

Gynækologiske aspekter af behandling med Tamoxifen og aromataseinhibitorer hos kvinder med østrogenfølsom brystkræft

Forfattere:

Arbejdsgruppens medlemmer:

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Julie Isabelle Plougmann Gislinge	Kursist	Hvidovre/Slagelse
Lisette Hovgaard	Reservelæge	Rigshospitalet
Sofie Johansen	Reservelæge	Holbæk
Julie Tharin	Overlæge	Herlev
Ervin Kallfa	Overlæge	Åbenrå
Pernille Ravn	Professor	Odense
Helle V. Clausen	Overlæge	Herlev
Signe Borgquist	Professor	Skejby (onkologi)
Kresten R. Petersen	Overlæge	Herlev (tovholder)

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Kresten R. Petersen, krp@tdcadsl.dk

Status

Første udkast: 1.7.23

Diskuteret på Hindsgavl dato: 22.9.23

Korrigeret udkast dato: 16.10.23

Endelig guideline dato: 06.11.2023

Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review:

Guideline gennemgået af Lian Ulrich, pens. overlæge gyn. Afd., RH, Kirsten Jochumsen, overlæge gyn. Afd. OUH, Ann Knoop, overlæge onkologisk afd., RH forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet d. (22.9.23)

COI for refereres: Se appendiks 1

Indholdsfortegnelse

Forkortelser	s.2
Evidensgradering	s.2
Oversigt over kliniske rekommendationer	s.3
Indledning	s. 5
PICO 1. Risiko for endometriecancer hos præ- og perimenopausale kvinder i tamoxifenbehandling	s. 7
PICO 2. Risiko for endometriecancer hos postmenopausale kvinder i tamoxifenbehandling	s. 15
PICO 3. Risiko for recidiv ved brug af levonorgestrelholdige spiraler hos kvinder i tamoxifenbehandling	s. 18
PICO 4. Risiko for recidiv ved brug af vaginal østrogen hos kvinder i tamoxifen eller tetrozolbehandling	s. 28

Forkortelser:

TMX: Tamoxifen

LZ: Letrozol

AI: Aromataseinhibitor

GnRH. Gonadotropin releasing hormone

LNG-IUD: Levonorgestrel spiral

CI: Konfidensinterval

OR: Odds ratio

HR: Hazard ratio

RR: Relativ risiko

RCT: Randomized controlled trial

UL: Ultralydsscanning

PCOS: Polycystisk ovarie syndrom

BMI: Body mass index

FSH: Follikelstimulerende hormon

LH: Luteiniserende hormon

AMH. Anti-Müllersk-hormon

MHT. Systemisk hormon tilskud

VET: Vaginal østrogen tilskud

Evidensgradering:

Oxford version marts 2009 er brugt ved samtlige PICO spørgsmål

Oversigt over kliniske rekommandationer:

PICO 1.

Præ- og perimenopausale kvinder skal oplyses om, at der ikke er tale om sikker antikonception, selv om der skulle opstå amenorrhea under behandlingen.	v
Der ses en let øget risiko for hyperplasi og endometriecancer hos præ- og perimenopausale kvinder i behandling med TMX, hvorfor disse kvinder skal udredes for blødningsforstyrrelser hurtigere og på videre indikation end kvinder, der ikke er i behandling med TMX.	B
Kvinder i behandling med TMX bør grundigt instrueres i at kontakte gynækolog, hvis der opstår gynækologiske symptomer under behandlingen. Genitalia interna bør vurderes med ultralydsskanning, og der bør foretages histologisk undersøgelse på vid indikation	B
Er der indikation for histologisk undersøgelse, bør det foregå ved visuelt vejledt hysteroskopisk biopsitagning.	B
Rutinemæssig screening med ultralyd af asymptomatiske kvinder i behandling med TMX anbefales ikke.	B
Man kan overveje at henvise til screening med ultralyd forud for opstart af TMX hos kvinder i høj risiko for endometriecancer, f.eks. kvinder med meget højt BMI eller kvinder, der tidligere har haft endometriepatologi, uanset typen.	C

PICO 2.

Risiko for endometriecancer hos postmenopausale kvinder i tamoxifenbehandling

Postmenopausale kvinder i TMX udredes og behandles for endometriecancer iht. eksisterende guidelines.	B
---	---

PICO 3.

Risiko for recidiv ved brug af LNG-IUD kvinder i tamoxifenbehandling

Kliniske rekommandationer	Styrke
Hvis man overvejer at anvende LNG-IUD hos kvinder i TMX behandling skal kvinden informeres om, at der er fundet en let øget risiko for brystkræft ved LNG-IUD brug hos baggrundsbefolkningen.	B

PICO 4.**Risiko for recidiv ved brug af vaginal østrogen hos kvinder i TMX eller AI**

Vaginalt østradiol kan benyttes på indikation hos TMX behandlede.	B
Non-hormonelle behandlings tiltag bør afprøves hos kvinder i AI behandling, inden der opstartes i lokal østrogen behandling, som bør gøres efter relevant indikation samt efter nøje information. I samråd med den behandlende onkolog, kan pt henvises til onkolog mhp. om den endokrine behandling efter 2 år evt. skal ændres fra AI til tamoxifen.	D

Indledning:

Af Signe Borgquist og Kresten R. Petersen

Brystkræft rammer årligt ca. 4800 kvinder i Danmark. Prognosen er forbedret gennem årene, og der er nu en 1-års overlevelse ca. 97% og en 5 års overlevelse på ca. 90%. Det skønnes at ca. 75.000 danske kvinder har haft brystkræft.

Ca. 85% af de nye brystkræfttilfælde er østrogenfølsomme og kvinder med østrogen receptor positiv brystkræft anbefales som hovedregel adjuverende endokrin terapi med tamoxifen (TMX) eller aromataseinhibitorer (AI, oftest letrozol (LZ)) efter afsluttet behandling med kirurgi og/eller kemo- og stråleterapi. Disse behandlinger har vist sig at kunne reducere såvel dødelighed som recidivrisiko med op til 40% (1).

Valget af behandling afhænger af kvindes menopausestatus, så præ- og perimenopausale kvinder normalt behandles med TMX og postmenopausale kvinder med LZ. Kvinder som er startet på TMX-behandling kan overgå til LZ-behandling, hvis de bliver postmenopausale i behandlingsforløbet eller ikke tåler TMX. Præmenopausale kvinder, som skiftes fra TMX til LZ vil ofte blive anbefalet behandling med GnRH agonist eller ooforektomi for at supprimere den ovarielle østrogenproduktion (1)

Indikationen for skift i behandlingen stilles på onkologisk afdeling, ofte hjulpet af måling af østradiol, gonadotropiner og evt. Anti-Müllersk Hormon (AMH)

Adjuverende endokrin behandling gives normalt i 5 år, men i visse præmenopausale risikogrupper udstrækkes TMX behandlingen til 10 år.

TMX er en selektiv østrogen receptor modulator som binder sig kompetitivt til østrogenreceptoren og har en antagonistisk effekt på brystcancer celler. Til gengæld har TMX ofte en stimulerende effekt på endometrieceller, hvilket kan bidrage til de blødningsforstyrrelser og strukturelle ændringer i endometriet, der kan ses under behandlingen. TMX's indflydelse på ovariefunktionen er variabel, og det angives at op til 2/3 har oligomenore eller amenore under behandlingen, mens resten har regelmæssige eller let uregelmæssige menstruationer. Medmindre der er sikkerhed for ophørt ovariefunktion, bør præmenopausale kvinder i TMX-behandling derfor være opmærksomme på mulighed for graviditet. TMX stimulerer østrogenreceptorerne i knoglevæv og kan bidrage til at modvirke osteoporose hos postmenopausale kvinder.

LZ er en aromataseinhibitor (AI) som blokerer den perifere omdannelse af androgener til østrogen, hvorved den cirkulerende mængde af østrogen og mængden af østrogen i brystvæv reduceres og væksten af tumorceller hæmmes. Behandlingen gives almindeligvis i 5 år.

Da den perifere dannelse af østrogen er den væsentligste kilde til østrogen hos postmenopausale, er bivirkninger som er associerede til østrogenmangel ofte udtalte og en hyppig årsag til behandlingsophør/skift (4).

Gynækologiske symptomer er hyppige hos kvinder med brystkræft og udredning og behandling kan være vanskelig og rumme aspekter af såvel, somatisk, psykisk og seksuel karakter.

Det kan derfor anbefales, at der lokalt etableres samarbejdsrelationer, hvor relevante specialer kan diskutere udredning og behandling af disse kvinder.

1. https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_neoadjuve-syst-bh-2_tidlig-brystkr_v1.4_admgodk070722.pdf
2. Berliere M, Duhoux FP, Dalenc F et al . Tamoxifen and ovarian function. PLoS One. 2013 Jun 28;8(6): e66616. doi: 10.1371/journal.pone.0066616
3. Farrar MC, Jacobs TF. Tamoxifen. [Updated 2022 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532905/>
4. Ingle JN. Postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer: Balancing benefits and toxicity from aromatase inhibitors. The Breast VOLUME 22, SUPPLEMENT 2, S180-S183, AUGUST 01, 2013 <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.035>

Gennemgang af PICO-spørgsmål

PICO 1:

Af Pernille Ravn og Julie Isabelle Plougmann Gislinge

Risiko for udvikling af endometriecancer ved brug af tamoxifen (TMX)

PICO 1

Indebærer behandling med TMX af præ- og perimenopausale kvinder øget risiko for udvikling af endometriecancer?

