

# Medicinsk, nonendokrin behandling af metastaserende cancer mammae – en status

1. reservelæge Henriette Lindberg, overlæge Dorte Lisbet Nielsen & overlæge Claus Kamby

Herlev Hospital, Onkologisk Afdeling R

## Resume

I denne artikel gennemgås indikation og formål med behandling af metastatisk cancer mammae med cytostatika og med monoklonalt antistof rettet mod *erbB*-2-receptoren (trastuzumab).

Metastatisk cancer mammae er inkurabel, men førstelinjebehandling med antracykliner eller taksaner øger den samlede overlevelse og er derudover pallierende. For patienter med human epidermal vækstoffaktorreceptor (HER)-2-positiv sygdom kan der opnås øget respons og levetid ved kombination af cytostatika og trastuzumab. Ved progression på førstelinjebehandling kan der fortsat opnås pallierende effekt af andenlinjebehandling. Der er typisk lavere responsrater på denne behandling, som sjældent er vist at øge overlevelsen. Tredjelinjebehandling bør reserveres til patienter med symptomer og god almentilstand, og der er ingen anbefalede stoffer.

Cancer mammae er den hyppigst forekommende maligne sygdom blandt kvinder i Danmark, hvor den udgør godt 25% af alle maligne sygdomme. Gennem hele sidste århundrede har incidensen været stigende, og der blev i 2003 diagnosticeret flere end 4.000 nye tilfælde. Introduktion af adjuverende systemisk behandling i forlængelse af den primære operation har reduceret recidivfrekvensen, men 10-30% af patienterne med stadium I- og 50% af patienterne med stadium II-sygdom vil fortsat få recidiv [1].

Den mediane overlevelse for patienter med metastaserende cancer mammae (MBC), dvs. recidiv uden for det lokoregionære område og den supraklavikulære region, er to år, og femårsoverlevelsen er mindre end 5% [2]. Behandlingens mål er derfor primært forebyggelse og palliation af sygdomsrelaterede symptomer og komplikationer samt forlænget overlevelse. Der er flere behandlingsmuligheder for MBC. Systemisk behandling inkluderer endokrin terapi, cytostatika og human epidermal vækstoffaktorreceptor (HER)-2-målrettet monoklonalt antistof (p.t. trastuzumab). Radioterapi og operation anvendes fortrinsvis ved lokoregionale recidiver og i palliativt øjemed. Symptomrelaterede interventioner som udtømmelse af eksudater, behandling af smerter, kvalme og anden understøttende behandling er et vigtigt behandlingsområde, men i denne artikel fokuseres der på systemisk behandling med cytostatika og antistof.

## Metode

Der er søgt i PubMed og Cochrane-databasen efter nyere oversigtsartikler og for de nyere stoffer (taksaner og trastuzumab) også efter originale publikationer. Følgende søgeord blev anvendt: *anthracyclines, doxorubicin, epirubicin, taxanes, docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, capecitabine, trastuzumab, chemotherapy* og *advanced/metastatic breast cancer*. Kun engelsksprogede artikler er inkluderet. Desuden er der foretaget en manuel gennemgang af artiklernes referencelister.

## Prognostiske faktorer og behandlingsvalg

Flere faktorer har indflydelse på valg af behandling. Tidligere adjuverende behandling, varighed af sygdomsfrit interval efter behandling for primær sygdom, almentilstand, anatomisk lokalisation og antal metastaselokalisationer, laktatdehydrogenase-niveau, østrogen/progesteronreceptorstatus og HER-2-receptorstatus har alle betydning for patientens prognose [1, 3, 4] (**Tabel 1**). Hormonreceptorstatus og HER-2-receptorstatus er prædiktive for respons på henholdsvis endokrin manipulation og behandling med trastuzumab.

## Kemoterapi

Der foreligger ingen prospektive, randomiserede studier, der sammenligner effekten af kemoterapi på overlevelsen med ingen behandling ved MBC, men i et dansk retrospektivt studie fandt man en overlevelsesgevinst på 9,5 måneder for en kohorte med MBC, der var blevet behandlet med kombinationskemoterapi (cyclophosphamid, metothrexat og 5-fluorouracil (5-FU) (CMF) eller cyclophosphamid, epirubicin og 5-FU (CEF)) over for to tidligere kohorter med MBC, som ikke modtog kemoterapi [5]. Ved en systematisk gennemgang af effekten af kemoterapi i MBC påviste man, at patienter med MBC behandlet med kemoterapi har en median overlevelse på 12-24 måneder [6], og i en metaanalyse har man påvist en statistisk signifikant sammenhæng mellem responsrate (RR) og median overlevelse [7].

