

Medicinsk efterbehandling af primær cancer mammae: nyere målrettede biologiske behandlinger

Overlæge Michael Andersson & overlæge Dorte Lisbet Nielsen

Rigshospitalet, Finsencentret, Onkologisk Klinik, og Herlev Hospital, Onkologisk Afdeling

Målrettet specifik anticancerbehandling rettet mod østrogenreceptoren, som spiller en vigtig rolle i patogenesen ved brystkræft, har været anvendt gennem mere end hundrede år. Den øgede forståelse for de patofysiologiske mekanismer, som promoverer den maligne fænotype, har i de senere år stimuleret en intens udforskning af lægemidler rettet mod andre meget specifikke mål, der indgår i maligne cellers metabolisme – såkaldt targeteret eller målrettet behandling. Kræftbehandlingen undergår som følge heraf betydelige ændringer gennem fremkomsten af effektive og lidet toksiske målrettede behandlinger.

Metastaserende brystkræft anses almindeligvis for at være uhelbredelig. Som følge heraf anvendes der systemisk behandling af primær brystkræft (adjuverende terapi) i stigende omfang under den antagelse, at der på operationstidspunktet hos nogle allerede forekommer subklinisk, potentielt kurabel disseminering. Udviklingen af adjuverende systemisk behandling har historisk altid foregået ved, at behandlingsprincipper med påvist aktivitet ved metastaserende brystkræft efterfølgende er testet i den adjuverende situation i randomiserede kontrollerede undersøgelser. Introduktionen af nyere målrettede biologiske behandlingsmetoder som adjuverende terapi er foregået efter samme model, men meget hurtigere end set tidligere ved introduktion og optimering af endokrin behandling og kemoterapi.

Human epidermal vækstfaktorreceptor 2-hæmning med monoklonale antistoffer (trastuzumab)

Adjuverende forsøg

Efter påvisning af en bemærkelsesværdig effekt mht. response rate og overlevelsesforlængelse af det monoklonale antistof trastuzumab hos patienter med human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-positiv metastaserende brystkræft i 1998 [1], blev der planlagt fire meget store internationale og et mindre randomiseret multicenterforsøg med trastuzumab som adjuverende terapi ved primær brystkræft i tillæg til standard endokrin behandling og kemoterapi (Tabel 1). Alle forsøg inkluderede udelukkende patienter med HER2-positiv brystkræft, hvilket er ca. 25% af alle brystopererede.

I HERA-studiet, som bl.a. inkluderede danske patienter, fik alle patienter standard adjuverende kemoterapi og herefter

ved lodtrækning enten ingen, et eller to års trastuzumab givet som intravenøs infusion hver tredje uge. Hidtil er kun resultatet af sammenligningen mellem ingen eller et års trastuzumab blevet offentliggjort.

B1/N9831 er to forsøg foretaget i USA. I begge forsøg fik patienterne adjuverende kemoterapi med fire serier doxorubicin-cyklofosfamid (AC) efterfulgt af fire serier paclitaxel (P) og ved randomisering enten ingen eller et års trastuzumab givet ugentligt. I B1 påbegyndtes et års behandling med trastuzumab samtidig med paclitaxel, mens der i N9831 yderligere blev randomiseret mellem at påbegynde behandling med trastuzumab samtidig med paclitaxel eller efter afsluttet kemoterapi. De to studier er blevet analyseret samlet. BCIRG 006 var et internationalt studie, hvor kontrolarmen var som i B1/N9831, mens to eksperimentelle arme bestod af den eksperimentelle arm i B1 (AC→P + trastuzumab) og af et kemoterapiregimen med docetaxel + carboplatin i seks serier og trastuzumab i et år givet ugentligt og påbegyndt samtidig med kemoterapi. Endelig er der foretaget et mindre forsøg i Finland, hvor patienterne blev randomiseret til adjuverende kemoterapi med enten vinorelbin i ni uger eller docetaxel i ni uger efterfulgt af cyklofosfamid, epirubicin og fluorouracil (CEF) i tre serier. Patienter med HER2-positiv brystkræft randomiseredes yderligere til trastuzumab ugentligt i ni uger givet samtidig med vinorelbin eller docetaxel eller ingen biologisk behandling.

Effektivitet

Alle forsøgene blev analyseret i henhold til en på forhånd beskrevet statistisk analyseplan. Analyserne er foretaget på et for adjuverende brystkræftforsøg usædvanlig tidligt tidspunkt, nemlig efter en median opfølgning på 1-3 år. Dette skyldes, at der ved interimanalyser blev konstateret meget betydelige forskelle i recidivraten mellem patienter behandlet med eller uden trastuzumab. Resultaterne har været meget konstante (Tabel 1). Med en median opfølgning på kun 2-3 år findes en *hazard ratio* (HR) for sygdomsfri overlevelse, som er overlevelse uden recidiv af brystkræft, anden ny cancer eller død, på 0,42-0,67, hvilket svarer til en relativ reduktion i risikoen på 33-58% og en absolut risikoreduktion på 5-11,7%. Alle værdier er statistisk signifikante. For overlevelse (uanset recidiv eller anden cancer) er HR 0,59-0,67 [2-4] (statistisk signifikant) (0,41 – ikke statistisk signifikant i det finske studie [5]) svarende til en relativ reduktion af risiko for død på 33-41%. Absolut er risiko for død reduceret med 2-4% (statistisk signifikant) [2-4] og i det finske studie med 6,6% (ikke signifikant) [5]. I ingen af forsøgene har man i undergruppeanalyser af f.eks. alder, patoanatomiske prognostiske faktorer og hormonreceptorstatus

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Randomiserede forsøg med trastuzumab som tillæg til adjuverende endokrin behandling og kemoterapi ved primær HER2-positiv brystkræft.

