

# Primær inoperabel cancer mammae

Klinisk assistent Julie Jørgensen, overlæge Søren Cold & overlæge Claus Kamby

Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion 435, Odense Universitetshospital, Onkologisk Afdeling, og Herlev Hospital, Onkologisk Afdeling

I Danmark diagnosticeres der årligt over 4.000 nye tilfælde af brystkræft. Mere end 90% er tilgængelige for radikal kirurgi på diagnosetidspunktet (primær operabel brystkræft), mens 2-5% har lokal avanceret sygdom, hvor tilstanden er så fremskreden, at primær operation ikke er mulig eller hensigtsmæssig. De resterende har dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet.

Primær inoperabel eller lokal avanceret brystkræft (LABC) er en mellemting mellem operabel og metastaserende brystkræft. Der foreligger ikke konsensus om definitionen. Vi vil i denne sammenhæng definere LABC som inoperable tilfælde med involvering af hud eller thoraxvæg, mastitis carcinomatosa eller ikkeoperable, samsidige aksil og/eller periklavikulære lymfeknuder. Desuden inkluderes patienter med tumorstørrelse > 5 cm. Betegnelsen omfatter således sygdomsstadierne T<sub>3-4</sub>, N<sub>x</sub>, M<sub>0</sub> og T<sub>x</sub>, N<sub>2-3</sub>, M<sub>0</sub> (Figur 1).

Den foreliggende litteratur om behandling af LABC er præget af tilstandens sjældenhed og den manglende enighed om definitionen. Materialet er begrænset og udgøres primært af fase II-studier. Dog har anvendelsen af præoperativ kemoterapi hos patienter med operabel brystkræft resulteret i enkelte større, randomiserede forsøg, hvilket har bidraget til forståelsen af præoperativ behandling til såvel operable som inoperable patienter. Formålet med denne artikel er at diskutere strategi ved og evidens for behandling af lokalt avanceret brystkræft. Vi vil endvidere belyse fremtidige diagnostiske, terapeutiske og prognostiske muligheder.

## Udredning

Ved udredning for LABC fortages der initialt undersøgelser for at udelukke dissemineret sygdom. Hertil anvendes computertomografi af thorax og øvre abdomen (kan erstattes af røntgenundersøgelse af thorax og ultralydundersøgelse af øvre abdomen) samt knogleskintigrafi. Desuden biopteres der fra tumoren og/eller involverede lymfeknuder med henblik på receptorbestemmelse for østrogen, progesteron og human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER-2).

## Behandling

Neoadjuverende kemoterapi (NK) blev udviklet i 1970'erne og er i dag standardbehandling ved LABC. Formålet er at gøre patienten tilgængelig for radikal kirurgi. Desuden tilstræ-

bes det at eliminere eventuelle mikrometastaser. Behandlingens effekt vurderes ved graden af klinisk og patologisk remission. Man har i flere studier påvist, at overlevelsen er korreleret til klinisk remissionsgrad og i endnu højere grad til opnåelse af komplet patologisk remission (pCR) [1, 2]. Imidlertid opnår i gennemsnit kun ca. 15% af patienterne pCR ved traditionel NK, og prognosen er dårlig med en median fem-årsoverlevelse på 35-60% [3].

Herhjemme har man i behandlingen af LABC i mange år brugt cyclophosphamid, epirubicin/adriamycin og 5-fluorouracil (CEF/CAF). Uden for kliniske forsøg er anthracyclinbaseret kombinationskemoterapi fortsat standardbehandling. Ældre eller svækkede patienter tilbydes dog ofte en mere skånsom behandling med f.eks. cyclophosphamid, methotrexat og 5-fluorouracil. Ved hormonreceptorpositiv sygdom gives der eventuelt alene antiøstrogenbehandling.

Da effekten af NK vurderes løbende, er det muligt at ændre denne ved utilfredsstillende respons. Der gives normalt 2-3 serier kemoterapi, hvorefter patienterne vurderes med henblik på kirurgi (almindeligvis mastektomi). Er denne ikke mulig at foretage, gives der yderligere kemoterapi, hvorefter patienten vurderes på ny.

I enkelte tilfælde (få procent) er operation fortsat ikke mulig, hvorfor patienten i stedet tilbydes strålebehandling. Efter operation eller strålebehandling gives der adjuverende behandling efter samme retningslinjer som ved primær operabel brystkræft. Efter adjuverende kemoterapi gives der strålebehandling, hvis ikke denne er givet tidligere. Patienter med HER-2-positive tumorer tilbydes et års behandling med



Figur 1. Lokalt avanceret cancer mammae med kutan involvering.

**Faktaboks**

Lokal, avanceret brystkræft (LABC) udgør 2-5% af nydiagnosticerede brystkræfttilfælde

Behandlingsprincipperne hviler på præoperativ, systemisk kemoterapi med henblik på efterfølgende radikal operation. Efter operationen gives adjuverende behandling efter almindelige retningslinjer

Behandlingen foregår på specialafdelinger som et tværfagligt samarbejde mellem onkologer, kirurger, patologer og radiologer

Behandlingsresultaterne er ikke tilfredsstillende, og prognosen er dårlig med en median femårsoverlevelse på 35-60%

Der pågår til stadighed kliniske studier mhp. at forbedre behandlingsresponsen, og nye behandlingsregimener er under afprøvning

Nyere molekylærbiologiske og genetiske teknikker vil måske i fremtiden kunne bidrage med vigtige prædiktive oplysninger og dermed føre til en mere specifik behandling af patienter med LABC

trastuzumab. Ved østrogenreceptorpositive tumorer tilbydes patienten antiøstrogen behandling i fem år [4].

