

# Farmakologisk behandling ved lokalisert brystkreft

Line Fronth  
Kreftavdelingen, Bærum sykehus  
E-post: [linefronth@hotmail.com](mailto:linefronth@hotmail.com)

## SAMMENDRAG

### Hensikt

Brystkreft er den klart hyppigste kreftform hos kvinner. Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å gi en kort innføring i adjuvant behandling av lokalisert brystkreft.

### Materiale og metode

Artikkelen er i hovedsak basert på «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft» utgitt av Helsedirektoratet 2014, referat fra styringsgruppemøte i NBCG (Norsk bryst cancer gruppe), et skjønnsmessig utvalg av relevante publikasjoner og egne kliniske erfaringer.

### Resultat og fortolkning

NBCG har laget retningslinjer for adjuvant behandling som sikrer en likeverdig behandling uavhengig av bosted. Adjuvant systemisk behandling har i gjennomsnitt ført til en betydelig bedring i prognose. Det pågår et kontinuerlig arbeid for å redusere behandlingsinduserte bivirkninger, samt med større sikkerhet kunne identifisere pasienter med nytte av behandlingen for å unngå unødige bivirkninger.

## BAKGRUNN

Brystkreft er den klart hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjør 22% av alle krefttilfellene. Det er den viktigste årsak til tapte leveår hos kvinner opp til 65 år (3). Hver 10. til 11. kvinne i Norge vil utvikle brystkreft. I 2013 fikk 3220 kvinner og 36 menn denne diagnosen. Til sammenlikning rammet sykdommen 1235 kvinner i 1970. Den aldersjusterte forekomsten har økt fra 37 per 100000 innbyggere i perioden 1956–1960 til 79 i 2011, hvilket

## HOVEDBUDSKAP

Brystkreft er den klart hyppigste kreftform blant kvinner med vel 3000 nye tilfeller hvert år.

NBCG utarbeider retningslinjer for adjuvant behandling.

Behandlingsinduserte bivirkninger og håndteringen av disse har fått økende oppmerksomhet de siste årene.

er mer enn en fordobling (1, 2). Årsaken til denne økningen er sammensatt og kan delvis forklares med en aldrende befolkning. Forhold som også spiller inn er tidlig menarche ( $\geq 12$  år), sen menopause ( $\geq 55$  år), ingen barnefødsler, eller å føde første barn sent. Livstilsfaktorer er også bidragende (eksempelvis fysisk inaktivitet, overvekt, økt alkoholkonsum, og langvarig bruk av østrogenilskudd etter menopause). Det anslås at 5–10% av alle brystkrefttilfeller skyldes arv (30). Gentesting tilbys alle brystkreftpasienter der en mistenker en arvelig årsak. Alle kvinner under 50 år som diagnostiseres med brystkreft bør tilbys slik testing.

Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Gjennomsnittsalderen ved diagnose er 59 år. Kun 4,3% av nye tilfeller inntraff hos kvinner under 40 år i årene 2007 til 2011. Cirka 40000 kvinner og menn i Norge har eller har hatt brystkreft (2).

Prognosen ved brystkreft er sterkt avhengig av stadium. Fem års relativ overlevelse hvor sykdommen er begrenset til brystet (stadium I), er for årene 2007 til 2011 98,9%, mot 23,4% hvis det foreligger fjernspredning (stadium IV) på diagnosetidspunktet (2).

Den bedringen i prognose man har sett ved brystkreft, er knyttet til tidligere diagnostikk og bedret kirurgisk behandling, patologisk diagnostikk og adjuvant behandling (medikamentell og strålebehandling).

## BEHANDLING

Moderne brystkreftbehandling fordrer sam-

arbeid mellom radiologer, patologer, kirurger og onkologer. Farmasøyter er involvert i tilvirkningen av cytostatika på sykehusapotek og har en viktig rolle i tverrfaglige team hvor man identifiserer og gir råd til kreftpasienter omkring håndtering av legemiddelrelaterte problemer.