	HERA [2]	B1/N9831 [3]	BCIRG 006 [4]	FinHer [5]
Randomiseringsperiode	2001-2005	2000-2005	2001-2004	2000-2003
Patientantal	3.387	3.351	3.222	232
Forsøgsdesign	Efter afsluttet standard-kemoterapi randomisering til T ^a (et år, hver tredje uge)	AC→P ^b vs. AC→P+T (et år ugentligt enten efter afsluttet kemoterapi eller samtidig med P)	(1) AC→P vs. (2) AC→P + T (1 år ugentligt samtidig med P) vs. (3) DCT ^c	V/D→CEF ^d vs. V/D+T (ni uger)→CEF
Alder < 50 år, %	51	51	52	50
Node+, %	68	94	71	84
Hormonreceptor+, %	50	52	54	54
Median opfølgning, måneder	24	24	36	36
<i>Sygdomsfri overlevelse</i>				
Hazard ratio (95% sikkerhedsinterval)	0,64 (0,54-0,76)	0,48 (0,39-0,59)	(1) vs. (2): 0,61 (0,48-0,76) (1) vs. (3): 0,67 (0,54-0,83)	0,42 (0,21-0,83)
Tre års sygdomsfri overlevelse, %	80,6 vs. 74,3	87,1 vs. 75,4	(2): 87 vs. (3): 86 vs. (1): 81	89,3 vs. 77,6
<i>Overall-overlevelse</i>				
Hazard ratio (95% sikkerhedsinterval)	0,66 (0,47-0,91)	0,67 (0,48-0,93)	(1) vs. (2): 0,59 (0,42-0,85) (1) vs. (3): 0,66 (0,47-0,93)	0,41 ^m (0,16-1,08)
Tre års overall-overlevelse, %	92,4 vs. 89,7	94,3 vs. 91,7	(2): 97 vs. (3): 95 vs. (1): 93	96,3 vs. 89,7
<i>Kardiotoksicitet hos T-behandlede</i>				
Kardialt relaterede dødsfald, n	0	1	0	0
Kongestiv hjerteinsufficiens, %	0,6	4,1 (ved samtidig P + T)	(2): 1,9 (3): 0,3	0
Ophør med T af kardial årsag, %	4,3	18	Ikke oplyst	Ikke oplyst

a) T: trastuzumab; b) AC → P: doxorubicin-cyklofosamid fire serier – paclitaxel fire serier; c) DCT: docetaxel-carboplatin seks serier + trastuzumab et år ugentligt påbegyndt samtidig med DC; d) V/D→CEF: vinorelbine ni uger eller docetaxel tre serier (ni uger) – cyklofosamid-epirubicin-fluorouracil tre serier.

fundet undergrupper, hvor tillæg af trastuzumab ikke medførte forbedring af sygdomsfri overlevelse.

Toksicitet

Trastuzumab har i forsøg med metastaserende brystkræft vist sig at have relativt få bivirkninger. Den væsentligste bekymring har været kardiotoksicitet specielt ved kombination med antracyklinholdig kemoterapi. I alle forsøgene har der derfor været inkluderet kardial overvågning bl.a. gennem serielle bestemmelser af venstre hjerteventrikels uddrivningsfraktion (LVEF). Af Tabel 1 fremgår det, at kardiotoksicitet hidtil ikke har været noget stort problem. Inden for observationstiden er der kun konstateret et hjerte-relateret dødsfald blandt samtlige patienter. Frekvensen af alvorlig hjertefunktionsnedsættelse (New York Heart Association grad 3-4) har varieret fra 0% [5] til 4,1% [3]. I langt de fleste tilfælde har hjertefunktionsnedsættelsen været reversibel [6, 7].

Diskussion

Resultaterne er bemærkelsesværdigt identiske, til trods for at forsøgene har været heterogene, hvad angår bl.a. patientpopulationer (f.eks. forekomst af lymfeknudespredning), og især hvad angår de anvendte kemoterapiregimener og administration af trastuzumab (ugentligt eller hver tredje uge, samtidig med kemoterapi eller sekventielt og ni eller 52 ugers behand-