P: Præ- og perimenopausale kvinder med receptor-positiv brystkræft

I: Behandling med TMX

C: Præ- og perimenopausale kvinder med receptor-positiv brystkræft som ikke behandles med TMX

O: Forekomst af endometriecancer

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 22-02-2023

Der er søgt i PubMed samt Cochrane med følgende søgeord: *tamoxifen AND endometrial cancer AND breast cancer AND receptor positive AND premenopause AND premenopausal AND perimenopause AND perimenopausal*

Resume af evidens

Resume af evidens	Evidensgrad
Hos præ- og perimenopausale kvinder har TMX en overvejende antiøstrogen virkning og medfører hyppigt blødningsforstyrrelser, endometrie polypper, ovariecyster og vasomotoriske symptomer, der kræver undersøgelse og/eller intervention	2a
Der ses en let øget risiko for at udvikle endometriecancer hos præ- og perimenopausale kvinder i behandling med TMX (HR 3,74-3,77, OR 2,4)	2a

Rutinemæssig screening af endometriet med ultralyd ikke stå alene som diagnostisk værktøj for endometriepatologi ved blødningsforstyrrelser	2b
Ultralydsscreening af højrisiko patienter kan bruges til at påvise eksisterende endometriepatologi, idet der ved positivt fund er en øget risiko for udvikling af endometrie-cancer under TMX behandling	3b
Vandskanning kan skelne mellem diffuse forandringer og fokale processer, men kan ikke skelne mellem benigne og maligne forandringer. Ved TMX behandling er der en hyppig forekomst af fokale, dybtliggende forandringer og blind biopsitagning har en høj falsk negativ rate og vabrasio har en betydeligt mindre sensitivitet end hysteroskopisk vejledt biopsi	2b

Tabel med kliniske rekommandationer

Præ- og perimenopausale kvinder skal oplyses om, at der ikke er tale om sikker antikonception, selv om der skulle opstå amenorrhea under behandlingen	v
Der ses en let øget risiko for hyperplasi og endometrie-cancer hos præ- og perimenopausale kvinder i behandling med TMX, hvorfor disse kvinder skal udredes for blødningsforstyrrelser hurtigere og på videre indikation end kvinder, der ikke er i behandling med TMX	B
Kvinder i behandling med TMX bør grundigt instrueres i at kontakte gynækolog, hvis der opstår gynækologiske symptomer under behandlingen. Genitalia interna bør vurderes med ultralydsskanning, og der bør foretages histologisk undersøgelse på vid indikation	B
Er der indikation for histologisk undersøgelse, bør det foregå ved visuelt vejledt hysteroskopisk biopsitagning	B
Rutinemæssig screening med ultralyd af asymptomatiske kvinder i behandling med TMX anbefales ikke	B
Man kan overveje at henvise til screening med ultralyd forud for opstart af TMX hos kvinder i høj risiko for endometrie-cancer, f.eks. kvinder med meget højt BMI eller kvinder, der tidligere har haft endometriepatologi, uanset typen.	C

Afgrænsning af emnet

Dette afsnit gennemgår evidensen for udvikling af endometriecancer hos præ- og perimenopausale kvinder i behandling med TMX sammenlignet med kvinder, der ikke får TMX eller er i behandling med aromatasehæmmere. Nogle af de inddragede studier har også sammenlignet med aldersmatchede kontroller i baggrundsbefolkningen, dvs. kvinder uden brystkræft. Derudover gennemgås evidensen for gynækologisk screening og kontrol af kvinder i behandling med TMX.

Kvalitet af evidens

De nye studier inkluderet i denne PICO er primært meta-analyser, randomiserede, kontrollerede studier (RCT) eller retrospektive kohortestudier med mange tusinde kvinder, hvilket giver en stor power og rangerer højt i evidenspyramiden ift. at konkludere på risiko for udvikling af endometriecancer. Dog skal man være opmærksom på, at der er en heterogenitet i studierne imellem ift. sammenligningsgrupperne. Nogle af studierne sammenligner kvinder med brystkræft med baggrundsbefolkningen, nogle sammenligner kvinder med brystkræft i hhv. behandling med TMX, aromatasehæmmere eller placebo og nogle sammenligner +/- TMX. Det giver naturligvis en lavere grad af evidens, men vi mener dog, at de studier vi har valgt at tage med, er af så høj kvalitet, at vi kan komme med ovenstående kliniske rekommandationer og evidensgrader.

Gennemgang af evidens

Risikoen for endometriecancer (EC) hos præ- og perimenopausale kvinder i behandling med TMX

I Danmark er livstidsrisikoen for at udvikle endometriecancer 2%, og blandt patienter med brystkræft er denne risiko 1-2 gange forøget. Tidligere syntes risikoen for endometriecancer ved behandling med TMX kun signifikant øget hos postmenopausale kvinder [1,2], selv om man i et enkelt studie fandt, at også få yngre kvinder i behandling med TMX udviklede EC [3]. Ved fornyet gennemgang af litteraturen findes der nu flere studier, der viser, at TMX øger risikoen for endometriecancer hos præ- og perimenopausale kvinder, også uden præeksisterende risikofaktorer som højt BMI, rygning og hormonbehandling. Derudover har flere nye studier vist, at risikoen øges med behandlingstiden [4,5].

I et stort retrospektivt kohortestudie, hvor man inkluderede 78.320 kvinder med receptor-positiv brystkræft over en 18-årig periode, fandt man en signifikant øget risiko for udvikling af polypper, hyperplasi og endometriecancer hos kvinder i behandling med TMX sammenlignet med kvinder, der ikke fik TMX (hazard ratio (HR) på 3.77 (95% CI, 3.04-4.66)), også efter der var justeret for øvrige risikofaktorer [6]. Ligeledes fandt et andet stort retrospektivt studie af 39.216 kvinder en øget HR på 3.74 (95% CI, 1.65-8.48) for udvikling af endometriecancer hos kvinder 40-50 år i behandling med TMX sammenlignet med kontroller og kvinder i behandling med aromatasehæmmere [4]. En meta-analyse af ni RCTs inkluderende 60.732 kvinder fandt ligeledes en øget risiko for udvikling af endometriecancer hos kvinder behandlet med TMX sammenlignet med kvinder, der ikke fik endokrin behandling eller placebo (odds ratio (OR) 2.42, 95% CI 1.10-

7.35) [7]. En anden meta-analyse viste, at TMX signifikant øgede risikoen for udviklingen af endometrie-cancer, gynækologiske symptomer og interventioner sammenlignet med behandling med placebo eller raloxifen. Samtidig viste studierne, at der ikke var øget risiko for udvikling af endometrie-cancer ved brug af raloxifen [8]. Et case-kontrolstudie fra England fandt en OR på 2.4 (CI 1,8-3,0) for udvikling af endometrie-cancer blandt kvinder, der havde fået TMX [5]. Et systematisk review af kvinder <50 år i behandling med TMX fandt en let øget relativ risiko for udvikling af EC på 1.19, der dog ikke var statistisk signifikant ($p=0,6$) [9]. Slutteligt har et større retrospektivt kohortestudie inkluderende 60.545 kvinder, fundet en signifikant øget risiko for endometrie-cancer hos præ- og perimenopausale kvinder i behandling med TMX, der under behandlingen udviklede gynækologiske symptomer, og hvor man fandt endometrie-patologi (uanset typen af patologi) [10].

Derudover har en meta-analyse fra 2022 af 7.030 præmenopausale kvinder med receptor-positiv brystkræft fundet, at brug af en kombination af aromatasehæmmer (anastrozol, exemestane, eller letrozol) sammen med ovariesupprimerende medicin (goserelin eller triptorelin) er mere effektivt til at mindske recidiv af brystkræft, uden at kombinationen øger risiko for gynækologiske symptomer eller endometrie-cancer [11]. Dette skal bekræftes i flere og større RCTs og kan måske være en fremtidig behandling til præmenopausale kvinder i høj risiko for at udvikle endometrie-cancer.

Efter ophør med TMX kan påvirkningen af endometriet fortsætte i helt op til 2½ år efter behandlingsophør [12], og dermed forventes risiko for endometrie-cancer også øget selv efter behandlingsophør. Det er dog fortsat uvist, om risiko i det hele taget falder og i givet fald hvor hurtigt [2,4,5,13,14].

Gynækologisk screening før opstart af tamoxifen (TMX)

Der er fortsat ikke enighed i litteraturen om hvorvidt der skal foretages screening for endometrie-patologi før start af TMX [15]. Et større retrospektivt kohortestudie fra 2021 inkluderende 60.545 kvinder og fandt en signifikant øget risiko for endometrie-cancer hos præ- og perimenopausale kvinder i behandling med TMX, som under behandlingen udviklede gynækologiske symptomer og endometrie-patologi (uanset typen af patologi) [10]. Dette kunne tale for at screene alle kvinder for patologi forud for opstart af TMX, men for nuværende er evidensen for dette ikke stærk nok. Man kan dog overveje at henvise til screening med ultralyd forud for opstart af TMX hos kvinder i høj risiko for endometrie-cancer, f.eks. kvinder med meget højt BMI.