Den viktigste brystkreftbehandlingen er kirurgi, enten i form av mastektomi eller brystbevarende kirurgi. Der den kirurgiske behandlingen er blitt mer skånsom de siste årene, er den systemiske behandlingen blitt mer omfattende. Behandlingsanbefalinger er standardisert og utarbeidet av NBCG. Dette sikrer likeverdig behandling til alle kvinner, uavhengig av bosted. I denne artikkel fokuseres det på adjuvant behandling etter lokalisert (primært operabel) brystkreft. Med adjuvant behandling menes tilleggsbehandling etter kirurgi. Behandling av lokalavansert sykdom berøres ikke.

Risikoen for senere metastaser etter kun lokal behandling av brystkreft (kirurgi +/- stråleterapi) øker med økende tumorstørrelse, ved lymfeknutespredning og økende antall affiserte lymfeknuter (3). Men selv pasienter med små tumorer uten lymfeknudemetastaser kan utvikle fjernspredning (4). Alle svulster undersøkes med tanke på histologisk grad (I–III), tumorstørrelse (T), lymfeknutespredning, (N) hormonreseptorstatus, HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) overekspressjon og Ki67 verdi (proliferasjonsmarkør) for å anslå risiko for senere tilbakefall og dermed nytten av adjuvant behandling.

Adjuvant behandling fører til klart høyere kurasjonsrate. Dette er grundig dokumentert i et verdensomspennende samarbeid hvor resultater fra et stort antall studier er samlet. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) har i sin database samlet data fra mer enn 140000 kvinner i randomiserte studier med klinisk oppfølging over mer enn 15–20 år (5, 6).

NBCG vurderer sine anbefalinger opp mot internasjonale anbefalinger om indikasjon for adjuvant behandling (7). Disse anbefalingene inkluderer pasienter med 5–10% risiko for tilbakefall uten systemisk behandling. ▶

### Adjuvant endokrin behandling

Cirka to tredjedeler av pasientene har hormonreseptorpositiv sykdom. Tilstedeværelse av østrogen- og progesteronreseptorer i tumor indikerer sannsynlighet for respons på endokrin behandling. Sirkulerende steroidhormoner bindes til intracellulære reseptorer og stimulerer cellene til vekst og deling. Kun hormonreseptorpositive pasienter har nytte av adjuvant endokrin behandling.

De viktigste legemiddelgruppene til bruk i adjuvant behandling er anti-østrogen (tamoksifen) og aromatasehemmere (AI). Aromatasehemmere er førstevalg hos postmenopausale kvinner. Standard lengde på den endokrine behandling er 5 år, men nye retningslinjer anbefaler utvidet adjuvant behandling til inntil 10 år for pasienter som har brukt tamoksifen i 2–5 år. Her vil toleranse være avgjørende for anbefaling om videre bruk.

En liten undergruppe av pasienter vil ha nytte av goserelin som ovariefunksjonssuppresjon i tillegg til tamoksifen eller aromatasehemmer (27). Dette gjelder svært unge pasienter (<35 år), pasienter som forblir premenopausale etter kjemoterapi og de som har utbredt sykdom i axille (fire eller flere lymfeknuder med spredning). Dette er en behandling som kan gi betydelige bivirkninger og det er viktig at pasientene følges godt opp. Bentetthetsmålinger er anbefalt.

#### Tamoksifen

Adjuvant tamoksifen (20 mg x 1) i 5 år har vist betydelige effekter på overlevelse. Legemidlet fører til cirka 30% relativ mortalitetsreduksjon

(8). Tamoksifen er en selektiv østrogenreseptormodulator (SERM) som kan virke både som en antagonist og en partiell agonist avhengig av vev. Den har derfor en rekke østrogene effekter, spesielt hos postmenopausale kvinner. Dette gir positive bivirkninger på skjelettet og lipidstoffskiftet. Videre reduserer tamoksifen risikoen for ny kreft i motsatt bryst. Kun tamoksifen er dokumentert som adjuvant behandling av menn med brystkreft.

