

# Bisfosfonater ved brystkræft – baseret på en Cochrane-metaanalyse

Klinisk assistent Niels Junker, overlæge Dorte Lisbet Nielsen & overlæge Claus Kamby

Herlev Hospital, Onkologisk Afdeling R

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder. Ved disseminering af sygdommen er knogler blandt de hyppigste metastaselokalisationer [1]. Recidiv, der er afgrænset til knoglerne, er forbundet med en relativt bedre prognose end recidiv til andre lokalisationer [2, 3]. Knoglemetastaser medfører stor sygelighed pga. smerter og komplikationer i forbindelse med frakturer, hyperkalcæmi og kompression af medulla spinalis. Ved knoglemetastaser ses en øget knogleomsætning med øget osteoklastaktivitet [2, 3].

Bisfosfonater (BF) (**Tabel 1**) hæmmer osteoklastmedieret knoglenedbrydning ved både at hæmme funktionen og antallet af osteoklaster. BF anvendes derfor til patienter med osteoklastbetingende knoglesygdomme af både benign metabolisk art (mb. Paget og osteoporose) og malignitetsrelaterede. Indikationerne for BF-behandling ved malignitet er: 1) hyperkalcæmi, 2) forebyggelse af komplikationer ved knoglemetastaser (fraktur og medulla spinalis-påvirkning) og 3) smerter [2].

## Cochrane-bedømmelsen

Undersøgelsen [4] omfattede 21 randomiserede, kontrollerede studier med kvinder med brystkræft fordelt på tre kategorier: 1) dissemineret brystkræft med klinisk erkendte knoglemetastaser, 2) dissemineret brystkræft uden klinisk erkendte knoglemetastaser og 3) primær operabel brystkræft. BF-behandlingen blev sammenlignet med enten ingen behandling, placebo eller en anden type BF.

Kategori 1 omfattede 15 studier (med i alt 5.187 kvinder), hvori man undersøgte effekten af både enteralt og parenteralt administreret BF på skeletrelaterede hændelser (nytilkomne knoglemetastaser, patologiske frakturer, kompression af medulla spinalis, strålebehandling og/eller kirurgisk behandling

af knoglemetastaser og knoglesmerter). I 13 af disse studier undersøgte BF over for placebo. I to studier sammenlignede man effekten af to typer BF.

Kategori 2 omfattede tre studier (med i alt 320 kvinder), hvori man undersøgte effekten af enteralt administreret BF på udviklingen af knoglemetastaser og skeletrelaterede hændelser. Et studie var placebokontrolleret, mens man i de to øvrige anvendte åbne kontroller.

Kategori 3 omfattede tre studier (med i alt 1.670 kvinder), hvori man undersøgte effekten af enteralt administreret BF på udviklingen af knoglemetastaser og skeletrelaterede hændelser. Et studie var randomiseret, dobbeltblindt og placebokontrolleret, og i de to øvrige studier anvendte man åbne kontroller.

I øvrigt blev forekomsten af hyperkalcæmi samt toksicitet, livskvalitet (QoL) og overlevelse undersøgt.

## Cochrane-resultater

### Kvinder med dissemineret brystkræft og knoglemetastaser (kategori 1)

Behandlingen af kvinder med dissemineret brystkræft og klinisk erkendte knoglemetastaser med BF medførte en signifikant reduktion af risikoen for skeletrelaterede hændelser med 15% (relativ risiko (RR): 0,85; 95% sikkerhedsinterval (SI): 0,79-0,91,  $p < 0,00001$ ). Medtages tilfælde af hyperkalcæmi, som man i nogle studier inkluderede i skeletrelaterede hændelser, observerede man en 17% reduktion (RR: 0,83, 95% SI: 0,79-0,89,  $p < 0,00001$ ). BF medførte en reduktion på 29% i antallet af skeletrelaterede hændelser pr. år. Imidlertid var der ingen entydige resultater, som pegede på en forbedring af QoL, idet blot to af otte studier viste en signifikant effekt på QoL ved behandling med henholdsvis ibandronat givet intravenøst (i.v.) ( $p = 0,004$ ) og ibandronat givet peroralt (p.o.) ( $p = 0,032$ ). Ved sammenligning af BF med placebo fandt man i syv studier en signifikant effekt på smertelindring for pamidronat givet i.v., zoledronsyre givet i.v., ibandronat givet i.v., clodronat givet p.o. og ibandronat givet p.o. Der var ingen signifikant effekt på overlevelsen.

Tabel 1. Bisfosfonaters administration og dosering.