Gynækologisk kontrol og behandling ved blødningsforstyrrelser på tamoxifen (TMX)

Hos den præmenopausale kvinde, synes den antiøstrogene effekt af TMX at være mest udtalt. Præmenopausale kvinder har således en øget risiko for ovariecyster og ca. 50% får uregelmæssige blødninger, oligomenore eller amenore [16]. Derudover har flere studier vist, at abnorm vaginal blødning kan være et tegn på endometrie-patologi og symptomet bør derfor udredes hurtigt under behandling med TMX [17].

Et stort retrospektivt studie sammenlignede 29.562 præ- og perimenopausale kvinder i behandling med TMX med 45.608 postmenopausale kvinder i behandling med letrozol ift. forekomst af gynækologiske symptomer og patologi, undersøgelser og interventioner i behandlingsperioden. Studiet viste en signifikant øget forekomst af alle ovenstående parametre hos både præ- og perimenopausale i behandling med TMX ($p < 0,001$) [18]. I et andet studie af præmenopausale kvinder fandt man en signifikant højere forekomst af hyperplasi og endometriecancer hos kvinder med abnorm vaginal blødning, tykt endometrium og længere tids behandling med TMX. Studiet viste ligeledes, at abnorm vaginal blødning gav en HR på 7.3 (CI 1,42-37,67, $p = 0,017$) for endometriehyperplasi eller -cancer [19].

Ultralydsskanning og vandskanning

Ca. 2/3 del af kvinder i behandling med TMX vil have et endometrie > 8 mm uden at dette anses for at være patologisk, og ca. halvdelen af disse vil have et atrofisk endometrium ved histologisk undersøgelse (20). For nuværende ser det ikke ud til, at asymptomatiske præ- og perimenopausale kvinder i behandling med TMX har øget risiko for abnorme fund ud over ovenstående ved ultralydsskanning eller i biopsier [20,21], og derfor anbefales rutinemæssig UL til asymptomatiske patienter ikke.

Et mindre studie fra 2013 sammenlignede effekten af TMX sammenlignet med TMX + goserelin på endometriets tykkelse, og her fandt man en signifikant reduceret forekomst af tykt endometrium ved ultralyd i TMX + gosereligruppen uden øget forekomst af bivirkninger [22]. Der er dog fortsat ikke konsensus i litteraturen om en cut-off værdi for endometriets tykkelse hos præmenopausale kvinder i behandling med TMX [23], og derfor kan ultralyd ikke stå alene som diagnostisk værktøj for endometriepatologi ved blødningsforstyrrelser.

Vandskanning kan skelne mellem diffuse forandringer og fokale intrauterine processer, men kan ikke skelne mellem benigne og maligne forandringer, og vandskanning kan ikke erstatte histologisk undersøgelse. Vandskanning er fundet mere sensitiv (80%), men ikke mere specifik end ultralyd [24], og vandskanning kan forbedre nøjagtigheden af ultralyd samt udelukke anatomiske forandringer (polypper, fibromer) [25].

Hysteroskopi og histologisk undersøgelse

Ved hysteroskopi kan endometriet på TMX fremstå meget forskelligt. I et studie af 278 patienter med brystkræft behandlet med TMX i 5 år beskrev man fem endometriemønstre: atrofisk, hypervaskulariseret, cystisk, polypøst og cancersuspekt. Det atrofiske mønster dominerer det første år af behandlingen, mens de cystiske forandringer oftest ses mod slutningen af behandlingen [26].

Et nyere studie analyserede endometriebiopsier fra 361 kvinder med brystkræft i behandling med TMX. Her fandt man, at størstedelen af kvinderne havde et normalt endometrium, mens de resterende havde endometriepatologi dvs. polypper, endometriehyperplasi og -cancer. Kvinder med patologiske fund havde øget endometrietykkelse (11 ± 5 mm) ($p < 0,05$). Tykt endometrium > 10 mm

havde diagnostisk værdi hos postmenopausale kvinder, men ikke hos præ- og perimenopausale kvinder [27].

Der mangler fortsat systematiske studier, der beregner den diagnostiske sensitivitet og specificitet af hysteroskopi ved endometriecancer under behandling med TMX. Desuden er betydningen af erfaring med hysteroskopi mht. vurdering af endometrium under behandling med TMX ikke belyst.

Endometrieablation ved behandling med tamoxifen (TMX)

Kvinder i behandling med TMX bør rådgives omhyggeligt, hvis man overvejer endometrieablation på indikationen blødningsforstyrrelser. Endometrieablation øger i sig selv ikke risikoen for endometriecancer, men på trods af ablation, vil der være mindre rester af endometrium, som er sværere at kontrollere efter ablation, da undersøgelse med vandskanning og abrasio mislykkes hos en fjerdedel. Ved ukontrollerbar vaginal blødning under behandling med TMX, kan hysterektomi overvejes, hvis patienten ikke har fertilitetsønske [28].

Referencer

1. Kim HS, Jeon YT, Kim YB. The effect of adjuvant hormonal therapy on the endometrium and ovary of breast cancer patients. *J Gynecol Oncol* 2008; 19: 256-260
2. Pinkerton JV, Goldstein SR. Endometrial safety: a key hurdle for selective estrogen receptor modulators in development. *Menopause* 2010; 17: 642-653
3. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-537
4. Chu SC, Hsieh CJ, Wang TF et al. Younger tamoxifen-treated breast cancer patients also had higher risk of endometrial cancer and the risk could be reduced by sequenced aromatase inhibitor use: A population-based study in Taiwan. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi* 2020; 32: 175-180
5. Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 375-384
6. Ryu KJ, Kim MS, Lee JY et al. Risk of Endometrial Polyps, Hyperplasia, Carcinoma, and Uterine Cancer After Tamoxifen Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2243951
7. Sun R, Chu Y, Gao Y et al. Efficacy and safety of endocrine therapy for breast-cancer prevention in high-risk premenopausal or postmenopausal women: a Bayesian network meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Menopause* 2021; 28: 589-600
8. Nelson HD, Smith ME, Griffin JC et al. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 158: 604-614
9. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 318-328
10. Choi S, Lee YJ, Jeong JH et al. Risk of Endometrial Cancer and Frequencies of Invasive Endometrial Procedures in Young Breast Cancer Survivors Treated With Tamoxifen: A Nationwide Study. *Front Oncol* 2021; 11: 636378

11. [Anonymous]. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol* 2022; 23: 382-392
12. Lindahl B, Andolf E, Ingvar C et al. Adjuvant tamoxifen in breast cancer patients affects the endometrium by time, an effect remaining years after end of treatment and results in an increased frequency of endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 2008; 28: 1259-1262
13. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000; 356: 881-887
14. Senkus-Konefka E, Konefka T, Jassem J. The effects of tamoxifen on the female genital tract. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 291-301
15. Garuti G, Grossi F, Centinaio G et al. Pretreatment and prospective assessment of endometrium in menopausal women taking tamoxifen for breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 132: 101-106
16. Buijs C, Willemse PH, de Vries EG et al. Effect of tamoxifen on the endometrium and the menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 677-681
17. Mehta A, Carpenter JT. How do I recommend extended adjuvant hormonal therapy? *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15: 55-62
18. Wright JD, Desai VB, Chen L et al. Utilization of gynecologic services in women with breast cancer receiving hormonal therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 59.e51-59.e12
19. Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Yonsei Med J* 2020; 61: 317-322
20. Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L et al. Tamoxifen and the endometrium: findings of pelvic ultrasound examination and endometrial biopsy in asymptomatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47: 41-46
21. Fung MF, Reid A, Faught W et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 154-159
22. Yang H, Zong X, Yu Y et al. Combined effects of goserelin and tamoxifen on estradiol level, breast density, and endometrial thickness in premenopausal and perimenopausal women with early-stage hormone receptor-positive breast cancer: a randomised controlled clinical trial. *Br J Cancer* 2013; 109: 582-588
23. Saccardi C, Spagnol G, Bonaldo G et al. New Light on Endometrial Thickness as a Risk Factor of Cancer: What Do Clinicians Need to Know? *Cancer Manag Res* 2022; 14: 1331-1340
24. Fong K, Kung R, Lytwyn A et al. Endometrial evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. *Radiology* 2001; 220: 765-773
25. Markovitch O, Tepper R, Aviram R et al. The value of sonohysterography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 754-759
26. Pérez-Medina T, Salazar FJ, San-Frutos L et al. Hysteroscopic dynamic assessment of the endometrium in patients treated with long-term tamoxifen. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 349-354

27. Sarioglu E, Vural F, Ertürk Coşkun AD. The relationship of endometrial pathologies with endometrial thickness and inflammatory markers in breast cancers using tamoxifen. Arch Gynecol Obstet 2023; 307: 565-571
28. Bakkum-Gamez JN, Laughlin SK, Jensen JR et al. Challenges in the gynecologic care of premenopausal women with breast cancer. Mayo Clin Proc 2011; 86: 229-240

PICO 2:

Af Ervin Kallfa og Helle Vibeke Clausen

Indebærer behandling med tamoxifen (TMX) af postmenopausale kvinder øget risiko for udvikling af endometriecancer?

