

Biologisk behandling ved metastaserende cancer mammae

Monoklonale antistoffer og tyrosinkinasehæmmere

Overlæge Dorte Lisbet Nielsen & overlæge Michael Andersson

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

En bedre forståelse af de cellulære signalveje, der regulerer vækst, har i cancerbehandlingen betydet, at fokus er rettet mod biologisk behandling og udvikling af en række nye målrettede (targeterede) behandlinger (**Tabel 1**). P.t. er der identificeret mere end 100 forskellige genprodukter, som er potentielle mål for ny anticancerterapi. Endokrin behandling har siden 1896 været anvendt ved brystcancer og er, efter at tamoxifen og aromatasehæmmere blev udviklet i 1970'erne, den bedst etablerede og mest succesfulde målrettede terapi. Adskillige nye målrettede behandlinger testes nu ved metastaserende cancer mammae (MBC). I denne statusartikel omtales alene monoklonale antistoffer og tyrosinkinaseinhibitorer, der er målrettede human epidermal vækstfaktorreceptor (HER)-familien og vaskulær endotel vækstfaktor (VEGF).

Human epidermal vækstfaktorreceptor-familien

HER-familien består af fire transmembrane receptorer: HER1 (epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)), HER2 (neu, erbB2), HER3 og HER4. Hver receptor er opbygget af et ekstracellulært ligandbindende domæne, et transmembrant domæne og et intracellulært tyrosinkinasedomæne. Ved ligandbinding dannes homo- eller heterodimerer, hvilket medfører fosforylering og aktivering af det intracellulære domæne og efterfølgende ændringer i en række intracellulære signalveje, der er relateret til proliferation, angiogenese og apoptose [1].

Human epidermal vækstfaktor2-hæmning, monoklonale antistoffer

Trastuzumab er et rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof, der er rettet mod det ekstracellulære domæne af HER2 (**Figur 1**) [1]. Resultaterne af prækliniske undersøgelser tyder på, at stoffet inducerer antistofmedieret cytotoxicitet, hæmmer signalvejene fra såvel HER2 som andre medlemmer af HER-familien og har antiangiogene egenskaber. HER2-amplifikation ses i 18-25% af alle primære brystcancer [2] og er i en række studier fundet at have en uafhængig negativ prognostisk værdi [3, 4]. Det er påvist, at HER2-overekspression eller genamplifikation er en nødvendig forudsætning for, at en patient kan forventes at respondere på trastuzumab [1].

I tre studier har man undersøgt effekten af trastuzumab som enkeltstof. Responsraten (RR) har været på 15-26% og klinisk gavn (*clinical benefit* (CB))-raten (defineret som respons eller stationær sygdom i mere end seks måneder) er på 36-48%.

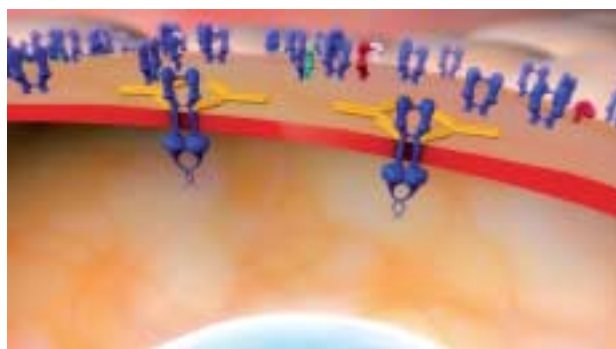
I prækliniske undersøgelser er der fundet synergi mellem trastuzumab og en række kemoterapeutika. I et forsøg randomiseredes 469 kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft til førstelinje kemoterapi ± trastuzumab [5]. Kemoterapien bestod af enten doxorubicin + cyclophosphamid eller paclitaxel. Ved kombination med trastuzumab øgedes RR fra 32% til 50%, mens varigheden af respons øgedes fra 6,1 måneder til 9,1 måneder, og overlevelsen (OS) øgedes fra 20,3 måneder til 25,1 måneder. Ændringerne var i alle tilfælde signifikante. Dette fund er bemærkelsesværdigt, da 65% af de patienter, der fik kemoterapi alene, krydsede over til trastuzumab. Et lignende forsøg med docetaxel ± trastuzumab gav samme resultat med øgning af median OS fra 22,7 måneder til 33,3 måneder. I ikke-randomiserede forsøg er der set lovende resultater ved kombination af trastuzumab med vinorelbin, paclitaxel, docetaxel, gemcitabin, capecitabin, cisplatin og carboplatin med RR varierende fra 24% (cisplatin) til 84% (vinorelbin) [2]. Der afventes fortsat resultater fra en række fase III-forsøg, i hvilke man undersøger, hvilket regimen der er det mest optimale.

