

Trastuzumab forbedrer adjuverende behandling

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Overlæge Michael Andersson

På diagnosetidspunktet vil flere end 95% af brystkræftpatienterne have lokoregionær sygdom uden fjerne metastaser. Imidlertid vil 30-50% efter måneder til mange år få fjerne metastaser og dø af brystkræft. For at nedsætte risikoen for fjerne recidiv og dermed tidlig død er der udført mange randomiserede forsøg, hvor kemoterapi og endokrin terapi, som medfører levetidsforlængelse ved fremskreden sygdom, er undersøgt som adjuverende behandling som supplement til operation. Resultaterne angives ofte som den relative reduktion af *hazard ratio* for recidiv af brystkræft. Selv om den adjuverende behandling kun varer ca. seks måneder for kemoterapi og fem år for endokrin behandling, er den relative risikoreduktion oftest uændret selv 10-15 år efter ophørt behandling. Kemoterapi og endokrin behandling reducerer risikoen for recidiv (og dermed tidlig død) (Tabel 1) meget betydeligt. Endokrin behandling er kun relevant for de ca. 70% af patienterne, som har hormonreceptorpositiv brystkræft, men risikoreduktionen af kemoterapi og endokrin behandling synes at være uafhængig af hinanden, og dermed kan effekten næsten adderes.

Til trods for disse fremskridt dør ca. 30% af patienterne af brystkræft. I 2005 er der imidlertid kommet en viden om anvendelse af nyere biologisk behandling i tilgift til den allerede anvendte behandling. Udviklingen af denne behandling er et vellykket eksempel på såkaldt translationel forskning, hvor øget viden om basale biokemiske processer har medvirket til frembringelse af effektiv behandling. I 1985 blev genet, som koder for dannelse af en overfladereceptor, *human epidermal receptor 2* (HER2) klonet, og i 1987 påvist det, at amplifikation

af genet eller overekspression af receptoren i brystkræftceller (såkaldt HER2-positiv brystkræft) medfører en markant dårligere prognose. 20-25% af brystkræftpatienterne har HER2-positiv brystkræft. Et monoklonalt antistof rettet mod HER2, trastuzumab, blev udviklet i 1992 og testet hos kvinder med metastaserende HER2-positiv brystkræft. Tillæg af trastuzumab til vanlig behandling medførte forlænget overlevelse. Herefter er påbegyndt fire store internationale forsøg med et års adjuverende behandling med trastuzumab i tillæg til vanlig kemoterapi og eventuelt endokrin behandling hos patienter med HER2-positiv brystkræft. I 2005 blev der offentliggjort meget tidlige, men planlagte interimanalyser (median opfølgningstid kun 1-2 år) fra alle fire undersøgelser omfattende flere end 10.000 patienter. Undersøgelserne er indbyrdes forskellige, bl.a. mht. arten af kemoterapi, kriterier for udvælgelse af patienter og tidspunktet for trastuzumabbehandling i forhold til kemoterapi, men de viser alle en reduktion af risikoen for recidiv på omkring 50%! [1, 2]. Af tabellen fremgår det, at hverken kemoterapi eller endokrin behandling er så effektivt som trastuzumab – og effekten af trastuzumab må antages at kunne adderes til effekten af den øvrige behandling. Såfremt erfaringerne fra adjuverende kemoterapi og endokrin behandling kan overføres til trastuzumab, må det endvidere antages, at den meget tidligt påviste risikoreduktion vil vedvare ved længere observation og medføre en tilsvarende reduktion i dødeligheden af sygdommen. Behandlingen gives som intravenøs infusion hver tredje uge i et år og har begrænsede bivirkninger [3]. Sundhedsstyrelsen har for nylig anbefalet, at behandlingen introduceres i Danmark på forsøgsmæssig basis.

Korrespondance: Michael Andersson, Onkologisk Klinik 5073, Finsencentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: michael.andersson@rh.hosp.dk

Interessekonflikter: Forfatteren har modtaget honorar for undervisning af Roche A/S

Litteratur

- Piccant-Gebhart MJ, Procter MP, Leyland-Jones B et al for the HERA Study Team. A randomized trial of trastuzumab following adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
- Romod EH, Perez EA, Bryant J, Sumant VJ et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
- Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23: 7811-9.

Tabel 1. Relativ reduktion af risiko for recidiv af brystkræft ved adjuverende behandling med kemoterapi (KT), endokrin behandling (ET) og trastuzumab (T) set i randomiserede forsøg. Data for KT, antracyclinholdig KT (ANTRA-KT) og tamoxifen (TAM) fra metaanalyser og for taxanholdig KT (TAX-KT) fra ni forsøg, aromatasehæmmere (AI) fra 2 forsøg og T fire forsøg.

	Reduktion i % af hazard ratio for recidiv
KT vs. kontrol	23
ANTRA-KT vs. ikke ANTRA-KT	18
TAX + ANTRA-KT vs. ANTRA-KT	14
TAM vs. kontrol (kun hormonreceptorpositiv)	40
AI vs. TAM	17
T + KT + evt. ET vs. KT + evt. ET (kun HER2-positiv)	50