Population: Postmenopausale kvinder med østrogenreceptor positiv brystkræft

I: TMX behandling

C: Postmenopausale kvinder med Østrogen receptor positiv brystkræft om ikke behandles med TMX

O: Udvikling af endometriecancer

Resume af evidens:	Styrke
Hos postmenopausale kvinder i TMX behandling øges risikoen (2-3% ved 5 års behandling og 4-5% ved 10 års behandling) for endometriecancer.	1b
Kvinder der forud for TMX behandling har endometriepatologi har øget risiko for endometriecancer:	2b

Kliniske rekommandationer	
Postmenopausale kvinder i TMX behandling udredes og behandles for endometriecancer iht. eksisterende guidelines.	B

Kvalitet af evidens: Vurderes god på baggrund af randomiserede undersøgelser og et Cochrane review

Søgetermer og søgestreng: Pubmed; embase, referencer fra artikler fundet. Der er søgt på RTC, Metaanalyser, Systematiske review.

Postmenopausal women and tamoxifen; side effects and tamoxifen; 10 years treatment and tamoxifen

Tidsperiode: 2013-2023

Sprogområde: dansk/engelsk

Gennemgang af evidens:

Postmenopausale kvinder med østrogenfølsom brystkræft får som udgangspunkt tilbudt adjuverende behandling med aromataseinhibitor (AI,) typisk letrozol.

Kvinder i TMX behandling som er stoppet med at menstruere, og hvor måling af FSH, LH og Østradiol er i postmenopausalt niveau ved gentagne målinger (2 målinger med 3 måneders interval), vil som regel blive skiftet til AI behandling. TMX behandlingen pauseres ikke under målingerne af FSH, LH og østradiol.

Behandlingsvarigheden for TMX er sædvanligvis 5 år, men udstrækkes til 10 år i visse præmenopausale risikogrupper. Forlænget TMX behandling henover og i menopausen kan også være indiceret hos postmenopausale kvinder, som ikke tåler AI.

TMX ud over 5 år er blevet testet i en randomiseret international undersøgelse (1) fra (EBCTCG) hvori der indgår 12.894 TMX behandlede kvinder igennem 5 år, som derefter allokeredes til yderligere 5 år behandling eller stop. Studiet inkluderer også danske kvinder, og deres data har vist en RR på 1,74 (1.30-2,34) $P = 0.0002$ for udvikling af endometrie-cancer uanset ER status. Den kumulative risiko for endometrie-cancer i perioden 5-14 år var 3,1 % (mortalitet 0,4%) for kvinder i TMX behandling, mod 1,6% (mortalitet 0,2%) i kontrolgruppen (ATLAS studiet). Virkningen af TMX (10 årsbehandling) vil efter 15 år fortsat have effekt på endometriet. Det skal bemærkes at kun 10% af kvinderne i ATLAS studiet var præmenopausale. Der estimeres en overdødelighed af endometrie-cancer på få promille. Dette skal ses i relief af en væsentlig nedgang i dødeligheden for mammacancer. (1-2)

aTTOM studiet med 6.953 kvinder viste en fordobling af endometrie-cancer tilfælde: 45 patienter efter 5 år og 102 patienter efter 10 års behandling (RR 2,20; 95% CI 1.31-2,34). Den kumulative risiko for endometrie-cancer steg fra 1.5% til 3,2 % ved de ekstra 5 årsbehandling til 10 års behandling (4)

Disse tal bekræftes i et systematisk review fra 2020. (3) I dette indgår 7 studier bl.a. ATLAS og aTTOM studiet samt et Cochrane review. Risikoen for endometrie-cancer stiger med alderen, men stiger inden for alle aldersgrupper. Den samlede dosis af TMX (ikke den daglige dosis) øger risikoen for endometrie-cancer, ligesom kvindernes vægt har betydning. Den højeste risiko for endometrie-cancer ses hos kvinder der inden TMXbehandling havde endometrie-*patologi* (3).

Letrozol har i en række studier vist sig mere effektiv end TMX. Postmenopausale tilbydes derfor denne behandling som standard.

Sammenfattende forbedrer TMX overlevelsen for postmenopausale kvinder med ER positiv brystkræft, der ikke tåler letrozol, men er ikke så effektiv som dette.

Behandling med TMX hos postmenopausale øger risikoen for endometrie-cancer, men reduktionen i recidiv-risikoen for brystkræft overstiger risikoen for endometrie-cancer

Risikoen for endometriecancer er størst hos postmenopausale kvinder med endometriepatologi forud for behandling med TMX, og hos overvægtige.

Kvinderne skal oplyses om risikoen for endometriecancer, og udredning og behandling ved symptomer efter gældende retningslinjer (guideline: Postmenopausal blødning + DGCG retningslinier)

Referencer:

1. Flemming CA, Henegahan HM, OBrian D, McCartan DP, Mcdermott EW, Prichard, RS. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *BJS* 2018;105:1098-1106. DOI: 10.1002/bjs.10899
2. Christina Davies ¹, Hongchao Pan, Jon Godwin, Richard Gray, Rodrigo Arriagada, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1
3. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 7;12(9):2535. doi: 10.3390/cancers12092535. *Cancers (Basel)*
4. Matin Ghanavati, Yasaman Khorshidi, Mahdi Shadnoush, Mohammad Esmaeil Akbari, Seyed Hossein Ardehali et al. Tamoxifen use and risk of endometrial cancer in breast cancer patients: A systematic review and dose–response meta-analysis. *Cancer Reports*. 2023;6:e1806. [wileyonlinelibrary.com/journal/cnr2](https://doi.org/10.1002/cnr2.1806) 1 of 9 <https://doi.org/10.1002/cnr2.1806>

PICO 3:

Af Lisette Hovgaard, Sofie Johansen og Kresten R Petersen

Indebærer brug af LNG-IUD hos kvinder i Tamoxifen behandling øget risiko for recidiv af brystkræft?

P: Præ- og perimenopausale kvinder med receptor-positiv brystkræft i Tamoxifen behandling.

I: LNG-IUD som kontraception eller som behandling for blødningsforstyrrelse.

C: Præ- og perimenopausale kvinder med receptor-positiv brystkræft i Tamoxifen behandling uden LNG-IUD.

O: Recidiv af brystkræft.

Resume af evidens	Evidensgrad
Brug af LNG-IUD indebærer i baggrundbefolkningen en øget risiko for første gangs tilfælde af brystkræft med en relativ risiko på ca. 1,2.	2a
Den absolutte risiko er lille og vurderes at være i størrelsesordenen 1-2 ekstra tilfælde pr 10.000 LNG-IUD brugere pr. år.	2a
Der er ikke påvist øget risiko for recidiv af brystkræft blandt kvinder i Tamoxifen behandling som anvender LNG-IUD. Undersøgelserne er imidlertid små og heterogene.	2b

Kliniske rekommandationer	Styrke
Hvis man overvejer at anvende levonorgetrel spiral hos kvinder i Tamoxifen behandling skal kvinden informeres om, at der er fundet en let øget risiko for brystkræft ved levonorgetrel spiral brug hos baggrundsbefolkningen.	B

Litteratursøgning

Litteratursøgning afsluttet dato: februar 2022

Databaser der er søgt i: PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library

Søgetermer: Tamoxifen, breast cancer, breast neoplasm*, malignant breast disease, breast carcinoma*, tamoxifen (MeSH), breast neoplasms (MeSH), levonorgestrel, intrauterine device*, medicated IUD, medicated intrauterine device, Mirena, hormone releasing IUD, hormone releasing intrauterine device, levonorgestrel (MeSH), hormone releasing intrauterine device (MeSH)

Søgestreng: (((((((((tamoxifen) OR (breast cancer)) OR (breast neoplasm*)) OR (malignant breast disease)) OR (breast carcinom*)) OR (breast neoplasms[MeSH Terms])) OR (tamoxifen[MeSH Terms])) AND (((((((((levonorgestrel) OR (intrauterine device*)) OR (medicated IUD)) OR (medicated intrauterine device)) OR (Mirena)) OR (levonorgestrel[MeSH Terms])) OR (hormone releasing intrauterine device[MeSH Terms])) OR (hormone releasing IUD)) OR (hormone releasing intrauterine device))

Sprogområde: Engelsk

Tidsperiode: Ingen afgrænsning

Afgrænsning af emnet:

Dette afsnit gennemgår evidensen for den mulige risiko for recidiv hos kvinder med receptor-positiv brystkræft, som anvender LNG-IUD. I alt blev 1529 artikler screenet for relevans ud fra overskrifter og/eller abstract. Seksogtyve artikler blev inkluderet til gennemlæsning af hele artiklen, hvoraf nedenstående referencer blev inkluderet sammen med enkelte relevante artikler fundet i de inkluderede studiers referencelister.

