

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

operabel cancer mammae synes abberationer i antallet af kopier af genet, der koder for topoisomerase-II-alfa (TOP2A) i kræftcellerne, at kunne prædiktere respons på anthracyklinholdig kemoterapi [8], og det er muligt, at markøren også kan anvendes ved LABC. I nyere studier har man påvist, at man ved hjælp af [18F] fluorodeoxyglucose positronemissionstomografi (18FDG-PET) kan forudsige pCR efter to serier NK for stadie II og III brystkræft [7]. Også andre teknikker synes at være lovende, såsom cholin-optagelse i tumor vurderet ved magnetisk resonans (MR)-spektroskopi et døgn efter behandlingsstart [8] og måling af vand-fedt-fordelingen ved hjælp af proton MR-spektroskopi [4], som begge synes at kunne prædiktere klinisk remission.

Perspektivering

Behandling af LABC er en tværfaglig opgave for onkologer, kirurger, patologer og billeddiagnostikere. Behandlingsresultaterne er ikke tilfredsstillende. Der er således behov for samarbejdsprojekter med henblik på at forbedre prognosen ved LABC. DBCG's initiativer til fælles retningslinjer for udredning og behandling af LABC samt indberetning til den nationale database er et væsentligt bidrag hertil.

Der er rapporteret om store forskelle i tumorrespons ved NK. En stor del af patienterne responderer således ikke tilfredsstillende på den givne behandling. Årsagerne hertil kendes ikke. Nyere teknikker såsom genprofilering ved hjælp af mikro-array-analyse er en af de metoder, der aktuelt er ved at blive undersøgt mhp. at prædiktere behandlingsrespons.

Herved vil man formentlig kunne tilrettelægge en mere specifik behandling og dermed forbedre den enkelte patients prognose.

Korrespondance: *Julie Jørgensen*, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion 435, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: frk@doktor.dk

Antaget: 16. maj 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96-102.
2. Hortobagyi GN, Spanos W, Montague ED et al. Treatment of locoregionally advanced breast cancer with surgery, radiotherapy, and combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:643-50.
3. Bear HD, Anderson S, Smith RE et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019-27.
4. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:169-85.
5. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-85.
6. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, et al. Monitoring of Early Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Stage II and III Breast Cancer by [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *J Clin Oncol* 2006 Dec 1;24(34):5366-72.
7. www.dbcg.dk /apr 2007.
8. Meisamy S, Bolan PJ, Baker EH et al. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: predicting response with in vivo (1)H MR spectroscopy – a pilot study at 4 T. *Radiology* 2004;233:424-31.

Lokoregionalt recidiv af cancer mammae

Reservelæge Hanne Melgaard Nielsen & overlæge Claus Kamby

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Onkologisk Afdeling, og Herlev Hospital, Onkologisk Afdeling

Lokoregionært recidiv (LRR) efter tidligere operation for cancer mammae er en klinisk problemstilling, der er en stor udfordring i det daglige arbejde på en onkologisk afdeling. Igennem de seneste 10-15 år er der observeret faldende incidens af LRR, dels på grund af tidligere diagnostik (mammografiscreeening) af primær cancer mammae med forbedrede kirurgiske teknikker, dels på grund af optimering af den onkologiske efterbehandling [1].

Definition

LRR ved cancer mammae kan opdeles i enten et lokalt recidiv eller et regionalt recidiv.

Et lokalt recidiv er defineret som et recidiv i enten det ipsilaterale bryst (efter lumpektomi), i brystvæggen (efter mastektomi) eller i hud/subcutis over regio supra/infraklavikularis eller axillaris.

Et regionalt recidiv er defineret som et recidiv i de ipsilaterale regionære lymfeknuder aksillært, periklavikulært eller parasternalt.

Såfremt der ikke konstateres simultan fjernmetastasering, taler man om et isoleret LRR. Recidiver i hud eller lymfeknuder på den modsatte side kategoriseres som fjernrecidiv og behandles udelukkende palliativt. Denne artikel omhandler kun behandling af isoleret LRR.

Risikofaktorer

Efter mastektomi er risikoen for udvikling af LRR rapporteret til at være fra ca. 5% til op mod 30% [2]. Den hyppigste lokalisation af LRR efter mastektomi er brystvæggen og mastektomicikatricen, som tilsammen udgør mere end halvdelen af tilfældene.

Årsager til variation i risiko for LRR mellem forskellige studier er forskelle i opfølgningstid, primært sygdomsstadium, tumorkarakteristika, størrelsen af det kirurgiske indgreb, og om der er givet postmastektomi strålebehandling eller adjuvant systemisk behandling.

