende antal af mikroskopiske lymfeknudemetastaser, klynger af celler og enkeltliggende tumorceller. Den prognostiske betydning af enkeltliggende tumorceller og små klynger af tumorceller er tvivlsom (8). Metastaser, der er mindre end eller lig med 2mm og samtidigt større end 0,2mm (svarende til 11 – 99 tumorceller), betegnes som mikrometastaser, medens enkeltliggende eller klynger mindre end eller lig med 0,2mm (svarende til 10 eller færre tumorceller) ikke medregnes som mikrometastaser (se kapitel 3 "Patologiprocedure").

Specielt hos patienter uden spredning til aksillymfeknuderne er en lang række faktorer introduceret som værende af prognostisk betydning, inklusiv immunohistokemiske og molekylære tumor-markører. Disse inkluderer proteaser, proliferations-markører, peptidhormonreceptorer, angiogenese-markører og markører for cellecyklus og apoptose. Ved St. Gallen konferencen i 2005 blev der opnået konsensus om at inkludere HER-2 status og tilstedeværelsen af peritumoral karinvasion i det panel af prognostiske faktorer, som anbefales til rutinemæssig brug. Samtidigt blev ER og PgR trukket ud af det prognostiske panel. Andre markører, som f.eks. uPA/PAI-1, har en dokumenteret prognostisk betydning, men blev ikke medtaget i panelet, idet metoderne ikke umiddelbart kunne introduceres i en større skala. Ændringerne i prognosepanelet betyder, at anbefalingerne fra St. Gallen konferencer og American Society of Clinical Oncology

(9) ikke længere er samstemmende. De anbefalede prognostiske faktorer gennemgås enkeltvis nedenfor.

Tumorstørrelse

Størrelsen af den primære tumor angives sædvanligvis som den største diameter udmålt i mm på det patoanatomiske præparat. Den prognostiske værdi af tumorstørrelse er samstemmende fundet i flere veldimensionerede, prospektive kohortestudier over patienter, der ikke har haft spredning til lymfeknuderne (evidens niveau 1b). Et eksempel er DBCG's 89 program (10).

Histologi og histologisk grad

Den histologiske subtype er for enkelte former forbundet med en god prognose, hvilket omfatter rene tubulære, papillifere og mucinøse karcinomer (11). Hovedparten af karcinomerne klassificeres dog som infiltrerende ductale karcinomer (60 - 80%) eller blandingstyper. Infiltrerende ductale karcinomer blev allerede i 1957 opdelt af Bloom og Richardson (12) i prognostiske subgrupper på baggrund af omfanget af tubuli, kerneatypi og antallet af mitoser (13). Den prognostiske betydning af en modificeret Bloom og Richardson's klassifikation er påvist i Nottingham indekset (14), og resultaterne herfra er genfundet i DBCG (15) og i Sverige (16). Reproducerbarheden af den histologiske gradering er ikke optimal (17), men trods dette er der i St. Gallen opnået international konsensus (evidens niveau 1b) om brugen af malignitetsgrad (7). En detaljeret teknisk beskrivelse er udarbejdet af DBCG's udvalg for patologi.

Peritumoral karinvasion

Karinvasion i tumoren og specielt lymfovaskulær invasion er identificeret som en uafhængig prognostisk faktor i flere retrospektive undersøgelser (18 - 21). Et flertal af deltagerne ved St. Gallen mødet i 2005 pegede på karinvasion som en markør, der burde indgå i det prognostiske panel, men der blev ikke opnået konsensus. Karinvasion er standardiseret af DBCG's patologiudvalg, men ibrugtagningen afventer en opgørelse af betydningen i lavrisikogruppen fra DBCG's 89 program.

Overekspression eller amplifikation af HER-2

Ca. 24% af patienterne med brystkræft har en HER-2 positiv tumor, hvilket betyder, at der i tumoren er påvist ekspression af HER-2, der er en tyrosinkinaserceptor på kræftcellernes overflade. Overekspressionen er næsten altid forårsaget af amplifikation af HER-2 (9). HER-2 status bestemmes sædvanligvis på primærtumor ved immunohistokemi, hvor positivitet graderes fra 0 til 3+. 3+ er positiv, 0 - 1+ er negativ, medens 2+ er muligt positiv og efterfølges af FISH-test til bestemmelse af amplifikation. FISH-test kan også anvendes alene. HER-2 positiv status er i flere studier vist at være en kraftig prognostisk faktor for recidiv og tidlig død, uafhængig af de øvrige ovenfor nævnte prognostiske faktorer (22 - 25). Som følge heraf er for nyligt internationalt rekommanderet, at også HER-2 status skal indgå i definitionen af patienter med høj risiko for recidiv, som anbefales adjuverende systemisk behandling (7).

Deletion eller amplifikation af TOP2A

TOP2A genet er lokaliseret på kromosom 17q21, i det samme amplikon som *HER-2* og koder for enzymet Topoisomerase II alpha (TopoII) der er anthracyklinernes molekylære angrebepunkt. I DBCG's 89-D forsøg (CMF vs. CEF) var TOP2A status en uafhængig prognostisk markør for såvel recidivfri som samlet overlevelse. Hazard ratioen for overlevelse var 2,4 for amplifikation og 2,0 for deletion af TOP2A, medens hazard ratio til sammenligning var 1,4 for HER-2 positive. Der var ingen signifikant interaktion mellem TOP2A og HER-2 (5). Den prognostiske værdi af TOP2A er gen-

fundet i en mindre undersøgelse (26), og den prædiktive værdi af TOP2A for brug af anthracyklin er fundet i flere undersøgelser.

Alder

En negativ prognostisk betydning af ung alder blev primært påvist i et svensk kohortestudie (27), og er senere genfundet i talrige forsøg (6). En opgørelse fra DBCG's 77, 82 og 89 programmer peger på, at den negative prognostiske effekt af alder især kommer til udtryk hos patienter, der er yngre end 35 år, og som ikke har modtaget systemisk behandling (6). I overensstemmelse hermed konkluderer St. Gallen 2003 konferencen, at alder under 35 år er en negativ prognostisk faktor.

Østrogen- og progesteron-receptorer

Den prognostiske betydning af hormonreceptorstatus er mindre end betydningen af histologi og malignitetsgrad. Tilsvarende er variationen større imellem de forskellige studier. En opfølgning af 8.530 kvinder, der fik foretaget receptorbestemmelse i San Antonio, viste hos patienter med receptorpositive tumorer en lille, men signifikant, forbedring i sygdomsfri overlevelse efter 5 år (28). Resultatet blev senere genfundet i en DBCG-kohorte (29), og flere andre undersøgelser har også bekræftet resultaterne (evidens niveau 2b). Både biokemiske og immunohistokemiske metoder kan anvendes ved fastlægnings af hormonreceptorstatus (30). Ved St. Gallen konsensus konferencen i 2005 blev det besluttet at trække ER og PgR ud af det prognostiske panel. En opgørelse af hormonreceptorernes prognostiske betydning i lavrisikogruppen fra DBCG's 89 program afventes inden DBCG's retningslinier ændres.

Referencer

1. 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(9472):1687-1717.
2. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *J Amer Med Assoc* 2006; 295:1658-67
3. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(3):719-726.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med* 2001; 344(11):783-792.
5. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E, Rasmussen BB, Overgaard J, Nielsen KV 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(30):7483-7490.
6. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000; 320(7233):474-478.
7. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16(10):1569-1583.
8. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17):3628-3636.
9. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1865-1878.
10. Mouridsen HT. Nye kriterier for selektion af patienter til adjuverende behandling. *DBCGs Informationsblad* 1999;29-32.
11. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1442-1448.
12. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11(3):359-377.

13. Rank F, Dombornowsky P, Jespersen NC, Pedersen BV, Keiding N. Histologic malignancy grading of invasive ductal breast carcinoma. A regression analysis of prognostic factors in low-risk carcinomas from a multicenter trial. *Cancer* 1987; 60(6):1299-1305.
14. Kollias J, Murphy CA, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. The prognosis of small primary breast cancers. *Eur J Cancer* 1999; 35(6):908-912.
15. Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, Rasmussen BB, Carstensen B, Mouridsen HT. The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32(3):281-290.
16. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Nordenskjold B. Applying the Nottingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population. South East Swedish Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53(1):1-8.
17. Boiesen P, Bendahl PO, Anagnostaki L, Domanski H, Holm E, Idvall I et al. Histologic grading in breast cancer--reproducibility between seven pathologic departments. South Sweden Breast Cancer Group. *Acta Oncol* 2000; 39(1):41-45.
18. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24(1):41-47.
19. Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa T, Kobayashi M. The combination of angiogenesis and blood vessel invasion as a prognostic indicator in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 88(12):1900-1908.
20. Hasebe T, Sasaki S, Imoto S, Ochiai A. Prognostic significance of the intra-vessel tumor characteristics of invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study. *Virchows Arch* 2004; 444(1):20-27.
21. Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K, Taucher S, Geleff S, Rudas M et al. Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg* 2004; 240(2):306-312.
22. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15(8):2894-2904.
23. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(4):1340-1349.
24. Joensuu H, Isola J, Lundin M, Salminen T, Holli K, Kataja V et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study. *Clin Cancer Res* 2003; 9(3):923-930.
25. Sun JM, Han W, Im SA, Kim TY, Park IA, Noh DY et al. A combination of HER-2 status and the St. Gallen classification provides useful information on prognosis in lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101(11):2516-2522.
26. Callagy G, Pharoah P, Chin SF, Sangan T, Daigo Y, Jackson L, et al. Identification and validation of prognostic markers in breast cancer with the complementary use of array-CGH and tissue microarrays. *J Pathol* 2005;205(3):388-96
27. Adami HO, Malke B, Meirik O, Persson I, Bergkvist L, Stone B. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1985; 56(4):898-902.
28. Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA, III, McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer* 1980; 46(12 Suppl):2884-2888.
29. Thorpe SM. Steroid receptors in breast cancer: sources of inter-laboratory variation in dextran-charcoal assays. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 9(3):175-189.
30. Andersen J, Thorpe SM, King WJ, Rose C, Christensen I, Rasmussen BB et al. The prognostic value of immunohistochemical estrogen receptor analysis in paraffin-embedded and frozen sections versus that of steroid-binding assays. *Eur J Cancer* 1990; 26(4):442-449.

6.2 Polykemoterapi til patienter med operabel brystkræft

6.2.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med operabel brystkræft tilbud om en optimal systemisk behandling.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Internationale konsensus dokumenter og udenlandske retningslinier har været vejledende (1, 2).

Rekommandationer

- Kemoterapi reducerer risikoen for recidiv og forlænger levetiden hos patienter med primær operabel brystkræft. Den relative effekt er tilstede i alle subgrupper, men absolutte effekt afhænger af patientens alder og prognose, herunder østrogenreceptor- og aksillymfeknudestatus.
- Kemoterapi anbefales til patienter med hormonreceptor negativ primær brystkræft, når sygdommen medfører at deres restlevetid forventes at være kortere end baggrundsbefolkningens.
- Kemoterapi anbefales til kvinder under 60 år med primær hormonreceptor positiv brystkræft, når sygdommen medfører at deres restlevetid forventes at være kortere end baggrundsbefolkningens.
- Når kemoterapi er indiceret anbefales det som standard at anvende et regime, der indeholder både et anthracyclin og et taxan, f.eks. sekventiel behandling med epirubicin og cyklofosamid efterfulgt af docetaxel.
- Effekten af regimer der indeholder et anthracyclin, et taxan og cyklofosamid kan muligvis forbedres ved tillæg af antimetabolitter, men dette bør ske under hensyn til den samlede toksicitet.
- Den anbefalede varighed af kemoterapien er 6 – 9 serier kemoterapi, når behandlingen administreres intravenøst med 3 ugers intervaller.
- Kemoterapien kan gives før, efter eller omkring det definitive kirurgiske indgreb. Efter kirurgi bør kemoterapien starte, så snart operationssåret er helet.
- Intervaller på mindre end 3 uger (dose-dense) eller moderat dosisøgning af kemoterapien kan anvendes i specielle sammenhænge, men resultaterne af igangværende randomiserede forsøg afventes, før en generel anbefaling kan gives.
- Høj-dosis kemoterapi kan ikke anbefales uden for rammerne af klinisk kontrollerede forsøg.
- Anbefalingerne vedrørende kemoterapi er uafhængig af, om patienten modtager endokrin terapi.

6.2.2 Baggrund for anbefalingerne

Effekten af systemisk behandling på recidivfri og total overlevelse er igennem de seneste 20 år dokumenteret i talrige randomiserede forsøg. EBCTCG har gennemført en række systematiske overviews/meta-analyser, hvor den seneste opdatering er foretaget i 2000 (publiceret 2005) (3). Her dokumenteres effekten af såvel endokrin behandling som kemoterapi (enkeltstofsbehandling og kombinationer med og uden anthracyclin).

