

Aromatasehemmere i behandling av brystkreft

Sammendrag

Endokrin behandling spiller en nøkkelrolle ved brystkreftterapi. Grunnet god effekt og lav toksisitet er endokrin terapi generelt førstevalg i behandling av metastaser og residiv hos så vel pre- som postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositive svulster. Som adjuvant behandling har endokrin terapi større effekt på overlevelsen ved østrogenreseptorpositive svulster enn kjemoterapi hos postmenopausale pasienter.

Introduksjonen av de nye tredjegerasjonsaromatasehemmerne representerer det største fremskritt i endokrin behandling av postmenopausale kvinner siden implementering av tamoksifen for mer enn 20 år siden. Således har fase 3-studier vist at det er bedre effekt av tredjegerasjonshemmere enn tamoksifen som førstelinjebehandling ved residiv. Basert på resultater fra tre store studier er tredjegerasjonsaromatasehemmere nå på vei inn som adjuvant rutinebehandling for postmenopausale kvinner.

Usikkerheten knytter seg til valg av preparat og behandlingsregime (monoterapi versus sekvensiell terapi med tamoksifen) samt til toksiske effekter av langtids østrogensuppresjon.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Per Eystein Lønning

per.lonning@helse-bergen.no
Seksjon for onkologi
Institutt for indremedisin
Det medisinske fakultet
Universitetet i Bergen
Haukeland Universitetssjkehus
5021 Bergen

Brystkreft er den hyppigste kreftform hos kvinner i Norge. Hvert år diagnostiseres mer enn 2 700 nye tilfeller, og insidensen er jevnt økende.

Selv om prognosen er bedret gjennom de siste tiår, takket være tidligere diagnose og rutinemessig bruk av adjuvant terapi, vil en tredel av dem som i dag får diagnosen, måtte påregne residiv. Grunnet gunstige effekter av adjuvant kjemoterapi (1) og endokrin behandling (2) er indikasjonsområdet suksessivt utvidet, og i dag får en meget stor andel av brystkreftpasientene tilbud om adjuvant behandling i en eller annen form.

Tredjegerasjonsaromatasehemmere representerer et viktig nytt behandlingsprinsipp ved brystkreft. I dag har disse medikamentene overtatt som førstevalg ved endokrin behandling av residiv hos postmenopausale kvinner, og blir nå implementert som adjuvant terapi gitt sekvensielt etter tamoksifen. I denne artikkelen gjennomgås virkningsmekanismer samt status for klinisk terapi.

Historikk

Introduksjonen av aromatasehemming som terapi ved brystkreft er spesiell, idet man utviklet en effektiv terapiform basert på et feilaktig postulat. Kirurgisk adrenalektomi (3) og, senere, medisinsk adrenalektomi med bruk av glukokortikoider (4) hadde lenge vært benyttet i behandlingen av postmenopausale brystkreftpasienter. Det var imidlertid tilsynelatende dårligere effekt ved bruk av glukokortikoider enn av kirurgisk adrenalektomi, noe som gjorde at man søkte medikamenter som kunne hemme binyrenes hormonproduksjon mer effektivt (5).

Aminoglutetimid (Orimten, Elipten) var et barbiturat, initialt utviklet som et anti-epileptikum. Effektiviteten var imidlertid moderat. I tillegg oppviste medikamentet alvorlige adrenotoksiske effekter, noe som førte til dødsfall hos barn (6). På bakgrunn av denne bivirkningen ble medikamentet så utprøvd som «medisinsk adrenalektomi». Den første kasuistiske rapport kom i 1967 (7), etterfulgt av kliniske materialer som viste ef-

fekt av medikamentet ved metastatisk brystkreft (8). På den tiden var det allment antatt at østrogen hos postmenopausale kvinner ble produsert både i perifere vev og i binyrene. Imidlertid viste påfølgende studier med aminoglutetimid at androgenspeilet i blodet ikke falt, i motsetning til østrogennivåene (9). Santen og medarbeidere viste i 1978 i et epokegjørende arbeid at aminoglutetimid hemmet konverteringen av androgener til østrogen in vivo (10).

En rekke studier viste at aminoglutetimid var like effektivt som tamoksifen ved behandling av postmenopausal brystkreft, men preparatet var beheftet med en rekke bivirkninger. Selv om de alvorligste adrenotoksiske effekter man hadde sett hos barn ikke opptrådte hos voksne, måtte midlet kombineres med glukokortikoidsubstitusjonsbehandling, og bivirkningslisten innbefattet allergiske hudmanifestasjoner, beinmargstoksitet og betydelige nevrologiske bivirkninger (6). Derfor iverksatte en rekke legemiddelprodusenter forskningsprogrammer med tanke på å utvikle nye, mindre toksiske aromatasehemmere.

