

Medicinsk behandling af primær cancer mammae: kemoterapi

Overlæge Bent Ejlersen & overlæge Claus Kamby

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

På trods af en tilsyneladende radikal lokal behandling med enten aggressiv kirurgi (inklusive lymfeknudedissektion supra-klavikulært og interkostalt) eller mastektomi kombineret med strålebehandling vil mere end 50% af patienterne med operabel brystkræft få recidiv inden for 20 år [1]. Mere end 40% af de patienter, der ikke har lymfeknudemetastaser på operationstidspunktet, vil endda få recidiv inden for 20 år, hvilket er taget til indtægt for, at mange patienter allerede på operationstidspunktet har mikrometastaser. Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) initierede i 1976 det første landsdækkende forsøg med kombinationskemoterapi hos præmenopausale kvinder med operabel brystkræft på baggrund af de epokegørende resultater, der blev publiceret samme år af *Bonadonna et al* [2]. Selv om der nu 30 år senere er konsensus om, at kemoterapi generelt reducerer risikoen for recidiv og død efter operation for tidlig brystkræft, er der dog flere kontroversielle emner, som diskuteres i denne statusartikel.

Cyklofosamid, methotrexat og fluorouracil

Kemoterapiregimenet, der blev anvendt i DBCG's 77 protokol og i de fleste andre tidlige forsøg, blev senere benævnt klassisk CMF og bestod af 12 serier givet med fire ugers interval. Behandlingen bestod af oralt indtaget cyklofosamid over to uger kombineret med intravenøst indgivet methotrexat og fluorouracil dag et og dag otte. I løbet af 1980'erne skiftede mange til cyklofosamid, methotrexat og fluorouracil (CMF) givet intravenøst med tre ugers intervaller, selv om der ikke er gennemført forsøg, der kan belyse om de to regimener har samme effekt. Ingen af de tidlige forsøg havde en teststyrke, der tillod, at man kunne give et definitivt svar, hvilket førte til dannelsen af Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), der har gennemført en række metaanalyser. Med observationstider på mere end ti år viste EBCTCG-metaanalysen (publiceret i 2005), at CMF reducerede recidivraten med 41% hos patienter, der var yngre end 50 år, og med 19% hos patienter, der var 50-69 år. Den tilsvarende reduktion i dødeligheden var 34% og 10% [3].

Antracykliner

I DBCG's 89-D forsøg var CMF standarden, og udskiftning af methotrexat med epirubicin førte til en yderligere reduktion

i risikoen for recidiv og i dødeligheden på henholdsvis 16% og 20% [4]. Tilsvarende resultater er opnået i to andre forsøg, hvor methotrexat blev erstattet med epirubicin, eller hvor epirubicin blev givet sekventielt efter CMF. Tilsvarende resultater er ikke opnået med doxorubicin eller i forsøg med et asymmetrisk design. Individuelle data fra patienter i 17 forsøg med epirubicin eller doxorubicin (antracykliner) er samlet i EBCTCG-metaanalysen, som viste en reduktion i risikoen for recidiv og død på henholdsvis 11% og 16% [3].

Taxaner

I det seneste forsøg har man fokuseret på, om taxanerne paclitaxel og docetaxel med fordel kan erstatte eller kombineres med antracykliner. Ved sammenligning med seks serier CEF førte sekventiel behandling med tre serier CEF efterfulgt af tre serier docetaxel til en reduktion på 18% i risikoen for recidiv og 27% i risikoen for død [5]. Den gunstige effekt af at tillægge taxan er bekræftet i en metaanalyse, der dog kun omfattede ca. 15.000 af de mere end 40.000 patienter, der har deltaget i randomiserede forsøg [6]. En mere fuldstændig metaanalyse, der er baseret på individuelle patientdata, er under udarbejdelse af EBCTCG. Kun i et randomiseret forsøg har man helt erstattet et antracyklin med et taxan, og det viste en signifikant forbedring i sygdomsfri overlevelse efter behandling med docetaxel og cyklofosamid (DC) sammenlignet med efter behandling med doxorubicin og cyklofosamid (AC). Bivirkningerne af taxaner og antracykliner er forskellige, men generelt er skift til et taxan ikke forbundet med en øget toksicitet. En betydelig øgning af toksiciteten ses imidlertid, når de to stoffer administreres samtidigt.

Hvilken kemoterapi anbefales

Når kemoterapi er indiceret, bør der anvendes et regimen, der både indeholder et antracyklin og et taxan, f.eks. tre serier EC (epirubicin 90 mg/m² og cyklofosamid 600 mg/m²) efterfulgt af tre serier docetaxel 100 mg/m², begge givet intravenøst med tre ugers intervaller. Dette regimen er blandt de meste effektive og har en acceptabel toksicitet. En mere detaljeret gennemgang findes i DBCG's retningslinjer [7] og i statusartiklen fra St. Gallen-konferencen [8].