- **Kemoterapi reducerer risikoen for recidiv og forlænger levetiden hos patienter med primær operabel brystkræft. Den relative effekt er tilstede i alle subgrupper, men absolutte effekt afhænger af patientens alder og prognose, herunder østrogenreceptor- og aksillymfeknudestatus.**
- **Kemoterapi anbefales til patienter med hormonreceptor negativ primær brystkræft, når sygdommen medfører at deres restlevetid forventes at være kortere end baggrundsbefolkningens.**
- **Kemoterapi anbefales til kvinder under 60 år med primær hormonreceptor positiv brystkræft, når sygdommen medfører at deres restlevetid forventes at være kortere end baggrundsbefolkningens.**

Meta-analysen om polykemoterapi publiceret af EBCTCG i 2005 dokumenterer, at polykemoterapi forlænger den recidivfrie overlevelse og den totale overlevelse (3). Kombinationskemoterapi af flere måneders varighed medfører ifølge meta-analysen en højsignifikant reduktion i recidivraten (23% proportional reduktion; $2p < 0,00001$) og i dødeligheden (17% proportional reduktion; $2p < 0,00001$). Den absolutte forbedring af overlevelsen var 3 - 10% efter 15 år. Den proportionale reduktion var uafhængig af lymfeknude- og receptorstatus, og hos hormon-receptorpositive patienter var effekten af kombinationskemoterapi på den recidivfrie og totale overlevelse uafhængig af, om der blev givet tamoxifen og uafhængig af alder op til 70 år. Hos receptornegative patienter (ER/PgR) var den proportionale reduktion i recidivraten 26% med en absolut gevinst på 9,6% (tabel 6.2).

Tabel 6.2 Væsentlige resultater fra EBCTCG's 2005 publikation (3)

	Relativ risikoreduktion (% ± SD)	
	Dødelighed	Recidivrate
Polykemoterapi, alle aldersgrupper	17 ± 2	23 ± 2
40 år eller yngre	29 ± 7	40 ± 6
40 - 49 år	30 ± 5	36 ± 4
50 - 59 år	15 ± 4	23 ± 3
60 - 69 år	9 ± 4	13 ± 3
70 år og ældre	13 ± 12*	12 ± 11*
Polykemoterapi + Tam vs. Tam		
50 år eller yngre	35 ± 10*	36 ± 8
50 - 69 år	11 ± 4	15 ± 4

* SD > 10 og dermed usikkert fund

Størrelsen af den absolutte effekt er afhængig af risikoen for recidiv. Den absolutte gevinst efter 5 år er således 15% hos aksillymfeknudepositive patienter (< 50 år) sammenlignet med en absolut forskel på 10% hos patienter uden metastaser i aksillen. EBCTCG meta-analyserne (3) har begge inkluderet et større antal patienter uden lymfeknudespredning, og 2000 analysen viser en signifikant effekt på både recidivfri og total overlevelse i alle aldersgrupper op til 70 år (tabel 6.5). Det kan således konkluderes, at polykemoterapi forbedrer recidivfri og total overlevelse hos både præ- og postmenopausale patienter (op til 70 år) med og uden spredning til lymfeknuderne i aksillen (level 1a evidens). Det ses dog, at effekten er relativt beskedent hos patienter på 60 - 69 år. Af meta-analyserne fremgår, at den absolutte risikoreduktion er ca. dobbelt så stor hos patienter, der er 50 - 59 år med hormonreceptornegativ tumor, sammenlignet med de 50 - 69-årige med hormonreceptorpositiv tumor.

- **Når kemoterapi er indiceret anbefales det som standard at anvende et regime, der indeholder både et anthracyklin og et taxan, f.eks. sekventiel behandling med epirubicin og cyklofosamid efterfulgt af docetaxel.**
- **Effekten af regimer der indeholder et anthracyklin, et taxan og cyklofosamid kan muligvis forbedres ved tillæg af antimetabolitter, men dette bør ske under hensyn til den samlede toksicitet.**

EBCTCG meta-analysen fra 2005 om polykemoterapi inkluderer 14 forsøg med randomisering til anthracyklinbaseret kemoterapi (f.eks. cyklofosamid, adriamycin og 5-

fluorouracil (CAF) eller cyklofosamid, epirubicin og 5-fluorouracil (CEF)) vs. CMF (cyklofosamid, metotrexat og 5-fluorouracil) (3). Meta-analysen er baseret på individuelle data fra 14.470 patienter inklusiv 5.352 første recidiver og 3.847 dødsfald (evidens niveau 1a). Tilføjelse af et anthracyclin medfører en yderligere signifikant reduktion i recidivraten (11% (SD 3); proportional reduktion; 2p = 0,001) og i dødeligheden (16% (SD 3); proportional reduktion; 2p = 0,00001). Den absolutte forbedring af overlevelsen efter 5 år var 3% og efter 10 år 4%.

I forsøg med direkte sammenligning mellem CMF, CAF eller CEF er reduktionen af recidivrisiko 17% - 19% (SD 6 - 7) og i brystkræftdødeligheden på 25% - 26% (SD 6 - 8).

Betydningen af at tilføje en antimetabolit til kombinationen af et anthracyclin og cyklofosamid er aldrig blevet afklaret, ligesom den optimale administrationsmåde og dosis er ukendt. Af historiske grunde har fluorouracil været inkluderet i hovedparten af de adjuverende regimer, og forøger næppe den samlede toksicitet væsentligt.

Der er level 1b evidens – baseret på meta-analyse af mere end 15.000 patienter – for at taxan-holdig kemoterapi medfører en forbedring i såvel den recidivfrie som i den totale overlevelse sammenlignet med ikke taxan-holdig kemoterapi. I en meta-analyse af publicerede data bekræftes dette, men størrelsesorden er dog ikke afklaret. Den absolutte gevinst på recidivfri og total overlevelse var 3% og 2% med mindre variationer i forskellige undergrupper (4) (tabel 6.3). Det er fortsat uafklaret, hvordan taxan bør kombineres med anden kemoterapi - konkomitant eller sekventielt herunder timing i forhold til andre stoffer og kombinationer. Endelig er det uafklaret, hvilket taxan der bør vælges.

Tabel 6.3 Taxaner i den adjuverende situation, fra Bria et al. (4).

Reference	Antal patienter	Median follow up (mo)	Design	DFS (%)	OS (%)
MDACC (5)	259	60	4 FAC	83	NR
	265		4 P + 4 FAC	86	
CALGB 9344 (6)	1551	69	4 AC	65	68
	1570		4 AC + 4 P	70*	74*
NSABP B-28 (7)	1528	64	4 AC	72	85
	1531		4 AC + 4 P	76*	85
HeCOG (8)	297	62	4 E + 4 CMF	68	81
	298		4 E + 4 P + 4 CMF	70	84
ECTO (9)	453	60	4 A + 4 CMF	73	87
	431		4 AP + 4 CMF	80*	91
US Oncology (10)	510	43	4 AC	87	91
	506		4 DC	91	94
PACS 01 (11)	1003	60	6 FEC	73	87
	996		3 FEC + 3 D	78*	91*
BCIRG 001 (12)	745	55	6 FAC	68	81
	746		6 DAC	75*	87*
ECOG 2197 (13)	1441	59	4 AC	87	93
	1444		4 AD	87	94

F.U.: follow-up, F: fluorouracil; A: adriamycin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; M: methotrexate; D: docetaxel; NR: not reported *: p<0.05

	RR	95 % CI	Absolute benefit (%)
DFS	0.86	(0.81-0.90)	3.3
OS	0.87	(0.81-0.93)	2.0

Meta-analysen (tabel 6.3) viser, at randomiserede forsøg med CEF, CAF, E og A efterfulgt af CMF medfører en signifikant forbedret recidivfri og total overlevelse sammenlignet med CMF (level 1a evidens). Regimer uden fluorouracil og/eller med tillæg af paclitaxel eller docetaxel må anses for acceptable, f. eks. som anvendt i PACS01 (11) med sekventiel CEF og docetaxel.

- **Den anbefalede varighed af kemoterapien er 6 til 9 serier kemoterapi, når behandlingen administreres intravenøst med 3 ugers intervaller.**

EBCTCG 1998 meta-analysen inkluderer 11 forsøg med randomisering til forskellig varighed af samme kemoterapi, sædvanligvis CMF. I EBCTCG analysen opdeles forsøgene i to grupper, afhængig af om de sammenligner mindst 6 måneders behandling med længere behandling eller mindre end 6 måneders behandling med længere behandling. Antallet af patienter er dog selv i meta-analysen kun cirka 3.500 i hver af de to grupper, og analysen har derfor ikke en statistisk styrke, der tillader en entydig konklusion. Analyseres de to grupper sammen, medfører længere behandling en ikke-signifikant forlængelse af den recidivfrie overlevelse på 7% ($p = 0,06$) og ingen forskel i total overlevelse (14). I en fransk undersøgelse (FASG 01) blev 621 patienter randomiseret til postoperativ kemoterapi med 3 serier CEF (E 50 mg/m²), 6 serier CEF (E 50 mg/m²) eller 3 serier CEF (E 75 mg/m²). Forsøget viste en signifikant længere recidivfri og total overlevelse efter 6 serier CEF sammenlignet med 3 serier CEF uanset dosis af epirubicin (15). De tilgængelige data tillader således ikke en entydig afklaring af behandlingsvarigheden, men antyder at det optimale er 6 til 9 serier, når kemoterapien administreres intravenøst med 3 ugers intervaller.

- **Kemoterapien kan gives før, efter eller omkring det definitive kirurgiske indgreb. Efter kirurgi bør kemoterapien starte, så snart operationssåret er helet.**

Hos patienter med operabel brystkræft kan kemoterapi gives før det definitive kirurgiske indgreb, når en tumorskrumpning er hensigtsmæssig forud for et brystbevarende indgreb. Seks randomiserede forsøg har sammenlignet overlevelsen efter primær eller neoadjuverende kemoterapi med overlevelsen efter postoperativ eller adjuverende kemoterapi (16). Det største af forsøgene er gennemført af NASBP, og i forsøget blev 1.523 patienter med operabel brystkræft (T1-3) randomiseret til 4 serier AC efterfulgt af kirurgi vs. kirurgi efterfulgt af 4 serier AC (17). I lighed med fem mindre tilsvarende forsøg var der ingen forskel i levetiden efter primær kemoterapi sammenlignet med primær kirurgi (18).

Betydningen af at udsætte starten af den systemiske behandling er aldrig belyst i randomiserede forsøg. Retrospektive opgørelser støtter ikke entydigt antagelsen om, at tidlig start på kemoterapi efter operationen er vigtig for prognosen (19, 20). Der er dog ingen kliniske eller biologiske holdepunkter for, at en udsættelse af starttidspunktet kan have en gunstig effekt. Forsøg, der indebærer en udsættelse af starttidspunktet, kan derfor ikke forsvares etisk. Ventetiden til information og start af behandling er

en belastning for kræftpatienterne og bør derfor reduceres mest muligt. Ud fra en biologisk betragtning bør tidlig behandling også være at foretrække.

- **Intervaller på mindre end 3 uger (dose-dense) eller moderat dosisøgning af kemoterapien kan anvendes i specielle sammenhænge, f.eks. til patienter med særlig stor risiko for recidiv.**
- **Høj-dosis kemoterapi kan ikke anbefales uden for rammerne af klinisk kontrollerede forsøg.**

I NSABP B-22 og B-25 førte større dosisintensitet eller totaldosis af cyklofosamid ikke til en forbedring i recidivfri eller total overlevelse (21, 22). Anthracyklinerne ser ud til at have en tærskelværdi, og for doxorubicin er tærsklen formentlig 50 – 60 mg/m², når behandlingen gives med tre ugers intervaller i kombination med cyklofosamid (AC) eller cyklofosamid og fluorouracil (CAF). Sammenlignet med standarddoser 60 mg/m² af doxorubicin i CAF førte lavere doser (30 og 40 mg/m²) til kortere recidivfri og total overlevelse i CALGB 8541 (23). I INT 0148/CALGB 9344 førte en tilsvarende eskalation af doxorubicin fra 60 til 75 eller 90 mg/m² ikke til bedre recidivfri eller total overlevelse (6). For epirubicin er tærskelværdien 90 – 100 mg/m², når behandlingen gives med tre ugers intervaller. To randomiserede forsøg har således vist en længere recidivfri og total overlevelse ved eskalation af epirubicin fra 50 - 60 mg/m² til 100 mg/m² (24, 25). Toksiciteten forøges dog samtidigt betydeligt, og i NCI-C undersøgelsen førte epirubicin doser på 100 - 120 mg/m² og kumulative doser på 720 – 800 mg/m² til en øget hyppighed af akut myeloid leukæmi (14). Der er på nuværende tidspunkt således evidens (niveau 1b) for, at en moderat dosisøgning af epirubicin til 100 mg/m² forbedrer effekten af postoperativ kemoterapi. Resultaterne af individuel dosisjusteret CEF (SBG 2000-1) afventes.

Intergroup's forsøg INT 9741 sammenlignede, baseret på en matematisk baseret cellevækstmodel (26), samme kemoterapi givet med 3 ugers interval og 2 ugers interval. Sidstnævnte benævnes dose-dense kemoterapi, og blev givet med understøttende vækstfaktor behandling. I forsøget indgik 2.005 kvinder med brystkræft, som også blev randomiseret (2 x 2 faktorielt design) til sekventiel vs. samtidig cyklofosamid og doxorubicin. Forsøget viste en længere recidivfri og total overlevelse i gruppen randomiseret til dose-dense kemoterapi, og samme effekt af sekventiel og samtidig kemoterapi (27). Observationstiden er dog meget kort, og resultaterne er endnu ikke stabile. På grund af den understøttende behandling med vækstfaktorer var toksiciteten og specielt risikoen for neutropen feber ikke øget.