Endvidere er der definatoriske forskelle, idet man i nogle studier har medtaget alle LRR, mens man i andre kun har inkluderet patienter med isolerede LRR. Risikoen for LRR forøges med stigende T- og N-stadium, ved ikke-radikal kirurgi og ved inkomplet aksilrømning. Hos udvalgte højrisikopatienter medfører postoperativ strålebehandling, at risikoen for LRR reduceres med ca. to tredjedele [3]. Adjuverende kemoterapi, der indeholder anthracykliner, reducerer risikoen for LRR med ca. 10% [4].

Efter lumpektomi er risikoen for LRR ca. 30-40%, hvis der ikke gives postlumpektomistrålebehandling, mod kun ca. 10% hvis der gives strålebehandling [2]. Den hyppigste lokalisation af LRR efter lumpektomi er i selve lumpektomikaviteten, hvor over halvdelen af tilfældene findes.

Den mindre risiko for LRR efter lumpektomi og efterfølgende strålebehandling i forhold til mastektomi alene skyldes, at det især er meget små tumorer i tidlige stadier, der er egnet til brystbevarende kirurgi.

Overordnet set er det dog de samme risikofaktorer, der er gældende for udvikling af LRR efter både mastektomi og lumpektomi, fraset at alder under 35 år især er en risiko for at der udvikles LRR efter lumpektomi efterfulgt af strålebehandling [5].



Cutane metastaser svarende til højre thoraxvæg efter bilateral mastektomi og efterfølgende rekonstruktion pga. cancer mammae. Der ses teleangiektasier efter tidligere strålebehandling.

Prognose

Prognosen efter LRR er ligeledes rapporteret meget varierende i forskellige studier med femårsoverlevelse fra 30% til 50% afhængigt af primært T- og N-stadium, samt hvor hurtigt recidivet opstår efter primær operation, lokalisationen af LRR og om man kan opnå lokoregionær kontrol ved behandling af LRR [6]. Ved recidiver, der opstår inden for to år efter den primære operation, har kvinden en dårligere prognose end ved senere recidiver, og prognosen er noget bedre for brystvægs- og aksilrecidiver end for supraklavikulære recidiver og recidiver lokaliseret i flere lokoregionale områder [7, 8]. Selv om mange patienter således får fjernrecidiv inden for en kort årrække efter LRR, er der dog fortsat ca. 20%, der efter ti år er uden fjernmetastaser [8]. Der er ikke fundet større forskelle i prognosen efter LRR efter henholdsvis mastektomi og lumpektomi. I et stort randomiseret studie, hvori man sammenlignede prognosen efter lumpektomi og strålebehandling versus mastektomi alene, var der således ingen forskel i prognosen efter LRR mellem de to grupper [9].

Undersøgelser og behandling

Ikkekontrollerbar lokoregional sygdom kan blive en stor belastning for den pågældende patient. Man tilstræber derfor at opnå lokoregional kontrol, idet isoleret LRR er en potentiel kurabel lidelse. De almindelige anbefalinger inkluderer derfor intenderet kurativ lokoregional behandling bestående af enten radikal kirurgisk fjernelse af LRR og/eller lokoregional efterfølgende strålebehandling hos ikke tidligere strålebehandlede patienter [1]. Principielt bør alle patienter med nyopdaget LRR for behandling være udredt i det lokoregionære område med ultralydskanning (UL) af den ipsilaterale regio mammae og regionære lymfeknuder samt mammografi, hvis patienten er lumpektomeret. Herudover foretages der udredning for fjernrecidiv, idet mange patienter med LRR (20-50%) har simultant fjernrecidiv og derfor sædvanligvis er uden for kurativ rækkevidde. Undersøgelserne inkluderer: røntgenundersøgelse af thorax, knogleskintigrafi (supplerende røntgenundersøgelser af abnorme foci, evt helkrops-knogle-magnetisk resonans (MR)-skanning) og blodprøver (for måling af: hæmatologi, ioniseret calcium, S-kreatinin, elektrolytter, aspartat-aminotransferase/alanin-aminotransferase, basisk fosfatase og bilirubin). Ved forhøjede leverparametre foretages UL af lever. I det følgende gives en gennemgang af gældende danske retningslinjer for behandling af isoleret LRR.

Recidiv i mastektomicikatricen eller den ipsilaterale brystvæg efter mastektomi

Den primære behandling af lokalt recidiv lokaliseret i mastektomicikatricen eller i den samsidige brystvæg er radikal kirurgi (excision). Patienter, der ikke tidligere er strålebehandlet, får intenderet kurativ postoperativ strålebehandling (48 Gy over 24 behandlinger, samlet varighed fem uger). Hvis tumoren er østrogen- eller progesteronreceptorpositiv, gives der

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

til præmenopausale patienter tamoxifen og til postmenopausale en aromatasehæmmer. Der er ikke indikation for adjuverende kemoterapi. Hvis der ikke kan foretages radikal kirurgi, og patienten tidligere har fået strålebehandling, gives der behandling som ved metastaserende sygdom.