Præoperativ versus postoperativ kemoterapi

Præoperativ (neoadjuverende) kemoterapi er hos patienter med operabel brystkræft sammenlignet med postoperativ (adjuverende) kemoterapi. Resultaterne fra ni randomiserede forsøg er samlet i en metaanalyse, og i den påvises der samme risiko for fjermetastaser og dødelighed efter præ- som efter

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

postoperativ kemoterapi [9]. Præoperativ kemoterapi var dog forbundet med en signifikant højere risiko for lokalt og regionalt recidiv, specielt i forsøg hvor mastektomi blev erstattet af lumpektomi eller helt udeladt.

Dosis og administration af kemoterapi

Når kemoterapien gives hver tredje uge, har de mest anvendte kemoterapeutika en tærskelværdi, hvor yderligere eskalering af dosisintensitet eller totaldosis ikke fører til forbedring i recidivfri eller samlet overlevelse.

Baseret på en cellevækstmodel er samme kemoterapi ($AC \times 4$ efterfulgt af paclitaxel $\times 4$) i et randomiseret forsøg givet med henholdsvis tre ugers og to ugers intervaller understøttet af vækstfaktorer. De tidlige resultater tyder på gunstig effekt af tættere behandlinger, men også på en øgning af toksiciteten. Docetaxel og paclitaxel er sammenlignet indbyrdes i et 2×2 faktorielt forsøg med administration ugentligt versus hver tredje uge. Resultaterne tyder på, at paclitaxel med fordel kan gives ugentligt, mens intervaller på tre uger er at foretrække for docetaxel. Hvorvidt det kun er paclitaxel, der med fordel kan gives med kortere interval, er således fortsat uafklaret. Kemoterapi i myeloablative doser med efterfølgende reinfusion af perifere stamceller eller autolog knoglemarvstransplantation er i forsøg givet til patienter med meget høj risiko for recidiv. De præliminære resultater har ikke været opmuntrende, og indtil der foreligger definitive resultater, bør kemoterapi i myeloablative doser ikke gives uden for kontrollerede forsøg.

Bivirkninger af kemoterapi

Hårtab er den bivirkning, som de fleste patienter er bekymret for inden starten af kemoterapi, men under behandlingen er træthed den hyppigst rapporterede bivirkning. Brug af kølehætte kan reducere risikoen for hårtab i forbindelse med nogle former for kemoterapi, men det er ikke afklaret, om risikoen for recidiv øges ved brug af kølehætte. Introduktionen af effektive antiemetika har reduceret omfanget af kvalme og opkastning betydeligt. Vægtøgning er derimod et stigende problem og kan være massiv. Febril neutropeni forekommer relativt sjældent, men kan medføre sepsis. Ovariel supression og tab af fertilitet er en betydende bivirkning hos præmenopausale patienter. Der er flere andre bivirkninger, og de forskellige typer af kemoterapi har hver især en karakteristisk bivirkningsprofil.

Lymfeknudestatus, hormonreceptorstatus og alder

EBCTCG's 2005-publikation viser, at der er effekt af kemoterapi i alle de undersøgte undergrupper. Den relative reduktion i risikoen for recidiv er således den samme, uafhængigt af f.eks. spredning til de regionale lymfeknuder og hormonreceptorstatus [4]. En undtagelse har tidligere været alder, idet effekten af CMF aftog med stigende alder. En tilsvarende aldersrelation er ikke vist for antracykliner eller taxaner (Tabel 1). I en retro-

Tabel 1. Gennemsnitlig effekt af kemoterapi i relation til alder og brug af tamoxifen.

	Reduktion (% \pm standarddeviation)	
	dødelighed	recidivrate
Kemoterapi, alle aldersgrupper	17 \pm 2	23 \pm 2
40 år eller yngre	29 \pm 7	40 \pm 6
40-49 år	30 \pm 5	36 \pm 4
50-59 år	15 \pm 4	23 \pm 3
60-69 år	9 \pm 4	13 \pm 3
70 år og ældre	13 \pm 12 ^a	12 \pm 11 ^a
<i>Kemoterapi + tamoxifen/tamoxifen</i>		
50 år eller yngre	35 \pm 10 ^a	36 \pm 8
50-69 år	11 \pm 4	15 \pm 4

a) standarddeviation >10, fundet er dermed usikkert.

Tabel 2. Hvem anbefales kemoterapi?

Patienter med en østrogen- og progesteronreceptor (HR)-negativ tumor anbefales kemoterapi, medmindre det drejer sig om et medullært karcinom.

Patienter, der er yngre end 60 år og har HR-positive tumorer, anbefales kemoterapi, når mindst et af de følgende kriterier er opfyldt:

- Lymfeknudemetastaser, dvs. makro- eller mikrometastaser
- Tumorstørrelse >2 cm, men en evt. in situ-komponent medregnes ikke
- Ugunstig histologi eller grad, dvs. ductalt karcinom grad 2-3 eller lobulært grad 3
- HER2-overekspression (3+ ved immunhistokemi) eller amplifikation ved FISH
- Alder under 35 år på diagnosetidspunktet