I flere studier har man påvist, at tumorer med HER2-overekspression har lavere RR ved antihormonel behandling end tumorer med normal ekspression, og at HER2 og østrogenreceptorerne interagerer. En række fase II-undersøgelser af trastuzumab i kombination med antihormonel behandling er undervejs [3]. Foreløbige resultater fra et fase III-studie har vist generelt dårlig effekt af endokrin behandling i denne patient-

Tabel 1. Biologiske behandlinger rettet mod human epidermal vækstfaktorreceptor-familien.

Præparat	Mål				Tyrosin-kinase-hæmmere	Monoklonalt antistof
	HER1	HER2	HER3	HER4		
Trastuzumab	-	+	-	-	-	+
Gefitinib	+	-	-	-	+	-
Erlotinib	+	-	-	-	+	-
Cetuximab	+	-	-	-	-	+
Lapatinib	+	+	-	-	+	-
Pertuzumab	+	+	+	+	-	+

HER = Human epidermal vækstfaktor.



Figur 1. Det monoklonale antistof trastuzumab binder sig til den ekstracellulære komponent af dimerer, der indeholder human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2).

population, men længere tid til progression (TTP) (4,8 måneder vs. 2,4 måneder) og højere CB-rate (43% vs. 28%) ved kombination af trastuzumab og anastrozol end ved anastrozol alene.

Trastuzumabs alvorligste bivirkning er, at der kan udvikles hjerteinsufficiens. Givet som enkeltstof ses denne bivirkning hos få procent af patienterne (op til 5% ved tidligere antracyclin) [1, 5]. Kombineres trastuzumab med antracyclin øges risikoen for kardiotoxicitet. Således fik 16% af patienterne symptomatisk kardiotoxicitet efter behandling med trastuzumab og doxorubicin. Den eksakte mekanisme bag trastuzumabs kardiotoxicitet kendes ikke, men HER2 spiller en rolle ved udviklingen af det føtale hjerte, og signalvejen beskytter myocytten mod oxidativt stress. Antistoffet giver derudover kun få bivirkninger med influenzalignende symptomer især i forbindelse med infusion af første dosis.

I Danmark er trastuzumab i kombination med kemoterapi i dag etableret som standard til alle patienter med HER2-positiv MBC.

Pertuzumab er som trastuzumab et monoklonalt antistof rettet mod HER2. Stoffet binder til en anden epitop på receptoren og blokerer dimerisering af HER2 med HER1 og HER3 (Tabel 1). Stoffet er i øjeblikket under tidlig klinisk afprøvning [6]. Resultaterne af prækliniske undersøgelser tyder på synergi mellem pertuzumab og trastuzumab.

Human epidermal vækstfaktor1-hæmning, monoklonale antistoffer

Prækliniske og kliniske data har vist synergistisk effekt mellem kemoterapi og stoffer, der er målrettet mod EGFR (HER1). Cetuximab er et monoklonalt antistof, der binder sig til EGFR (Tabel 1) [2, 6]. Stoffet har vist effekt ved kolorektal cancer og er på indværende tidspunkt under afprøvning ved brystkræft. Præliminære resultater fra et fase I-studie af cetuximab plus paclitaxel som andenlinjebehandling til EGFR-positive patienter med MBC har været skuffende. Studiet viste således betydelig toksicitet (udslæt) og ringe klinisk effekt (to tilfælde af stationær sygdom blandt ti patienter).