Da behandlingen ikke er kurativ, er patientens livskvalitet af stor betydning for tidspunktet for valg af behandling [8]. Adskillige cytostatika er aktive ved MBC. Antracykliner og taksaner er de mest aktive stoffer, mens alkylende stoffer, antimetabolitter og vincaalkaloider er mindre aktive [9] (**Tabel 2**).

Cytostatisk behandling tilbydes patienter med hormonreceptornegativ tumor samt patienter hvis tumor er resistent over for hormonel manipulation. For patienter med god almentilstand og tegn på umiddelbart livstruende sygdom (aggressiv sygdom i form af viscerale metastaser, stor tumor-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

byrde eller kort sygdomsfrit interval) er cytostatisk behandling almindeligvis førstevalg, uafhængigt af hormonreceptorstatus [2]. Trastuzumab kan øge effekten af cytostatika hos patienter med HER-2-receptoroverekspression/amplifikation og HER-2-status inddrages derfor i behandlingsvalget [3].

### Førstelinge cytostatisk behandling for human epidermal vækstfaktorreceptor-2-negativ metastaserende cancer mammae

Antracyklinerne (doxorubicin, epirubicin) har været anvendt siden 1970'erne og er de mest aktive stoffer med RR på omkring 40% for enkeltstofbehandling; RR og varighed af respons er ligeværdige for de to stoffer, både som monoterapi og i kombinationsbehandling [10]. Adskillige fase III-forsøg har vist højere RR og længere tid til progression (TTP) ved antracyklinholdige regimener end ved regimener med CMF, og i en metaanalyse fandt man en marginalt forbedret samlet overlevelse (OS) ved antracyklinholdige regimener end ved ikkeantracyklinholdige regimener [8]. Ved at kombinere antracykliner med andre cytostatika opnår man højere RR, men uændret TTP og OS i forhold til antracyklinmonoterapi. Kombinationer med nyere cytostatika (docetaxel og vinorelbin) har vist øget OS, men også øget toksicitet [11].

Antracyklinerne giver hæmatologisk toksicitet og udbredt vævsskade ved ekstravasation. Dosislimerende bivirkning er kardiotoxicitet, der begrænser den kumulative dosis. En retrospektiv undersøgelse af *Ryberg et al* viste, at der hos 5-10% af de patienter, der modtager maksimal kumulativ dosis epirubicin (950 mg/m<sup>2</sup>), udvikles kongestiv hjerterinsufficiens med symptomer, der opstår ca. tre måneder efter behandlingsophør [12]. I undersøgelsen døde 38% af patienterne med kardiotoxicitet af denne årsag. Når digitalisering og behandling med diuretika suppleres med en angiotensinkonverterende enzyme (ACE)-inhibitor reduceres dødeligheden betydeligt [13]. Et nyere fase III-forsøg har vist, at en liposomal formulering af doxorubicin reducerer risikoen for kardiotoxicitet mens OS er ligeværdig med doxorubicin [14].

I Danmark har epirubicin indgået i adjuverende kombinationsbehandlinger til præmenopausale patienter med primær operabel højrisiko cancer mammae siden 1999 og er fra 2004 tillige tilbudt postmenopausale patienter med receptornegativ tumor. Dette øger sandsynligheden for, at nogle patienter vil være antracyklinresistente ved recidiv. Yderligere kan disse patienter på grund af risikoen for kardiotoxicitet kun tilbydes en begrænset samlet mængde antracyklin ved recidiv. I stedet anvendes derfor som førstevalg behandling med taksanerne docetaxel og paclitaxel.