Kvalitet af evidens

Ud fra case-control- og kohorte undersøgelser er der epidemiologisk evidens for sammenhængen mellem brug af LNG-IUD og førstegangstilfælde af brystkræft. Evidensen for recidivrisikoen ved anvendelse LNG-IUD er meget sparsom, idet der ikke er nogle undersøgelser, som har dette som det primære effektmål. Evidensen stammer primært fra studier af LNG-IUDs effekt på endometriet,

som samtidig nævner recidivrisikoen. Disse undersøgelser har et begrænset antal deltagere og kan ikke forventes at have statistisk styrke til at påvise en evt. forskel i recidivrisiko.

General risiko for brystkræft ved LNG-IUD

Sammenhængen mellem brug af LNG-IUD og risikoen for brystkræft er behandlet i guidelinen om hormonal kontraception og brystkræft fra 2019 (1). Både udenlandske og danske studier tyder på, at der er en relativ risiko på ca. 1,2 blandt kvinder, som anvender LNG-IUD i forhold til kvinder, der ikke har brugt hormonal kontraception. Denne risiko er på niveau med den, man finder ved peroral kombinationsbehandling. Flertallet af undersøgelserne nævner ikke indikationen for anvendelse af LNG-IUD, men et finsk studie af kvinder, som primært har brugt LNG-IUD som led i behandlingen af blødningsforstyrrelser, finder en stigende risiko ved længere tids brug. Således beskrives der en relativ risiko på 1,75 hos kvinder, som har brugt to eller flere LNG-IUD (2).

Siden udgivelsen af guidelinen fra 2019 er der publiceret enkelte studier samt metaanalyser om emnet. En svensk registerundersøgelse omfattende kvinder mellem 15 og 34 år, der er inkluderet mellem 2005 og 2017 (i alt 862.041 kvinde år med eksposition for LNG-IUD) (3). Dette studie finder en overordnet relativ risiko på 1,10 (95% CI: 1,01-1,21, $p = 0,04$). Når der blev justeret for alder ved start af brug af metoden, paritet, tidligere fertilitetsbehandling, PCOS og endometriose fandtes en relativ risiko på 1,2 (95% CI: 1,01-1,33, $p < 0,01$). Justering for BMI og rygning, som dog kun var oplyst for 37% af kvinderne, ændrede ikke dette estimat.

Herudover foreligger der et norsk studie fra 2018 baseret på det norske cancerregister (4). Brugen af LNG-IUD er oplyst på baggrund af spørgeskemaer, og 9.146 kvinder angiver at have brugt metoden (ever users) i dataopsamlingsperiode fra 1991-2007. Populationen omfatter således både nuværende og tidligere brugere. Medianalderen for start på LNG-IUD var 44 år, og varigheden af brug er gennemsnitligt 4 år. Disse kvinder bliver sammenlignet med 95.174 kvinder, som ikke har brugt metoden, og man finder her ikke nogen øget risiko for udvikling af brystkræft (RR 1,03, 95% CI: 0,91-1,17). Samme undersøgelse viser en signifikant nedsat risiko for ovariecancer (RR 0,53, 95% CI: 0,32-0,88) og endometriecancer (RR 0,22, 95% CI: 0,13-0,40) hos tidligere brugere af LNG-IUD.

Et britisk case-control studie fra 2023 inkluderede 9.498 præmenopausale kvinder med invasiv brystkræft diagnosticeret mellem 1996 og 2017, som blev matchet med 18.717 kontrolpersoner uden brystkræft (5). Studiet finder en signifikant øget risiko for brystkræft associeret med nuværende eller nylig anvendelse af hormonal kontraception generelt, og for LNG-IUD-brugere er der en RR på 1,32 (95% CI: 1,17-1,49, $p < 0.001$). Risikoestimererne ved de øvrige hormonelle metoder er i samme størrelsesorden, og den laveste risiko findes ved kombinations p-piller (RR= 1,23, 95% CI: 1,14-1,32, $p = 0.001$).

Samme publikation indeholdt en metaanalyse af tidligere undersøgelser i forhold til de kun gestagenholdige metoder publiceret mellem 1995 og november 2022 (inkl. De ovenfor nævnte) og finder en signifikant RR ved brug af LNG-IUD på 1,21 (95% CI: 1,14-1,28).

I en anden metanalyse fra 2020 findes nogenlunde tilsvarende estimer (6). Der findes her en signifikant OR på 1.16 (95% CI: 1.06-1.28, $p = ??$) for brugere af LNG-IUD, og der beskrives en stigende risiko ved stigende alder således, at der for kvinder over 50 år findes en signifikant OR på 1.52 (95% CI: 1.34-1.72,).

Denne risikoforøgelse kunne ikke genfindes i Silvas metaanalyser fra 2021, hvilket blev tilskrevet metodologiske forskelle, idet der i denne undersøgelse blev foretaget separate vurderinger af kohortestudier (144.996 cases, RR 0,93 (95% CI: 0,84-1,03)) og case control-studier (85.556 cases og 35.987 kontroller, RR 1,07 (95% CI: 0,91-1,26)) (7).

Det kan være vanskeligt at overføre disse ret små relative risici til absolutte tal, men på baggrund af deres metaanalyse estimerer forfatterne, at der på 15 år vil være 8 ekstra tilfælde af brystkræft blandt 100.000 kvinder i alderen 16-20 år, hvis de alene anvender gestagenholdig kontraception (inkl. LNG-IUD) i 5 år. Det tilsvarende tal for kvinder i alderen 35-39 år er 265 ekstra tilfælde pr. 100.000 brugere, sv.t. 18 ekstra tilfælde pr. år pr. 100.000 kvinder.

Ud fra de danske registerstudier af kvinder i alderen 15-49 år estimerer Mørch et al. 2017, at man kan forvente 13 ekstra tilfælde pr. 100.000 brugere pr. år, hvilket er i samme størrelsesorden som i den britiske undersøgelse (8).

De omtalte undersøgelser nævner ikke konsekvent hormonindholdet i spiralerne, men de antages at omhandle spiraler med en daglig dosis på 20 mikrogram LNG, da spiraler med mindre doser er

introduceret efter dataindsamling til de nævnte undersøgelser. Det samme gælder de undersøgelser, som er omtalt i de følgende afsnit.

Non-hormonal kontraception vil ofte være første valg hos præ- og perimenopausale kvinder i TMX-behandling med behov for sikker kontraception. Men da op mod 50 % vil få blødningsforstyrrelser og op til 35% vil udvikle endometriepolypper som bivirkning til TMX-behandlingen, kan LNG IUD være et relevant alternativ (9,10).

Spørgsmålet er, om den formodede let øgede risiko for 1. gangs brystkræft også gælder for recidivrisikoen?

Øger anvendelsen af LNG-IUD hos præ- og perimenopausale kvinder i TMX behandling risikoen for recidiv af brystkræft?

Overordnet skal det nævnes, at der kun foreligger sparsom litteratur for området, og at disse omfatter både præ- og postmenopausale kvinder og primært omhandler virkningen af LNG-IUD på endometriet. Ingen af undersøgelserne har recidivrisikoen for brystkræft som primært outcome ved samtidig TMX-behandling.

Der findes flere randomiserede, kontrollerede studier (RCT), som undersøger effekten af LNG-IUD på selve endometriet hos kvinder i TMX-behandling (9–15). Disse studier finder i overvejende grad, at LNG-IUD hos præ- og postmenopausale kvinder medfører en decidual reaktion i endometriet initialt men over tid udvikles atrofi, hvilket forebygger endometriepolypper. Således udgør brugen af LNG-IUD en beskyttende faktor mod blødningsforstyrrelser.

I forhold til recidivrisikoen for brystkræft foreligger der kun sparsom litteratur på området. Der er i 2020 publiceret et Cochrane Review fra 2020, der undersøger LNG-IUD som beskyttende behandling af endometriet hos kvinder med brystkræft i TMX-behandling (16). Der findes her tre RCT samt to follow-up studier, som specifikt omtaler recidivrisikoen for brystkræft samt risikoen for brystkræftrelaterede dødsfald hos såvel præ- som postmenopausale kvinder (10,12–15).

Med henblik på at vurdere påvirkningen af endometriet randomiserede Chan et al. 129 kvinder (heraf 70 præmenopausale) til enten oplægning af LNG-IUD (n = 64) eller kontrol (n = 65) forud for start på TMX behandling (12).

Ved 5 års opfølgning fandtes der ikke er nogen statistisk signifikant øget risiko for recidiv af brystkræft mellem interventions- og kontrolgruppen (hhv. 10/58 (17,2%) og 6/60 (10%), $p = 0,25$) eller cancer-relateret død (hhv. 6/58 (10,3%) og 5/60 (8,3%), $p = 0,71$) (10).

Forfatterne påpeger selv, at studiet ikke havde statistisk styrke til at vurdere recidivrisikoen for brystkræft. Dette ville kræve mindst hhv. 382 og 3.310 kvinder i hver gruppe for at kunne påvise en øgning i recidivraten og brystkræftrelaterede dødsfald med en power på 80% samt type 1 fejl på 5% ved brug af LNG-IUD i 5 år hos kvinder i TMX-behandling.