Bisfosfonat	Administration	Dosis
Ibandronat	Intravenøst	6 mg hver 3.-4. uge
Ibandronat	Peroralt	50 mg dagligt
Pamidronat	Intravenøst	90 mg hver 3.-4. uge
Zoledronsyre	Intravenøst	4 mg hver 3.-4. uge
Clodronat	Peroralt	1.600 mg dagligt

## Faktaboks

### Primær operabel brystkræft

Nuværende undersøgelser viser modstridende resultater

Igangværende undersøgelser afventes før anbefaling

## Abstract

**Bisphosphonates for breast cancer**

Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4. Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.*

DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub2 This version first published online: 20 July 2005 in Issue 3, 2005.

Date of Most Recent Substantive Amendment: 24 May 2005.

This record should be cited as: Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD003474. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub2.*

**Background**

Bone is the most common site of metastatic disease associated with breast cancer affecting more than half of women during the course of their disease. Bisphosphonates, which inhibit osteoclast-mediated bone resorption, are standard care for tumour-associated hypercalcaemia.

**Objectives**

To assess the effect of bisphosphonates on skeletal events, bone pain, quality of life and survival in women with early and advanced breast cancer.

**Search strategy**

We searched the Cochrane Breast Cancer Group trials register (20th December 2004), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library Issue 1, 2004), Medline, Embase, and reference lists of articles. We also contacted researchers in the field.

**Selection criteria**

Randomised studies comparing bisphosphonates and placebo, or different bisphosphonates in women with metastatic breast cancer.

**Data collection and analysis**

Two reviewers independently assessed trial and extracted data. Adverse effects information was collected from the trials.

**Main results**

Twenty-one randomised studies were included. In nine studies (2189 women with advanced breast cancer and existing bone metastases), bisphosphonates reduced the risk of developing a skeletal event by 17% (RR 0.83; 95% confidence interval (CI) 0.78 to 0.89;  $P < 0.00001$ ). The bisphosphonate most effective in reducing the risk of developing a skeletal event by 41% was 4 mg IV zoledronate (RR 0.59, 95% CI 0.42-0.82).

Women with advanced breast cancer and clinically evident bone metastases treated with bisphosphonates showed significant delays in the median time to a skeletal event. Compared with placebo or no bisphosphonate, with bisphosphonates significant improvements in bone pain were reported in seven studies. Improvements in global quality of life were reported in only the three studies of iv and oral ibandronate.

Treatment with bisphosphonates does not appear to affect survival in women with advanced breast cancer.

In the three studies of bisphosphonates in 320 women with advanced breast cancer without clinically evident bone metastases, there was no significant reduction in the incidence of skeletal events (RR 0.99; 95% CI 0.67-1.47;  $P = 0.97$ ).

Toxicity or adverse events were described in 18 of the 21 studies. In general, few serious adverse events were reported. Toxicity associated with bisphosphonates is generally mild and infrequent.

**Authors' conclusions**

In women with advanced breast cancer and clinically evident bone metastases, the use of bisphosphonates (oral or intravenous) reduces the risk of developing a skeletal event and the skeletal event rate, as well as increasing the time to skeletal event. Some bisphosphonates may also reduce bone pain in women with advanced breast cancer and clinically evident bone metastases and may improve global quality of life. The optimal timing of initiation of bisphosphonate therapy and duration of treatment is uncertain.

Ved sammenligning af resultaterne (i form af *pooled analysis*) af alle studier, der omhandlede parenteral BF-administration observeredes en reduktion i risikoen for skeletrelaterede hændelser og hyperkalcaemi på 17% (RR: 0,83, 95% SI: 0,78-0,89,  $p < 0,00001$ ), mens p.o. behandling med BF viste en 16% reduktion (RR: 0,84, 95% SI: 0,76-0,93,  $p < 0,001$ ).

I en metaanalyse af en række studier, hvori man undersøgte de tilgængelige BF-præparaters effekt ud fra den anbefalede dosering på risikoen for en skeletrelateret hændelse,

fandt man en overordnet reduktion på 21% (RR: 0,79, 95% SI: 0,74-0,86,  $p < 0,00001$ ). Heraf bidrog hvert enkelt præparat med følgende reduktioner: zoledronsyre givet i.v. 41%, pamidronat givet i.v. 23%, ibandronat givet i.v. 18%, ibandronat givet p.o. 14% og clodronat givet p.o. 16%.

I et enkelt studie, hvori man direkte sammenlignede zoledronsyre givet i.v. og pamidronat givet i.v., viste en reevaluation

## Faktaboks

**Dissemineret brystkræft uden knoglemetastaser**  
Bisfosfonater medfører ingen signifikant risikoreduktion for knoglemetastaser

Bisfosfonater forlænger ikke tiden til den første knoglerelaterede hændelse

ring af de primære data, at zoledronsyre reducerede risikoen for en skeletrelateret hændelse med 20% ( $p = 0,025$ ) i forhold til pamidronat [5, 6].