Parallelt med den kliniske utvikling av aminoglutetimid arbeidet Angela og Harry Brodie eksperimentelt med å utvikle hemmere basert på substratderivater (androstenedion) spesifikt rettet mot aromataseenzymet (11), og i 1984 kom den første pilotstudien som viste at steroidderivatet 4-hydroksyandrostenedion, som er en spesifikk aromatasehemmer, også var effektivt ved brystkreft (12).

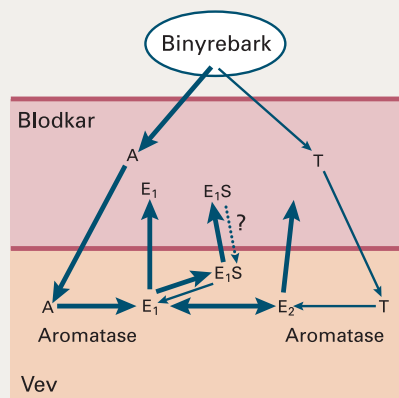
Aromatasehemmernes virkningsmekanismer

Det har lenge vært kjent at man finner lave nivåer av sirkulerende østrogen hos postmenopausale kvinner. Som nevnt antok man tidligere at østrogene dels ble produsert i perifere vev, dels i binyrene. Samtidig var man oppmerksom på at de postmenopausale ova-

! Hovedbudskap

- Aromatasehemmere fremstår som et forbedret behandlingsalternativ ved residiv av brystkreft
- Selv om aromatasehemmere nå implementeres som adjuvant behandling for postmenopausale kvinner, er det behov for lengre oppfølging med tanke på så vel effekt som toksisitet

Figur 1



Synteseveiene for østrogener hos postmenopausale kvinner. A = androstenedion, T = testosteron, E₁ = østron, E₂ = østradiol og E₁S = østronsulfat. Tykkelsen på pilene angir kvantitativt bidrag

riene i tillegg til binyrene bidrog med androgener som substrat for perifer aromatisering til østrogener. Dagens oppfatning er at sirkulerende androgener hos postmenopausale kvinner så å si utelukkende produseres i binyrene, mens østrogener produseres i ulike perifere vev etter opptak av androgener fra blodbanen (13, 14) (fig 1).

Det er velkjent at østrogennivået i normalt vev, og spesielt i de østrogenreseptorpositive brystkreftsvulstene, er høyere enn nivået i plasma. Dette gjelder spesielt for østradiol, hvor konsentrasjonsgradienten kan overstige 10 : 1. Selv om ulike mekanismer, inkludert aktivt opptak fra sirkulasjonen (15), har

vært diskutert, er sannsynligvis forklaringen at for normalt vev foregår østrogenproduksjonen her, hvoretter passiv diffusjon genererer en naturlig gradient til plasma. Hva angår de høye østrogennivåene i brystkreftsvulster, oppviser mange av disse høy vevsekspressjon av så vel aromataseenzymet (16) som hydroksysteroid dehydrogenase type I, det viktigste enzymet når det gjelder konvertering av østron til østradiol (17). Dette forklarer de høye nivåene av østradiol i svulstvevet (18). Selv om det kun foreligger ett aromatasegen, er det identifisert i alt ni ulike promotorer, og det forhold at type I.3, II samt type I.7, som dominerer i brystkreftvev, kan stimuleres av så vel interleukin som tumornekrosefaktor- α og prostaglandin-2, kan forklare den høye lokale ekspressjonen i mange svulster (19).

Aromatasehemmerne kan inndeles i to hovedgrupperinger: De såkalte ikke-steroid eller reversible hemmerne (fig 2) og de irreversible eller steroid hemmerne, som også kalles «aromataseinaktivatorer» (20).

Innen gruppen ikke-steroid hemmere har man hatt to kjemiske grupper: Aminoglutetimid og tilhørende derivater samt de såkalte imidazol-triazol-derivatene. Verken forsøk med å utvikle forbedrede derivater (21) eller selektiv bruk av D-isomeren av aminoglutetimid (22) var vellykket med tanke på å skille bivirkningseffekten fra aromatasehemmingseffekten, derfor blir denne gruppen medikamenter ikke anvendt i dag. De aktuelle preparater blant ikke-steroid inhibitorer (anastrozol og letrozol) er begge triazoliderivater.

De steroide inaktivatorene er alle androstendionederivater, og eksemestan er et aktuelt preparat.

Hva enzymbinding angår, binder de ikke-steroid og de steroid hemmerne seg til henholdsvis P-450- og substratbindingssetet på enzymet. I tillegg er en viktig forskjell at de steroide preparatene binder seg irreversibelt, og binding medfører destruksjon av selve enzymmolekylet (20). Betydningen av disse forskjellene er imidlertid usikker.