I en tilsvarende undersøgelse af LNG-IUDs påvirkning af endometriet randomiserede Gardner et al. 122 postmenopausale kvinder, som havde været i TMX-behandling et år til oplægning af LNG-IUD ($n=64$) eller kontrol ($n=58$) (13). Ved opfølgning efter 4 år fandtes ikke forskel på recidivrisiko eller brystkræftrelateret død i de to grupper (14).

Det sidste RCT randomiserede 121 kvinder (hvoraf i alt 29 var postmenopausale) med brystkræft i TMX-behandling til enten indsættelse af LNG-IUD eller kontrol (15). Observationstiden var 2 år, og der er ikke beskrevet recidiv i nogen af grupperne, men der var et tilfælde af cancerrelateret død i kontrolgruppen.

I Cochrane reviewet fra 2020 vurderes det ud fra de tilgængelige data i de ovenstående studier og deres follow-up studier, at der sandsynligvis er en lille eller ingen forskel i recidivrisiko for brystkræft mellem LNG-IUD interventionsgrupperne sammenlignet med kontrolgrupperne (Peto OR 1,74, 95% CI: 0,64-4,74; $I^2 = 0\%$; 2 RCTs, $n = 154$) (10,12–14,16). Resultaterne tolkes således, at der er en risiko for recidiv af brystkræft i kontrolgrupperne på omkring 8%, mens recidivrisikoen i LNG-IUD-grupperne er omkring 5,3% til 29,1%.

Tre af de inkluderede studier i Cochrane reviewet omhandler desuden brystkræftrelaterede dødsfald, hvor Cochrane reviewet finder, at der sandsynligvis er en lille eller ingen forskel i brystkræftrelaterede dødsfald hos kvinder med LNG-IUD sammenlignet med kontrolgrupperne (Peto OR 1,02, 95% CI: 0,36-2,84; $I^2 = 0\%$; 3 RCTs, $n = 277$) (12,14–16). Resultaterne tolkes således, at risikoen for brystkræftrelaterede dødsfald i kontrolgrupperne er 6,9 % og risikoen i LNG-IUD-grupperne mellem 2,6% og 17,4 %.

Udover ovenstående Cochrane review og de omtalte referencer fandt vi yderligere 3 artikler i vores litteratursøgning, der undersøgte recidivrisikoen for brystkræft ved brug af hormonal kontraktion. Artiklerne havde dog ikke fokus på, om de inkluderede kvinder samtidig var i TMX-behandling. Der er udgivet et mindre retrospektivt kohortestudie i 2008, som ligeledes er en baggrundsreference i førnævnte Cochrane review (17). Studiet undersøger recidivrisikoen for brystkræft ved samtidigt brug af LNG-IUD. 79 kvinder var inkluderet i LNG-IUD-gruppen, hvoraf 97,4 % var præmenopausale på diagnosetidspunktet. Kontrolgruppen bestod af 120 kvinder, der aldrig havde anvendt en LNG-IUD. De to grupper var sammenlignelige ift. alder, tumorstadiet, behandling mm. Studiet fandt ingen signifikant forskel i recidivrisikoen mellem de to grupper med en recidivrate på 21,5% (17/79) i LNG-IUD-gruppen mod 16,6% (20/120) i kontrolgruppen (justeret HR 1,86; 95% CI: 0,86–4,00, p = 0,11).

En subanalyse viste, at kvinderne, der havde en LNG-IUD ved diagnosetidspunktet og fortsatte med at have denne herefter, havde en statistisk signifikant øget risiko for recidiv af brystkræft sammenlignet med kvinderne i kontrolgruppen (justeret HR 3,39; 95% CI: 1,01–11,35, p = 0,048).

O'meara et al., et retrospektivt studie fra 2017, undersøgte recidivrisikoen for brystkræft og mortaliteten hos tidligere patienter diagnosticeret med stadium I - III brystkræft (18). Studiet inkluderede kvinder i alderen 18 til 55 år, men specificerede ikke menopause status. 3.134 kvinder anvendte ingen form for hormonal kontraktion efter diagnosetidspunktet og blev sammenlignet med 171 kvinder, som brugte hormonal kontraktion, samt 129 kvinder der brugte hormoner af anden årsag end prævention. Studiet undersøgte den generelle risiko ved hormonal kontraktion, hvorfor forskellige typer af prævention var inkluderet herunder LNG-IUD. Studiet fandt, hverken at antallet af recidiv tilfælde var øget ved brug af hormonal kontraktion (HR: 0,52, 95% CI: 0,13-2,15) eller mortaliteten (HR: 0,78, 95% 0,34-1,80) over en 5-årig periode. Studiet viste, at behandling med hormoner af anden årsag end prævention var associeret med en øget mortalitet (HR: 2,95. 95% CI: 1,70 - 5,09).

Derudover er der et nyere retrospektivt studie fra 2021, som inkluderede 1.370 kvinder i alderen 18 til 51 år, hvor den øvre aldersgrænse er valgt, da dette er gennemsnitsalderen for menopause i USA (19). Studiet undersøgte recidivrisikoen for brystkræft samt mortaliteten hos tidligere brystkræft patienter, der fik udskrevet hormonal kontraktion efter remission. Størstedelen af de inkluderede kvinder anvendte peroral kombinationspiller efter remission, og 20% af de inkluderede anvendte

LNG-IUD. Der var ingen signifikant forskel i antallet af recidiv tilfælde mellem de to grupper (6,19% i gruppen der anvendte hormonel kontraktion og 6,76% i kontrolgruppen; $p = 0,83$). Det skal dog bemærkes, at den sygdomsfrie periode frem til recidiv var signifikant kortere i gruppen, der anvendte hormonel prævention (669,5 dage sammenlignet med 1026,78 dage; $p = 0,02$). Der var ingen recidiv blandt de kvinder, som anvendte LNG-IUD. De 6 kvinder, der fik recidiv, anvendte alle perorale metoder.

Ud fra den tilgængelige litteratur er der ikke påvist øget risiko for recidiv eller brystkræftrelateret død blandt TMX-behandlede kvinder, som anvender LNG-IUD.

Der skal dog tages forbehold for, at studiepopulationerne er små og heterogene, at de ikke har recidiv risiko som primært end point og ikke kan forventes at have en statistisk styrke til at påvise en signifikant forskel. Større undersøgelser er derfor nødvendige for at vurdere, om den let øgede risiko for førstegangstilfælde af brystkræft som er beskrevet hos brugere af LNG-IUD også gælder for recidivrisikoen.

Dette aspekt må inddrages i overvejelserne og diskussionen med den enkelte kvinde i TMX-behandling, hvor brug af LNG kan være en mulighed som kontraktion eller behandling af blødningsforstyrrelser.

Referenceliste

1. Hormonel kontraktion og mammacancer. DSOG Guideline; 2019.
2. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2016;55(2):188–92.
3. Niemeyer Hultstrand J, Gemzell-Danielsson K, Kallner HK, et al. Hormonal contraception and risk of breast cancer and breast cancer in situ among Swedish women 15-34 years of age: A nationwide register-based study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Oct;21:100470.
4. Jareid M., Thalabard J.-C., Aarflot M., et al. Levonorgestrel-releasing IUD prevents ovarian and endometrial cancer, with no increased risk of breast cancer. The NOWAC Study. *Nor Epidemiol.* 2017;27(Supplement 1):70.
5. Fitzpatrick D, Pirie K, Reeves G, et al. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2023 Mar;20(3):e1004188.

6. Conz L, Mota BS, Bahamondes L, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Aug;99(8):970–82.
7. Silva FR, Grande AJ, Lacerda Macedo AC, et al. Meta-Analysis of Breast Cancer Risk in Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Users. *Clin Breast Cancer*. 2021 Dec;21(6):497–508.
8. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Dec 7;377(23):2228–39.
9. Davas I, Sevuk A, Varolan A, et al. The effect of levonorgestrel intrauterine system on endometrium in postmenopausal women with breast cancer on tamoxiphene therapy. *MENOPAUSE- J NORTH Am MENOPAUSE Soc*. 2003 Nov;10(6):582–582.
10. Wong A.W.Y., Chan S.S.C., Yeo W., et al. Prophylactic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with breast cancer treated with tamoxifen: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68(8):568–70.
11. Kesim MD, Aydin Y, Atis A, et al. Long-term effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on serum lipids and the endometrium in breast cancer patients taking tamoxifen. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2008 Jun;11(3):252–7.
12. Chan SSC, Tam WH, Yeo W, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2007 Dec;114(12):1510–5.
13. Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR, et al. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2000 Nov 18;356(9243):1711–7.
14. Gardner FJE, Konje JC, Bell SC, et al. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system long-term follow-up of a randomised control trial. *Gynecol Oncol*. 2009 Sep;114(3):452–6.
15. Omar H, Elkhayat W, Aboukasem M. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in prevention of endometrial pathology in women with breast cancer treated with tamoxifen. *Arch Int J Med*. 2010 Jan;3(1):327–30.
16. Romero SA, Young K, Hickey M, et al. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 21;12(12):CD007245.
17. Trinh XB, Tjalma WAA, Makar AP, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril*. 2008 Jul;90(1):17–22.
18. O’Meara S.M., Greer D.M., Kram J.J.F., et al. Hormonal contraception and therapy use in breast cancer survivors: Do recurrence or mortality risks increase? *Obstet Gynecol*. 2017;129(Supplement 1):15S.