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

FISH: fluorescens in situ-hybridisering

spektiv opgørelse af seks forsøg, der tilsammen omfattede 11.669 patienter, var der ingen effekt af at tillægge CMF til tamoxifen hos patienter, der var over 60 år og havde hormonreceptorpositive tumorer [10]. Mens den relative effekt tilnærmelsesvis er konstant på tværs af de prognostiske grupper, afhænger den absolutte effekt af prognosen. DBCG har med udgangspunkt i resultaterne fra konsensuskonferencen fra St. Gallen udarbejdet kriterier, der bruges til udvælgelse af de patienter, der bør tilbydes kemoterapi (Tabel 2). Ud over prognosen tages der i anbefalingerne også hensyn til effekten af de kendte behandlinger. Den absolutte reduktion i dødeligheden er for kemoterapi således mindre end 2% hos patienter, der er over 59 år og modtager endokrin terapi efter operation for en hormonreceptorpositiv tumor. Tamoxifen er nu helt eller delvist erstattet af aromatasehæmmere, og det er uafklaret, om dette fører til en relativ ændring i effekten af kemoterapi. Inden det besluttes at anbefale kemoterapi til en patient med brystkræft, bør prognosen uden kemoterapi derfor vurderes, også selv om dette ikke er uden faldgruber.

Individualisering af kemoterapi

For mange af de typer af kemoterapi, som vi anvender i dag, var virkningsmekanismen ikke kendt, da stoffet blev taget i klinisk anvendelse.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Stofferne blev derfor vurderet i store randomiserede forsøg, hvor de deltagende patienter alene blev udvalgt på baggrund af deres risiko for recidiv. Efterfølgende er virkningsmekanismen blevet beskrevet i detaljer for mange stoffer. Der er nogle få eksempler på, at kendskab til virkningsmekanismen også har ført til udvikling af en biomarkør, vha. hvilken man kan forudsige, om patienten kan få gavn af den pågældende form for kemoterapi. Et eksempel er antracyklinerne som oprindeligt blev udviklet som antibiotika. I 1990'erne blev det påvist, at topoisomerase 2-a (topo-II)-proteinet er antracyklinernes primære angrebepunkt. Det førte til udvikling af test, hvormed man kan påvise ændringer i antallet af TOP2A (genet, der koder for topo-II)-kopier kræftcellerne, og i en retrospektiv opgørelse af DBCG's 89-D-forsøg [5] har vi påvist, at det formentlig kun er patienter, der har ændringer i antallet af TOP2A-kopier, som har gavn af at få et antracyklin [11].

Andre efterprøver nu de danske resultater, ligesom DBCG har planlagt at gennemføre et prospektivt forsøg for endeligt at afklare sammenhængen mellem TOP2A og effekten af antracykliner. På længere sigt vil det forhåbentlig blive muligt at individualisere valget af kemoterapi på baggrund af specifikke genetiske ændringer i den enkelte patients tumor.

Konklusion

Patienter med operabel brystkræft bør tilbydes kemoterapi, hvis enten tumoren er hormonreceptornegativ, eller patienten er under 60 år og har et eller flere dårlige prognostiske tegn. Når kemoterapi er indiceret, bør den omfatte både et antracyklin og et taxan. Sammen med patienten bør den forventede effekt af kemoterapi afvejes over for de ulemper, patienten påføres i form af bivirkninger, langtidstoksicitet og social belastning.

Korrespondance: Bent Ejlersen, Onkologisk Klinik 5012, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: bent.ejlersen@rh.hosp.dk

Antaget: 13. marts 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Johansen H, Kaae S, Schiødt T. Simple mastectomy with postoperative irradiation versus extended radical mastectomy in breast cancer. *Acta Oncol* 1990;29:709-15.
2. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-10.
3. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
4. Ejlersen B, Mouridsen HT, Jensen MB et al. Improved outcome from substituting methotrexate with epirubicin: results from a randomized comparison of CMF versus CEF in patients with primary breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;43:877-84.
5. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:5664-71.
6. Bria E, Nistico C, Cuppone F et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006;106:2337-44.
7. www.dbcg.dk /febr 2007.
8. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83.
9. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-94.
10. Fisher B, Jeong JH, Bryant J et al. Findings from two decades of national surgical adjuvant breast and bowel project clinical trials involving breast cancer patients with negative axillary nodes [abstr]. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(suppl 1):32s.
11. 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.

Medicinsk efterbehandling af brystkræft

Endokrin behandling

Professor Henning T. Mouridsen & overlæge Jørn Andersen

Rigshospitalet, Finsencentret, Onkologisk Klinik 5074, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Onkologisk Afdeling

Efter operation for primær cancer mammae vil ca. 40% af patienterne senere få recidiv af sygdommen i form af lokalt recidiv eller fjermetastaser.

Medicinsk efterbehandling (adjuverende behandling) medfører en signifikant reduktion af risikoen for recidiv og af dødeligheden og tilbydes derfor i dag alle patienter, som i forhold til baggrundsbefolkningen har en øget risiko for at dø af sygdommen.

I ca. 75% af tilfældene er den primære tumor østrogen- og/eller progesteronreceptorpositiv. I disse tilfælde reguleres tumorens vækst specielt via binding af cirkulerende østrogen til receptoren, hvilket fører til en aktivering af DNA og her-