Aromatasehemmere virker kun på østrogensyntesen hos postmenopausale kvinner og hos menn, og har liten effekt på østrogen-speilet hos premenopausale kvinner. Grunnen til dette er sannsynligvis at selv om preparatene har hemmende effekt på den ovariale aromatasen, blir effekten kompensert av økt gonadotropinsekresjon (23).

Kronologisk snakker man om såkalt første-, annen- og tredje generasjonsaromatasehemmere og -inaktivatorer (tab 1) (24–31).

Ved sammenlikning av de ulike medikamentene er det mulig å måle deres direkte biologiske effekt in vivo. Dette byr imidlertid på metodologiske problemer. Tar man utgangspunkt i de lave østrogennivåene hos postmenopausale kvinner, med et gjennomsnittsnivå for østradiol i området rundt 20 pmol/l, er det ikke mulig å måle 80–90% suppresjon med vanlige radioimmunologiske analyser. Selv om man i forskningslaboratoriet de senere år har utviklet slike analyser med høy sensitivitet (32, 33), er det vanskelig å skille effekten av ulike medikamenter basert på måling av plasma-hormoner. I samarbeid med professor Dowsetts gruppe ved the Royal Marsden Hospital, London, har vi målt direkte effekt på aromataseenzymet in vivo ved hjelp av dobbeltisotopinfusjoner (tab 1). Det fremkommer et klart skille mellom første- og annengenerasjonsaromatasehemmerne/-inaktivatorene, som gir 90% eller svakere aromatasehemming, og de nye tredje generasjonspreparatene, som gir mer enn 98% aromatasehemming.

Ettersom studiene av de ulike tredje generasjonsaromatasehemmerne ble utført hos ulike individer, kan man ikke med sikkerhet fastslå hvorvidt det er noen reell forskjell mellom de såkalte tredje generasjonsmedikamentene. I en studie ble imidlertid anastrozol og letrozol sammenliknet direkte ved at man krysset pasienter over fra behandling med det ene til behandling med det andre preparatet. Vi fant her at letrozol gav en klart bedre aromatasehemming enn anastrozol (29), men den kliniske effekten av dette er usikker (34). Som anført pågår det i tillegg til den generelle østrogenproduksjonen i perifere vev også en betydelig syntese lokalt i mange brystkreftsvulster. Det har således vært diskutert i hvilken grad ulike effekter på østrogenproduksjonen i kroppen totalt (som vesentlig reflekterer normalt vev) er representativt for endringer i østrogennivåene i svulstvev (18, 35) Man har imidlertid ingen indikasjon på at aromataseenzymet i brystkreft unnslipper den hemmingseffekt som man ser i normalt vev, og det er derfor ingen holdepunkter for å anta at dette skulle være årsak til terapivikt.

Tabell 1 Aromatasehemmere brukt nå og tidligere. Resultatene vedrørende den prosentvise aromatasehemming er alle oppnådd i et felles program mellom Royal Marsden Hospital og vår egen institusjon

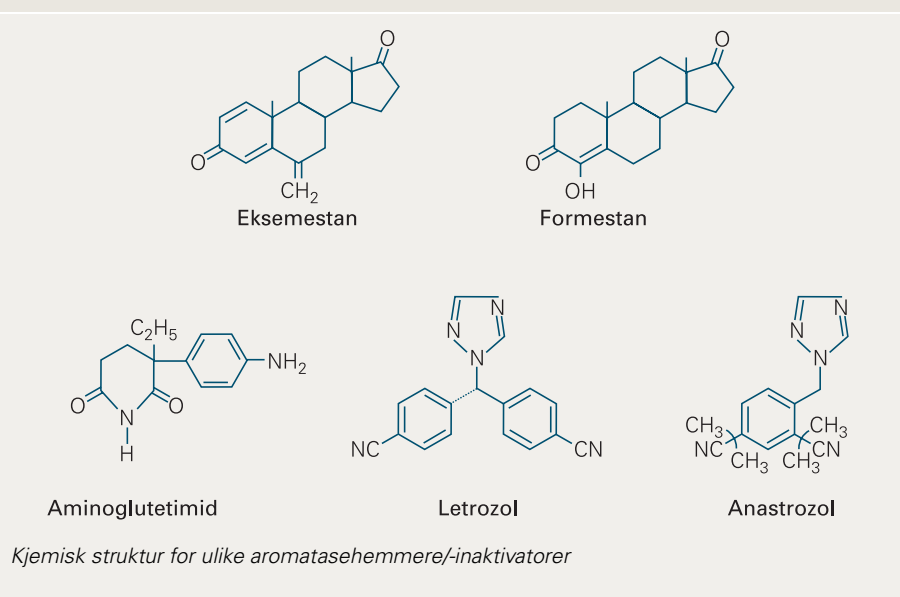
Medikament	Type	Generasjon	Dose	Aromatasehemming (%)	Litteraturreferanse
Aminoglutetimid	Inhibitor I	1	1 000 mg/dag	91,0	24
Fadrozol	Inhibitor	2	2 mg/dag 4 mg/dag	82,4 92,6	25
Formestan (oralt)	Inaktivator II	2	125 mg/dag 250 mg/dag (2 doser) 250 mg/dag (1 dose)	72,3 70,0 57,3	26
Formestan (intramuskulært)	Inaktivator	2	250 mg/hver 2. uker 500 mg/hver 2. uke 500 mg/hver uke	84,8 91,9 92,5	27
Anastrozol	Inhibitor	3	1 mg/dag 10 mg/dag	96,7 98,1	28
Anastrozol/ Letrozol ¹			anastrozol 1 mg/dag letrozol 2,5 mg/dag	97,3 > 99,1	29
Letrozol	Inhibitor	3	0,5 mg/dag 2,5 mg/dag	98,4 98,9	30
Eksemestan	Inaktivator	3	25 mg/dag	97,9	31