19. Ostroot MK, Heslin K, Kram JJF, et al. Breast cancer recurrence risk after hormonal contraceptive use in survivors of reproductive age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Mar;258:174–8.

PICO 4:

Af Julie Hartnack Tharin og Signe Borgquist

Kan vaginal hormonbehandling benyttes til kvinder, der har haft østrogenreceptor positiv mamma brystkræft, som er i behandling med tamoxifen (TMX) eller en aromatasehæmmer (AI)?

I nedenstående ønsker vi at belyse, om der er øget risiko for recidiv ved anvendelse af vaginalt østrogen hos kvinder med tidligere østrogen receptor positiv brystkræft i behandling med tamoxifen (TMX) eller aromatasehæmmer (AI), f.eks Letrozol.

Population: Kvinder i alle aldre, som har haft en østrogenreceptorpositiv brystkræft og som behandles med TMX eller AI.

Intervention: Kvinder som har haft østrogenreceptor positiv brystkræft og er i behandling med TMX eller AI, som modtager vaginal østrogenbehandling, uafhængig af dosis og administrationsform.

Comparison: Kvinder som har haft østrogenreceptor positiv brystkræft og er i behandling med TMX, eller AI som ikke modtager lokal hormonbehandling (ingen behandling eller placebo).

Outcome: Recidiv af brystkræft.

Resume af evidens

Studier har ikke vist øget forekomst af recidiv af brystkræft ved brug af vaginalt østrogen tilskud hos kvinder i TMX behandling.	2a
Flere studier påviser en øget serumkoncentration af østrogen ved brug af vaginalt østrogen tilskud hos AI behandlede. Den kliniske betydning er ukendt, men et dansk studie påviser en let øget risiko for recidiv af brystkræft ved AI behandlede i vaginal østrogenbehandling.	2b

Kliniske rekommandationer

Vaginalt østradiol kan benyttes på indikation hos tamoxifen behandlede.	B
Non-hormonelle behandlings tiltag bør afprøves hos kvinder i aromatasehæmmer behandling, inden der opstartes i lokal østrogen behandling, som bør gøres efter relevant indikation samt efter nøje information. I samråd med den behandlende onkolog, kan pt henvises til onkolog med henblik på om den endokrine behandling efter 2 år eventuelt skal ændres fra aromatasehæmmer til tamoxifen .	D

Kvalitet af evidens:

Litteratursøgning afsluttet i marts 2023.

Relevante reviews og RCT blev fremsøgt via søgninger i Embase, PubMed samt Cochrane. Mange artikler blev frasorteret under screening af titler og abstracts. Nogle studier blev frasorteret under læsning grundet for små populationer og manglende gennemsigthed af interventionsgrupperne (type af endokrin behandling, systemisk kontra vaginalt østrogen tilskud samt type af lokalt østrogen, creme, ring eller tablet). I alt blev 18 artikler inkluderet (heraf 8 publicerede efter 2019).

Afgrænsning af emnet:

Dette guideline afsnit omhandler lokal vaginal behandling med østrogen hos kvinder med tidligere brystkræft i behandling med TMX eller AI, og er en revision af tidligere PICO spørgsmål fra DSOG guideline *Lokal vaginal østrogenbehandling til postmenopausale kvinder med vulvovaginal atrofi, fra 2019*. Grundet ny data siden 2019, opdateres dette PICO spørgsmål.

Baggrund:

Hvert år diagnosticeres omkring 4800 kvinder med brystkræft i Danmark, ca 85% er østrogen receptor positive. Omkring 95% af disse tilbydes endokrin efterbehandling i form af TMX. hos de præmenopausale eller aromatase hæmmer, de såkaldte AI (typisk letrozol) hos de postmenopausale med henblik på at mindske risiko for recidiv og død.

Tidlig menopause som følge af kemoterapi ses hos 55% under 40 år. 20-30% oplever seksuelle problemer. Lokale symptomer i form af tørhed af vagina samt problemer ved coitus og tilskrives østradiol mangel og forværres ofte af endokrin behandling (1).

TMX er et antiøstrogen og nedsætter risikoen for recidiv og død af brystkræft, men behandlingen medfører ofte en række symptomer på østrogenmangel, særligt urogenital atrofi (tørre vaginale slimhinder, øget risiko for urinvejsinfektion (UVI), svie samt dyspareuni). Ved TMX behandling opleves gener grundet vaginal atrofi hos 9,1%. Ubehag og smerter ved samleje opleves hos 8,1% (2)

Aromatasehæmmere (AI) virker ved at hæmme omdannelsen af androgener til østrogen og nedsætter dermed østradiolkoncentrationen i plasma hos postmenopausale kvinder. Urogenital atrofi ses hos 18,5% letrozol brugere og 17,3% oplever smerter ved coitus (2).

Bivirkningerne kan være så generende at op mod 20% overvejer at ophøre med den endokrine behandling (se DSOG guideline fra 2019).

Østrogen virker på vaginalslimhinden ved at øge tykkelsen, revaskularisere epitelet, øge antallet af superficielle celler således at pH sænkes og mikroflora genetableres, derudover øges den vaginale sekretion og dermed nedsættes vaginal tørhed og risiko for dyspareuni.

Lokalt østrogen tilskud findes i cremer, vaginal ring samt vaginal tablet. Det hyppigst brugte i Danmark er vaginaltableten.

Vaginaltableten fandtes tidligere i en dosis på 25 mikrogram. 10 mikrogram blev godkendt af FDA i november i 2009 og har været den eneste på markedet siden 2010 i USA og 2013 i Danmark (3).

Vaginaltableten består af østradiol i en hydrofil cellulose baseret slow-release matrix. Tabletten anbringes i vagina indledningsvis dagligt i 14 dage. Herefter skiftes til vedligeholdelses behandling med 1 tablet 2 gange/uge (3).

Et RCT med 25 mikrogram kontra 10 mikrogram har vist, at der er samme effekt ved urogenitale gener (n=58, 12 ugers behandling) (3).

Flere studier har set på den systemiske optagelse af vaginalt administreret østrogen. (2,4,5,6.). Den systemiske optagelse er højst i starten af behandlingen, hvor vaginal slimhinden er mest atrofisk og derved udtyndet. Serum koncentrationen falder over tid, som tykkelsen af vaginalvæggen øges. Østradiol absorptionen er afhængig af forskellige faktorer i form tilførte dosis, dispensionsform samt muligvis placering i vagina. Et studium af Mitchel et al fra 2022 undersøgte placering af vagitorium i forhold til serumkoncentrationen. Her anbefales det at oplægge østrogen tilskud i nederste 1/3 af vagina, da det viser at nedsætte den systemiske optagelse (6). Hvorvidt en midlertidig øget serumkoncentration af østrogen medfører øget recidiv risiko for brystkræft er ikke påvist, men kan vække bekymring hos AI brugere. Alle andre studier er dog udført med vagifem placeret dybt i vagina, hvilket der ligeledes er accepteret af lægemiddelstyrelsen, hvorfor dette fortsat anbefales.

Et RCT af Notelovitz *et al* fra 2002 undersøgte 25 mikrogram kontra 10 mikrogram østradiol vaginale tabletter mhp. effekt mod vaginitis samt serum koncentration/absorption. N=58. Kvinderne havde alle koncentration under 20 picogram/ml som udgangspunkt inden start på behandling. Koncentrationen blev målt efter hhv. 2 og 12 ugers behandling. Ved behandling med 25 mikrogram fandt man højere serum Koncentration af E2 end ved 10 mikrogram for såvel maksimal koncentration samt gennemsnit over 24 timer: hhv 49 and 23 pg/mL for 25mikrogeram E2 samt 22 and 11 pg/mL for 10 mikrograms E2 tabletten. Således var der lav absorption samt ingen systemisk ophobning af østradiol. (7). Dette blev genfundet i en meta-analyse fra dec 2019 (8).

Det er enighed om, at systemisk HRT frarådes grundet risiko for mamma cancer recidiv, mens lokal vaginal østrogen behandling har været omdiskuteret særligt hos AI behandlede. Flere studier tyder dog på at VET kan benyttes af TMX behandlede uden øgning af recidiv risiko hvilket nyere publikationer ligeledes bekræfter.

Gennemgang af evidens:

Ud fra den evidens der foreligger, findes ingen øget recidiv risiko for TMX behandlede ved brug af vaginalt østrogen tilskud (VET), hvilket er uændret siden DSOG Guideline fra 2019 (ref. DSOG Guideline 2019).

I denne guideline konkluderes det at der samlet set ikke er fundet øget risiko for recidiv ved brug af lokalt østrogen, omend evidensen er begrænset. Litteraturen om serum-østrogen niveauer efter vaginal applikation af VET har i nogle studier fundet begrænset og forbigående stigninger i forbindelse med behandlingsstart.

De kliniske rekommandationer var at starte med non-hormonelle tiltag. Lokale hormonelle behandlinger kan dog startes såfremt kvindens livskvalitet er påvirket og såfremt de non-hormonelle ikke er effektfulde. Beslutningen om start på lokal hormonel behandling bør foretages i samråd med onkolog samt efter grundig information af kvinden.