Ved højdosis kemoterapi gives høje enkeltdoser af kemoterapi ofte i kombination med autolog knoglemarvstransplantation eller reinfusion af perifere stamceller. Dosisintensiv kemoterapi refererer til kemoterapi i konventionelle doser givet med kortere intervaller, ofte i kombination med vækstfaktorer. Der er publiceret to randomiserede forsøg, som begge inkluderede mindre end 150 patienter og derfor ikke har tilstrækkelig styrke til at være af nogen værdi. På ASCO mødet i 1999 blev to større randomiserede forsøg fremlagt fra henholdsvis CALGB – SWOG (abstrakt # 1a) og Scandinavian Breast Group (SBG) (28). Efter en median opfølgning på 37 måneder viste CALGB - SWOG undersøgelsen ingen signifikant forskel i recidivfri eller total overlevelse. Antallet af recidiver var lavere i højdosis gruppen, men samtidigt var der et højt antal af toksiske dødsfald. Den skandinaviske forsøg var ligeledes uden signifikante forskelle, men her var kontrolarmen doseskaleret CEF.

Sammenlagt konkluderes, at der ikke er sikker evidens for, at højdosis eller dosis-intensiv kemoterapi forbedrer overlevelsen (29). Disse behandlinger kan derfor fortsat ikke anbefales udenfor klinisk kontrollerede forsøg (30, 31).

- **Anbefalingerne vedrørende kemoterapi er uafhængig af, om patienten modtager endokrin terapi.**

Både for kvinder over og under 50 år viste EBCTCG 2000 analysen samme effekt af kemoterapi uafhængigt af, om patienten samtidigt eller efterfølgende blev behandlet med kemoterapi. Den samlede konklusion er, at tillæg af kemoterapi til tamoxifen medfører en forbedret overlevelse. Eksperimentelle data og et enkelt randomiseret klinisk forsøg (32) har antydnet, at sekventiel behandling (kemoterapi efterfulgt af tamoxifen) medfører en behandlingsgevinst ved sammenligning med konkomitant behandling.

Referencer

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16:1569-1583.
2. American Cancer Society, National Comprehensive Cancer Network. Additional treatment (adjuvant therapy) after surgery of non-hormone responsive tumors. www.nccn.org . 2005.
Ref Type: Electronic Citation
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. 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.
5. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Booser DJ, Ibrahim NK, Rahman Z et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1073-1079.
6. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:976-983.
7. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23:3686-3696.
8. Fountzilas G, Skarlos D, Dafni U, Gogas H, Briasoulis E, Pectasides D et al. Postoperative dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, followed by CMF with or without paclitaxel, in patients with high-risk operable breast cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2005; 16:1762-1771.
9. Gianni L, Baselga J, Eirmann W, et al. European cooperative trial in operable breast cancer (ECTO): Improved freedom from progression from adding paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide methotrexate and fluoruracil (abstract 513). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005.
Ref Type: Abstract
10. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5381-7.
11. 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.
12. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2302-2313.
13. Goldstein L, O'Neill A, Sparano JA, et al. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer (abstract 512). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005.
Ref Type: Abstract
14. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352:930-942.
15. Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P, Fargeot P, Bremond A, Namer M et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal,

- node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:298-305.
16. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90:169-185.
 17. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672-2685.
 18. Green M, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 2002; 16:871-84, 889.
 19. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:584-590.
 20. Cold S, Durning M, Ewertz M, Knoop A, Moller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer* 2005; 93:627-632.
 21. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997; 15:1858-1869.
 22. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 1999; 17:3374-3388.
 23. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1205-1211.
 24. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5- year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:602-611.
 25. Piccart MJ, Di LA, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan C et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3103-3110.
 26. Seidman AD. Current status of dose-dense chemotherapy for breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;1-6.
 27. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21:1431-1439.
 28. Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, Lidbrink E, Lindman H, Malmstrom P et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. *Scandinavian Breast Group 9401 study. Lancet* 2000; 356:1384-1391.
 29. Zander AR, Kroger N. High-dose therapy for breast cancer - a case of suspended animation. *Acta Haematol* 2005; 114:248-254.
 30. Rodenhuis S. Is high-dose chemotherapy dead? *Eur J Cancer* 2005; 41:9-11.
 31. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3357-3365.
 32. Albain KS, Green JP, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814) (abstract 143). *Proc Am Soc Clin Oncol* . 2002.
Ref Type: Abstract

6.3 Trastuzumab til patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft

6.3.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med operabel brystkræft tilbud om en optimal systemisk behandling.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen.

Rekommandationer

- Tillæg af trastuzumab til kemoterapi for metastaserende brystkræft øger responsrate, median tid til progression og median overlevelse.
- Trastuzumab i kombination med antracyclinholdig kemoterapi medfører uacceptabel høj frekvens af kardiotoxicitet.
- Antineoplastisk effekt af trastuzumab ses kun hos patienter med HER-2 positiv brystkræft.
- Et års behandling af patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft med trastuzumab givet ugentligt eller hver 3. uge konkurrent til taxan-holdig kemoterapi eller sekventielt til kemoterapi medfører en statistisk højsignifikant ca. 50% reduktion af risiko for recidiv og en i et forsøg statistisk signifikant, i to forsøg non-signifikant reduktion af dødeligheden inden for de første 2 - 4 år efter randomisering.
- Effekten er uafhængig af nodalstatus, alder, hormonreceptorstatus og art af kemoterapi.
- Det er uafklaret, hvorvidt denne effekt vil vedvare og eventuelt forøges med forlænget observation.
- Det er uafklaret, hvorvidt trastuzumab bedst gives konkurrent til eller sekventielt til adjuverende kemoterapi. Det er uafklaret, hvorvidt adjuverende trastuzumab reducerer recidivrisiko også hos patienter, som ikke modtager adjuverende kemoterapi. Den optimale behandlingsvarighed er uafklaret. Den optimale doseringsmåde (ugentlig, 3-ugentlig) er uafklaret.
- Trastuzumab givet adjuverende øger incidensen af asymptomatisk fald i LVEF op til 19% og inkompenseret hjertesygdom op til 4%. Data fra et studie antyder, at hjertepåvirkningen er reversibel. Data fra to studier antyder, at graden af hjertepåvirkning er højest, når trastuzumab gives sekventielt til antracyclinholdig kemoterapi. Prediktive faktorer for udvikling af hjertepåvirkning er i øvrigt ikke sikkert identificeret.

6.3.2 Baggrund for anbefalingerne

Trastuzumab (Herceptin®) er et humaniseret murint monoklonalt antistof rettet mod den ekstracytoplasmatiske del af human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2).

- **Tillæg af trastuzumab til kemoterapi for metastaserende brystkræft øger responsrate, median tid til progression og median overlevelse.**
- **Trastuzumab i kombination med antracyclinholdig kemoterapi medfører uacceptabel høj frekvens af kardiotoxicitet.**
- **Antineoplastisk effekt af trastuzumab ses kun hos patienter med HER-2-positiv brystkræft.**

Trastuzumab er undersøgt i to mindre randomiserede forsøg som 1. linie behandling af patienter med metastaserende HER-2-positiv brystkræft. Patienterne blev randomiseret til enten at modtage kemoterapi alene (i det ene forsøg adriamycin + cyclofosfamid (AC) eller paclitaxel (1) og i det andet forsøg docetaxel (2)) eller i kombination med trastuzumab. I begge forsøg medførte tillæg af trastuzumab til kemoterapi højere

responsrate, længere median tid til progression samt en ca. 38% forlængelse af den mediane overlevelse. Blandt patienter, som modtog AC + trastuzumab, registreredes kardiotoxicitet hos 27%, heraf sværere hos 16%. Blandt patienter, som modtog paclitaxel + trastuzumab var tallene 13% og 2% (1). I forsøget med docetaxel + trastuzumab sås hjerteinsufficiens hos 2%, mens 21% udviklede asymptomatisk signifikant fald i venstre hjerteventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) (2).

Den antineoplastiske effekt af trastuzumab er vist kun at forekomme hos patienter med HER-2-positiv sygdom bedømt ved immunohistokemi (overekspression af HER-2 med 3+) eller ved FISH-test (amplifikation af genet, som koder for HER-2) (3, 4).

Trastuzumab er registreret i 1998 i USA og i 2000 i Europa til behandling af patienter med metastaserende HER-2 positiv brystkræft enten som enkeltstof eller i kombination med kemoterapi. Trastuzumab er i Danmark almindeligt anvendt til behandling af patienter med HER-2 positiv metastaserende brystkræft oftest i kombination med kemoterapi.

- **Et års behandling af patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft med trastuzumab givet ugentligt eller hver 3. uge konkommittant til taxan-holdig kemoterapi eller sekventielt til kemoterapi medfører en statistisk højsignifikant ca. 50% reduktion af risiko for recidiv og en i et forsøg statistisk signifikant, i to forsøg non-signifikant reduktion af dødeligheden inden for de første 2 - 4 år efter randomisering.**
- **Effekten er uafhængig af nodalstatus, alder, hormonreceptorstatus og art af kemoterapi.**
- **Det er uafklaret, hvorvidt denne effekt vil vedvare og eventuelt forøges med forlænget observation.**
- **Det er uafklaret, hvorvidt trastuzumab bedst gives konkommittant til eller sekventielt til adjuverende kemoterapi. Det er uafklaret, hvorvidt adjuverende trastuzumab reducerer recidivrisiko også hos patienter, som ikke modtager adjuverende kemoterapi. Den optimale behandlingsvarighed er uafklaret. Den optimale doseringsmåde (ugentlig, 3-ugentligt) er uafklaret**

Trastuzumab er undersøgt som adjuverende behandling i tillæg til adjuverende kemoterapi og eventuelt endokrin terapi og radioterapi i fire større og et mindre forsøg. Resultater fra interim-analyser fra disse forsøg er for nylig publiceret. De er alle meget tidlige med median observationstid mellem 1 og 3 år. Alle analyser er imidlertid foretaget i henhold til en på forhånd fastlagt analyseplan baseret på antal indtrufne hændelser.

I USA er foretaget to forsøg, som er analyseret kombineret (5). I det ene forsøg modtog patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft adjuverende kemoterapi med AC 4 serier hver 3. uge efterfulgt af paclitaxel 4 serier hver 3. uge. Ved randomisering modtog patienterne yderligere trastuzumab i et år givet ugentligt konkommittant og sekventielt til paclitaxel eller ej. I det andet forsøg bestod kemoterapi af 4 serier AC hver 3. uge efterfulgt af 12 serier paclitaxel givet ugentligt. Ved randomisering modtog patienter trastuzumab eller ej som i det første forsøg. Patienterne modtog herudover endokrin og radioterapi i henhold til vanlig praksis. Den kombinerede analyse er de eksperimentelle arme og kontrolarmene slået sammen. Der indgik i alt 3.351 patienter.

51% var under 50 år, 16% var ældre end 59 år. 52% havde hormonreceptorpositiv tumor. 6% havde N0 tumor. Efter median observationstid på to år fandtes hazard ratio (HR) for sygdomsfri overlevelse (DFS) at være 0,48 (95%; CI 0,39 - 0,59), for fjernrecidivfri overlevelse (DDFS) HR 0,47 (0,37 - 0,61), og for overlevelse (OS) HR 0,67 (0,48 - 0,93). Efter tre år var 94,3% hhv. 91,7% i live og efter fire år 91,4% hhv. 86,6% (absolut forskel 4,8% (0,6% - 9,0%). I subgruppe-analyser fandtes, at effekten af trastuzumab på HR for DFS var uafhængig af nodalstatus, alder og hormonreceptorstatus.

I et multinationalt forsøg (HERA) (6) blev patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft efter at have modtaget adjuverende kemoterapi i henhold til lokal praksis randomiseret til enten kontrol eller et års eller to års behandling med trastuzumab givet ugentligt sekventielt til kemoterapi og eventuel strålebehandling. Endokrin terapi blev givet i henhold til lokal praksis. Den publicerede interim-analyse omfatter kun kontrollarmen og armen med et års behandling med trastuzumab. Der indgik 3.387 patienter. Median alder var 49 år. 16% var ældre end 59 år. Ca. 52% have hormonreceptorpositiv tumor. 33% havde N0 tumor og 15% have Nx tumor (præoperativ kemoterapi). 68% modtog antracyclinholdig kemoterapi uden taxan og 26% modtog såvel antracyclin- som taxan-holdig kemoterapi. Efter median observationstid på et år fra randomisering var HR for DFS 0,54 (0,43 - 0,67), for DDFS 0,49 (0,38 - 0,63) og for OS 0,76 (0,47 - 1,23). Efter to år var 96,0% hhv. 95,1% i live. I subgruppe-analyser fandtes, at effekten af trastuzumab på HR for DFS var uafhængig af nodalstatus, alder, hormonreceptorstatus og arten af kemoterapi.