Taksanerne blev introduceret i klinikken i 1990'erne, og der er opnået RR på 30-40% (docetaxel) [15] og 20-40% (paclitaxel) [16], begge som monoterapi til tidligere antracyklinbehandlede patienter. Sammenlignet med ikke-taksanholdig kemoterapi giver regimener, der indeholder taksan, forbedret OS, øget TTP og højere RR ved behandling af MBC. Taksan-

holdige regimener er mere effektive end mange, men ikke alle ikke-taksanholdige regimener [17]. Docetaxel synes at være mere effektivt end paclitaxel. I et netop publiceret studie sammenligner man således de to taksaner [18]. I alt 449 patienter, der tidligere havde modtaget antracyklinbaseret kemoterapi, blev randomiseret til docetaxel eller paclitaxel hver tredje uge. Patienter, der modtog docetaxel, havde en signifikant bedre RR (37% versus 26%;  $p=0,02$ ), signifikant længere TTP (5,7 måneder versus 3,6 måneder;  $p<0,0001$ ) og signifikant forlænget OS (15,4 måneder versus 12,7 måneder; *hazard ratio* (HR): 1,41; 95% konfidensinterval (KI): 1,15-1,73;  $p=0,03$ ) end patienter, der ikke modtog docetaxel. Docetaxel i kombination med capecitabin gav signifikant højere RR, TTP og OS over for docetaxel alene, men øget toksicitet [19].

For begge taksaner ses myelosuppression, neuropati, alopeci, negleforandringer, neurasteni og hypersensitivitetsreaktioner. Incidensen af hypersensitivitetsreaktioner reduceres ved præmedicinering med kortikosteroider og antihistaminer. For docetaxel ses desuden stomatitis og væskeretention og for paclitaxel muskelsmerter. Resultater fra fase II-

Tabel 1. Prognostiske faktorer ved recidiv af cancer mammae.

Faktorer af betydning for prognosen	Prognostisk faktor	Dårlig prognose
Metastase-mønster	Antal involverede organer og anatomisk lokalisering af disse	> 2 involverede organer Viscera
Kliniske faktorer	Adjuverende terapi Sygdomsfrit interval Almentilstand Laktat-dehydrogenase-niveau	Tidligere adjuverende terapi Kort (<18-24 måneder) Sengeliggende mere end 50% af døgn Forhøjet
Sygdoms-status ved primærtumor	Primærtumor Receptorstatus HER-2-receptor-status Regionale glandler	Stor ( $\geq 2$ cm) Lav differentieringsgrad Høj S-fase-fraktion Negativ Positiv Positive aksillære glandler

Tabel 2. Cytostatiske stoffer: aktivitet som enkeltstofbehandling ved første recidiv af cancer mammae (fra [9]).

Aktivitet	Responsrate (partiel remission + komplet remission)	Cytostatika
Høj aktivitet	>40%	Epirubicin, doxorubicin, docetaxel, paclitaxel
Moderat aktivitet	25-40%	Cyclophosphamid, 5-fluorouracil, ifosfamid, metothreksat, mitoxantrone, mitomycin C, vinorelbin, cisplatin, gemcitabin, capecitabin
Lav aktivitet	<25%	Actinomycin D, carboplatin, etoposid, idarubicin, melphalan, vindesin

studier tyder på, at ugentlig behandling med taksaner er lige så effektiv som behandling hver tredje uge, men med betydelig mindre hæmatologisk toksicitet [20]. Det bekræftes af et fase III-forsøg, hvor foreløbige resultater har vist signifikant bedre RR (40% versus 28%) og OS (24 måneder versus 16 måneder) for ugentlig behandling med paclitaxel versus behandling hver tredje uge [21].

Generelt giver kombinationsterapi højere RR end monoterapi, uden at dette nødvendigvis resulterer i længere OS. Et randomiseret studie viste, at kombinationsterapi med doxorubicin og docetaxel resulterede i højere RR og længere TTP end sekventiel terapi, men OS og palliation var sammenlignelige [22]. Et andet randomiseret studie fandt samme RR, TTP og OS for kombinationsterapi med epirubicin og paclitaxel over for sekventiel behandling med stofferne [23]. Senest er der udarbejdet et Cochrane-*review* om emnet [24]. Sammenlignet med monoterapi opnås der ved anvendelse af to eller flere stoffer signifikant højere RR, længere TTP og OS. Toksiciteten ved kombinationsterapi var dog også signifikant højere.