Tamoksifen gir sjelden alvorlige bivirkninger, og som oftest er bivirkningene av lett til moderat grad. De vanligste bivirkninger er hetetokter, abdominalt ubehag (først og fremst kvalme), kolpitt (skjedekatarr) og vektøkning. Enkelte får svimmelhet, hodepine eller depressive reaksjoner/humørsvingninger. Av alvorlige bivirkninger ses en økt risiko for tromboembolisk sykdom (spesielt dyp venetrombose og lungeemboli). Legemiddelet gir i tillegg en økt risiko for endometriecancer (gjelder kun postmenopausale kvinner). Ved gynekologiske symptomer som unormale vaginale blødninger og blodig utflod skal pasientene henvises gynekolog.

#### Aromatasehemmere

Aromatasehemmere (AI) er førstevalg hos postmenopausale kvinner. Postmenopausale kvinner har fortsatt sirkulerende østrogen. Disse syntetiseres i perifert vev fra androgener, produsert hovedsakelig i binyrene, men også i ovariene. Aromatasehemmerne blokkerer den enzymatiske konvertering av androgener til østrogen (androstenedion til østron samt testosteron til østradiol). Legemidlene er

enten non-steroidale (letrozol, anastrozol) eller steroidale (eksemestane).

Flere store studier (9–15) har vist at AI gir noe bedre sykdomsfri overlevelse enn tamoksifen. Bruk av aromatasehemmere reduserer risiko for å dø av brystkreft med 40% sammenliknet med ingen endokrin behandling. Behandling i 5 år med aromatasehemmer reduserer 10 års mortalitet med cirka 15% sammenliknet med 5 år med tamoksifen (28).

Det er ikke grunnlag for å anbefale et legemiddel fremfor et annet. Bivirkningsprofilene kan variere, noe som gjør at et bytte fra et non-steroidalt til et steroidalt AI eller omvendt kan gi en bedre toleranse.

Vanlige bivirkninger er stivhet og smerter i ledd/muskler, hetetokter, tørre, tynne vaginale slimhinner og gastrointestinale symptomer (vanligst er kvalme). AI gir økt risiko for osteoporose og frakturer. Legemiddelet skal derfor kombineres med kalsium og D-vitamin. Hos alle kvinner som benytter en AI og der det ikke er indikasjon for zoledronsyre (se under) skal det gjøres bentetthetsmåling ved oppstart, deretter etter 1 år og så hvert annet år. Ved betydelig fall i bentetthet eller utvikling av osteoporose i forløpet anbefales oppstart av bisfosfonat (alendronat eller zoledronsyre).

Tabell 1 gir en oversikt over legemidler i bruk ved adjuvant endokrin behandling ved brystkreft.

#### Kjemoterapi

Brystkreft er i gjennomsnitt en moderat kjemosensitiv sykdom. Det vil si at noen pasienter har god effekt av kjemoterapi, mens andre

Tabell 1. Adjuvant endokrin behandling.

Legemiddelgruppe	Virkestoff	Preparat	Virkning	Indikasjon
Antiøstrogen	Tamoksifen	Tamoxifen Nolvadex	Binder seg til østrogenreseptorer og hemmer effekten av østrogen	Pre- og postmenopausale kvinner
Aromatasehemmere (AI)	Anastrozol Letrozol Eksemestan	Arimidex/Anastrozol Femar/Letrozol Aromasin/Eksemestan	Hemmer enzymet aromatase og reduserer derfor dannelse av østrogen	Førstevalg til postmenopausale kvinner
GnRH-analoger	Goserelin	Zoladex	Hemmer utskillelse av FSH og LH, noe som fører til nedsatt produksjon av østradiol	Som tillegg til tamoksifen eller AI hos en liten undergruppe

har svært liten nytte av behandlingen. Over hundre studier med over 100 000 pasienter, der mange av studiene har over 15–20 års observasjonstid, konkluderer med at optimal kjemoterapi gir cirka en tredjedel relativ reduksjon for tidlig død (6).

Det finnes en rekke kjemoterapiregimer i bruk ved adjuvant behandling. Bruk av kombinasjon av flere cytostatika er vist å være mer effektivt enn bruk av ett enkelt cytostatikum (6). Fire til seks måneder anses å være adekvat behandlingsslengde.