I BCIRG-studiet (7), som kun er publiceret som et abstract, randomiseredes patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft til enten 1) adjuverende kemoterapi med AC 4 serier givet hver 3. uge efterfulgt af paclitaxel 4 serier givet hver 3. uge; 2) den samme kemoterapi med tillæg af trastuzumab givet ugentligt i et år konkommittant og sekventielt til paclitaxel; eller 3) docetaxel + paclitaxel 6 serier givet hver 3. uge samt et års behandling med trastuzumab givet konkommittant og sekventielt til kemoterapi. Der indgik 3.222 patienter. Ca. 52% var under 50 år. 54% have hormonreceptorpositiv tumor. 29% havde N0 tumor. Efter median observationstid på 23 måneder fandtes HR for DFS at være i arm 2 hhv. 3 0,49 (0,37 - 0,66) og 0,61 (0,47 - 0,79). Efter tre år var den absolutte forskel 9% hhv. 6%). Data vedr. OS blev ikke givet.

Endelig blev i et mindre finsk forsøg (8) patienter med operabel brystkræft randomiseret til at modtage enten 3 serier kemoterapi med docetaxel givet hver 3. uge eller 9 serier vinorelbine givet ugentligt, i begge arme efterfulgt af 3 serier kemoterapi med cyklofosamid + epirubicin + fluorouracil. Blandt patienter med HER-2 positiv sygdom randomiseredes yderligere mellem trastuzumab i 9 uger givet ugentligt sammen med docetaxel eller vinorelbine eller ej. Der indgik 232 patienter i randomiseringen mellem trastuzumab eller ej. Medianalder var ca. 50 år. Ca. 47% have hormonreceptorpositiv sygdom. Ca. 16% have N0 tumor. Efter median observationstid på 3 år fandtes HR for DFS at være 0,42 (0,21 - 0,83), for DDFS 0,29 (0,13 - 0,64) og for OS 0,41 (0,16 - 1,08) (baseret på 6 hhv. 14 dødsfald). Effekten på DFS var uafhængig af nodalstatus.

- **Trastuzumab givet adjuverende øger incidensen af asymptomatisk fald i LVEF op til 19% og inkomenseret hjertesygdom op til 4%. Data fra et studie antyder, at hjertepåvirkningen er reversibel. Data fra to studier antyder, at graden af hjertepåvirkning er højest, når trastuzumab gives sekventielt til antracyclinholdig kemoterapi. Prediktive faktorer for udvikling af hjertepåvirkning er i øvrigt ikke sikkert identificeret**

I alle forsøg er hjertefunktionen monitoreret bl.a. gennem serielle målinger af LVEF. I de to amerikanske forsøg (5) blev trastuzumab-behandlingen afbrudt pga. signifikant fald i LVEF hos 19%, hvoraf 5% havde symptomatisk hjertesygdom. I det ene af de amerikanske forsøg fandtes incidensen af inkomenseret hjertesygdom at være 4,1% (31 patienter) i trastuzumab-armen og 0,8% i kontrol-armen. Blandt de 31 patienter er 27 fulgt op længere tid end 6 måneder efter konstateret hjertepåvirkning. Kun en patient havde fortsat hjertesymptomer. Det fandtes, at hyppigheden af inkomenseret hjertesygdom blandt trastuzumab-behandlede var højest hos ældre patienter og hos patienter med LVEF lavt i normalområdet før behandling (9). I det andet forsøg fandtes frekvensen af svær hjertesygdom at være 2,9% hhv. 0%. En patient døde af kardiomyopati (5). I HERA-studiet ophørte 5,5% med trastuzumab pga. bivirkninger inklusive asymptomatisk fald i LVEF (6). 7% vs. 2% havde signifikant i LVEF, 1,7% vs. 0% have symptomatisk hjertesygdom og 0,5% vs. 0% have svær hjertesygdom. Ingen patient i trastuzumab-gruppen er død af hjertesygdom. I BCIRG-studiet (7) fandtes signifikant fald i LVEF hos 9%, 17% hhv. 8% og forekomst af klinisk signifikante hjertebegivenheder hos 1,0%, 2,3% og 1,3%. Middel LVEF fandtes før forsøget at være 64% i alle tre grupper. Efter 700 måneders observation fandtes middel LVEF at være 62%, 61% hhv. 65%. Ingen kardielle dødsfald er observeret.

Endelig fandtes i det finske forsøg (8) ingen påvirkning af LVEF med opfølgning i tre år. Ingen tilfælde af hjertesygdom blev observeret i trastuzumab-armen.

Referencer

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792.
2. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: Results of a randomized phase II trial by the M77001 study group. *J Clin Oncol.* (2005); 23:4265-4274.
3. Vogel C, Cobleigh MA, Tripathy D, Guthel JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* (2002);20:719-726.
4. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Dressler L, Muss H, et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour(H) infusion versus 3H infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for the HER-2 positive MBC and randomized for T in HER-2 normal MBC. (abstract 512). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004.
5. Romond EH, Perez EA, Bryant JB, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* (2005); 353:1673-1684.
6. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* (2005);353:1659-1672.
7. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M, Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER-2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. (abstract 1) *Breast Cancer Res Treatment* (2005); 94(supplement 1).
8. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-K, Bono P, Alanko T, Kataja V. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* (2006);354:809-820.
9. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Jr, Ewer M, Keefe E, et al. Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, With or Without Trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* (2005);23:7811-7819.

6.4 Endokrin behandling ved operabel brystkræft

6.4.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med operabel brystkræft tilbud om en optimal systemisk behandling.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Internationale konsensus dokumenter (1, 2) og eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende (3 – 8).

Rekommandationer

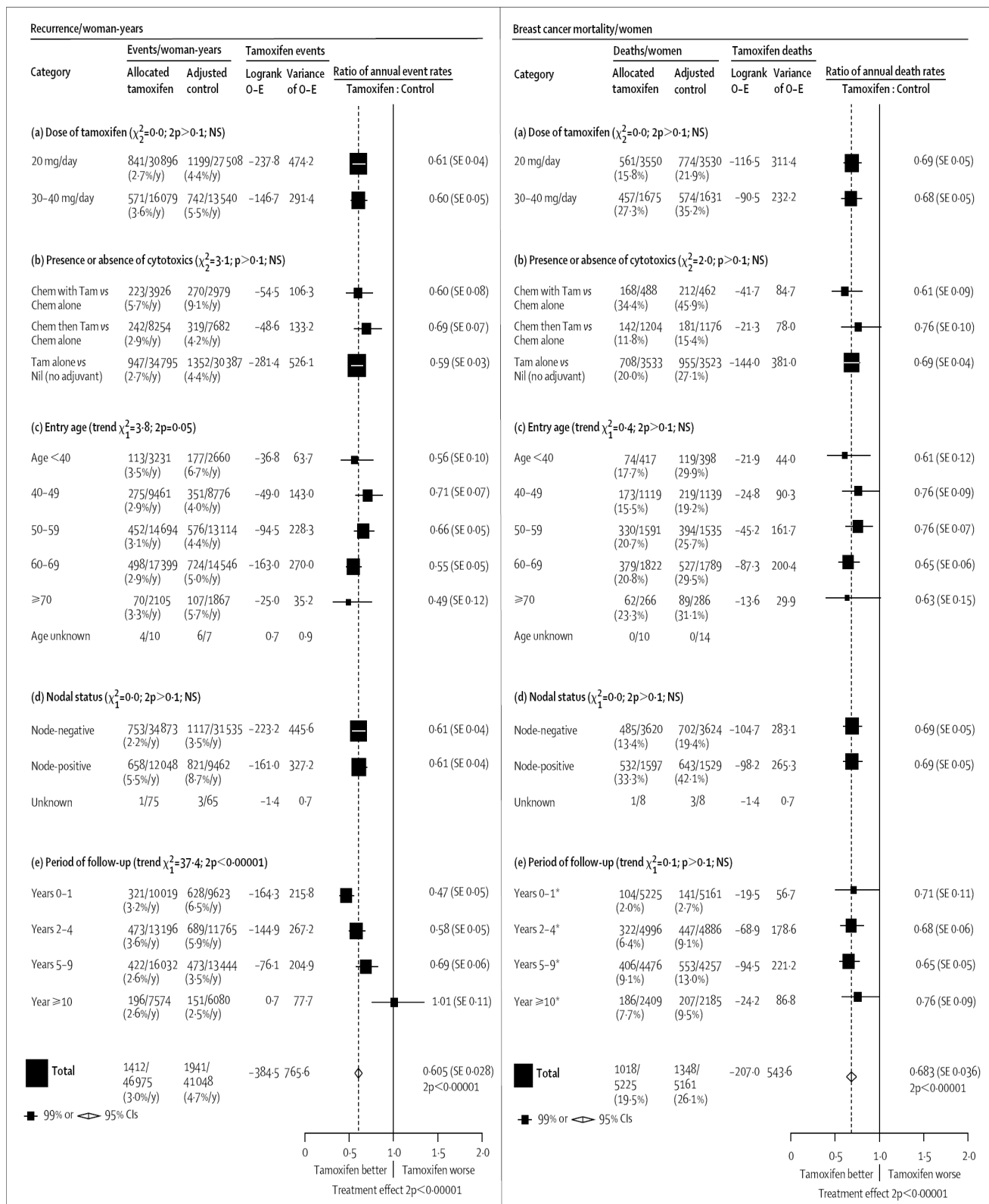
- Endokrin behandling anbefales til patienter med hormonreceptor-positive tumorer, hvis den forventede 5 års overlevelse efter operation for primær brystkræft er dårligere end baggrundsbeholdningens.
- Den anbefalede varighed af endokrin behandling med tamoxifen alene er 5 år efter afsluttet kemoterapi eller ovariektomi.
- En daglig dosis på 20mg anbefales for tamoxifen.
- Optimal endokrin behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positive tumorer bør inkludere en aromatasehæmmer, med mindre der foreligger relativ kontraindikation for denne.
- Anbefalingen af tamoxifen og/eller aromatasehæmmere er uafhængig af, om patienten tidligere har modtaget strålebehandling eller kemoterapi.
- Aromatasehæmmerbehandling anbefales ikke til præmenopausale kvinder.
- Den optimale varighed, sekvens, eller type af aromatasehæmmer er ikke afklaret.
- Ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk) anbefales til kvinder med primær operabel receptor-positiv brystkræft, som ikke ønsker kemoterapi.
- Ovariel suppression kan ikke anbefales til patienter, der samtidigt modtager kemoterapi.

6.4.2 Baggrund for anbefalingerne

- **Endokrin behandling anbefales til patienter med hormonreceptor-positive tumorer, hvis den forventede 5 års overlevelse efter operation for primær brystkræft er dårligere end baggrundsbeholdningens.**

EBCTCG indsamlede i 2000 individuelle data på alle kvinder, der før 1995 indgik i en randomiseret undersøgelse af tamoxifen vs. ingen tamoxifen. Denne seneste EBCTCG analyse er publiceret i 2005 og omfatter 80.000 kvinder fra 71 randomiserede undersøgelser (9, 10). EBCTCG analysen viser, at behandling med tamoxifen i 5 år medfører en højsignifikant reduktion af risikoen for både recidiv (15 års absolut gevinst 11,8%; SE 1,3) og død (15 års absolut gevinst 9,2%; SE 1,2). Tabel 6.4 viser, at for østrogen-positive/ukendte (ER) patienter er effekten af tamoxifen uafhængig af dosis (20 vs. 30 - 40mg), alder, lymfeknudestatus, og om der er givet kemoterapi. Der er ikke signifikant forskel på 5 og 10 års behandling (data ikke vist). Behandlingseffekten er vedvarende og voksende helt op til 15 års follow-up, svarende til en konstant hazard-ratio (HR), som ikke ændrer sig efter behandlingsophør.

Tabel 6.4: Væsentlige resultater fra EBCTCG's 2000 meta-analyse



Overview undersøgelsen viser, at effekten af 5 års tamoxifen er størst i gruppen med kendt ER-positiv sygdom, mindre i gruppen med receptor-ukendt sygdom (fortyndingseffekt) og fraværende i gruppen af ER-negative. Værdien af progesteronreceptorer (PgR) er også evalueret i overview undersøgelsen (9). Det er ER- og ikke PgR status, som prædikerer effekten af tamoxifenbehandling, hvis begge receptorer er kendt. Kun meget få patienter har ER-negative og PgR-positive tumorer, hvilket giver en ringe statistisk styrke i de indirekte sammenligninger. Samtidigt antyder biologiske forsøg, at østrogen stimulation er en forudsætning for tilstedeværelsen af PgR i cellerne. Patienter med PgR-positive og ER-negative tumorer betragtes derfor som hormonreceptor-positive.

I DBCG's først program blev værdien af 1 års behandling med tamoxifen vurderet i protokol DBCG 77-1c. Protokollen inkluderede postmenopausale patienter med tumorer > 50mm og/eller spredning til lymfeknuderne i samsidige aksil. I alt 1.716 patienter og heraf 1.154 under 70 år blev randomiseret til tamoxifen plus strålebehandling vs. strålebehandling alene. Efter en median observationstid på 8 år medførte tamoxifen en signifikant øgning i den recidivfri og absolutte overlevelse (38% vs. 33%) og overlevelse (45% vs. 40%) (11).