¹ Evaluert hos de samme 12 pasientene i en crossoverstudie

Kliniske effekter av aromatasehemmere

Annengenerasjonsaromatasehemmere hadde en langt bedre toksisitetsprofil enn aminoglutetimid, men de hadde ikke bedre klinisk effekt i fase 3-studier der de ble sammenliknet med tamoksifen eller megestrolacetat (36). Selv om det ut fra enkeltstudier ikke er entydig, har fase 3-studier vist bedret/likeverdig effekt for de nye tredjengenerasjonspreparatene anastrozol, letrozol samt eksemestan sammenliknet med megestrolacetat eller aminoglutetimid gitt som annenlinjebehandling ved metastatisk sykdom (37–41).

I den eneste studien der man direkte sammenliknet to av de nye preparatene (34), fant man ingen forskjell mellom anastrozol og letrozol gitt som annenlinjeterapi med tanke på det primære endepunkt (tid til progrediering av sykdom). På den annen side fant man økt responsrate for pasienter behandlet med letrozol sammenliknet med dem som fikk anastrozol, men dette var kun i subpopulasjonen med

Figur 2

Tabell 2 Fase 3-studier der man sammenlikner tredjengenerasjonsaromatasehemmere/-inaktivatorer mot tamoksifen som førstelinjeterapi ved tilbakefall av brystkreft

	Behandlingsopplegg				
	Anastrozol – tamoksifen	Anastrozol – tamoksifen	Anastrozol – tamoksifen	Letrozol – tamoksifen	Eksemestan – tamoksifen ^{1, 2}
Antall pasienter	668	353	238	907	122
Dose (mg/dag)	Anastrozol 1 Tamoksifen 20	Anastrozol 1 Tamoksifen 20	Anastrozol 1 Tamoksifen 40	Letrozol 2,5 Tamoksifen 20	Eksemestan 25 Tamoksifen 20
Responsrate (hel + delvis) (%)	Anastrozol 1: 33 % Tamoksifen 20: 33 %	Anastrozol 1: 21 % Tamoksifen 20: 17 %	Anastrozol 1: 34 % Tamoksifen 40: 27 %	Letrozol 2,5: 30 % ³ Tamoksifen 20: 20 %	Eksemestan 25: 45 % Tamoksifen 20: 14 %
Responsrate + stabil sykdom ≥ 24 uker (%)	Anastrozol 1: 56 % Tamoksifen 20: 56 %	Anastrozol 1: 59 % ⁴ Tamoksifen 20: 46 %		Letrozol 2,5: 49 % ³ Tamoksifen 20: 38 %	Eksemestan 25: 55 % Tamoksifen 20: 39 %
Median tid til progrediering (md.)	Anastrozol 1: 8,2 Tamoksifen 20: 8,3	Anastrozol 1: 11,1 ⁵ Tamoksifen 20: 5,6	Anastrozol 1: 18,0 ⁶ Tamoksifen 40: 7,0	Letrozol 2,5: 9,4 ⁷ Tamoksifen 20: 6	
Median tid til progrediering av østrogenreseptorpositiv kreft (md.)	Anastrozol 1: 8,9 Tamoksifen 20: 7,8	Ikke tilgjengelige data	Ikke tilgjengelige data	Letrozol 2,5: 9,6 Tamoksifen 20: 6	
Litteraturhenviing	45	44	47	42	43

