

Medikamentel behandling af brystkræft

Brystkræft er i Danmark den hyppigste kræftsygdom hos kvinder (ca. 4.000 tilfælde årligt) og næst efter lungekræft den kræftsygdom, som flest kvinder dør af (ca. 1.300 årligt).

Hovedparten har på diagnose-tidspunktet lokaliseret sygdom og kan radikalopereres. Imidlertid vil ca. 30 % på et tidspunkt få fjernrecidiv og dø af sygdommen. Den mediane overlevelse fra diagnose af fjernrecidiv er kun ca. to år, og dissemineret brystkræft anses i almindelighed for at være uhelbredelig og dødelig.

Medikamentel antineoplastisk brystkræftbehandling omfatter kemoterapi samt endokrin og biologisk terapi. Disse lægemidler bør kun anvendes af læger med særligt kendskab til maligne sygdomme og deres behandling og anvendes udelukkende på specialafdelinger.

Kemoterapi

Cancerkemoterapeutikas virkningsmekanisme er relateret til interferens med celledeling på forskellig vis:

1. DNA-metabolisme: fluorouracil, metotrexat, capecitabin, gemcitabin
2. Spindeldannelse: taxan (docetaxel, paclitaxel), vinorelbin
3. Topoisomerase II α (DNA-reparation): antracyklin (epirubicin og doxorubicin), mitoxantron
4. Alkylering af DNA: cyklofosfamid

Den antineoplastiske effekt og bivirkningerne er sædvanligvis dosisafhængige. Bivirkningerne består ofte i knoglemarvshæmning, alopeci, kvalme og træthed. Sjældnere bivirkninger er kardiomyopati ved antracyklinbehandling samt risiko

for akut myeloblastær leukæmi (AML) og myelodysplasi ved behandling med antracyklin og cyklofosfamid.

Endokrin terapi

I 70-80 % af brystkræfttilfælde findes receptorer for østrogen og/eller progesteron i tumorcellerne. Hormonreceptorpositivitet (ER+) er dels en positiv prognostisk faktor, men også en prædiktiv faktor for endokrin behandling, som kun har effekt hos ER+. Endokrin behandling er rettet mod at nedsætte østrogenstimulation af ER+ brystkræftceller.

Historisk er anvendt forskellige metoder, bl.a. ablative (oophorektomi, adrenalektomi, hypofysek-tomi), SERM (*specific estrogen receptor modulator* – tamoxifen og fulvestrant), additive (LH-RH analoger, gestagen, androgen og østrogen i farmakologiske doser), samt aromatasehæmmere (AI) (anastrozol, letrozol og exemestan).

AI hæmmer aromatisering af androgen til østrogen, som foregår hos postmenopausale kvinder bl.a. i muskel-, fedt- og brystvæv samt intratumoralt.

AI anvendes som regel ikke til præmenopausale kvinder, fordi de hos disse patienter muligvis kan medføre en uønsket opregulering af østrogenproduktionen i ovarierne.

Såfremt patienten er præmenopausal, og behandling med AI er nødvendig, kan der udføres ovariel suppression før AI-behandlingen påbegyndes.

Tamoxifen er udover at være en kompetitiv antagonist til østrogen også en partiel østrogenagonist. Dette manifesterer sig i en positiv virkning på knoglemetabolismen

Oktober 2006

**Medikamentel behandling af
brystkræft side 1**

Mød IRF på Lægedage 2006 side 4

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf.: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Preben Holme
Peter Magnussen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag, København

Tryk:
Scanprint, Viby J.

ISSN 1600-2555

hos postmenopausale kvinder, men også i 2-4 gange øget risiko for tromboemboliske komplikationer og endometrie-cancer.

Umiddelbare bivirkninger til endokrin terapi er oftest milde bl.a. bestående i østrogenbortfaldssymptomer i form af hede- og kuldegysninger og slimhindetørhed.

Langtidsbehandling med AI er i sammenligning med tamoxifen forbundet med et øget risiko for knoglefrakturer og hyperkolesterolemie samt muskulo-skeletale symptomer.