DBCG's 82-b protokol inkluderede præmenopausale patienter med tumorer > 50mm og/eller spredning til lymfeknuderne i samsidige aksil. Efter primær mastektomi blev 320 patienter randomiseret til CMF plus tamoxifen i 1 år og 314 til CMF uden tamoxifen. Efter en median opfølgning på 12 år var der ingen signifikant forskel i recidivfri eller total overlevelse (12). Hormonreceptorstatus var ukendt hos 48% af patienterne, 40% havde receptor-positive tumorer, medens 12% havde receptor-negative tumorer. Studiet er ikke uforeneligt med det samlede resultat af meta-analysen og udelukker ikke en effekt af længerevarende behandling med tamoxifen efter afsluttet kemoterapi hos præmenopausale patienter med hormonreceptor-positive tumorer.

EBCTCG analysen publiceret i 2005 dokumenterer (evidens niveau 1a), at tamoxifen har en signifikant effekt på både recidivrate og dødelighed hos alle patienter med primær brystkræft, når tumoren er ER-positiv eller ukendt. Tamoxifen kan derfor anbefales til alle patienter med en forventet overlevelse ringere en baggrundsbefolkningens, såfremt tumor ikke er receptor-negativ. Resultaterne fra DBCG 77-1c og 82-b er inkluderet i EBCTCG analysen og modsiger ikke den samlede konklusion.

- **Den anbefalede varighed af endokrin behandling med tamoxifen alene er 5 år efter afsluttet kemoterapi eller ovariektomi.**

Indirekte sammenligninger i EBCTCG meta-analysen tyder på, at tamoxifen givet i to år eller kortere er mindre effektivt end tamoxifen givet i 5 år (9).

I DBCG 89-c protokollen randomiseredes postmenopausale, højrisikopatienter med receptor-positive/ukendte tumorer til postoperativ endokrin behandling med tamoxifen i 1 år vs. tamoxifen i 2 år vs. tamoxifen i 6 måneder efterfulgt af megestrolacetat i 6 måneder. Forsøget inkluderede 2.297 patienter i perioden 1990 til 1996 og viste med en median observationstid på 4 år ingen signifikant forskel på tid til recidiv eller overlevelse (13). Disse resultater er i overensstemmelse med EBCTCG meta-analysen.

Tre publicerede randomiserede forsøg af 2 vs. 5 års tamoxifen bekræfter resultatet af EBCTCG meta-analysen. Swedish Breast Cancer Cooperative Group (SBCG) fandt en relativ reduktion på 18% i både recidivfri (95% CI 4 - 29) og samlet overlevelse

(95% CI 1 - 31) hos 1.744 postmenopausale overvejende ER-positive patienter randomiseret til 5 års tamoxifen ved sammenligning med 1.801 patienter randomiseret til tamoxifen i 2 år (14). Ingen af patienterne i den svenske undersøgelse havde fået kemoterapi. I et forsøg fra Current Trials Working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group blev 2.937 patienter randomiseret til fortsat tamoxifen i 3 år vs. ingen fortsat tamoxifen efter 2 års behandling med tamoxifen og forudgående primær behandling (inkl. kemoterapi) for operabel brystkræft. Efter en median opfølgning på 2 år var der en signifikant reduktion i den recidivfrie overlevelse, men ingen signifikant forskel i den samlede overlevelse (15). De to forsøg inkluderede overvejende postmenopausale patienter, og der er ingen randomiserede forsøg, der kan afklare den optimale varighed af tamoxifen efter forudgående kemoterapi hos præmenopausale patienter. Samme resultat er fundet i et italiensk forsøg, hvor 1.901 patienter blev randomiseret til 2 vs. 5 års behandling med tamoxifen (16).

Der er ingen holdepunkter for, at behandling med tamoxifen ud over 5 år forlænger den recidivfrie overlevelse eller overlevelsen ud over det, der kan opnås med 5 års behandling. Der er ikke fundet nogen forbedring af overlevelsen i tre publicerede forsøg, der tilsammen inkluderer 1.700 patienter randomiseret til 5 års tamoxifen vs. mere end 5 års behandling. I den skotske undersøgelse var der ingen forskel i den recidivfrie overlevelse (17), i NSAPB B-14 var der en signifikant kortere recidivfri overlevelse i tamoxifen gruppen (18), medens der i ECOG undersøgelsen var en signifikant bedre overlevelse (19). To store forsøg, aTTom og ATLAS, forventes tilsammen at ville randomisere 20.000 patienter til kortere vs. længere varende behandling med tamoxifen.

5 års behandling med tamoxifen medfører en forlængelse af den recidivfrie overlevelse og muligvis også af den totale overlevelse ved sammenligning med mindre end 5 års behandling (evidens niveau 1c). Det er usikkert, om en yderligere gevinst kan opnås ved behandling med tamoxifen i mere end 5 år. 5 til 10 års opfølgning i de igangværende og afsluttede forsøg er nødvendig, før den optimale varighed af behandlingen kan fastlægges.

- **En daglig dosis på 20mg anbefales for tamoxifen.**

Indirekte sammenligninger i EBCTCG meta-analysen viser, at en daglig dosis tamoxifen på 20mg giver en effekt i samme størrelsesorden som 30 - 40mg dagligt (*tabel 6.4*) (9). Ingen randomiserede forsøg har undersøgt betydningen af dosis.

En daglig dosis tamoxifen på 20mg anbefales (evidens niveau 2a), da effekten i indirekte sammenligninger er den samme som effekten af højere doser.

- **Optimal endokrin behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positive tumorer bør inkludere en aromatasehæmmer, med mindre der foreligger relativ kontraindikation for denne.**

Syntesen af østrogen involverer en aromativering af androgener, og kan derfor hos postmenopausale reduceres til få % af udgangsværdien med aromataseinaktivatorer eller -hæmmere.

Rationalet for at anvende aromatasehæmmere i adjuvant behandling af postmenopausale kvinder er, at præparatgruppen er mere effektiv end tamoxifen ved fremskreden sygdom og mere effektiv en megestrolacetat ved 2. linie behandling. Der er tre 3.

generations aromatasehæmmere i klinisk afprøvning: Anastrozol (ATAC, ITA, ABCSG 8/ARNO 95), letrozol (BIG 1-98, MA-17), exemestan (IES), men ingen studier som direkte randomiserer mellem dem. Mere end 27.000 kvinder med tidlig brystkræft har deltaget i nedenstående 6 studier.

Tre hovedstrategier er undersøgt:

- Primær behandling i stedet for tamoxifen (ATAC, BIG 1-98).
- Sekventiel behandling efter 2 – 3 års tamoxifen (IES, ITA, ABCSG 8/ARNO 95).
- Forlænget behandling efter 5 års tamoxifen (MA-17).

Et resumé af studierne kan ses i *tabel 6.5*, og de enkelte studier er gennemgået i det følgende.

Tabel 6.5

	ATAC	BIG 1-98	ITA	IES	ABCSG 8/ ARNO 95	MA-17
Behandlings- strategi	Primær	Primær	Sekventiel	Sekventiel	Sekventiel	Forlænget
Aromatase- hæmmer	Anastrozol	Letrozol	Anastrozol	Exemestan	Anastrozol	Letrozol
Antal patienter	6241	8028	448	4742	3224	5170
Medianalder	64	61	63	64	62	62
Lymfeknude- negative %	61	59	0	51	74	50
ER-positive %	84	100	91	81	96	97
Kemoterapi %	21	25	67	32	0	45
Median follow- up mdr.	68	26	36	31	28	30
HR for DFS	0.87 (p=0.01)	0.81 (p=0.003)	0.35 (p=0.001)	0.68 (p<0.001)	0.60 ²⁾ (p=0.0009)	0.58 (p<0.001)
HR for OS	0.97 (p=0.7)	0.86 (p=0.16)	NA	0.88 (p=0.37)	NA (p=0.16)	0.2 (p=0.3)
HR for OS lymfeknude- positive	NA	NA	NA	0.67 ¹⁾	0.67 (p=0.06)	0.61 (p=0.04)

1) Beregnet. 2) Event-free survival.

6.4.3 Aromatasehæmmere, effekt

6.4.3.1 ATAC

ATAC-studiet inkluderede postmenopausale kvinder. Studiet tillod indgang uafhængigt af receptorstatus, men under forløbet indgik primært patienter med receptor-positive tumorer, således at 84% tumorer var receptor-positive, 8% receptor-negative og 8% receptor-ukendte. Fra juli 1996 til marts 2000 blev 9.366 patienter randomiseret i det dobbeltblinde studie til 5 års behandling med tamoxifen eller anastrozol eller kombinationen af de to stoffer. Resultaterne er opgjort med 33, 47 og 68 måneders observationstid (23, 24, 25). Ved den første analyse fandtes for alle end-points identiske resultater med tamoxifen og kombination af tamoxifen og anastrozol, og de følgende opgørelser vedrører alene de 6.241 patienter, randomiseret til de to enkeltstof behandlinger. Ved 68 måneders opfølgningstid var der registreret 654 events i tamoxifen-gruppen og 575 i anastrozol-gruppen. Forskellen er signifikant ($p = 0,01$) med en HR på 0,87 (0,78 - 0,97). For den receptor-positive subpopulation (84% af patienterne) var HR 0,83 (0,73 - 0,94), hvilket svarer til en absolut reduktion af recidivraten på 3,7%. I den samme undergruppe sås en tendens til forbedring af tid til fjernrecidiv (HR 0,84; 0,70 - 1,00). I en ikke-planlagt subgruppe-analyse af effekten i relation til nodalstatus, tidligere kemoterapi og receptorstatus sås en manglende effekt af anastrozol i forhold

til tamoxifen hos patienter, som har 4 eller flere positive lymfeknuder (HR 0,95; 0,72 - 1,25), hos patienter, der tidligere havde fået kemoterapi (HR 0,98; 0,76 - 1,28), ligesom effekten alene var til stede ved tumorer, som var ER-positive men PgR-negative (26). Risikoen for kontralateral brystkræft var reduceret med 42% (12 - 62%). I alt 831 dødsfald blev observeret. Der var ikke forskelle i overlevelsen (HR 0,97; 0,85 - 1,12; $p = 0,7$).

6.4.3.2 BIG 1-98

Dette studie inkluderede postmenopausale kvinder med receptor-positiv sygdom. Studiet er dobbelt-blindt. I alt indgik 8.028 patienter. Fra marts 1998 til marts 2000 blev 1.835 randomiseret til 5 års monoterapi med henholdsvis tamoxifen (A) eller letrozol (B). Fra april 1999 til april 2003 blev yderligere 6.173 patienter randomiseret til de samme to behandlinger eller til sekventiel behandling med enten tamoxifen i 2 år efterfulgt af letrozol i 3 år (C) eller letrozol i 2 år efterfulgt af tamoxifen i 3 år (D). Den første analyse af studiet sammenligner letrozol med tamoxifen (arm A+C vs. arm B+D, idet arm C og D er censureret på tidspunkt for overkrydsning efter 2 år). Med 26,8 måneders observationstid er observeret 428 events i tamoxifen-gruppen mod 351 i letrozol-gruppen (27). Forskellen er signifikant med en HR på 0,81 (0,70 - 0,93; $p = 0,003$), hvilket svarer til en absolut forskel på 2,6%. Der blev observeret en udtalt forskel til fordel for letrozol i tid til fjernrecidiv (HR 0,73; 0,68 - 0,88; $p = 0,001$). Ifølge en planlagt subgruppe-analyse af effekten i relation til nodalstatus, tidligere kemoterapi og PgR-status er den alene signifikant hos patienter med node-positive tumorer (HR 0,71; 0,59 - 0,85; $p < 0,001$) og hos patienter, som tidligere har fået kemoterapi (HR 0,70; 0,54 - 0,92; $p = 0,01$), men effekten var uafhængig af PgR-status. Risikoen for kontralateral brystkræft blev reduceret fra 0,7 til 0,4% (p ikke angivet). Der er observeret 166 dødsfald i letrozol-gruppen mod 192 i tamoxifen-gruppen. Denne forskel er ikke signifikant (HR 0,86; 0,70 - 1,06; $p = 0,16$).

6.4.3.3 ITA

ITA-studiet inkluderede patienter med node-positiv, ER-positiv/ukendt cancer mammae, som allerede var behandlet med 2 - 3 års tamoxifen (28). Studiet er ikke blindet. Fra marts 1998 til december 2002 blev 448 patienter randomiseret til fortsat tamoxifen i alt 5 år eller skift til anastrozol til i alt 5 års endokrin behandling. Med en median follow-up på 36 måneder var der registreret 45 events i tamoxifen-gruppen og 17 i anastrozol-gruppen. Der blev rapporteret en signifikant forlænget sygdomsfri overlevelse med en HR på 0,35 (0,20 - 0,63; $p = 0,002$). Det svarer, efter 3 år, til en absolut forskel på 5,8%. Der blev ikke observeret signifikant forskel i risikoen for fjernrecidiv (HR 0,49; 0,22 - 1,05; $p = 0,06$). I tamoxifen-gruppen blev observeret 10 dødsfald (heraf 7 på grund af cancer mammae), i anastrozol-gruppen 4 dødsfald (alle på grund af cancer mammae). Forskellen er ikke signifikant ($p = 0,1$).