¹ En utvidet fase 3-studie har vært presentert som sammendrag

² Pågående studier, foreløpige resultater

³ P < 0,001 versus tamoksifen

⁴ P = 0,0098 versus tamoksifen

⁵ P < 0,005 versus tamoksifen

⁶ P < 0,05 versus tamoksifen

⁷ P = 0,0001 versus tamoksifen

Tabell 3 Studier der man evaluerer sekvensiell behandling med aromatasehemmere/-inaktivatorer ved metastatisk brystkreft

Første medikament	Amino-glutetimid	Amino-glutetimid	Amino-glutetimid	Amino-glutetimid	Ikke-steroid tredjengenerasjons aromatasehemmere (anastrozol, letrozol og vorozol)	Formestan	Ikke-steroid tredjengenerasjons aromatasehemmere (anastrozol, letrozol og vorozol)
Andre medikament	Formestan	Formestan	Eksemestan	Eksemestan	Eksemestan	Anastrozol	Formestan
Antall pasienter	112	10	78	136	105	21	20
Responsrate andre medikament (%)	20,5	20,0	25,6	8,1	4,8	0	0
Responsrate + Stabil sykdom i ≥ 6 md. (%)	42,9	50,0	60,3	27,2	20,0	62	55
Litteraturhenviing	48	49	50	51	51	52	53

Tabell 4 Fase 3-studier der man evaluerer effekten av aromatasehemmere/-inaktivatorer adjuvant

Studie	ATAC	MA-17	IES
Aromatasehemmer	Anastrozol	Letrozol	Eksemestan
Antall pasienter	9 366	5 187	4 742
Antall armer ¹	3	2	2
Risikoratio ²	0,87	0,61	0,68
95 % konfidensintervall	0,78–0,97	0,47–0,79	0,56–0,82
Økning bruddinsidens (%)	43	22	36

¹ ATAC inneholdt en 3. arm, anastrozol og tamoksifen i kombinasjon, som ble stoppet tidlig da den ikke viste bedre effekt sammenliknet med tamoksifen alene

² Risiko for enten tilbakefall, død eller kontralateral brystkreft. Bemerk også at ulikhetene i risikoratioene mellom studiene ikke er sammenliknbar på grunn av ulik design

«østrogenreseptorukjente svulster», som utgjorde en stor andel av pasientene i denne studien. Det totale antall pasienter inkludert (n = 713) medfører betydelig statistisk usikkerhet i en studie av denne typen. Resultatet er kontroversielt og har vært mye diskutert.

I førstelinjebehandling har de nye preparatene vært sammenliknet i fase 3-studier mot tamoksifen. En stor og en mindre studie respektivt viser klar bedring med tanke på tid til progrediering for henholdsvis letrozol (42) og eksemestan (43). For anastrozol viste én studie forbedret effekt (44), mens en annen viste likeverdighet (45) (tab 2). Samlet analyse av de to studiene viste bedre effekt for anastrozol enn tamoksifen hos pasienter med kjent østrogenreseptorpositiv svulst (46), og selv om en liten studie til viste bedre effekt (47), er resultatene her alt i alt ikke like klare som for de to andre medikamenters vedkommende.

På bakgrunn av resultatene diskutert ovenfor kan vi i dag ikke konkludere hvorvidt noen av de nye tredjegerasjonshemmerne er bedre enn de øvrige – da man ikke kan trekke slutninger ved hjelp av indirekte sammenlikninger mellom ulike fase 3-studier.

Et annet og meget interessant fenomen er imidlertid funnet av klinisk manglende kryssresistens mellom de ikke-steroid inhibitorer og de steroidale inaktivatorer. Flere studier har vist at pasienter som progredierer under behandling med ikke-steroid aromatasehemmere, etterpå kan oppnå sykdomsstabilisering over tid ved bruk av en steroid inaktivator (tab 3) (48–53). Dette forhold kan ikke forklares ut fra mer potent aromatasehemming. Betydelig interesse knytter seg imidlertid til det forhold at steroidale inaktivatorer også uttrykker svak androgenagonistisk aktivitet in vivo (54). Det er kjent at androgener har antitumor-

effekt ved brystkreft, og det er mulig at denne tilleggseffekten er av klinisk betydning. En slik effekt kan også ha betydning med tanke på toksisitet ved adjuvant behandling.