Biologisk terapi

I 20-25 % af brystkræfttilfældene ses overekspression af overfladereceptoren *Human Epidermal growth factor Receptor 2* (HER2) sædvanligvis betinget af amplifikation af genet, som koder for dannelse af receptoren. Overekspression af HER2 (kaldet HER2-positivitet) er en selvstændig dårlig prognostisk faktor for recidivfri og total overlevelse. Et antistof, trastuzumab (Herceptin), rettet mod HER2 har vist sig at have betydelig antineoplastisk effekt ved HER2-positiv brystkræft, uden at den eksakte virkningsmekanisme dog er kendt.

Hos 1-4 % ses kardiomyopati med kongestiv hjerteinsufficiens, som hyppigst er reversibel ved afbrydelse af trastuzumabbehandling.

Det må antages, at andre målrettede biologiske behandlinger snart vinder indpas – initialt ved behandlingen af patienter med metastaserende brystkræft. Længst fremme i udviklingen er angiogenesehæmmeren bevacizumab samt tyrosinkinasehæmmeren lapatinib. Begge er vist i kombination med kemoterapi at forlænge tiden til progression hos patienter med metastaserende brystkræft.

Adjuverende terapi

Det antages, at brystkræft hos mange patienter er dissemineret allerede på diagnosetidspunktet, og at antineoplastisk systemisk behandling givet på dette tidspunkt af sygdomsforløbet måske kan eradicere subklinisk sygdom.

Ud fra denne antagelse er tidlig

anvendelse (umiddelbart efter operation) af systemiske behandlingsformer med påvist aktivitet ved dissemineret sygdom blevet afprøvet i randomiserede forsøg (= adjuverende behandling).

I Danmark er adjuverende behandling standardiseret gennem den danske brystkræftgruppe DBCG. Brystopererede patienter stratificeres i lav (ca. 20 %) og højrisikogruppe (ca. 80 %) baseret på patoanatomiske prognostiske faktorer samt alder (Tabel 1). Lavrisikopatienter skal ikke have medicinsk efterbehandling – de følges dog med jævnlige kontroller i de efterfølgende 10 år.

Højrisikopatienter anbefales systemisk adjuverende terapi (Figur 1).

Dette indebærer formentlig betydelig overbehandling, eftersom ca. 80 % anbefales behandlingen, og kun ca. 30 % vil få recidiv.

Kemoterapi

En metaanalyse af randomiserede forsøg påbegyndt før 1996 hos patienter uden kendt disseminering med adjuverende antracyklinholdig kemoterapi (17 forsøg, 14.470 patienter) har vist statistisk og klinisk signifikant forlængelse af sygdomsfri og total overlevelse (Tabel 2).

Effekten er aldersafhængig (størst effekt hos yngre), men relativt uafhængig af nodalstatus (spredning til aksillen eller ej) og eventuel adjuverende endokrin behandling.

På baggrund af disse forsøg anbefales aktuelt, at præmenopausale højrisikopatienter samt postmenopausale højrisikopatienter under 70 år med hormonreceptornegativ tumor får adjuverende kemoterapi med CEF (Figur 1).

Evidensen for gavnlig effekt af adjuverende kemoterapi til post-

menopausale kvinder over 70 år med hormonreceptornegativ tumor er meget spinkel. Derfor tilbydes disse kvinder oftest ikke adjuverende kemoterapi.

Nylige resultater fra forsøg med taxaner som adjuverende kemoterapi – oftest som tillæg til antracyklinholdig kemoterapi – er ikke omfattet af metaanalysen, men en oversigt viser, at taxan medfører en yderligere absolut risikoreduktion for recidiv på 3,3 % og for død på 2,0 %.

Baseret på den nyere evidens har DBCG derfor for nylig anbefalet, at alle højrisikopatienter under 70 år, bortset fra receptorpositive mellem 60-69 år, får en form for adjuverende kemoterapi, og at patienter med særlig høj risiko for recidiv får såvel taxan som antracyklinholdig kemoterapi.