6.4.3.4 IES

I dette studie indgik postmenopausale kvinder med ER-receptor positiv/ukendt brystkræft, recidivfri efter 2 - 3 års adjuverende behandling med tamoxifen. Studiet er dobbelt-blindt. Fra februar 1998 til februar 2003 blev 4.740 patienter randomiseret til fortsat 2 - 3 års behandling med tamoxifen eller 2 - 3 års behandling med exemestan, idet den samlede behandlingsvarighed i begge de to arme var 5 år (29). Ved en planlagt interim-analyse med 31 måneders median follow-up, hvor 91% af patienterne har gennemført den planlagte 5-års behandling, er der i hhv. tamoxifen- og exemestan-gruppen 266 og 163 events. Denne forskel er signifikant med en HR på 0,68 (0,56 - 0,82; $p = 0,00005$), hvilket svarer til en absolut forskel på 4,7%. Risikoen for fjernrecidiv var signifikant nedsat med HR på 0,66 (0,52 - 0,83; $p = 0,0004$). Risikoen for kon-

tralateral cancer mammae var signifikant nedsat (HR 0,44; 0,20 - 0,98; $p = 0,04$). Der blev observeret 106 og 93 dødsfald i henholdsvis tamoxifen- og exemestan-gruppen. Forskellen er ikke signifikant (HR 0,88; 0,67 - 1,16; $p = 0,37$).

6.4.3.5 ABCSG 8/ARNO 95

I disse 2 studier indgik patienter med ER-positiv, node-positiv brystkræft randomiseret til at forsætte tamoxifen i 5 år eller skifte til anastrozol i 3 år efter 2 års forudgående tamoxifenbehandling. Studierne er begge dobbelt-blindt og blev prospektivt planlagt til en kombineret analyse (30). Randomiseringen foregik forskelligt, idet patienterne i ABCSG 8 blev randomiseret umiddelbart efter kirurgi, mens patienterne i ARNO 95 først blev randomiseret i løbet af de første 2 års tamoxifenbehandling. Fra januar 1998 til august 2003 blev i ABCSG randomiseret 8.901 og i ARNO 95 1.059 patienter, hvoraf henholdsvis 2.262 og 962, i alt 3.224, indgik i analysen, som på grund af det forskellige tidspunkt fra randomiseringen i de to studier er "nulstillet" 2 år efter den primære kirurgi. Med en median follow-up på 28 måneder blev der registreret 110 events i tamoxifen-gruppen og 67 i anastrozol-gruppen, svarende til en signifikant forbedring af event-free survival med en HR på 0,60 (0,44 - 0,81; $p = 0,0009$). Dette svarer til en absolut forskel efter 3 år på 3,1%. Risikoen for fjernmetastaser var signifikant nedsat (HR 0,54; 0,37 - 0,80; $p = 0,0016$). Der var henholdsvis 16 og 12 recidiver i kontralateralt bryst (HR og p værdi ikke angivet). Der var ikke signifikant forskel i overlevelsen i de to grupper ($p = 0,16$) med henholdsvis 59 og 45 dødsfald i tamoxifen- og anastrozol-gruppen.

6.4.3.6 MA-17

MA-17 studiet inkluderede postmenopausale kvinder med receptor-positiv sygdom, som var recidivfri efter 5 års (4,5 - 6) forudgående behandling med tamoxifen. Studiet er dobbelt-blindt. Fra august 1998 til september 2002 blev 5.187 patienter randomiseret til 5 års behandling med letrozol vs. placebo. Resultaterne er publiceret med hhv. 2,4 års (207 events) og 2,5 års (247 events) median opfølgningstid (31, 32). Med 2,5 års observationstid er observeret en signifikant forskel i sygdomsfri overlevelse til fordel for letrozol med HR på 0,58 (0,45 - 0,76; $p < 0,001$), hvilket svarer til en absolut forskel efter 4 år på 4,6%. Den signifikante effekt sås uafhængigt af lymfeknudestatus og tidligere kemoterapi. Risikoen for fjernmetastaser var nedsat 40% (16 - 57; $p = 0,002$). Risikoen for kontralateral cancer mammae blev reduceret med 37%, hvilket ikke er signifikant (HR 0,63; 0,18 - 2,21; $p = 0,12$). Ved opgørelsen er registreret 113 dødsfald. Der er ikke signifikant forskel på dødeligheden i de 2 grupper (HR 0,82; 0,57 - 1,19; $p = 0,3$), men i en planlagt subgruppeanalyse er fundet reduktion af dødeligheden i den node-positive gruppe (HR 0,61; 0,38 - 0,98; $p = 0,04$), men ikke i den node-negative subgruppe (HR 1,52; 0,76 - 3,06).

6.4.4 Effektivitet, konklusioner

De seks refererede studier har undersøgt effekten af aromatasehæmmer givet på forskellige tidspunkter efter operationen: Umiddelbart, efter 2 - 3 års tamoxifen og efter 5 års tamoxifen. Aromatasehæmmere er i alle tilfælde bedre end tamoxifen på endepunktet sygdomsfri overlevelse, og i MA-17 studiet også på overlevelse i subgruppen node-positive. *Tabel 6.6* viser, at effekten tilsyneladende er større jo senere behandlingen startes, men dette skyldes formentligt selektion af endokrint responsive under tamoxifen-behandling.

Tabel 6.6

	Behandling	HR recidiv
ATAC	Anastrozol 5	0,87
BIG 1-98	Letrozol 5	0,81
ITA	Tamoxifen 2½ + anastrozol 2½	0,35
IES	Tamoxifen 2½ + exemestan 2½	0,68
ABCSG 8/ARNO 95	Tamoxifen 2 + anastrozol 3	0,60
MA-17	Tamoxifen 5 + letrozol 5 (2½)	0,58

6.4.5 Aromatasehæmmere, toksicitet.

Der foreligger kun et randomiseret studie, hvor bivirkninger på behandling med aromatasehæmmer er sammenlignet med placebo (31, 32). Følgende bivirkninger blev registreret med samme hyppighed med de to behandlinger: Ødemer, hypertension, træthed, svedtendens, forstoppelse, diarré, kvalme, infektioner, hypercholesterolæmi, arthritis, svimmelhed, søvnløshed, depression, hovedpine, knoglesmerter, dyspnø og vaginal tørhed.

Tabel 6.7 angiver de symptomer, som under behandlingen blev registreret med signifikant forskellig hyppighed i de to behandlingsarme, samt visse organrelaterede bivirkninger.

Tabel 6.7: Akutte og organrelaterede bivirkninger

Bivirkning	Letrozol n = 2.572 %	Placebo n = 2.577 %	p
Hedeture	58	54	0,003
Artralgi	25	21	< 0,001
Myalgi	15	12	0,004
Anorexi	6	4	0,04
Alopeci	5	3	0,01
Vaginalblødning	6	8	0,005
Knoglefraktur	5,3	4,6	0,25
Osteoporose	8,1	6,0	0,003
Cardiovask. sygdom	5,8	5,6	0,76
Infarkt	0,3	0,4	
Angina	1,2	0,9	
Grad 5	0,5	0,6	
CV ¹⁾ -event	0,7	0,6	
Tromboemboli	0,4	0,2	
Andre	3,9	3,7	

¹⁾ cerebral (evt. transistorisk) ischæmi

Som det fremgår, er 5 bivirkninger registreret signifikant hyppigere med letrozol sammenlignet med placebo, men de absolutte forskelle i hyppigheden er små. Vaginalblødning optræder hyppigere ved behandling med placebo, men hyppigheden med endometrie cancer er ikke registreret. En stor livskvalitetsundersøgelse viste ikke signifikante forskelle mellem de to behandlinger, men alene nogle små effekter inden for visse områder, som også fremgår af de rapporterede bivirkninger (33).

Fire studier har registreret bivirkninger ved behandling med aromatasehæmmere sammenlignet med tamoxifen, herunder de to studier som sammenligner de to behandlinger givet i 5 år (ATAC, BIG 1-98) og de to som sammenligner de to behandlinger givet i ca. 3 år hos patienter, som forudgående har været behandlet med tamoxifen i 2 år (IES, ABCSG 8/ARNO 95).

I det følgende resumeres bivirkningerne registreret i de fire studier med udgangspunkt i de bivirkninger, som blev registreret i studiet med letrozol vs. placebo (MA-17). Indirekte sammenligninger mellem studierne vanskeliggøres af de forskellige designs. Således kan den forudgående behandling med tamoxifen i de sekventielle studier potentielt modificere langtidsbivirkninger af den efterfølgende behandling med aromatasehæmmer. Endvidere er registrering af bivirkninger inkonsistent i de forskellige studier.

6.4.5.1 Akutte bivirkninger.

Hedeture.

I både ATAC og BIG 1-98 registreres hedeture signifikant hyppigere med aromatasehæmmer sammenlignet med tamoxifen, mens bivirkningen i de to sekventielle studier optræder med samme hyppighed som med tamoxifen (*tabel 6.8*). Endvidere er i BIG 1-98-studiet rapporteret natlige svedeture hos henholdsvis 13,9 og 16,2% af patienterne ($p = 0,004$).

Tabel 6.8: Hedeture

Studie	Aromatasehæmmer %	Tamoxifen %	p
ATAC	35,7	40,9	< 0,0001
BIG 1-98	33,5	38,0	< 0,001
ABCSG 8/ARNO 95	48	50	0,32
IES	42,0	39,6	0,28

Artralgi.

Som det fremgår af *tabel 6.9* registreres denne bivirkning i 3 af de 4 studier signifikant hyppigere i gruppen behandlet med aromatasehæmmer, men med meget forskellig hyppighed i de enkelte studier. Dog registreres i IES-studiet bivirkningen pain hos henholdsvis 33,2 og 29,4% af patienterne ($p = 0,17$) og i BIG 1-98-studiet er endvidere rapporteret myalgi hos henholdsvis 6,4 og 6,1% af patienterne ($p = 0,61$).

Tabel 6.9: Artralgi

Studie	Aromatasehæmmer %	Tamoxifen %	p
ATAC	35,6	29,4	< 0,0001
BIG 1-98	20,3	12,3	< 0,001
ABCSG 8/ARNO 95	NI ¹⁾	NI	
IES	5,4	3,6	0,01

¹⁾ ikke angivet

Blandt de øvrige bivirkninger beskrevet i det placebo-kontrollerede studie (MA-17) er alopeci kun rapporteret i ABCSG 8/ARNO 95-studiet (hos 3% vs. 2%; $p = 0,19$), mens anoreksi ikke er anført i nogle af studierne. Andre beskrevne bivirkninger omfatter i ASBCG 8/ARNO 95-studiet kvalme (hos henholdsvis $< 1\%$ og 2% ; $p = 0,0162$) og i IES-studiet synsforstyrrelser (hos $7,4$ vs. $5,7\%$; $p = 0,04$), diarré ($4,3$ vs. $2,3\%$; $p = 0,001$) samt kramper ($2,8\%$ vs. $4,4\%$; $p < 0,001$).

6.4.5.2 Organrelaterede bivirkninger.

Gynækologiske symptomer.

Som det fremgår af *tabel 6.10*, findes i samtlige studier, med undtagelse af ABCSG 8/ARNO 95, lavere hyppighed af gynækologiske symptomer i form af blødninger, udflåd og endometrie cancer ved behandling med aromatasehæmmer sammenlignet med tamoxifen.

Tabel 6.10: Gynækologiske symptomer

Studie	6.4.5.3 Symptomer	Aromatasehæmmer %	Tamoxifen %	p
ATAC	Blødning	4,5	8,2	$< 0,0001$
	Udflåd	2,3	11,4	$< 0,0001$
	Endometrie c.	0,1	0,5	$< 0,02$
BIG 1-98	Blødning	3,3	6,6	$< 0,001$
	Biopsi	2,3	9,1	$< 0,001$
	Endometrie c.	0,1	0,3	0,18
ABCSG 8/ARNO 95	Blødning/udflåd	18	17	0,94
	Endometrie c.	< 1 (n = 1)	< 1 (n = 7)	0,069
IES	Blødning	4	5,5	0,05
	Endometrie c.	0,2	0,5	NI ¹⁾

¹⁾ ikke angivet

Osteoporose /frakturer.

Som det fremgår af *tabel 6.11*, er i alle studier beskrevet hyppigere forekomst af osteoporose/fraktur hos patienter behandlet med aromatasehæmmer sammenlignet med tamoxifen.

Tabel 6.11: Frakturer/osteoporose

Studie	Symptomer	Aromatasehæmmer %	Tamoxifen %	p
ATAC	Fraktur	5,9	3,7	$< 0,0001$
BIG 1-98	Fraktur	5,7	4,0	$< 0,001$
ABCSG 8/ARNO 95	Fraktur	2,0	1,0	0,015
IES	Fraktur	3,1	2,3	0,08
	Osteoporose	7,4	5,7	0,05

Tromboemboli.

Som vist i *tabel 6.12* findes i hovedparten af undersøgelserne en signifikant øget hyppighed af tromboemboli i den tamoxifen behandlede gruppe.

Tabel 6.12: Tromboemboli

Studie	Aromatase-hæmmer %	Tamoxifen %	p
ATAC	2,1	3,5	0,0006
BIG 1-98	1,5	3,5	<0,001
ABCSG 8/ARNO 95	< 1 (n = 3)	< 1 (n = 12)	0,034
IES	1,0	1,9	0,003

Kardiale bivirkninger.