#### Andenlinje cytostatisk behandling for human epidermal vækstfaktorreceptor-2-negativ metastaserende cancer mammae

Førstelinjebehandling med antracykliner og taksaner er vist at øge overlevelsen for patienter med MBC, mens andenlinjebehandling ofte giver lavere RR af kort varighed og i de fleste studier ingen overlevelsesgevinst. Behandlingsindikationen i denne situation er derfor primært palliation af sygdomsrelaterede symptomer.

For MBC-patienter i god almentilstand, der har modtaget epirubicin som førstelinjebehandling er taksanerne den bedste mulighed og docetaxel er faktisk vist at øge OS [18].

For taxanbehandlede patienter er mulighederne begrænsede, men capecitabin, et peroralt 5-FU-derivat og vinorelbin er begge vist at have aktivitet med acceptabel toksicitet hos MBC-patienter, der tidligere er behandlet med antracykliner og taksaner [25].

Capecitabin er et prodrug, som i en tretrinsproces konverteres til aktivt 5-FU [26]. Det sidste trin medieres af enzymet thymidinofosforylase, som er vist at have højere aktivitet i tumorvæv end i normale væv. Derudover er den orale administration fordelagtig for disse patienter. Fase II-undersøgelser har vist RR på 20-30% hos antracyklin- og/eller taxanbehandlede MBC-patienter, TTP omkring tre måneder og OS på 12 måneder [27]. *Hand-and-foot*-syndrom, stomatitis og diare ses hos mere end 10%, men de gastrointestinale bivirkninger er mindre hyppige end for 5-FU. Risikoen for myelosuppression og alopeci er minimal.

Vinorelbin er et semisyntetisk vincaalkaloid med RR på 15-30% og OS på 8 måneder hos antracyklin behandlede MBC-patienter [28]. I et enkelt randomiseret studie, hvori man sammenlignede vinorelbin med alkeran ved antracyk-

lin-behandlet MBC, påviste man dog RR på 46% samt øget TTP (12 måneder) og OS (35 måneder). Myelosuppression og neuropati er de vigtigste bivirkninger, mens alopeci er sjælden. En oral form for vinorelbin testes klinisk og har foreløbig vist samme effekt som intravenøs administration. Monoterapi med capecitabin eller vinorelbin til tidligere taksan- og antracyklinbehandlede MBC-patienter sammenlignes i en igangværende randomiseret fase II/III-undersøgelse.

#### Tredjelinje cytostatisk behandling for human epidermal vækstfaktorreceptor-2-negativ metastaserende cancer mammae

Patienter, hos hvem sygdommen progredierer under eller efter andenlinje cytostatisk behandling, og som er i god almentilstand og har behandlingskrævende symptomer, kan tilbydes tredjelinjebehandling, men mange patienter vil have brug for en behandlingspause. Patienter, som har fået antracyclin og taksan for MBC, kan tilbydes capecitabin eller vinorelbin [29]. Under hensyntagen til den maksimale kumulative dosis kan patienter, der tidligere har modtaget adjuverende antracyclin, og som ikke anses for at være antracyklinresistente, tilbydes antracyclin, evt. i liposomal formulering [14].

#### Human epidermal vækstfaktorreceptor (HER)-2-receptoren og førstelinje cytostatisk behandling for HER-2-positiv metastaserende cancer mammae

*ErbB-2*-genet på kromosom 17 koder for HER-2-receptorproteinet. HER-2-receptoren har intracellulær tyrosinkinaseaktivitet og et ekstracellulært ligandbindende domæne, som har partiel strukturel homologi med den epidermale vækstfaktorreceptor [3, 4]. Ekspression af HER-2-receptoren reflekterer formentlig øget proliferativ aktivitet i tumoren. Amplifikation af *erbB-2*-genet og/eller overekspression af HER-2 mRNA og protein findes hos 15-20% af alle patienter med cancer mammae og er associeret med dårlig prognose [30, 31]. HER-2-receptorproteinoverekspression kan bestemmes med immunhistokemi og scores semikvantitativt, mens genamplifikation kan bestemmes med fluorescens in situ-hybridisering (FISH) [3]. Hos patienter med MBC og HER-2-receptoroverekspression (3+) eller genamplifikation kan trastuzumab være aktiv som monoterapi og i kombination med cytostatika.