Endokrin terapi

Den tidligere nævnte metaanalyse af randomiserede forsøg med adjuverende behandling viser med 15 års observationstid, at fem års tamoxifenbehandling hos patienter opereret for ER+ brystkræft reducerer den absolutte risiko for recidiv med 11,8 % (fra 45,0 til 33,2 %) og for brystkræftdød med 9,2 % (fra 34,8 til 25,6 %).

Effekten er uafhængig af alder og menopausestatus, eventuel adjuverende kemoterapi og relativt nodalstatus (Tabel 1).

Ikke omfattet af metaanalysen er meget store randomiserede forsøg med adjuverende AI.

5 års behandling med tamoxifen er sammenlignet med 5 års behandling med AI (tidlig AI). Desuden er 5 års tamoxifen sammenlignet med sekventiel 2-3 års tamoxifen efterfulgt af 2-3 års AI (tidlig sekventiel AI).

Tabel 1. Højrisikogruppe.

Kriterier for høj risiko for recidiv og dermed indikation for adjuverende systemisk terapi (fra DBCG-vejledning)

- Alder < 35 år og/eller
- Tumorstørrelse > 20 mm og/eller
- Metastaser til aksillen og/eller
- Malignitetsgrad II-III og/eller
- Østrogenreceptor-negativ tumor

Endelig er patienter, som har modtaget 5 års adjuverende behandling med tamoxifen, blevet randomiseret til enten yderligere fem års sekventiel behandling med AI eller placebo (sen sekventiel).

Det viser sig, at tidlig AI i sammenligning med tamoxifen statistisk signifikant nedsætter risikoen for recidiv med ca. 20 % relativt, 2,6-3,7 % absolut. Tidlig sekventiel AI nedsætter risikoen for recidiv med 32-40 % relativt, 3,1-4,7 % absolut, mens sen sekventiel AI nedsætter recidivrisikoen med relativt 43 %, absolut 6 %.

Risiko for brystkræftdød er nedsat i alle forsøg om end ikke statistisk signifikant (muligvis betinget af den relativt korte observationstid).

Behandlingsprincipperne i Danmark fremgår af Figur 1.

Trastuzumab

Der er udført fire meget store forsøg med trastuzumab givet i et år i tillæg til kemoterapi og eventuel endokrin terapi som adjuverende behandling af HER2-positiv brystkræft. Trastuzumab påbegyndtes samtidig med kemoterapi eller umiddelbart efter afsluttet kemoterapi. I alle forsøgene har meget tidlige, men planlagte interimsanalyser vist betydelig effekt af trastuzumab. Med median opfølgningstid på blot to år er efter 3-4 år set statistisk højsignifikant relativ risikoreduktion for recidiv på ca. 50 % og for død på ca. 33 %.

Siden 2006 anbefales et års adjuverende trastuzumab i Danmark til patienter med HER2-positiv brystkræft som tillæg til adjuverende kemoterapi. Det er uafklaret, hvorvidt trastuzumab også gavner patienter med HER2-positiv brystkræft, som ikke også får adjuverende kemoterapi, og behandlingen anbefales aktuelt ikke til sådanne patienter.

Den optimale behandlingsvarighed samt administration i relation til kemoterapi er ikke afklaret.

Terapi ved metastaserende brystkræft

Kemoterapi

Der foreligger ingen randomiserede forsøg, hvor kemoterapi ved meta-

Tabel 2. Estimeret effekt på 15-års brystkræftmortalitet af adjuverende antracyklinholdig kemoterapi og 5 års tamoxifen (hos ER+).

Alder	Relativ risikoreduktion (%)	Absolut risikoreduktion (%)		
		intermediær lav risiko: 12,5% risiko: 25% høj risiko: 50%		
< 50 år	57	6,9	13,4	24,3
50-69 år	45	5,4	10,3	18,2

staserende brystkræft (MBC) er sammenlignet med ingen terapi.