**Studier af neoadjuverende behandling**

NK er i de senere år i stigende grad blevet anvendt til behandling af patienter med primær operabel brystkræft. Det første store randomiserede studie, hvori man sammenlignede effekten af NK og adjuverende kemoterapi ved primær operabel brystkræft, var det såkaldte National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18, hvor 1.523 patienter blev randomiseret til fire serier adriamycin og cyklophosphamid (AC) givet enten præ- eller postoperativt. I studiet blev der ikke påvist nogen forskel i overlevelse, men man fandt, at der kunne foretages flere brystbevarende operationer hos patienter, der var behandlet med præoperativ kemoterapi [2].

I fortsættelse heraf undersøgte man i B-27-studiet effekten af sekventielt tillæg af et taxan (docetaxel) til antracyclinbaseret kemoterapi. Forsøget var randomiseret og omfattede i alt 2.411 patienter med primær operabel brystkræft. Alle fik initialt fire serier AC. Patienterne i gruppe A gennemgik herefter operation, mens patienterne i gruppe B og C fik yderligere fire serier kemoterapi med docetaxel hhv. før eller efter operation. Studiet viste, at tillæg af præoperativ docetaxel øger pCR-raten (13% vs. 26%), dog uden tilsvarende effekt på overlevelsen. Igen fandt man, at opnåelse af pCR var associeret til øget sygdomsfri overlevelse [4].

Tumorbiologisk er der formentlig ikke forskel på brystkræfttilfælde i forskellige stadier, hvorfor det er nærliggende at antage, at behandlingsregimener med dokumenteret effekt

i andre stadier af sygdommen også har effekt ved LABC. Således vurderede man i fase III-undersøgelsen Aberdeen-studiet effekten af tillæg af docetaxel til konventionel antracyclinbaseret NK. Studiet omfattede 162 patienter med operabel brystkræft og tumorstørrelse  $\geq 3$  cm eller LABC ( $T_3, T_4, T_xN_2$ ). I alt 145 patienter gennemgik de planlagte otte serier NK. Alle fik initialt fire serier cyklofosamid, vincristin, doxorubicin og prednisolon (CVAP). De patienter, som responderede på denne behandling, blev herefter randomiseret til yderligere fire serier CVAP ( $n = 50$ ) eller fire serier docetaxel ( $n = 47$ ). I alt 48 patienter, som ikke responderede på den initiale kemoterapi, fik docetaxel. Undersøgelsen viste signifikant større respons ved sekventiel behandling med docetaxel og antracyclin end ved det antracyclinbaserede regimen alene (pCR 34% vs. 16%,  $p = 0,04$ ). Patienter, som primært udviste antracyclinresistens, havde efter skift til docetaxel en pCR-rate på 2%. Nyeste data fra dette studie har vist, at sekventielt tillæg af docetaxel øger overlevelsen signifikant med en femårsoverlevelse på 90% vs. 71%,  $p = 0,04$  [5].

**Trastuzumab og lokal avanceret brystkræft**

Der foreligger ikke randomiserede studier af behandling med trastuzumab hos patienter med LABC og HER-2-positiv sygdom, og litteraturen på dette område er derfor ikke tilstrækkelig til at udstede retningslinjer efter. Ved primær operabel brystkræft har adjuverende behandling med trastuzumab derimod vist sig at være effektiv. Hos disse patienter kan behandlingen med fordel anvendes i kombination med NK [6].

**Nye behandlingsrekommendationer**

Ved gennemgang af den nyere foreliggende litteratur vedrørende behandling af LABC synes behandling med en kombination af antracyclinbaseret kemoterapi og et taxan at være mest effektiv. I overensstemmelse hermed anbefales denne kombination i de nye retningslinjer fra den danske brystkræftgruppe [7]. I den seneste opdatering vedrørende behandling af LABC anbefales således tre serier cyklophosphamid, epirubicin (CE) hver tredje uge præoperativt efterfulgt af tre serier docetaxel hver tredje uge efter operation. Ved utilfredsstillende effekt efter to serier CE skiftes til docetaxel (fire serier).

**Prognostiske og prædiktive faktorer**

Der er rapporteret om store forskelle i tumorrespons ved NK (3-46%) [3]. Årsagerne hertil kendes ikke i detaljer. Aktuelt anvendes tumorstørrelse, differentieringsgrad, receptorstatus og aksilinvolvering til vurdering af prognosen ved LABC. I tidligere undersøgelser har man påvist, at opnåelse af patologisk komplet respons (pCR) ved NK er tæt knyttet til prognosen ved LABC [2]. Parallelt med udviklingen af nye brystkræftbehandlinger har man søgt at finde biologiske faktorer, som kan prædikere tumorrespons under NK, i håb om tidligt at kunne afgøre tumorens følsomhed. Ved primær

## 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 (mammografiscreening) 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.