MBC-patienter med 3+ HER-2-overekspression opnåede RR på 35% med trastuzumabmonoterapi som førstelinjebehandling [30]. Bivirkninger inkluderede feber og kulderystelser i forbindelse med infusionen samt kardiotoxicitet (4%), der dog ikke var dosisafhængig og som kunne kontrolleres med standardbehandling. Derudover sås kvalme, diare, hovedpine og udslæt.

Aktiviteten af trastuzumab i kombination med cytostatika som førstelinjebehandling til MBC blev undersøgt i flere fase II-forsøg, der alle viste høj aktivitet af behandlingskombinationerne (vinorelbin RR 68-78% [32, 33], docetaxel + carboplatin RR 58% og docetaxel + cisplatin RR 79% [34]). I et forsøg

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

var der ud over høj aktivitet af behandlingskombinationen (carboplatin + paclitaxel + trastuzumab, RR: 84%) også lang median OS (32,2 måneder) [35]. I et netop publiceret fase II-forsøg randomiserede *Marty et al* 186 patienter med MBC og 3+ HER-2-overekspression eller FISH-positiv sygdom til behandling med docetaxel eller docetaxel + trastuzumab. Kombinationsbehandlingen gav signifikant højere RR (61% versus 34%) og signifikant forlænget OS (median 31 måneder versus 22 måneder) end monoterapi [36].

I et af to publicerede fase III-forsøg med trastuzumab i kombination med kemoterapi som førstelinjebehandling ved MBC blev der ligeledes påvist signifikant forlænget OS [37]. I alt 469 patienter med MBC og 2+ eller 3+ HER-2-overekspression blev randomiseret til paclitaxel alene eller i kombination med trastuzumab (for patienter, der havde modtaget adjuverende antracyclin) eller til antracyclin + cyclophosphamid alene eller i kombination med trastuzumab (for patienter, der ikke havde fået adjuverende antracyclin) [37]. Patienter med 3+ HER-2-overekspression opnåede RR på 55% for kombinationsbehandlingen versus 31% med de cytostatiskke stoffer alene, og OS var ligeledes signifikant bedre for patienter behandlet med kemoterapi + trastuzumab (25 måneder versus 20 måneder for kemoterapi alene;  $p=0,046$ ) [37]. For kombinationen af trastuzumab + antracyclin var kardiotoxiciteten 27% og for trastuzumab + paclitaxel 13%, og derfor blev trastuzumab + paclitaxel godkendt til førstelinjebehandling af MBC. I et andet fase III-studie undersøgte man effekten af trastuzumab + paclitaxel over for carboplatin + trastuzumab + paclitaxel som førstelinjebehandling ved MBC. Patienter med 3+ HER-2-overekspression havde signifikant højere RR for kombinationen af carboplatin + trastuzumab + paclitaxel (67% versus 37%,  $p=0,004$ ) og TTP (17 måneder versus ni måneder,  $p=0,004$ ), men der er endnu ingen data for OS [38].

Topoisomerase II $\alpha$ -genet beliggende tæt på *erbB-2*-genet på kromosom 17 er amplificeret eller deleteret i op til 90% af alle *erbB-2*-amplificerede primære brystcarcinomer. Nyere kliniske data tyder på, at amplifikation af topoII $\alpha$  og måske også deletion øger sensitiviteten over for topoisomerase II-inhibitorer, som antracyclinerne, hvilket kan være en biologisk forklaring på den øgede effekt af trastuzumab i kombination med antracyclin [39, 40].

### Varighed af cytostatisk behandling

En systematisk gennemgang af fire randomiserede studier, der inkluderede i alt 766 kvinder, viste, at et højt antal behandlingscykler var associeret med længere overlevelse (HR: 1,23) samt bedre livskvalitet end med samme kemoterapi givet i færre antal cykler [29]. De anvendte behandlingsregimener var standard i 1990'erne og inkluderer altså ikke taksaner, capecitabin, vinorelbin og trastuzumab. Der foreligger ikke nyere studier, hvor varigheden af behandling undersøges. Baseret på ovennævnte synes det dog at være rationelt at fortsætte med kemoterapi for MBC, så længe der ikke er sygdomsprogression eller betydelig toksicitet, og forudsat at patienten ønsker yderligere behandling.

domsprogression eller betydelig toksicitet, og forudsat at patienten ønsker yderligere behandling.