Aromatasehemmere i adjuvant terapi

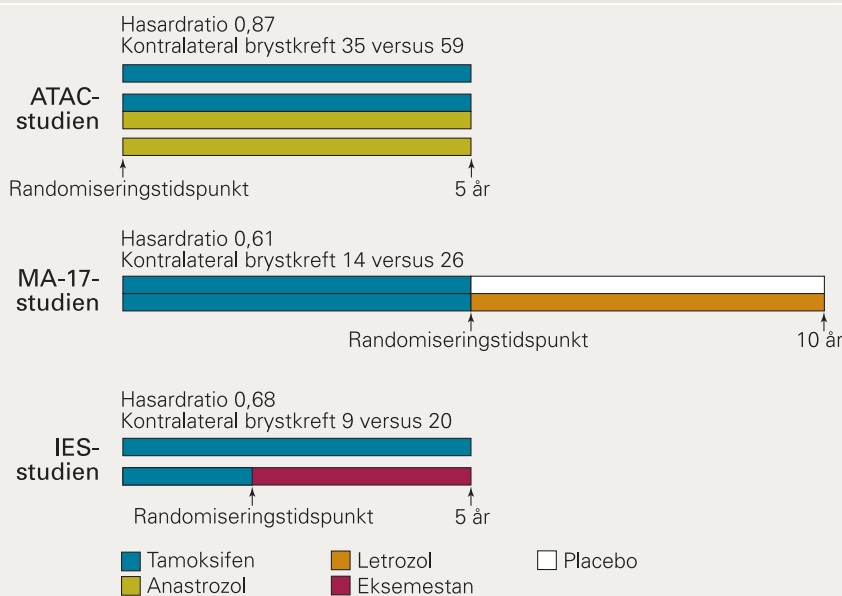
Man har gjennomført fase 3-studier innen adjuvant behandling der samtlige av de nye aromatasehemmerne har vært sammenliknet med tamoksifen (tab 4). Disse studiene har imidlertid svært forskjellig design (fig 3), og resultatene kan derfor ikke sammenliknes direkte.

I den store ATAC-studien ble anastrozol gitt som monoterapi i én arm, i en annen de to medikamentene i kombinasjon, mot fem års adjuvant behandling med tamoksifen monoterapi. De første resultatene (55, 56) viser bedret effekt med tanke på residivfri overlevelse for anastrozol sammenliknet med tamoksifen. I denne studien, i likhet med de to øvrige som omtales, innbefatter «residiv» så vel lokalt tilbakefall som fjernmetastaser. En interessant observasjon var at man i kombinasjonsarmen ikke fikk bedret effekt sammenliknet med tamoksifen monoterapi. Det forelå fra tidligere en rekke studier der man hadde sammenliknet kombinasjonen tamoksifen og aminoglutetimid med tamoksifen monoterapi ved metastatisk brystkreft (57). Ikke i noen av disse studiene var det økt responsrate. Mens man antok at dette kunne skyldes at aminoglutetimid, som er en potent enzyminduktor (58), induserte metabolismen av tamoksifen (57), er det ikke noen tilsvarende interaksjon mellom anastrozol og tamoksifen (59). Dagens oppfatning er at den manglende effekten av kombinasjonsbehandling skyldes at tamoksifenets østrogenagonistiske egenskaper kommer sterkere frem i kombinasjon med østrogensuppressjon. Foreløpig viser studien ikke signifikant ulikhet mellom armene med tanke på overlevelse.

I MA-17-studien sammenliknet man letrozol og placebo hos pasienter som allerede hadde gjennomført fem års behandling med tamoksifen. Her observerte man en såpass dramatisk reduksjon i tilbakefallsprosenten at studien ble stoppet etter median behandlingstid 2,4 år (60). Studien viste således en betydelig effekt av å legge på letrozol etter fem år med tamoksifen, men gav ikke svar på selve studiehypotesen: Hvilken gevinst ligger i fem års tilleggsbehandling med letrozol etter tamoksifen?

I den tredje studien (International Exemestane Study, IES) ble pasienter som hadde vært behandlet med tamoksifen i 2–3 år, randomisert til fortsatt behandling med midlet i opptil fem år eller skifting til eksemestan for resten av behandlingsperioden. Også her oppnådde man, som i de andre studiene, en betydelig reduksjon i tilbakefallsrisiko (61), men overlevedesdata er ennå ikke tilgjengelig.

Figur 3



Design av de tre store studiene der man har evaluert ulike aromatasehemmere/inaktivatorer i adjuvant terapi. Det er angitt hasardratio for en «hendelse», definert som enten tilbakefall lokalt, fjernmetastase, død eller kontralateral brystkreft. Antall tilfeller av kontralateral brystkreft i de to armene i de respektive studiene er vist – det laveste tallet i hvert tilfelle tilhører armen for eksperimentell behandling

Det er selvsagt ikke mulig ved indirekte sammenlikning av de tre studiene å si noe om effekten av det ene preparat versus det andre. Heller ikke er det mulig å si noe om hvorvidt monoterapi eller sekvensiell behandling er mest effektivt og, i tilfelle sekvensiell behandling, hvilke tidsintervaller som er å foretrekke. Ved en eventuell sammenlikning av endringer i hasardratio er det viktig å huske på at tilbakefallsrisiko etter primær operasjon for brystkreft ikke er en lineær prosess, idet man av uforklarlige grunner har en spesiell høy residivrisiko 2–3 år etter primærterapi (62).