BF-behandling medførte også en forlængelse af den gennemsnitlige tid til en ny skeletal hændelse fandt sted. Ved en subgruppeanalyse af sammenligningen mellem zoledronsyre og pamidronat fandt man en signifikant reduktion i tid til den første skeletrelaterede hændelse med gennemsnitlig 310 dage vs. 174 dage ( $p = 0,013$ ).

Tilsvarende var reduktionen for patienter, der samtidig var i behandling med antihormon, gennemsnitlig 415 dage vs. 370 dage ( $p = 0,047$ ).

### Kvinder med dissemineret brystkræft uden knoglemetastaser (kategori 2)

I denne patientgruppe fik 109 ud af de 320 kvinder knoglemetastaser. Der var ingen signifikant reduktion i incidensen af skeletrelaterede hændelser (RR: 0,99, 95% SI: 0,67-1,47,  $p = 0,97$ ), og der var ingen tidsmæssig forlængelse til første skeletrelaterede hændelse.

### Kvinder med primær operabel brystkræft (kategori 3)

I tre randomiserede forsøg undersøgte adjuverende clodronat vs. placebo hos i alt 1.653 kvinder. I en metaanalyse, som inkluderede 162 hændelser blandt de 1.653 kvinder, observeredes ingen signifikant effekt af clodronat på reduktionen af risikoen for at få skeletrelaterede hændelser. Imidlertid udviser studierne signifikant heterogenitet, og der er nogen usikkerhed om resultatet (RR: 0,82, 95% SI: 0,66-1,01,  $p = 0,07$ ), som påvist ved en *random effects*-analyse. Endvidere indikerede en metaanalyse, som inkluderede 410 hændelser blandt de 1.653 kvinder, at clodronat ikke havde signifikant effekt på reduktionen af risikoen for at få viscerale metastaser (RR: 0,95, 95% SI: 0,80-1,12,  $p = 0,53$ ).

Også her gjorde en signifikant heterogenitet sig gældende. Slutteligt indikerede en metaanalyse, som inkluderede 391 hændelser blandt de 1.653 kvinder en signifikant forbedret overlevelse i clodronatgruppen (RR: 0,82, 95% SI: 0,69-0,97,  $p = 0,02$ ). Imidlertid understregede resultaterne af både en *random effects*-analyse (RR: 0,75, 95% SI: 0,45-1,25,  $p = 0,19$ ) og en signifikant heterogenitet imellem studierne usikkerheden af dette resultat.

### Toksicitet

I 18 af de 21 studier blev der rapporteret om sjældent forekommende bivirkninger/toksicitet i forbindelse med BF-behandling, og de var hyppigst af mild grad. Hos kvinder behandlet med pamidronat givet i.v. var feber og asymptomatisk hypokalcaemi hyppigst. Behandling med clodronat og ibandronat givet p.o. medførte hyppigst gastrointestinale bivirkninger, som ligeledes blev observeret hos 25% af de kvinder, som blev behandlet med oral pamidronat som et *withdrawal*-fænomen. Nyrefunktionspåvirkning forekom især ved behandling med zoledronsyre 4 mg og 8 mg dosering givet i.v. med infusontid under 15 minutter. Ved infusion af 4 mg zoledronsyre over 15 minutter sås kun en mild nyrepåvirkning som ved behandling med 90 mg pamidronat givet i.v., der blev givet over 90 minutter. Incidensen af let hypokalcaemi ved zoledronsyre givet i.v. var 39% vs. 7% hos placebogruppen. Ved tilføjelse af D-vitamin (400-500 IU) og kalcium (500 mg) konkomitant til zoledronsyre givet i.v. var forekomsten af hypokalcaemi ikke længere signifikant i forhold til placebo.

### Diskussion

Resultaterne af samtlige studier viste samstemmende, at behandling af kvinder med dissemineret brystkræft og osteolytiske knoglemetastaser med BF signifikant nedsætter risikoen for og antallet af skeletrelaterede hændelser med hhv. 21% og 29%. Derimod findes ingen effekt på overlevelsen.

Undersøgelsen af kvinder med dissemineret brystkræft uden knoglemetastaser omfattede meget få patienter, og man kunne ikke påvise en gavnlig effekt af BF-behandling. Det kræver imidlertid et større antal patienter at kunne påvise mindre forskelle. Denne patientgruppe har en relativt kort middellevetid. BF har først signifikant effekt efter seks måneder [7], og relativt få patienter kan således nå at få gavn af behandlingen.