### Konklusion

Patienter, der får konstateret metastatisk sygdom efter primær behandling for cancer mammae, er langt overvejende inkurabel. For patienter i god almentilstand, der har receptornegativ sygdom, har udviklet resistens over for antihormonel behandling eller har umiddelbart livstruende, receptorpositiv sygdom, opnås meningsfuld levetidsforlængelse og symptomlindring med cytostatisk behandling, hvor antracycliner og taksaner er de mest aktive stoffer. Patienter med HER-2-positiv sygdom kan opnå yderligere effekt, når cytostatika kombineres med trastuzumab, et monoklonalt antistof rettet mod *erbB-2*-receptoren. Ved progression kan der opnås symptomlindring med andenlinjebehandling, uden at dette medfører levetidsforlængelse; tredje linjebehandling reserveres patienter i god almentilstand med symptomgivende sygdom.

Med udvikling af nye cytostatica, tyrosinkinasehæmmere, lægemidler rettet mod HER-2-receptorer og angiogenesehæmmere bliver det forhåbentlig muligt at bedre overlevelsen yderligere for denne patientgruppe. Det er derfor af stor betydning, at effekten af nye behandlinger undersøges over for de kendte stoffer inden for rammerne af klinisk kontrollerede forsøg.

Korrespondance: *Henriette Lindberg*, Onkologisk Afdeling R, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: lindberg@dadlnet.dk

Antaget: 28. marts 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Katja VV, Colleoni M, Bergh J. ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 2005;16(suppl 1):i10-i2.
- Bernard-Marty C, Cardoso F, Piccart MJ. Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist* 2004;9:617-32.
- Yeon CH, Pegram MD. Anti-*erbB-2* antibody trastuzumab in the treatment of HER2-amplified breast cancer. *Invest New Drugs* 2005;23:391-409.
- Hobday TJ, Perez EA. Molecularly targeted therapies for breast cancer. *Cancer Control* 2005;12:73-81.
- Cold S, Jensen NV, Brincker H et al. The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer—a population-based study of patients treated in the 1950s, 1960s and 1970s. *Eur J Cancer* 1993;29A:1146-52.
- Bergh J, Jonsson PE, Glimelius B et al. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2001;40:253-81.
- A'Hern RP, Ebbs SR, Baum MB. Does chemotherapy improve survival in advanced breast cancer? A statistical overview. *Br J Cancer* 1988;57:615-8.
- Fossati R, Confalonieri C, Torri V et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998;16:3439-60.
- Kamby C, Nielsen D. Routine management of disseminated disease with special emphasis on bone-directed therapies. In: Bonadonna ed. *Textbook of breast cancer. A clinical guide to therapy*. London: Martin Dunitz Publishers, 2000:161-81.
- Mouridsen HT. Systemic therapy of advanced breast cancer. *Drugs* 1992;44(suppl 4):17-28.
- Valero V, Perez E, Dieras V. Doxorubicin and taxane combination regimens for metastatic breast cancer: focus on cardiac effects. *Semin Oncol* 2001;28:15-23.
- Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3502-8.
- Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline

- cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002;13:699-709.
14. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-9.
  15. O'Shaughnessy J, Twelves C, Aapro M. Treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002;7(suppl 6):4-12.
  16. Perez EA. Paclitaxel in breast cancer. *Oncologist* 1998;3:373-89.
  17. Ghersi D, Wilcken N, Simes J et al. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003366
  18. Jones SE, Erban J, Overmoyer B et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5542-51.
  19. O'Shaughnessy J. Capecitabine and docetaxel in advanced breast cancer: analyses of a phase III comparative trial. *Oncology (Huntingt)* 2002;16:17-22.
  20. Zimatore M, Danova M, Vassallo E et al. Weekly taxanes in metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2002;9:1047-52.
  21. Seidman AD, Berry D, Cirincione C et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly paclitaxel via 1-hour infusion versus standard 3-hour infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer, with trastuzumab for HER2 positive metastatic breast cancer and randomized for paclitaxel in HER2 normal metastatic breast cancer. *Proceedings of ASCO* 2004;23:14.
  22. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588-92.
  23. Fountzilas G, Papadimitriou C, Dafni U et al. Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin and paclitaxel versus the combination, as first-line chemotherapy, in advanced breast cancer: a randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2232-9.
  24. Carrick S, Parker S, Wilcken NR et al. Single agent versus combination therapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003372
  25. Hamilton A, Hortobagyi G. Chemotherapy: what progress in the last 5 years? *J Clin Oncol* 2005;23:1760-75.
  26. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther* 2005;27:23-44.
  27. Kaklamani VG, Gradishar WJ. Role of capecitabine (Xeloda) in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3:137-44.
  28. Burstein HJ, Bunnell CA, Winer EP. New cytotoxic agents and schedules for advanced breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28:344-58.
  29. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H et al. Consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003; 81:S1-S7.
  30. Vogel CL, Franco SX. Clinical experience with trastuzumab (herceptin). *Breast J* 2003;9:452-62.
  31. Harries M, Smith I. The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin). *Endocr Relat Cancer* 2002;9:75-85.
  32. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003;21:2889-95.
  33. Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002;7:410-7.
  34. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:759-69.
  35. Burris H III, Yardley D, Jones S et al. Phase II trial of trastuzumab followed by weekly paclitaxel/carboplatin as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1621-9.
  36. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.
  37. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
  38. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al. Phase III comparative study of trastuzumab and paclitaxel with and without carboplatin in patients with HER-2/neu positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;76:37
  39. Jarvinen TA, Liu ET. HER-2/neu and topoisomerase IIalpha in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78:299-311.
  40. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E et al. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7483-90.

## > LÆGEMIDDELSTYRELSEN

### Klausuleret medicintilskud

Lægemedelstyrelsen får mange henvendelser fra både læger og apoteker om klausuleret medicintilskud. Henvendelserne handler typisk om, hvorfor nogle lægemidler har klausuleret tilskud, hvem der er berettiget til klausuleret tilskud, og hvad der sker ved forkert brug af klausuleringsordningen, dvs. tilfælde hvor lægen har ordineret et lægemiddel med klausuleret tilskud, uden at patienten opfylder tilskudsklausulen.

En korrekt anvendelse af ordningen med klausuleret tilskud er en medvirkende forudsætning for, at lægemidler, som ikke fuldt og helt opfylder betingelsen for at få generelt tilskud, alligevel kan få dette, når tilskuddet målrettes til de patienter, som er omfattet af klausulen. Tilskudsreglerne, og herunder reglerne for klausuleret tilskud, er udformet, så de støtter og medvirker til at fremme rationel lægemiddelanvendelse, og klausulerne er udformet i overensstemmelse med dette.

Der findes tre former for generelt tilskud: 1) generelt tilskud til receptpligtige lægemidler, 2) klausuleret tilskud til receptpligtige lægemidler og 3) klausuleret tilskud til håndkøbslægemidler, jf. oversigten nedenfor (**Tabel 1**).

**Tabel 1.** Generelt uklausuleret og generelt klausuleret tilskud.

Type tilskud	Betingelser	Ved receptekspedition
Generelt uklausuleret tilskud til receptpligtige lægemidler	Ingen	Tilskuddet trækkes automatisk fra prisen
Klausuleret tilskud til receptpligtige lægemidler	Patienten skal være omfattet af klausulen	Tilskuddet trækkes fra prisen, hvis lægen har skrevet »tilskud« på recepten
Klausuleret tilskud til håndkøbslægemidler	Patienten skal være omfattet af klausulen eller være pensionist	Tilskuddet trækkes fra prisen, hvis lægen har skrevet »tilskud« på recepten, eller hvis patienten er pensionist

Kun lægen kan afgøre, om en patient opfylder de fastsatte klausuler. Lægen skal derfor skrive »tilskud« på recepten, for at patienten kan få tilskud til lægemidler med klausuleret tilskud. Ved påtegningen »tilskud« tilkendegiver lægen over for apoteket, at patienten opfylder klausulen for tilskud.

Pensionister er dog altid berettiget til tilskud til tilskudsberettigede håndkøbslægemidler, som er ordineret på recept.

Læs mere om klausuleringsordningen – herunder hvor lægen kan finde klausuleringssteksterne – på: [www.ugeskriftet.dk](http://www.ugeskriftet.dk)