Det er i dag stor aktivitet når det gjelder design av studier av annengenerasjons adjuvant terapi, der man vil sammenlikne ulike aromatasehemmerregimer med tanke på sekvensiell bruk versus monoterapi, samt en studie der man direkte sammenlikner effekten av anastrozol mot eksemestan.

Veien videre

To spørsmål knytter seg til adjuvant bruk av aromatasehemmere/-inaktiverer: Overlevelsesgevinst på sikt og bivirkningsprofil.

Vedrørende overlevelsedata vil man de neste årene få oppfølgingsdata for ATAC-samt IES-studien. Selv om studiekoden for disse er brutt, har så mange pasienter gjennomført behandling at man vil kunne analysere data. Et problem ved MA-17-studien er at åpning av koden har medført at mange pasienter som var randomisert til placebo, senere har fått letrozol. Selv om man ikke vil få langtidsdata med henblikk på overlevelse, har en ny oppdatering vist bedret korttidsoverlevelse hos pasienter med lymfeknutemetastaser på operasjonstidspunktet (Goss og medarbeidere – presentasjon Am Soc Clin Oncol 2004).

En bekymring ved bruk av potente aromatasehemmere over tid er akselerert osteoporose samt eventuell negativ effekt på plasma-lipidprofil. Det må anmerkes at man i alle de tre store randomiserte studiene registrerte økt frakturforekomst, selv om denne kun var statistisk signifikant i ATAC-studien (55). Her var økningen ved siste oppdatering på vel 43 % (56). Tilsvarende økning i IES-studien (61) var på vel 36 %, mens den i MA-17 var på 22 % (60). Ett problem er imidlertid at samtlige pasienter i kontrollarmene i ATAC- og i IES-studien fikk kontinuerlig behandling med tamoksifen, hvilket sannsynligvis har bidratt til redusert frakturforekomst (63, 64). Selv om det foreløpig er usikkert om forskjellene mellom studiene er reelle, er det av interesse at samtlige av pasientene i IES-studien forut for randomisering mellom eksemestan og tamoksifen hadde vært eksponert for tamoksifen i 2–3 år. Tamoksifen har lang halveringstid i vev (65), og man kunne tenke seg en «ettervirkning» de første månedene pasientene ble behandlet med eksemestan. På den annen side ville man, basert på resultatene i kombinasjonsarmen i ATAC-studien (55), forvente at en forlenget effekt av tamoksifen i vevet inn

i behandlingsperioden med eksemestan ville redusere medikamentets antitumoreffekt. En annen mulighet er at det foreligger reelle forskjeller med tanke på de steroide og de ikke-steroid aromatasehemmerne effekt på beinmetabolismen. Mer data og lengre oppfølgingstid vil sannsynligvis avklare disse problemstillingene.

Norsk Brystkreftgruppe har gjennomført en studie hos kvinner operert for primær brystkreft i tidlig stadium. Dette var pasienter som i henhold til daværende retningslinjer ikke skulle ha rutinemessig adjuvant systembehandling. De ble randomisert til enten eksemestan eller placebo i to år, for å evaluere effekt på beinmetabolisme og lipider. Takket være meget god oppslutning fra pasienter ved norske sykehus er studien nå fullført. Vi fant at eksemestan gav en moderat økning av beinbrytningshastigheten (66), og ekstrapolering av endringene tilsvarer en økt frakturrisiko i størrelsesorden 15 % (67). En interessant observasjon var at vi ikke bare fant en økning i beinbrytningen, men også i biomarkører på beinoppbygging, som bein-spesifikk alkalisk fosfatase (68). Hvorvidt man vil få tilsvarende økning i beinoppbyggingsvariabler ved bruk av de ikke-steroid inhibitorerne letrozol og anastrozol vites ikke, men preliminare data indikerer at så ikke er tilfellet (69). Selv om økningen i frakturrisikoen var i fase 3-studiene for anastrozol, letrozol og eksemestan (tab 4), kan man heller ikke for bivirkningene her trekke konklusjoner ved indirekte sammenlikning.