Der er indirekte evidens for levetidsforlængende effekt af kemoterapi dels fra historiske opgørelser, som viser, at overlevelsen fra tidspunktet for recidiv af brystkræft er forlænget gennem årene, dels fra randomiserede forsøg med forskellige former for kemoterapi, som i nogle tilfælde har vist en signifikant forskel i overlevelsen, og endelig fra forsøg, som har vist, at langvarig kemoterapi (18 måneder) medfører længere overlevelse end kortvarig (6 måneder). Levetidsforlængelsen forbundet med kemoterapi for MBC tælles formentlig i måneder snarere end i år.

Hovedformålet med kemoterapi ved MBC er at lindre sygdomsinducerede symptomer og forhindre alvorlige komplikationer uden at kompromittere livskvaliteten.

Kemoterapi foretrækkes ved hastigt progredierende sygdom og i øvrigt hos patienter med endokrint

upåvirkeligt recidiv af brystkræft utilgængelig for lokal behandling.

Det er uafklaret, hvorvidt kemoterapi mest optimalt gives som enkeltstofbehandling eller i kombination, ligesom den optimale behandlingsvarighed er omdiskuteret.

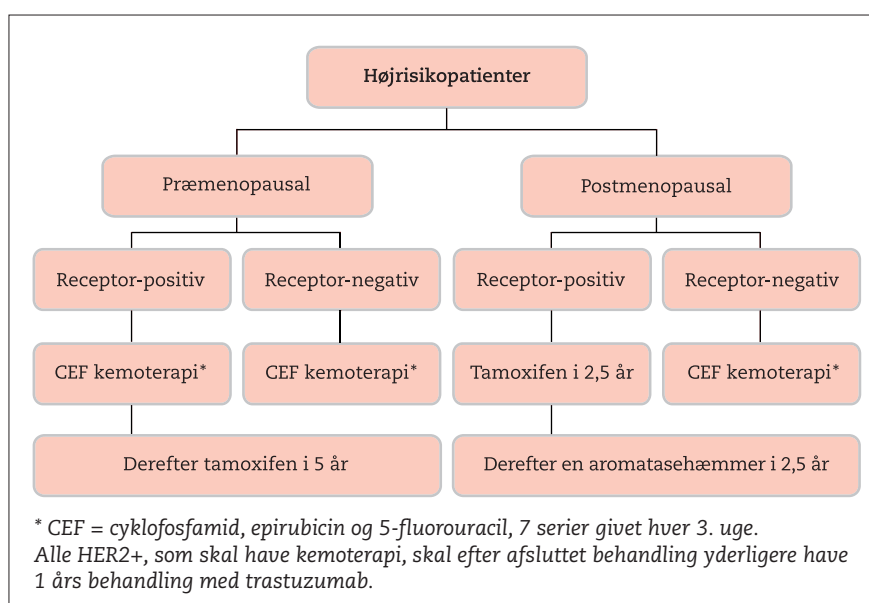
I Danmark anbefales sædvanligvis behandling indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Som 1. valgspræparat (1. linje) anvendes ofte docetaxel og ved progression ofte epirubicin med responsrater omkring 40-50 %. Videnskabelig evidens for gavnlig effekt af yderligere kemoterapi er mere spinkel, men responsrater på 20-30% er rapporteret med capecitabine, vinorelbine og gemcitabine.

Endokrin terapi

Som ved kemoterapi foreligger der ikke god evidens for levetidsforlængelse ved endokrin terapi.

Mindre, ældre randomiserede forsøg med 1. linje kemoterapi sam-



Figur 1. Anbefalet adjuverende systemisk terapi for højrisikopatienter. Omarbejdet efter DBCG-vejledning.

Adressemærkaten er udskrevet fra Lægeforeningens edb-register. Adresseændringer m.v. bedes meddelt til DADL, Registreringsafdelingen, Esplanaden 8C, 1263 København K. (Benyt venligst ændringsmeddelelsen i Ugeskrift for Læger).

menlignet med 1. linje endokrin terapi ved ER+ MBC har ikke vist nogen signifikant overlevelsesh forskel. Oftest anvendes derfor endokrin terapi som 1. linje behandling hos patienter med ER+ MBC, der ikke er hastigt progredierende.

