

Titel

Aromatase hæmmeren Letrozols betydning for endometrie patologi og gynækologisk relevante bivirkninger.

Forfattere:

Helle V. Clausen og Lars Grønlund Poulsen

Korrespondance:

Lars Grønlund Poulsen: lisoglarspoulsen@mail.dk

Status

Første udkast: september 2011

Diskuteret på Hindsgravl dato: september 2011

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side 1
Litteratur søgningsmetode:	side 1
Resume af evidens:	side 2
Tabel med kliniske rekommandationer:	side 2
Baggrund:	side 2
Referencer:	side 3

Indledning:

Afgrænsning af emnet:

Problemstilling: Aromatasehæmmeren Letrozols betydning for endometrie patologi og gynækologisk relevante bivirkninger.

Litteratur søgningsmetode:

Søgning udført i Pubmed og Cochrane.

Søgeord: Letrozole, aromatase inhibitors, endometrial safety, endometrial pathology, polyps, hyperplasia and cancer.

Litteratur søgning afsluttet dato: 09 03 2011

Resume af evidens

Der er færre tilfælde af endometrie cancer hos kvinder i letrozol behandling end kvinder i tamoxifen behandling	1b
Endometrietykkelsen aftager ved skift fra tamoxifen til letrozol	4
Letrozol kan muligvis reducere endometrietykkelsen hos kvinder med endometriehyperplasi	4

Tabel med kliniske rekommandationer

Der er ikke indikation for regelmæssig gynækologisk undersøgelse af kvinder i letrozol behandling	D
Kvinder i letrozol behandling bør følge gældende rekommandationer for postmenopausal blødning	D

Baggrund

Letrozol er en 3.generations aromatase hæmmer, der blokerer syntesen af østrogen via aromatase enzymet, der er den væsentligste kilde til østrogen hos postmenopausale kvinder.

Letrozole har i et studie BIG 1-98 (Breast International Group), hvori der var inkluderet 8010 kvinder med brystcancer (BC) randomiseret til enten tamoxifen eller letrozol, vist et reduceret tidlig antal fjernmetastaser HR 0.75 (95 % CI, 0.60-0.88; p = 0.001) ved follow up efter median 25,8 år. Tilsvarende blev der efter 5 år follow-up (median follow-up 50.0) fundet en HR 0.81 (95% CI, 0.67-0.98; p=0.03). Over en 10 år periode førte behandling med letrozole til 40 færre dødsfald svarende til en overall survival (OS) med HR 0.81; 95% CI, 0.69-0.94).(1,2)

Bivirkninger:

I BIG 1-98 blev der rapporteret signifikant færre gynækologiske bivirkninger i form af hedeture og nattesved. Ligeledes var der færre tilfælde af vaginal blødning og der blev udført færre endometriebiopsier blandt de letrozol behandlede kvinder. Tabel 1. (1) I et open-label studie hvor kvinder, der ikke tolererede tamoxifen, blev skiftet til letrozol fandt man ligeledes en reduktion i antallet af hedeture samt en forbedret QoL score(3). I MA.17 studiet blev 5187 postmenopausale kvinder med østrogenreceptorpositiv brystcancer efter års behandling med tamoxifen randomiseret til enten letrozol eller placebo behandling. Resultaterne for gynækologisk relevante bivirkninger fremgår af tabel 2 (4)

Tabel 1

Bivirkning	Letrozol	Tamoxifen	P værdi
Hedeture	33.5	38.0	<0.001
Nattesved	13.9	16.2	0.004
Vaginal blødning	3.3	6.6	<0.001
Endometrie biopsi	2.3	9.1	<0.001
Endometrie cancer	0.1	0.3	0.18

Tabel 2

	Letrozol (%) n=2572	Placebo (%) n=2577	p-værdi
Vaginal blødning	145 (6.0)	196 (8.0)	0.005

I et studie af Garrone hvor kvinder i tamoxifen behandling og endometrie tykkelse ≥ 8 mm blev skiftet til letrozol og fulgt med transvaginal ultralyd blev der blandt de første 24 inkluderede patienter fundet en reduktion i endometrietykkelsen efter 6 måneder fra en median tykkelse på 15 mm til 8 mm ($p=0.001$). (5) I en retrospektiv opgørelse har Barker undersøgt letrozol og anastrozol effekt på endometrietykkelsen hos 8 patienter med endometriehyperplasi og finder en reduktion fra 14,7 mm til 8.7 mm efter 6 mdr.(6)

Letrozols betydning for benigne endometrie forandringer, som fibromer og polypper, er ikke undersøgt.

Referencer:

1. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747–57.
2. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486–92.
3. Thomas RJ, Marshall CJ, Williams M, Walker LG. Does switching to letrozole improve hot flashes mood and quality of life in tamoxifen intolerant patients? *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (1): S107.
4. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ. 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: 1262–71.
5. Garrone O, Ortu S, Occelli M, Mezi S, Principe E, Chetri MC, et al. Reversal of tamoxifen induced endometrial modifications by switching to letrozole: a prospective transvaginal ultrasound (TVUS) study in early breast cancer [abstract 276]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:69.
6. Barker LC, Brand IR, Crawford SM. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (5): 1105-9. PubMed PMID: 19301987.