Siden 2019 er der publiceret sparsomt med litteratur. Der er dog publiceret et nyere dansk register studie af Cold fra 2022 (9), der undersøgte recidiv og mortalitet ved brug af hhv. systemisk hormon tilskud (MHT) og VET blandt en national kohorte på 8461 kvinder med østrogen følsom brystkræft i behandling med AI eller TMX.

Kvinderne havde ikke brugt MHT eller VET inden de blev diagnosticeret med brystkræft.

Median follow-up var 9,8 år.

Hvis kvinderne havde brugt både VET samt MHT, blev de kategoriseret som MHT-brugere. Kvinderne i undersøgelsen havde indløst mindst en recept på VET/MHT. I alt havde 1957 (23%) brugt VET og 133 (2%) MHT (eller kombination af VET/MHT).

1333 patienter (16%) fik recidiv, heraf havde 111 brugt VET, 16 havde brugt MHT og 1206 var non-users.

Den justerede recidivrisiko for VET-brugere var lig med den for never-users (HR=1.08, 95% CI= 0,89-1,32). Ved opdeling i subgrupper af endokrin behandling, fandt man imidlertid i AI subgruppen en øget recidivrisiko (HR=1.39, 95% CI= 1,04-1,85), men ingen overdødelighed..

Den absolutte 10 års kumulative incidens for recidiv var hhv 19,2% for never-users af VET eller MHT, 17,1% for MHT-brugere og 15,4% for VET-brugere.

Den justerede RR for recidiv var 1,05 (95% CI= 0,62-1,78) for VET-brugere i TMX-behandling.

Der kan ikke påvises øget risiko for recidiv hos TMX behandlede, der bruger VET. Dette er er således uændret i forhold til tidligere fund (se DSOG Guideline fra 2019). Data tyder imidlertid på at kombinationen af AI og VET medfører øget recidiv for brystkræft.

Selvom studiet viser en let øget risiko for recidiv ved VET brug hos AI behandlede, fremgår det dog ikke tydeligt, hvilken østrogen type eller dosis, som kvinderne har fået. I det omfang vagifem har været brugt, kan det imidlertid konkluderes, at der ikke er tale om 10 mikrogram (som udelukkende benyttes nu) grundet tidsperiode (tidligere blev primært 25 mikrogram benyttet). Den eksterne validitet af studiet kan således diskuteres.

Styrker ved studiet er den store nationalkohorte (DBCG) ensartet behandlet efter nationale guidelines samt lang follow-up.

Svaghederne er, at der ikke er tale om RCT, samt at der ikke er justeret for alle faktorer (fysisk aktivitet, diæt samt BMI).

Et britisk nested case-control studie af Le Ray et al (10) undersøgte recidiv risiko hos kvinder med østrogenreceptor positiv brystkræft i behandling med lokalt østrogen.

Der indgik 13.479 kvinder i undersøgelsen, heraf fik 2673 AI og 10.806 TMX, 271 fik lokal hormon tilskud LHT (ikke defineret hvilken slags lokalt østrogen). Kvinderne havde indløst mindst én recept på TMX. Mean age var 63,7 år og follow-up tiden var 3,5 år.

Den samlede recidivrate var 25,9/1000/år og man fandt at LHT ikke var associeret med øget recidiv risiko sammenlignet med never-users (RR: 0.78, 95% CI 0.48-1.25).

LHT blandt TMX behandlede kvinder øgede ikke recidiv risiko sammenlignet med never-users (RR: 0,83; 95% CI 0,51-1,34). LHT-brugere hos AI blev ikke gjort op, da ingen i LHT gruppen fik recidiv (10).

I den omtalte DSOG Guideline fra 2019 om lokal østrogenbehandling blev håndkøbspræparatet østriol anbefalet, da østriol er en østrogen metabolit, som ikke kan omdannes tilbage til østradiol. Det har lav affinitet til østrogen receptorer og bindes med højere affinitet til beta (urogenitale) end til alfa (mamma) receptorer. Således kan det betragtes som et mindre potent hormon. Dette bekræftes i flere publikationer siden (9,11):

Et svensk/spansk fase II, dobbelt-blindet RCT af Hirschberg fra 2020 (11) undersøgte serumkoncentrationer og endometrietykkelse ved behandling med 0,005% østriol vaginal creme hos 61 AI behandlede kvinder, hvoraf 50 fik østriol og 11 placebo i 12 uger. Kvinderne havde brugt AI i mindst 6 måneder og havde moderat til svær vaginal atrofi (ud fra en valideret skala). Behandlingen bestod af: 1g dagligt i 3 uger, herefter 2x/uge fra 4.-12.uge eller placebo. De blev undersøgt efter hhv. 1, 3, 8 samt 12 ugers behandling.

Undersøgelsen viste at serum niveau blev kortvarigt øget, men inden for normale niveauer hos postmenopausale. Normalt niveau ses efter 12 uger.

Det er ikke beskrevet om der var recidiver i nogle af grupperne.

Sammenfattende er anbefalinger og evidens ikke ændret markant siden DSOG guideline om lokal østrogenbehandling fra 2019.

Ud fra den sparsomme litteratur på området anbefales fortsat start med non-hormonelle behandlinger (livsstils tiltag samt håndkøbs præparater). Såfremt disse er uden effekt, kan vaginal østrogen behandling bruges af kvinder i TMX-behandling, uden at der er fundet evidens for øget risiko for recidiv. Hos AI behandlede kan lokal behandling bruges, men efter grundig information om risici ud fra de data, der foreligger. De består primært i et dansk studie, som har fundet let øget risiko for recidiv. Resultaterne baserer sig dog til en vis grad på præparater, som i dag anvendes i en væsentlig lavere dosis, og det kan derfor diskuteres om resultaterne kan udstrækkes til de præparater, der anvendes i dag.

Referenceliste:

1. sst.dk › [pakkeforloeb-for-brystkraeft](#) for fagfolk
2. Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P, et al. Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *J Oncol Pract* 2012 May;8(3):144-8. doi: 10.1200/JOP.2011.000352. Epub 2012 Feb 7.
3. Bachmann G, Rogerio A, Gut R et al. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):67–76.
4. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B et al. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause.* 2020 Mar;27(3):361-370.
5. Kendall A, Folkerd E, Dowsett M. Influences on circulating oestrogens in postmenopausal women: relationship with breast cancer *Steroid Biochem Mol Biol* 2007 Feb;103(2):99-109. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.07.011. Epub 2006 Nov 7.
6. Mitchell C, Larson J, Crandall C, et al. Association of Vaginal Estradiol Tablet with Serum Estrogen Levels in Women Who Are Postmenopausal: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2022 Nov 1;5(11): e2241743.
7. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, et al. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Ostet Gynecol.* 2002 Apr;99(4):556-62
8. Pavlović R, Janković S, Milovanović J, et al. The Safety of Local Hormonal Treatment for Vulvovaginal Atrophy in Women with Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Who Are on Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2019 Dec;19(6): e731-e740. 2019 Dec;19(6): e731-e740 doi: 10.1016/j.clbc.2019.07.007. Epub 2019 Aug 21.
9. Cold S, Cold F, Jensen MB, et al. Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A Danish Observational Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2022 Oct 6;114(10):1347-1354. doi: 10.1093/jnci/djac112.
10. Le Ray I. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study *Breast Cancer Res Treat* 2012 Sep;135(2):603-9. doi: 10.1007/s10549-012-2198-y. Epub 2012 Aug 19.

11. López D. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. World J Clin Oncol. 2022 Feb 24;13(2):71-100. doi: 10.5306/wjco. v13.i2.71.
12. ACOG Committee Opinion No. 659: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. [No authors listed]Obstet Gynecol. 2016 Mar;127(3): e93-e96.
13. Hirschberg AL, Sánchez-Rovira P, Presa-Lorite J, et al. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Menopause. 2020 May;27(5):526-534.
14. Fan E, Zimmern P. Challenges of Managing Lower Urinary Tract Symptoms in Women with Tamoxifen Use. Womens Health Rep (New Rochelle) 2022 Apr 11;3(1):430-436. doi: 10.1089/whr.2021.0147. eCollection 2022
15. Donohoe F, O'Meara Y, Roberts A, et al. Using menopausal hormone therapy after a cancer diagnosis in Ireland.J.Ir J Med Sci. 2023 Feb;192(1):45-55. doi: 10.1007/s11845-022-02947-6. Epub 2022 Feb 9.PMID: 35141870
16. Sund M, Garmo H, Andersson A, et al. Estrogen therapy after breast cancer diagnosis and breast cancer mortality risk. Breast Cancer Res Treat. 2023. PMID: 36773184
17. Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR et al. Managing Menopausal Symptoms and Associated Clinical Issues in Breast Cancer Survivors.J Clin Endocrinol Metab. 2017 Oct 1;102(10):3647-3661. doi: 10.1210/jc.2017-01138.PMID: 28934376
18. O'Meara E, Rossing M, Daling J, et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. J Natl Cancer Inst. 2001. PMID: 11353785