Der er, som det fremgår af *tabel 6.13*, stor variation i hyppigheden af de rapporterede bivirkninger. Endvidere er der en tendens til hyppigere forekomst i gruppen behandlet med aromatasehæmmer, som dog kun er signifikant hvad angår grad 5 toksicitet i BIG 1-98-undersøgelsen.

Tabel 6.13: Kardiale bivirkninger

Studie	Symptomer	Aromatase-hæmmer %	Tamoxifen %	p
ATAC	Isch. CVD ¹⁾	2,5	1,9	0,14
	MI ²⁾	0,8	0,8	NS
BIG 1-98	Cardiac event	4,1	3,8	0,61
	Grad 3 – 5	2,1	1,1	0,0003
ABCSG 8/ARNO 95	MI	< 1 (n = 3)	< 1 (n = 2)	1,0
IES	Cardiovask. – MI	42,6	39,2	0,28
	MI	1,0	0,4	NI ³⁾

¹⁾ Ischæmisk cardiovaskulær sygdom, ²⁾ myocardieinfarkt, ³⁾ ikke angivet

Kolesterol.

ATAC-undersøgelsen planlagde ikke prospektiv måling af kolesterol, men hypercholesterolemi er rapporteret som bivirkning hos 6% af patienterne med anastrozol vs. 2,2% hos de tamoxifenbehandlede (p < 0,001) (34). I BIG 1-98 blev kolesteroldata indsamlet prospektivt, men blodprøverne blev i de fleste tilfælde indsamlet på ikke fastende patienter og analyseret decentralt. 43,6% i letrozol- og 19,2% af patienterne i tamoxifen-gruppen havde hypercholesterolemia (grad 1 35,1% vs. 17,3%) ved mindst en af målingerne. De mediane ændringer i kolesterol var efter 6, 12 og 24 måneder 0,0 og -1,8% i letrozolgruppen mod -12,8, -13,4 og -14,1% i tamoxifen-gruppen. Der er ikke rapporteret data fra IES og ABCSG 8/ARNO 95- studierne, men i ITA studiet er rapporteret "lipid disorders" hos 9,3 vs. 4,0% i hhv. anastrozol- og tamoxifen-gruppen.

6.4.5.4 Livskvalitets-studier.

Der er foretaget livskvalitets-studier i ATAC-studiet (35) samt i IES-studiet (36). I ingen af studierne findes signifikante forskelle i livskvalitet, men mindre ændringer i endokrint-relaterede symptomer som ophørte i behandlingsperioden.

Angående kardiale bivirkninger og hypercholesterolemi.

Disse to bivirkninger er således observeret, når aromatasehæmmere sammenlignes med tamoxifen, men ikke ved sammenligning med placebo (MA-17). Dette antyder, at tamoxifen i sig selv har en gunstig effekt. Hvad angår kardiale bivirkninger, er dette helt i overensstemmelse med en meta-analyse, som har vist en relativ risiko for myocardiinfarkt på 0,62 (0,41 - 0,73) i tamoxifen-gruppen (37). Hvad angår kolesterol har et review af 10 undersøgelser med anti-østrogenerne tamoxifen, raloxifen og droloxifen, heraf 6 mod placebo, i alle viste et fald i kolesterolværdier hos patienter behandlet med anti-østrogenerne, med et median fald på 12,5% (range 3 - 17%) (38).

6.4.5.5 Toksicitet, konklusion.

De foreliggende data viser, at aromatasehæmmere generelt tåles godt. Hvad angår akutte bivirkninger medfører behandling med aromatasehæmmere, i forhold til tamoxifen, noget mindre hyppighed af hedeure, men større hyppighed af artralgi. Hvad angår de organrelaterede bivirkninger, medfører behandlingen, i overensstemmelse med virkningsmekanismen, øget risiko for osteoporose og frakturer. Internationalt anbefales daglig tilskud af calcium og D vitamin. Kendt symptomatisk osteoporose kan dog betragtes som en relativ kontraindikation for behandling for aromatasehæmmere. Risikoen for tromboemboli er signifikant højere ved behandling med tamoxifen. Tidligere tromboemboliske tilfælde betragtes derfor som en relativ kontraindikation for behandling med tamoxifen. Risikoen for hypercholesterolemi og kardiotoxicitet øges ikke af behandlingen med aromatasehæmmere, men da tamoxifen har en protektiv effekt i begge tilfælde kan kendt hypercholesterolemi og kendt arteriosclerotisk morbus cordis betragtes som en relativ kontraindikation for behandling med aromatasehæmmere.

6.4.6 Valg af adjuverende endokrin behandling

Der er ikke publiceret studier, som analyserer betydningen af varigheden af behandling med aromatasehæmmer.

- **Anbefalingen af tamoxifen og/eller aromatasehæmmere er uafhængig af, om patienten tidligere har modtaget strålebehandling eller kemoterapi.**

I EBCTCG 2000 analysen var der en effekt af tamoxifen, både i sammenligninger af tamoxifen med ingen tamoxifen, og i sammenligninger af tamoxifen plus kemoterapi med kemoterapi alene. Specielt var der en udtalt effekt af 5 års tamoxifen hos patienter, der også modtog kemoterapi (9).

Tamoxifen påvirker celledelingen og kan derfor muligvis reducere effekten af samtidig strålebehandling eller kemoterapi. Disse teoretiske overvejelser kan derfor tale for at vente med start af tamoxifen, til anden behandling er afsluttet. Sekventiel behandling med kemoterapi efterfulgt af tamoxifen har endvidere i et randomiseret forsøg medført længere tid til recidiv end samtidig behandling (20). Der er endnu ingen data, der kan belyse, om det er nødvendigt med en udvaskningsperiode, eller om tamoxifen kan startes ved afslutningen af kemoterapi. Beslutningen om at anbefale behandling med tamoxifen bør dog ikke afhænge af, om patienten samtidigt anbefales kemo- eller stråleterapi.

I ATAC og BIG 1-98 studierne er foretaget hhv. eksplorativ og prospektiv planlagte analyser af effekten af aromatasehæmmere (i forhold til tamoxifen) i relation til tidligere kemoterapi. I førstnævnte undersøgelse findes effekten at være signifikant kun hos

patienter uden tidligere kemoterapi, i sidstnævnte kun hos patienter med tidligere kemoterapi.

- **Aromatasehæmmerbehandling anbefales ikke til præmenopausale kvinder.**

Anvendelse af aromatasehæmmere hos præmenopausale er kontraindiceret pga. uforudsigelig effekt på østrogenproduktionen og på grund af hypotetisk risiko for ovariecyster (21, 22). Det skyldes, at præmenopausale har en fungerende hypofyse-gonade akse med risiko for positiv feed-back via FSH og LH.

- **Den optimale varighed, sekvens, eller type af aromatasehæmmer er ikke afklaret.**

I en teoretisk model argumenterer Punglia et al for sekventiel behandling (39), men en endelig afklaring af den optimale sekvens må afvente resultater af det 4-armede BIG 1-98 studie. Der er ikke publiceret studier, der sammenligner de tre 3. generations aromatasehæmmere. Der er dog i de 3 sekventielle studier ikke holdepunkter for forskelle i effektivitet mellem exemestan og anastrozol.

På nuværende tidspunkt er anbefalingerne derfor:

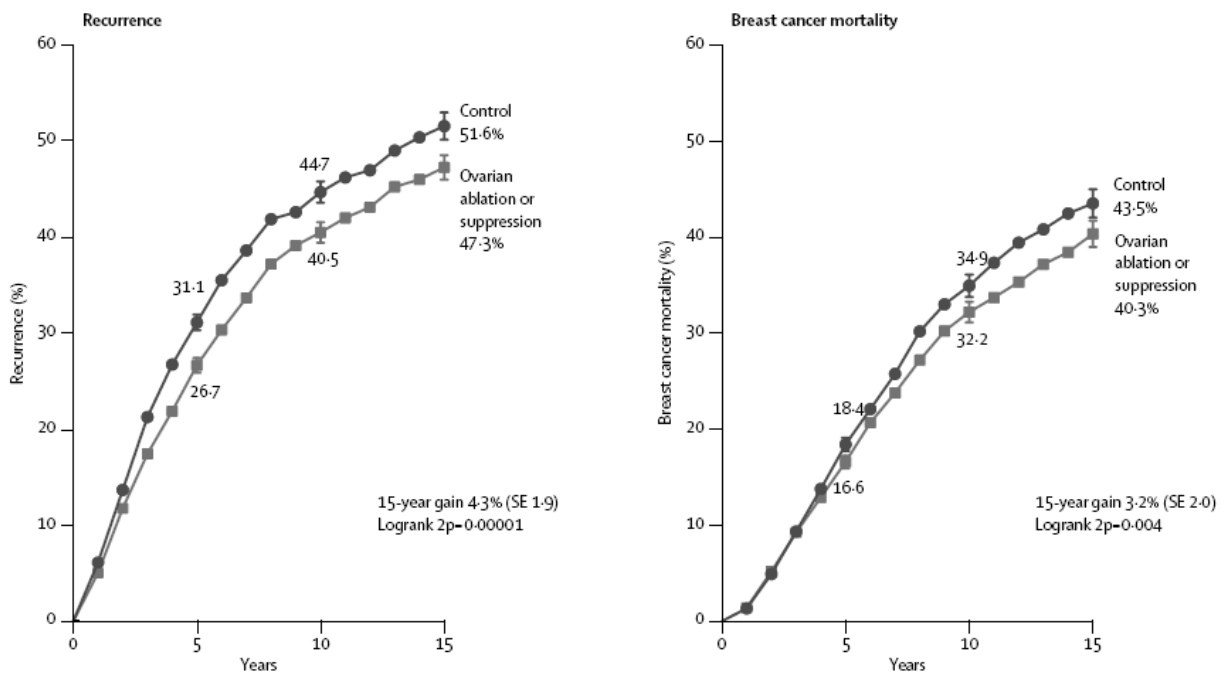
- 5 års tamoxifen, hvis kontraindikation med aromatasehæmmere.
- 5 års aromatasehæmmer behandling med anastrozol eller letrozol bør tilbydes postmenopausale kvinder med kontraindikation mod tamoxifen.
- Letrozol i mindst 2½ år bør tilbydes postmenopausale kvinder, som efter tidligere retningslinier er behandlet med 4½ - 5 års tamoxifen.
- Tamoxifen i 2 - 2½ år efterfulgt af exemestan eller anastrozol i 2½ - 3 år anses for at være sufficient endokrin behandling.

Disse anbefalinger er også i overensstemmelse med internationale anbefalinger (Sct. Gallen, NCCN, ASCO).

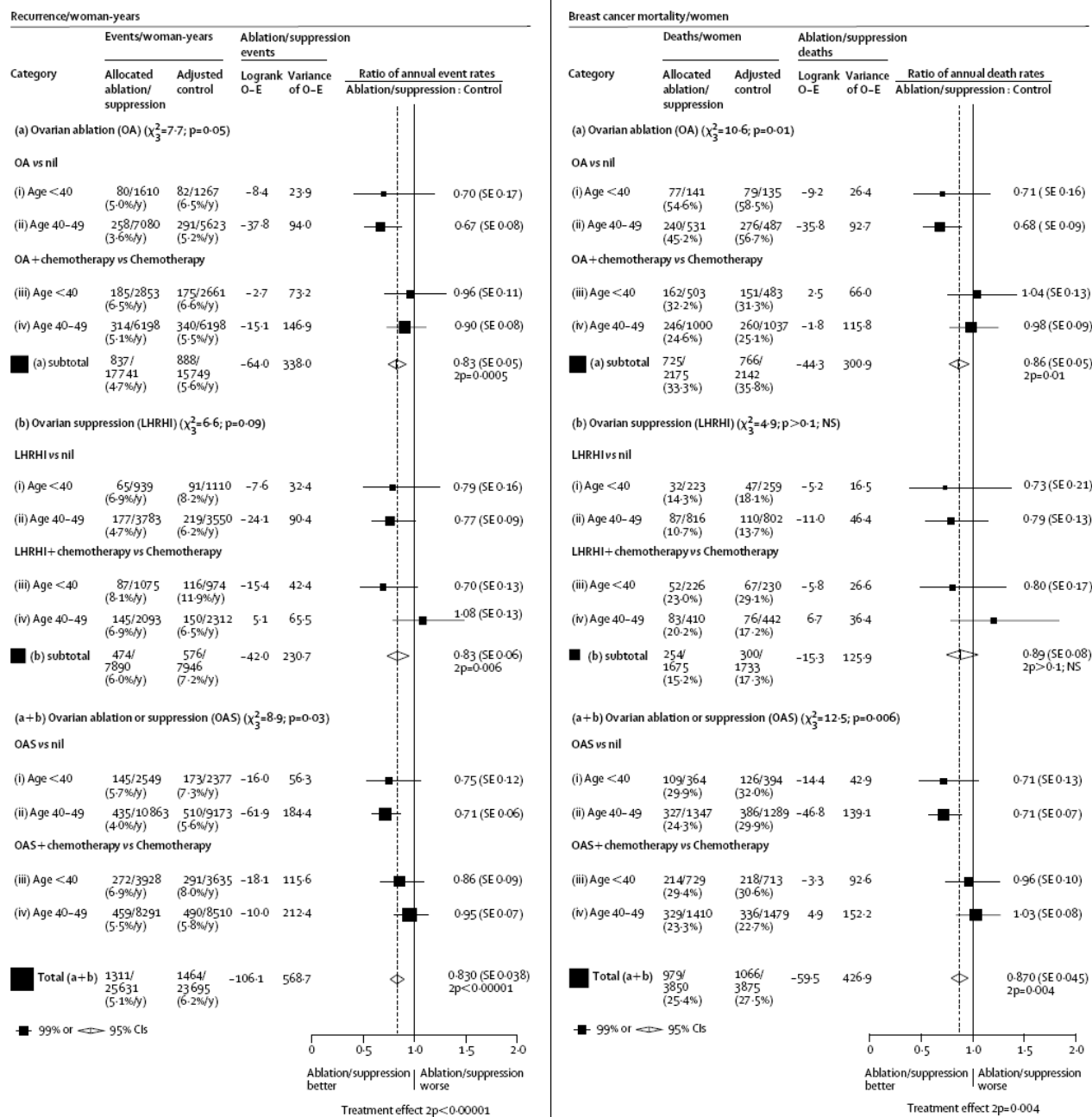
- **Ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk) anbefales til kvinder med primær operabel receptor positiv brystkræft, som ikke ønsker kemoterapi.**
- **Ovariel suppression kan ikke anbefales til patienter, der samtidigt modtager kemoterapi.**