ling). Den absolutte risikoreduktion for død kan synes at være beskedent. For tidlig brystkræft gælder imidlertid, at brystkræftspecifik mortalitet er høj selv mange år efter diagnosen. Effekten af adjuverende endokrin terapi og kemoterapi mht reduktion af brystkræftspecifik mortalitet er vist at være betydelig både under og umiddelbart efter afsluttet behandling, men også 10-15 år efter, således at overlevelsesforskellen mellem behandlede og ikkebehandlede patienter fortsætter med at øges [8]. Såfremt effekten af adjuverende behandling med trastuzumab udvikler sig som effekten af adjuverende endokrin terapi og kemoterapi, må det antages, at den absolutte risikoreduktion vil øges ved længere opfølgning. HER2-positivitet er en dårlig prognostisk faktor for sygdomsfri og total overlevelse [9]. Det er positivt, at der netop for denne patientkategori, som er karakteriseret ved et aggressivt sygdomsforløb, nu er kommet en yderligere behandlingsmulighed. Behandlingen er vidtgående atoksisk, og den observerede kardiotoksicitet synes at være meget beskedent og oftest reversibel. Eventuel sent optrædende kardiotoksicitet kan dog ikke udelukkes, og den kardiale overvågning er planlagt at fortsætte. Den optimale anvendelse af trastuzumab er fortsat uafklaret. Ubesvarede spørgsmål omfatter bl.a., om behandlingen bedst administreres sammen med kemoterapi eller sekventielt – eller måske hos udvalgte patientgrupper bedst gives uden kemoterapi. Et andet spørgsmål drejer sig

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

om behandlingsvarigheden, hvor resultaterne af det desværre meget lille finske studie er interessante, idet det tyder på, at ni ugers behandling er lige så effektiv som et års behandling (Tabel 1). Andre spørgsmål knytter sig til administrationsformen (behandling ugentligt eller hver tredje uge). Yderligere foregår der intens forskning for at forbedre de prædiktive metoder, således at behandlingen kan skræddersys endnu mere præcist til patienter, der må forventes at respondere på behandlingen.

Adjuverende behandling med trastuzumab i tillæg til endokrin behandling og kemoterapi til patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft er, trods en umiddelbart meget betydelig økonomisk udgift til medicin og administration heraf, indført som standardbehandling i de fleste vestlige lande meget kort tid efter offentliggørelse af de første positive resultater i juni 2005. I Danmark er behandlingen givet siden 2006 på baggrund bl.a. af resultatet af en medicinsk teknologivurdering (MTV), som, når indirekte omkostninger medregnedes, angav omkostningseffektforholdet til at være 100.000 kr. pr. vundet leveår [10].

Andre nyere målrettede behandlinger

Der foreligger ingen data for effekt af andre nyere målrettede behandlinger. Men for de behandlinger, foruden trastuzumab, hvor der foreligger evidens fra randomiserede undersøgelser for effekt ved behandling af metastaserende brystkræft [1], er der allerede påbegyndt eller planlagt store randomiserede adjuverende studier.

Et års behandling med tyrosinkinasehæmmeren lapatinib afprøves p.t. i et internationalt placebokontrolleret multicenterstudie (TEACH) bl.a. i Danmark hos patienter, der har primær ikkerecidiveret HER2-positiv brystkræft og tidligere er blevet behandlet med adjuverende kemoterapi uden trastuzumab. I ALTTO-studiet vil man inkludere 8.000 patienter med HER2-positiv primær brystkræft. Disse patienter skal have adjuverende kemoterapi og samtidig eller lige efter et års behandling med enten trastuzumab, lapatinib, trastuzumab + lapatinib eller trastuzumab efterfulgt af lapatinib. Forsøget er planlagt til at påbegynde snarest bl.a. i Danmark.

Endelig er der planlagt, men endnu ikke påbegyndt adjuverende forsøg med angiogenesehæmmeren bevacizumab sammen med kemoterapi hos patienter med HER2-negativ primær brystkræft og i kombination med trastuzumab hos patienter med HER2-positiv primær brystkræft.

Korrespondance: *Michael Andersson*, Onkologisk Klinik 5073, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: michael.andersson@dadlnet.dk

Antaget: 19. april 2007

Interessekonflikter: *Michael Andersson* har modtaget honorarer og støtte til klinisk forskning fra Roche A/S og Glaxo Smith Kline. *Dorte L. Nielsen* har modtaget støtte til klinisk forskning fra Roche A/S.

Litteratur

- Nielsen DL, Andersson M. Biologisk behandling ved metastaserende cancer mammae. Monoklonale antistoffer og tyrosinkinasehæmmere. *Ugeskr Læger* 2007;169:XXX-X.
- Smith I, Procter M, Gelber RD et al. 2-year follow-up of trastuzumab after

adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.

- Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC $\bar{\text{A}}\text{T}$) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC $\bar{\text{A}}\text{ETH}$) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:3.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-20.
- Tan-Chiu T, Yothers G, Romond E et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2006;23:7811-9.
- Suter M, Procter M, van Veldhuisen D et al. Trastuzumab-associated cardiac side effects in the herceptin adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* 2007 (i trykken).
- Early breast cancer trialist's collaborative group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
- Sundhedsstyrelsen. Center for evaluering og medicinsk teknologivurdering. Trastuzumab (Herceptin) som adjuverende behandling af tidlig brystkræft efter kirurgisk behandling. *Medicinsk teknologivurdering af kræftlægemidler* 2006;2:1-14.