Resultaterne fra de tre randomiserede forsøg med adjuverende clodronat ved operabel brystkræft har givet modstridende informationer. Forskellighederne i incidensen af knoglemetastaser og viscerale metastaser samt overlevelsen kan hovedsageligt skyldes de relativt få hændelser. Imidlertid kan forskellen i selektionen af patienterne hos *Diel* [8] og *Saarto* [9] også have indflydelse på udfaldene. I *Diel*-studiet [8] selekterede man kvinder, der havde fået mikrometastaser i knogle-

## Faktaboks

#### Dissemineret brystkræft med knoglemetastaser

Bisfosfonater nedsætter risikoen for skeletrelaterede hændelser med 21%

Bisfosfonater har få og milde bivirkninger

Valg af præparat og administrationsform er uafklaret

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

marven påvist ved immunhistokemisk undersøgelse. Metoden er ikke valideret, og det er derfor vanskeligt at generalisere resultaterne. I *Saarto*-studiet [9] inkluderede man kun kvinder med lymfeknudespredning. Flere randomiserede, endnu ikke publicerede, studier afventes og omfatter forsøg med mere potente aminobisfosfonater og bedre absorption. Blandt disse forsøg er DBCG 89-d med oral pamidronat, SWOG S9905 med zoledronat givet i.v. og NSABP B34 med clodronat givet p.o.

Toksiciteten forbundet med bisfosfonatbehandling er sædvanligvis mild. Nyrepåvirkning ses ved zoledronsyre givet i.v. afhængigt af dosering og infusionshastighed. Ved indgift af 4 mg zoledronsyre givet i.v. over 15 minutter minimeres risikoen for nyrepåvirkning. Derfor anbefales denne dosering og kontrol af P-kreatinin i forbindelse med zoledronsyreinfusionen. Der er ikke påvist en signifikant påvirkning af nyrefunktionen ved behandling med pamidronat og ibandronat givet i.v. Gastrointestinale bivirkninger i mild grad ses i forbindelse med oral bisfosfonatbehandling. Under langvarig behandling med bisfosfonater er der beskrevet osteonekrose i mandiblen, en sjælden, men alvorlig bivirkning, som må afvejes under stillingtagen til behandlingsindikation og -varighed [10].

### Konklusion

BF er indiceret hos patienter med osteolytiske knoglemetastaser fra brystkræft. Behandlingen medfører signifikant reduktion i morbiditeten forbundet med knoglemetastaser. Behandlingen, der administreres let p.o. og i.v., er forbundet med få bivirkninger. Det er uafklaret, om i.v. behandling er bedre end p.o. administration – der synes dog ikke at være større forskel. Det er ligeledes uafklaret, om en type BF er

bedre end en anden. Behandling med BF har ingen effekt hos patienter med dissimineret brystkræft uden knoglemetastaser. Effekten af adjuverende BF behandling til patienter med operabel brystkræft er uafklaret, idet der foreligger modstridende data fra tre randomiserede forsøg. Resultater fra afsluttede, endnu ikke publicerede store fase III-forsøg kan forhåbentlig meget snart afklare BF's rolle ved operabel brystkræft.

Korrespondance: *Niels Junker*, Onkologisk Afdeling R, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: niejun01@herlevhosp.kbhamt.dk

Antaget: 15. januar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Kamy C. The pattern of metastases in human breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1990; 17:37-61.
2. Kamy C. Bisfosfonater ved solide maligne sygdomme. *Ugeskr Læger* 2005; 167:379-82.
3. Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
4. Coleman RE. Bisphosphonates in breast cancer. *Ann Oncology* 2005;16: 687-95.
5. Rosen LS, Gordon DH, Kaminski M et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. *Cancer* 2003;98:1735-44.
6. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastasis in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100:36-43.
7. Gainford MC, Dranitsaris G, Clemons M. Recent developments in bisphosphonates for patients with metastatic breast cancer. *BMJ* 2005;7494:769-95.
8. Diel JJ, Solmayer EF, Costa SD et al. Reduction in new metastasis in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Eng J Med* 1998; 339:357-63.
9. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P et al. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:10-7.
10. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. *Cancer* 2005;104:83-93.

# Brystkræftpatienters brug af komplementær og alternativ medicin

## Effekt og interaktioner

Overlæge Anette Damkier, cand. brom. Christine Paludan-Müller & overlæge Ann Søegaard Knoop

Odense Universitetshospital, Palliativ Team Fyn og Onkologisk Afdeling R, og Kræftens Bekæmpelse, København

Det er ikke muligt at give en entydig og dækkende definition af alternativ behandling (AB). Opfattelsen af det alternative område er afhængig af den kulturelle sammenhæng, og opfattelsen af hvad der er alternativt i forhold til den konventio-

nelle behandling skifter over tid. I Danmark er AB blevet det gængse udtryk. I praksis anvendes AB i højere grad supplerende eller komplementært til den etablerede behandling end som et egentligt alternativ, og betegnelsen komplementær og alternativ medicin (KAM), som efterhånden er blevet den mest anvendte internationalt, må anses for at være mere dækkende.

KAM afgrænses oftest i forhold til, hvad det ikke er, som f.eks. defineret af National Center for Complementary and Alternative Medicine, USA: *Complementary and alternative medicine is a group of diverse medical and health care systems, prac-*