Human epidermal vækstfaktor1-hæmning, tyrosinkinasehæmmere

Gefitinib og erlotinib er begge små molekyler, der inhiberer EGFR (HER1)-tyrosinkinase (Tabel 1) [2, 6]. Ved monoterapi rapporteres der om en CB-rate på 5-26% og en RR på 1%. I to fase II-studier af henholdsvis gefitinib og erlotinib i kombination med docetaxel som førstelinjebehandling ved MBC fandtes en RR på hhv. 54% og 55%.

I studier af stoffer rettet mod EGFR har man påvist nogen aktivitet ved refraktær MBC, men resultaterne har generelt været skuffende. Det antages, at aktiviteten er begrænset til specifikke subgrupper af patienter, men der er endnu ikke fundet nogen prædiktiv markør for respons, som det er tilfældet for trastuzumab. Bivirkninger har været aknelignende udslæt, diare og træthed.

Hæmmere af flere human epidermal vækstfaktorreceptorer, tyrosinkinasehæmmere

Lapatinib er en selektiv tyrosinkinaseinhibitor, der hæmmer såvel EGFR som HER2. Lapatinib har en længere halveringstid end gefitinib og erlotinib. Resultater fra fase I/II-undersøgelser tyder på, at præparatet er aktivt ved en række tumorer, herunder især HER2-positiv MBC [7]. I en fase II-undersøgelse af lapatinib blandt 45 patienter, der havde HER2-positiv MBC og tidligere havde fået trastuzumab, fandt man en RR på 24% og en CB-rate på 33%. I et fase III-studie sammenlignede man lapatinib i kombination med capecitabin (163 patienter) med capecitabin (161 patienter) givet til kvinder, der havde HER2-positiv MBC og tidligere havde fået antracyclin, taxan og trastuzumab. Lapatinib forlængede median-TTP signifikant fra 4,4 måneder til 8,4 måneder, hvilket svarer til en *hazard ratio* på 0,49 (95% sikkerhedsinterval (SI) 0,34-0,71) [8]. Præliminære data tyder på, at stoffet passerer blod-hjerne-barrieren [9]. I Danmark forventes stoffet snart at blive introduceret til anvendelse uden for protokollerede undersøgelser.

Toksiciteten har bestået i diare, udslæt og træthed. Blandt 2.812 patienter fik 1% et fald i venstre ventrikel *ejection fraction* (LVEF), som hos halvdelen var reversibelt

Hæmmere af vaskulær endotelial vækstfaktor, monoklonale antistoffer

Vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) er et potent cytokin, der indgår i angiogenese og regulerer permeabiliteten af endotelceller. Bevacizumab, der er et rekombinant humaniseret monoklonalt antistof, bindes til solubelt VEGF og forhindrer receptorbinding [9]. Ved refraktær MBC har bevacizumab i kombination med capecitabin hos tidligere behandlede patienter vist sig at kunne fordoble RR (20% vs. 9%), mens progressionsfri overlevelse (PFS) (4,8 måneder vs. 4,2 måneder) og OS ikke øgedes (15,1 måneder vs. 14,5 måneder). Der er efterfølgende randomiseret 715 patienter til førstelinjebehandling med paclitaxel ± bevacizumab, og præliminære data

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

viser fordoblet RR (28% vs. 14%) og en signifikant øget PFS (10,97 måneder vs. 6,11 måneder) [10]. Behandlingskombinationen forventes snart at blive godkendt i EU til førstelinjebehandling af MBC. I en fase II-undersøgelse af bevacizumab i kombination med docetaxel som første- og andenlinjebehandling har man fundet en RR på 52% (95% SI 32-71%) og en median PFS på 7,5 måneder.

Præparatets bivirkninger er bl.a. hypertension, proteinuri, gastrointestinale perforationer, sårhelingskomplikationer, blødningsepisoder og tromboemboliske hændelser.