Recidiv i det ipsilaterale bryst efter lumpektomi

Et nyopdaget biopsiverificeret operabelt recidiv i det ipsilaterale bryst medfører sædvanligvis, at der foretages simpel mastektomi (uden samtidig aksilrømning). Aksillen rømmes dog, hvis den tidligere rømning var inkomplet, dvs. hvis der var fjernet færre end ti lymfeknuder.

Et ikkeoperabelt recidiv forsøger man at down-stage med kemoterapi, og foretager efterfølgende operation, såfremt der opnås tilfredsstillende respons på kemoterapi. Der gives antiøstrogenbehandling som beskrevet ovenfor. Der er ikke indikation for adjuverende kemoterapi.

Recidiv i den ilaterale aksil/de ipsilaterale infraklavikulære lymfeknuder

Et regionalt recidiv i aksillen efter negativ sentinel node-biopsi ved primær operation indicerer radikal aksilrømning (niveau I og niveau II). Såfremt der ikke tidligere er givet strålebehandling, gives der lokoregional strålebehandling og antiøstrogenbehandling som beskrevet ovenfor. Der er ikke indikation for adjuverende kemoterapi. Hvis der ikke kan foretages radikal kirurgi, gives der kemoterapi med henblik på *down-staging*. Efterfølgende foretages der kirurgi og strålebehandling (hvis ikke givet tidligere). Et regionalt recidiv i aksillen efter tidligere komplet aksilrømning behandles med ekstirpation efterfulgt af strålebehandling, hvis det er muligt (og hvis ikke givet tidligere).

Recidiv i de ipsilaterale supraklavikulære eller parasternale lymfeknuder

Behandling af denne type recidiv er vanskelig, idet excision sjældent er mulig. Almindeligvis foretages et kurativt behandlingsforsøg med kombination af strålebehandling, kemoterapi og eventuelt antiøstrogen behandling.

Recidiv i to eller flere lokoregionære områder

Hvis det er muligt, foretages der radikal kirurgi og postoperativ strålebehandling (hvis ikke tidligere givet) samt antiøstrogenbehandling som beskrevet ovenfor. Hvis recidivet er inoperabelt, gives der præoperativ kemoterapi med henblik på at opnå radikal kirurgi. Hvis der ikke kan opnås operabilitet, eller hvis operationen ikke er radikal, gives der lokoregionær strålebehandling suppleret med ekstra stråledosis mod områder med efterladt tumorvæv.

Perspektiver

Behandlingen af LRR er baseret primært på at opnå lokoregionær kontrol med radikal kirurgi (excision) og postoperativ

Faktaboks

Faktorer af betydning for udvikling af LRR

- Primært sygdomsstadium
- Primære tumorkarakteristika
- Det primære kirurgiske indgreb
- Postoperativ strålebehandling
- Adjuverende kemoterapi
- Ung alder (lumpektomi)

Faktorer af betydning for prognosen efter LRR

- Primært sygdomsstadium
- Primære tumorkarakteristika
- Interval fra primær kirurgi til LRR
- Lokalisation af LRR
- Lokoregionær kontrol

LRR: Lokoregionalt recidiv

intenderet kurativ lokoregionær strålebehandling. Hvis tumoren er østrogen- eller progesteronreceptorpositiv gives der adjuverende antiøstrogen behandling. Denne behandling, der er relativt bivirkningsfri, har vist sig at forlænge tidsintervallet til fremkomst af et nyt recidiv [10]. Der anvendes ikke kemoterapi som adjuverende behandling til patienter, der har gennemført en radikal lokoregionær behandling. Årsagen er, at der ikke er videnskabelig evidens, der dokumenterer en gavnlig effekt. De randomiserede forsøg, der har været igangsat, har ikke kunnet gennemføres på grund af utilstrækkelig patientinklusion. Fremtidige videnskabelige forsøg bør omfatte prospektivt randomiserede forsøg med henblik på at undersøge, om adjuverende kemoterapi efter radikal kirurgi for LRR kan forbedre overlevelsen. Adjuverende behandling med trastuzumab til patienter med isoleret LRR og HER2-positiv tumorer er ligeledes dårligt belyst.

Forbedrede og mere intensive procedurer for stadienddeling (undersøgelsesteknikker i form f.eks. computertomografi (CT) af thorax og abdomen, helkrops positronemissionstomografi-CT, helkrops-MR-skanning og knoglemarvsbiopsi suppleret med immunhistokemi) kan formentlig i fremtiden medvirke til bedre at identificere patienter der har (et ægte) isoleret LRR. Et forbedret stadienddelingsprogram og dermed en mere præcis karakteristik (selektion) af patienter med isoleret LRR vil bedre prognosen for patientgruppen.