I meta-analysen, publiceret af EBCTCG i 2005, er det vist, at ovariektomi forlænger den recidivfrie overlevelse og overlevelsen hos præmenopausale patienter med ER-receptor positive tumorer. Meta-analysen inkluderer 15 af 17 kendte forsøg med randomisering til ovariektomi vs. ingen ovariektomi, og 6 af 11 forsøg omhandlende medicinsk suppression (LHRH agonist). I meta-analysen er også inkluderet resultater fra forsøg med kemoterapi + ooforektomi/ovariel suppression vs. kemoterapi (9). Meta-analysen er opdateret i 2005, baseret på individuelle data indsamlet i 2000 fra 8.000 patienter under 50 med receptor-positiv eller ukendt sygdom (evidens niveau 1a). Ovariektomi medfører før 50 års alderen en højsignifikant reduktion i recidivraten (HR 0,83; $p < 0,00001$) og i dødeligheden (HR 0,87; $p < 0,004$). Den absolutte forbedring af overlevelsen var efter 15 år 3,2% for patienter under 50 år. For de patienter, der ikke samtidigt modtog kemoterapi, var effekten af ovariektomi mere udtalt. *Figur 6.1* og *figur 6.2* er gengivet fra overview undersøgelsen.

Figur 6.1



Figur 6.2



EBCTCG meta-analysen indeholder ingen direkte sammenligning imellem ovariektomi og kemoterapi. Kun to randomiserede forsøg har sammenlignet effekten af ovariektomi med kemoterapi hos præmenopausale patienter. Det skotske forsøg randomiserede 167 patienter til ovariektomi, medens 165 blev randomiseret til kemoterapi med CMF i et faktorielt 2 x 2 design. Af de 167 patienter randomiseret til ovariektomi blev 82 samtidigt randomiseret til 7,5mg prednisolon dagligt i 5 år, mens 83 af de 165, der var randomiseret til CMF, samtidigt blev randomiseret til prednisolon. Efter en median observationstid på næsten 6 år var der ingen forskel i recidivfri eller total overlevelse (40). Studiet har dog kun 80% styrke til at påvise en absolut forskel på 15% i recidivfri overlevelse. Frisk frosset tumorvæv blev indsamlet prospektivt på 270 patienter, og efter randomiseringen blev der lavet en biokemisk ER bestemmelse. Retrospektive subgruppe-analyser viste for den recidivfrie overlevelse en interaktion imellem ER

subgrupper (< 20 og ≥ 20 fmol/mg) og behandling, således at patienter med $ER \geq 20$ havde signifikant bedre effekt af ovariectomi.

DBCG's 89-b protokol blev gennemført i samarbejde med de onkologiske centre i Uppsala og Umeå. Efter primær kirurgi blev 732 præmenopausale patienter med ER-positive tumorer randomiseret til ovariectomi eller kemoterapi med CMF. Patienterne havde operabel brystkræft med tumorspredning til de samsidige aksillymfeknuder eller primærtumor > 50 mm (DBCG højrisikogruppe). Patienterne blev i perioden januar 1990 til juni 1998 randomiseret til kemoterapi med 6 måneders CMF (cyklofosamid $600\text{mg}/\text{m}^2$, methotrexat $40\text{mg}/\text{m}^2$ og 5-fluorouracil $600\text{mg}/\text{m}^2$ iv 9 gange med 3 ugers intervaller) eller ovariectomi (kirurgisk eller aktinisk). Efter en median observationstid på 68 måneder blev der i november 1998 gennemført en præliminær analyse, og den viste ingen signifikant forskel i recidivfri eller total overlevelse (41).

Hos præmenopausale kvinder kan behandling med gonadotropin-analoger føre til ovariel suppression med østradiol produktion svarende til postmenopausalt niveau. Goserelin er den LHRH agonist, der er bedst undersøgt i den adjuverende situation, og mere end 4.000 patienter er inkluderet i forsøg med goserelin. Kun et randomiseret forsøg har direkte sammenlignet effekten af en LHRH agonist med effekten af kemoterapi. I ZEBRA studiet blev 1.640 præmenopausale patienter randomiseret til 6 serier CMF vs. 2 års behandling med goserelin. Levetiden og den recidivfrie levetid var ens hos 80% af patienterne med hormonreceptor positive tumorer, men hos patienter med hormonreceptor negative tumorer var CMF mere effektiv (42). Cirka 60% af de patienter, der blev behandlet med goserelin, fik menstruation efter afslutning af de 2 års behandling. Ovariel suppression efterfulgt af tamoxifen er i 1 forsøg sammenlignet med kontrol og i 4 forsøg sammenlignet med kemoterapi. I et asiatisk forsøg blev 709 præmenopausale kvinder randomiseret til oophorectomi plus tamoxifen vs. kontrol, og efter en median opfølgning på 3,6 år var den recidivfrie levetid væsentlig længere i den behandlede gruppe. Yderligere opfølgning er nødvendig før den totale levetid kan analyseres (43). Den østrigske brystkræftgruppe ABCSG har randomiseret 1.045 præmenopausale kvinder til 3 års goserelin og 5 års tamoxifen vs. 6 serier iv CMF. Efter en median opfølgning på 42 måneder var den recidivfrie overlevelse længere i gruppen behandlet med goserelin plus tamoxifen, men den totale overlevelse var ikke signifikant forskellig (44).

For de patienter i EBCTCG meta-analysen, der samtidigt modtog kemoterapi, var effekten af ovariectomi mindre udtalt, og hverken recidivraten eller dødeligheden var signifikant reduceret (*figur 6.2*). INT 0101 studiet randomiserede 1.502 præmenopausale, ER-positive patienter til CAF (cyklofosamid, adriamycin, 5-fluorouracil) x 6 vs. CAF x 6 + 5 års G (goserelin) vs. CAF x 6 + 5 års goserelin + 5 års tamoxifen. Med en median follow-up på 9,6 år var CAF + G ikke bedre end CAF alene, mens CAF + G + T medførte en signifikant forbedring af DFS (HR 0,74; $p < 0,01$), men ikke af OS (HR 0,91; $p = 0,21$) (45). Tillæg af ovariectomi til kemoterapi kan derfor ikke anbefales på nuværende tidspunkt. Ovariel suppression har hos kvinder med primær brystkræft og ER-positive tumorer en effekt, der er sammenlignelig med CMF (evidens niveau 1c), og kan anbefales til kvinder, der ikke ønsker kemoterapi (evidens niveau 1a). Der foreligger ikke data, der kan belyse, om effekten af ovariel suppression er sammenlignelig med effekten af CEF (cyklofosamid, epirubicin, 5-fluorouracil), om ovariel suppression givet i tillæg til kemoterapi forbedrer overlevelsen, eller om forbigående behandling med gonadotropin-analoger har samme effekt som kirurgisk og aktinisk ovariectomi.

Referencer

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16(10):1569-1583.
2. Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ, Jr., Deshler A et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(13):979-989.
3. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Adjuvant systemic therapy for women with node-positive breast cancer. *CMAJ* 1998; 158 Suppl 3:S52-S64.
4. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Adjuvant systemic therapy for women with node-negative breast cancer. *CMAJ* 1998; 158 Suppl 3:S43-S51.
5. Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: adjuvant systemic therapy for node-negative breast cancer (summary of the 2001 update). *CMAJ* 2001; 164(2):213.
6. Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: adjuvant systemic therapy for node-positive breast cancer (summary of the 2001 update). The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *CMAJ* 2001; 164(5):644-646.
7. Carlson RW, Anderson BO, Bensinger W, Cox CE, Davidson NE, Edge SB et al. NCCN Practice Guidelines for Breast Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14(11A):33-49.
8. Carlson RW, McCormick B. Update: NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3(Suppl 1):S7-S11.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 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(9472):1687-1717.
10. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21):1543-1549.
11. Mouridsen HT, Andersen AP, Brincker H, Dombernowsky P, Rose C, Andersen KW. Adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients: present status of Danish Breast Cancer Cooperative Group trials. *NCI Monogr* 1986;(1):115-118.
12. Andersson M, Kamby C, Jensen MB, Mouridsen H, Ejlertsen B, Dombernowsky P et al. Tamoxifen in high-risk premenopausal women with primary breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. Report from the Danish Breast Cancer co-operative Group DBCG 82B Trial. *Eur J Cancer* 1999; 35(12):1659-1666.
13. Andersen J, Andersen KW, DP, MH, RC, et al. A randomized phase III trial of adjuvant therapy with tamoxifen for one year (TAM1) vs tamoxifen for two years (TAM2) in postmenopausal high risk patients with estrogen receptor positive or estrogen receptor unknown breast cancer. A DBCG study. *Eur.J.Cancer* 34, S41. 1998.
14. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21):1543-1549.
15. Current Trials working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. Preliminary results from the cancer research campaign trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(24):1834-1839.
16. Sacco M, Valentini M, Belfiglio M, Pellegrini F, De Berardis G, Franciosi M et al. Randomized trial of 2 versus 5 years of adjuvant tamoxifen for women aged 50 years or older with early breast cancer: Italian Interdisciplinary Group Cancer Evaluation Study of Adjuvant Treatment in Breast Cancer 01. *J Clin Oncol* 2003; 21(12):2276-2281.
17. Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Dewar JA, Hawkins RA et al. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *Br J Cancer* 1996; 74(2):297-299.
18. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21):1529-1542.
19. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(24):1828-1833.

20. Albain KS, Green SJ, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent. Results from Intergroup trial 0100(SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21[37a (abstr 143)]. 2002.
21. Dowsett M, Haynes BP. Hormonal effects of aromatase inhibitors: focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86(3-5):255-263.
22. Dowsett M, Folkerd E, Doody D, Haynes B. The biology of steroid hormones and endocrine treatment of breast cancer. *Breast* 2005; 14(6):452-457.
23. Baum M, Buzdar J, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A et al. 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 analyses. *Cancer* 2003; 98(9):1802-1810.
24. Buzdar AU. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial: an update. *Clin Breast Cancer* 2004; 5 Suppl 1:S6-S12.
25. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453):60-62.
26. Dowsett M, Cuzick J, Wale C et al. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7512-17.
27. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *New Engl J Med* 2005;353: 2747-57.
28. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A 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(22):5138-5147.
29. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T 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(11):1081-1092.
30. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366(9484):455-462.
31. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ 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(19):1793-1802.
32. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(17):1262-1271.
33. Whelan T, Gross P, Ingle J et al. Assessment of quality of life (QoL) in MA.17,a randomized placebo-controlled trial of letrozole in postmenopausal women following five years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2004; 22 (suppl 14). Abstract 517.
34. FDA WEBSITE; Arimidex USPI.
35. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4261-71.
36. Fallowfield L, Price MH, Hall E et al. Intergroup exemestane study: results of quality of life sub-protocol. *Breast C Res Treatm* 2004; 88: S8 (Abstract 4).
37. Braithwaite et al. *JGIM* 2003; 18: 927.
38. Herrington DM, Klein KP. Effects of SERMs on important indicators of cardiovascular health: lipoproteins, hemostatic factors, and endothelial functions. *Womens Health Issues* 2001; 11: 95-102.
39. Punglia RS, Kuntz KM, Winer EP, Weeks JC, Burstein HJ. Optimizing adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5178-5187.
40. Breast Group and ICRF Breast Unit GHL. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. *Scottish Cancer Trials. Lancet* 1993; 341(8856):1293-1298.
41. Ejlersen B, Mouridsen HT, Jensen MB et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: From a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(31):4956-4962.
42. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39(12):1711-1717.

43. Love RR, Duc NB, Allred DC, Binh NC, Dinh NV, Kha NN et al. Oophorectomy and tamoxifen adjuvant therapy in premenopausal Vietnamese and Chinese women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(10):2559-2566.
44. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20(24):4621-4627.
45. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23(25):5973-5982.