I Norge benyttes antracyklineholdige kurer alene eller i sekvens med et taksan (docetaksel eller paclitaksel). Antracyklinene (blant annet doxorubicin og epirubicin) er blant våre mest effektive antitumormidler. Vikningsmekanismen er kompleks, men inkluderer hemming av topoisomerase II (16). Topoisomerase II spiller en nødvendig rolle i reorganisering av strukturen til DNA i forbindelse med replikasjon. De kan også binde seg direkte til DNA, og derved hemme transkripsjon og replikasjon.

FEC-kurer (flourouracil, epirubicin og cyklofosfamid) har vært hjørnesteinen i den adjuvante kjemoterapien i Norge siden slutten av 1990-tallet. Standard epirubicin dose var 60 mg/m<sup>2</sup> (FEC60). Antracyklinholdige kurer med høyere epirubicindose (100 mg/m<sup>2</sup> – FEC100) ble gitt til høyrisikopasienter (HER2-positiv pasienter og pasienter med lokalavansert sykdom). Etter at en ny studie (17) demonstrerte like gode overlevelsesdata ved fire kurer AC60 (adriamycin 60 mg/m<sup>2</sup> og cyklofosfamid – tilsvarende EC90; epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> og cyklofosfamid) som seks kurer FEC 100, har NBCG valgt å innføre EC90 som standard for alle antracyklinholdige kurer. Flurouracil (5FU) har nå vist seg å ikke gi effekt i form av bedret sykdomsfri overlevelse og er fjernet fra FEC-kurene (18).

Det gis fire kurer uavhengig av om man skal ha taksaner eller ikke. Kurene gis med tre ukers intervall. Dette regimet gir stor risiko for nøytropeni. Infeksjoner i nøytropen fase er potensielt livstruende og alle pasienter skal derfor ha G-CSF som profylakse (vanligvis lipogfilgrastim – eller pegfilgrastim 6 mg som engangsinjeksjon minst 24 timer etter hver kur).

Tillegg av taksaner i den adjuvante behandling har vist seg nyttig hos pasienter med høy Ki67, trippelnegative pasienter (hormonreseptornegative og HER2-negative), ved HER2-positiv sykdom og hos de med utbredt sykdom i axille/stort tumorvolum. Taksanene virker på cellens mikrotubuli og klassifiseres som mitosegifter. Taksanene overstabilerer mikrotubuli og hindrer dermed nedbrytning av mikrotubuli-trådene. Dette fører til apoptose og celledød når cellen nærmer seg eller går inn i mitosefasen. (16).

Der det er indikasjon for taksan gis dette etter fire EC-kurer, enten i form av ukentlig paclitaksel (80 mg/m<sup>2</sup>), 12 kurer eller doce-

taksel hver tredje uke (100 mg/m<sup>2</sup>), fire kurer. Ved HER2-positivitet startes trastuzumab parallelt med taksaner.

Til pasienter med HER2-positiv sykdom og små svulster ( $\leq 1$  cm) og ingen spredning til lymfeknuter i armhulen kan antrasycliner utelates. Behandlingen vil være 12 ukers taksanbehandling parallelt med trastuzumab, etterfulgt av trastuzumab til totalt 1 år (19).

Det er foreløpig ingen sikker dokumentasjon på forskjell i effekt ved de to typer taksan som er tilgjengelig. Ukentlige kurer har en gunstigere bivirkningsprofil.

### Trastuzumab

Cirka 20% av brystkreftpasienter er HER2-positiv, det vil si de har overuttrykk av HER2-reseptoren på overflaten av tumorcellene. HER2-positivitet er assosiert med et mer aggressivt sykdomsforløp (21). Trastuzumab hemmer HER2-reseptorens aktivitet. I tillegg fører den til en aktivering av kroppens eget immunforsvar via cellulær cytotoxicitet (16).

Trastuzumab i tillegg til kjemoterapi gir en cirka 50% reduksjon i risiko for tilbakefall (22). De fleste av residivene er fjernmetastaser.