Et annet anvendelsesfelt som omfattes med stor interesse, er muligheten for å benytte aromatasehemmere som brystkreftprofylakse. De første studier med bruk av tamoksifen i risikopopulasjoner er publisert (64, 70–72), og viser samlet en reduksjon i brystkreftisiko, men også økte komplikasjoner i form av tromboembolisk sykdom. Det skal også anmerkes at man i samtlige studier av adjuvant terapi fikk større reduksjon av kontralateral brystkreft ved bruk av en aromatasehemmer, og dersom toksisitetsprofilen til disse hemmerne viser seg å være gunstig, kan disse fremstå som førstevalg på den indikasjonen. Slike studier er i dag implementert (73).

Det knytter seg imidlertid en rekke spørsmål til bruk av endokrin profylakse mot brystkreft. Vi vet ikke sikkert årsaken til økningen i insidens, men en rekke prospektive studier har vist klar sammenheng mellom østrogenspeil hos postmenopausale kvinner og påfølgende utvikling av brystkreft. I en oppdatert metaanalyse viste man at høye østrogennivåer var sterkt knyttet til kroppsmasseindeks (BMI) (74). Det er således rimelig grunn til å anta at mye av den generelle økning i brystkreft vi har sett de siste tiår, er relatert til økende kroppsmasseindeks og derav følgende økt østrogenproduksjon hos postmenopausale kvinner. Det er således viktig at man i en diskusjon om eventuell profylakse tar for seg og klart definerer hvil-

ke risikogrupper man snakker om, og unngår å «medikamentalisere» et livsstilsproblem som bør løses på annen måte.

Konklusjon

De nye tredjegenasjonsaromatasehemmerne/-inaktiverer representerer et viktig fremskritt i endokrin behandling av brystkreft hos postmenopausale kvinner. Disse medikamentene har overtatt tamoksifenets rolle som førstelinjeterapi ved metastatisk sykdom, og blir nå implementert rutinemessig i adjuvant behandling ved at de gis sekvensielt etter tamoksifen. Medikamentene kan muligens også få en rolle som profylakse mot postmenopausal brystkreft i utvalgte risikogrupper. Vi vet per i dag ikke med sikkerhet om de tre aktuelle medikamentene har ulik terapeutisk gevinst og forskjellig toksisitet. Det er nødvendig med flere studier for å kartlegge medikamentenes langtidseffekt på overlevelse og toksisitet.

Jeg takker samtlige nåværende og tidligere medarbeidere som har bidratt til forskningsaktiviteten på dette feltet gjennom 20 år.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har mottatt forskningsbidrag og forelesningshonorarer fra Astra-Zeneca, Novartis og Pfizer (de tre produsentene av aromatasehemmere).

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

10. Santen RJ, Santner S, Davis B, Veldhuis J et al. Aminoglutethimide inhibits extraglandular estrogen production in postmenopausal women with breast carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 1257–65.
13. Couzinet B, Meduri G, Lecce M et al. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5060–6.
14. Lønning PE, Dowsett M, Powles TJ. Postmenopausal estrogen synthesis and metabolism: alterations caused by aromatase inhibitors used for the treatment of breast cancer. *J Steroid Biochem* 1990; 35: 355–66.
19. Simpson ER, Clyne C, Rubin G et al. Aromatase – a brief overview. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 93–127.
29. Geisler J, Haynes B, Anker G et al. Influence of letrozole (Femara) and anastrozole (Arimidex) on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over-designed study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 751–7.
31. Geisler J, King N, Anker G et al. In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2089–93.
35. Geisler J, Detre S, Berntsen H et al. Influence of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on intratumoral estrogen levels and proliferation markers in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1230–6.
38. Buzdar A, Douma J, Davidson N et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3357–66.
39. Dombrowsky P, Smith I, Falkson G et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998; 16: 453–61.

>>>

40. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1399–1411.
41. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomized trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9: 639–45.
42. Mouridsen H, Gershanovick M, Sun Y et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101–9.
43. Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1391–8.
46. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz J-M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2247–58.
51. Lønning PE, Bajetta E, Murray R et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2234–44.
54. Johannessen DC, Engan T, Salle Ed et al. Endocrine and clinical effects of exemestane (PNU 155971), a novel steroidal aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients: a phase I study. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1101–8.
55. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131–9.
56. ATAC Trialists Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–2.
57. Lien EA, Anker G, Lønning PE et al. Decreased serum concentrations of tamoxifen and its metabolites induced by aminoglutethimide. *Cancer Res* 1990; 50: 5851–7.
60. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793–802.
61. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081–92.
62. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2738–46.
63. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996; 14: 78–84.
64. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371–88.
66. Lønning PE, Geisler J, Krag L et al. Effect of exemestane on bone: a randomized placebo controlled study in postmenopausal women with early breast cancer at low risk. *Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 6.
72. Cuzick J, Forbes J, Edwards R et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-1): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817–24.
74. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1218–26.