Korrespondance: *Hanne Melgaard Nielsen*, Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: hmn@oncology.dk

Antaget: 19. juni 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Recht A, Come S, Troyan S et al. Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving therapy. I: Harris JR, Lippman ME, Morrow M et al, red.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:731-48.
2. Clemons M, Danson S, Hamilton T et al. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev* 2001;27:67-82.
 3. Overgaard M. Overview of randomized trials in high risk breast cancer patients treated with adjuvant systemic therapy with or without postmastectomy irradiation. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:292-9.
 4. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352:930-42.
 5. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-87.
 6. Clemons M, Hamilton T, Goss P. Does treatment at the time of locoregional failure of breast cancer alter prognosis? *Cancer Treat Rev* 2001;27:83-97.
 7. Kamby C, Sengelov L. Survival and pattern of failure following locoregional recurrence of breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999;11:156-63.
 8. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C et al. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer – risk and prognosis. *Radiother Oncol* 2006;79:147-55.
 9. Van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999;35:32-8.
 10. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 2003;14:1215-21.

Antiøstrogenbehandling af postmenopausale patienter med metastaserende cancer mammae

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

Herlev Hospital, Onkologisk Afdeling R

Resume

Evidensen for antiøstrogenbehandling af metastatisk cancer mammae hos postmenopausale patienter gennemgås. Med nonsteroid aromataseinhibitorer (AI) som førstelinjebehandling opnås responsrater på 30% og længere tid til progression end med tamoxifen, mens overlevelsen er ens. Ved progression opnås hos 40% af patienterne længerevarende stabil sygdom med steroide AI, ER-antagonister eller selektive ER-modulatorer. Med steroide AI og østrogenreceptor (ER)-antagonister som tredje linjebehandling opnås længerevarende stabil sygdom hos 30% af patienterne.

Adjuverende systemisk behandling i forlængelse af den primære operation for cancer mammae har reduceret recidivfrekvensen for højrisikopatienter, men hos 10-30% af patienterne med stadium I- og 50% af patienterne med stadium II-sygdom vil der fortsat udvikles recidiv [1]. I 2005 havde 78% af patienterne østrogenreceptor (ER)- og/eller progesteronreceptor (PR)-positiv sygdom [2]. For disse patienter er behandling med antiøstrogen en mulighed, idet tilstedeværelse af ER/PR-receptorer er en forudsætning for respons [3, 4].

For postmenopausale patienter er der to principielt forskellige endokrine behandlingsmuligheder: hæmning af interaktionen mellem ER og østrogen (E) med selektive ER-modulatorer (SERM) (tamoxifen) eller nedregulering af ER (fulvestrant); alternativt blokering af E-syntesen med aromataseinhibitorer (anastrozol og letrozol) eller aromataseinaktivatorer (AI) (exemestan).

Tamoxifen er en nonsteroid selektiv ER-modulator, som bindes til ER kompetitivt med E. I brystvæv virker tamoxifen som antagonist til E, hvilket udnyttes ved cancer mammae. I uterus, knogler og kardiovaskulære væv har tamoxifen derimod en agonistisk effekt.

Dette medfører en øget risiko for endometrie-cancer og tromboembolier. Tamoxifen administreres peroralt med 20 mg dagligt. De hyppigste bivirkninger er hedeure, træthed og ledgener. Fulvestrant er en steroid-ER-antagonist, som bindes til ER kompetitivt med E. ER/fulvestrantkomplekset er transkriptionelt inaktivt og ustabil, hvilket medfører degrading af ER. Hermed nedreguleres ER og sekundært PR [5]. Der er ingen agonisteffekt af fulvestrant, som administreres intramuskulært med 250 mg hver 28. dag, og de hyppigste bivirkninger er hedeure og kvalme [5].

Hos postmenopausale kvinder syntetiseres E ved perifer aromativering af androgener, der bliver syntetiseret i binyrerne. Aromatase er et cytochrom P450-afhængigt enzym, der findes i subkutant fedt, mammavæv og mammakarcinomer. De nonsteroid AI blokerer omdannelsen af androgen til E ved reversibel binding til P450-delen af enzymet, mens steroide AI bindes irreversibelt til den substratbindende del af enzymet [6].

AI administreres peroralt med henholdsvis 2,5 mg (letrozol), 1 mg (anastrozol) og 25 mg (exemestan) dagligt. De hyppigste bivirkninger er for letrozol knoglesmerter og hedeure [7], for anastrozol hedeure og kvalme [8] og for exemestan kvalme og træthed [6]. Medmindre andet er anført, er de beskrevne doser anvendt.

Metode

Der er søgt i PubMed- og Cochrane-databaserne med søgeordene: *tamoxifen, anastrozole, letrozole, exemestane, fulvestrant,*