Hæmmere af flere receptorer relaterede til angiogenese, tyrosinkinasehæmmere

Sunitinib er en multitargeteret tyrosinkinasehæmmer, der hæmmer VEGF-receptoren, *platelet-derived growth factor*-receptoren (PDGFR), KIT og FLT3, hvoraf de tre førstnævnte er fundet at være udtrykt i brystcancer væv. Prækliniske undersøgelser af brystcancerxenografer har vist lovende resultater ved behandling med sunitinib enten alene eller i kombination med kemoterapi. Præliminære resultater fra et fase II-studie har vist fire partielle responser og fem tilfælde med stationær sygdom blandt 23 patienter med refraktær MBC. Bivirkninger af behandlingen har været hypertension, neutro- og trombocytopeni, træthed, kvalme og opkastning, diare, hånd-fod-syndrom og stofskiftetforstyrrelser.

Kombineret targeteret behandling, nye stoffer

Flere fase I- og fase II-undersøgelser med en kombination af flere biologiske stoffer er undervejs. Det drejer sig bl.a. om kombinationen af trastuzumab og bevacizumab, hvor fore-

løbige data viser, at behandlingen er gennemførlig. Yderligere er en lang række stoffer med andre cellulære angrebspunkter under klinisk afprøvning (f.eks. mTOR, farnesyltransferase- og histondeacetylasehæmmere) [6].

Korrespondance: Dorte Lisbet Nielsen, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: doni@heh.regionh.dk

Antaget: 20. april 2007

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

Artiklen bygger på flere litteraturreferencer. En fuldstændig referenceliste fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Yeon CH, Pegram MD. Anti-erbB2 antibody trastuzumab in the treatment of HER2-amplified breast cancer. *Invest New Drugs* 2005;23:391-409.
2. Britten CD. Targeting ErbB receptor signaling: a pan-ErbB approach to cancer. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1335-42.
3. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
4. McKeage K, Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs* 2002;62:209-43.
5. Jones A. Combining trastuzumab (Herceptin®) with hormonal therapy in breast cancer: what can be expected and why? *Ann Oncol* 2003;14:1697-704.
6. Hobday TJ, Perez EA. Molecularly targeted therapies for breast cancer. *Cancer Control* 2005;12:73-81.
7. Nelson MH, Dolder DR. Lapatinib: a novel dual tyrosine kinase inhibitor with activity in solid tumors. *Ann Pharmacother* 2006;40:261-9.
8. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *NEJM* 2006;355:2733-43.
9. Ferrara N, Hillan K, Gerber H-P et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti VEGF antibody for treating cancer. *Nature Rev Drug Discovery* 2004;3:391-8.
10. Miller KD, Wang M, Gralow J et al. E2100: a randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer. http://www.asco.org/ac/1,1003,12-002511-00_18-0034-00_19-00581400_21-00,00.asp /feb 2007.

Carcinoma in situ mammae

Afdelingslæge Anne-Vibeke Lærnkholm,
klinikchef Jack Hoffmann & overlæge Fritz E. Rank

Odense Universitetshospital, Afdeling for Klinisk Patologi,
Hørsholm Sygehus, Brystkirurgisk Klinik, og
Rigshospitalet, Patologifdelingen

Carcinoma in situ (CIS) er en ikkeinvasiv malign celleforandring i epiteliale strukturer uden gennemvækst af basalmembranen.

CIS vokser ikke ud i det omgivende væv og kan ikke metastasere lymfogent eller hæmatogent. I brystet findes der to typer: dukalt CIS (DCIS) (Figur 1) og lobulært CIS (LCIS) (Figur 2).

Incidens

Hvor der foretages organiseret mammografiscreening, udgør DCIS 20-30% af samtlige påviste brystkræfttilfælde [1]. I de danske screeningsområder er incidensen på 12-16%. Ved screening påvises DCIS primært som mikroforkalkninger. Hvor der ikke foretages screening, debuterer DCIS som enten en palpabel tumor, blødning fra brystvorten, morbus Paget eller som mikroforkalkninger, der ses ved mammografi foretaget på grund af symptomer i brystet.

LCIS derimod er sædvanligvis et tilfældigt fund i en biopsi foretaget på anden indikation.

Den reelle incidens af LCIS er ukendt, idet der ikke er karakteristiske kliniske eller radiologiske kendetegn. Incidensen er proportional med antallet af biopsier, der er foretaget i en population. Ved gennemgang af benigne biopsier er inciden-