Kombineret kemoterapi og endokrin terapi anvendes sjældent.

AI er i flere randomiserede undersøgelser sammenlignet med andre endokrine terapeutika hos patienter med metastaserende ER+ brystkræft.

AI er fundet overlegen i de fleste sammenligninger, fx letrozol versus tamoxifen som 1. linjebehandling med signifikant højere responsrate, 32 % versus 21 %, og mediantid til progression, 9 versus 6 måneder, men ingen signifikant forskel i overlevelsen.

Som 1. linje endokrin behandling vælges oftest en AI (anastrozol 1 mg, letrozol 2,5 mg eller exemestan 25 mg dagligt).

Behandlingsvarighed er til progression eller uacceptabel toksicitet.

Ved progression på 1. linje endokrin terapi kan 2. linje endokrin terapi overvejes, specielt hvis patienten opnåede clinical benefit (dvs. opnåede tumorrespons eller havde stationær sygdomsudbredning > 6 måneder).

Trastuzumab

Trastuzumab er undersøgt i to randomiserede studier, hvor tillæg af trastuzumab til kemoterapi (paclitaxel eller docetaxel) hos patienter med HER2+ MBC medførte statistisk signifikant fordobling af responsrater (17 til 41 % hhv. 34 til 61 %), forlængelse af median tid til progression (3,0 til 6,9 måneder hhv. 6,1 til 11,7) og forlængelse af den mediane overlevelse (18,4 til 22,1 måneder hhv. 22,7 til 31,2). En sådan overlevelseshforbedring er ikke

set tidligere med andre behandlingsmodaliteter.

I Danmark gives nu trastuzumab i tillæg til 1. linje kemoterapi hos alle patienter med HER2+ metastaserende brystkræft.

Behandlingsvarighed er i almindelighed til progression eller uacceptabel toksicitet.

Det er uafklaret, om der er en fordel ved fortsat trastuzumabbehandling efter progression.

Konklusion

Medikamentel behandling af brystkræft (kemoterapi, endokrin terapi, trastuzumab) er meget udbredt.

Hos patienter med tidlig ikke-metastaserende brystkræft anvendes forebyggende adjuverende medikamentel behandling hos omkring 80 %. Behandlingen i denne situation nedsætter risikoen for senere recidiv og dermed tidlig død betydeligt – specielt hos patienter med særlig høj risiko.

Hos patienter med MBC kan behandlingen medføre levetidsforlængelse, men vigtigst give god palliation.

Michael Andersson

Onkologisk Klinik, Finsencentret
Rigshospitalet

Mød IRF på Lægedage 2006

Institut for Rationel Farmakoterapi har igen i år en stand på Lægedage i Bellacentret den 13.-17. november.

Om mandagen kl. 09.00-12.30 har IRF symposium, hvor vi tager fat på kontroversielle lægemiddelbehandlinger inden for:

- osteoporose inkl. postmenopausal hormonbehandling
- akut opblussen af KOL
- alzheimerbehandling
- kolesterolsænkende behandling

Behandler vi for lidt eller for meget?

Hvordan bærer vi os ad med at finde de patienter, der har størst udsigt til gevinst af behandlingen?

Hver dag kl. 13.00-14.00 præsenterer vi på vores stand »Mød eksperter«, hvor du kan stille spørgsmål:

- Viggo Kragh Jørgensen, speciallæge i Almen Medicin, og Birgit Toft, farmaceut, møder op til en snak omkring »aftrapning af benzodiazepiner«.
- Institutchef Jens Peter Kampmann samt speciallæge i Almen Medicin, Preben Holme, debatterer henholdsvis »Den Nationale Rekommandationsliste« og »rationel anvendelse af antibiotika«.
- Keld Vægter, speciallæge i Almen Medicin, vil være klar til at svare på spørgsmål omkring Ordiprax.

På www.irf.dk kan du læse mere om Instituttet samt få information om, hvilke dage diverse »eksperter« vil være at træffe på IRF's stand.

Tenna Bekker og Malene Plejdrup Hansen, Institut for Rationel Farmakoterapi