Behandlingen kan gi asymptomatisk nedgang i hjertefunksjonen. Hjertets pumpefunksjon (EF-ejeksjonsfraksjon) monitoreres regelmessig (hver tredje måned) med enten ekkokardiografi eller MUGA (Multi Gated Acquisition)-scan. Ved fall over 10 prosenpoeng eller fall i EF til under 50% utsettes trastuzumab i tre uker. Dersom ny måling viser bedring, kan behandlingen med trastuzumab gjenopptas. Bivirkninger som feber, frostanfall, kvalme, hoste, hodepine, svimmelhet og asteni kan observeres ved første infusjon, men er som regel fraværende ved senere infusjoner. Utover dette tolereres trastuzumab godt.

Foreløpig behandlingsslengde er et år; totalt 17 kurer hver tredje uke. De fleste får nå trastuzumab som subkutan injeksjon, 600 mg.

Tabell 2 gir en oversikt over undergrupper av brystkreft og valg av systemisk behandling.

### Zoledronsyre/bisfosfanater

Flere studier har vist gunstige tilleggseffekter ved å gi bisfosfonat som en del av den adjuvante behandlingen hos sikkert postmenopausale kvinner. En nylig publisert metaanalyse (23) bekrefter at behandlingen særlig reduserer risiko for spredning til skjelett, men har også mulig effekt i form av reduksjon i lokalt tilbakefall og metastaser (annet enn til skjelett). I tillegg vil slik behandling ha en gunstig effekt på benhelsen. Dette gjelder uavhengig av østrogenreseptorstatus, lymfeknutespredning eller bruk av kjemoterapi. Type bisfosfonat var ikke av betydning. Det anslås at behandlingen reduserer risiko for å dø av brystkreft med 18%.

Pre-/perimenopausale kvinner skal ikke benytte zoledronsyre. Dette på grunn av økt risiko for ekstraossøse metastaser i denne

gruppen. Grunnen til dette er ikke kjent.

Selv om man antar at type bisfosfonat ikke er av betydning, er zoledronsyre best dokumentert og NBCG anbefaler bisfosfonat i form av zoledronsyre. Det gis én injeksjon (4 mg) hver sjettede måned i 5 år (10 injeksjoner) til sikkert postmenopausale pasienter  $\geq 55$  år hvor det er indikasjon for systemisk adjuvant behandling.

Bivirkninger av slik behandling er vanligvis svært moderate. Enkelte beskriver influensaliknende symptomer infusjonsdagen. Det er viktig med tannlegevurdering før oppstart av behandling, da bisfosfonater øker risikoen for osteonekrose i kjeven.

### BIVIRKNINGSHÅNDTERING

#### Kvalme

Kombinasjonen av antracykliner og cyklofosfamid er klassifisert som høyemetogen kjemoterapi. Det er anbefalt at alle som mottar høyemetogen behandling får seretonin antagonist -3 (ondansetron eller palonsetron), kortison (deksametason, prednisolone eller metylprednisolon), og aprepitant; en neurokinin 1 (NK1) reseptor antagonist (Emend®). Metoklopramid (inntil 30 mg / døgn i maksimalt 5 dager) anbefales som tillegg ved behov.

Har man lett for å bli kvalm, for eksempel bilsyk eller var plaget med kvalme under svangerskapet, øker sannsynligheten for kvalme under cellegiftbehandlingen. Forventning spiller en viktig rolle. Kvinner er mer utsatt enn menn og unge (<50) er mer utsatt enn eldre. Kommer man ikke til mål med ovennevnte regime, endres administrasjonsmåte fra po til iv, det kan suppleres med anxiolytisk behandling (diazepam 5 mg x 1). Ondansetron kan administreres tre ganger i døgnet hvis god, men kortvarig effekt. Palonsetron er et depopreparat og gis intravenøst eller peroralt. Dersom dette er administrert, kan ondansetron gis fra dag 4 etter kur. Cyclizin (Marzine®) kan hos enkelte ha god effekt, særlig ved bevegelsesutløst kvalme.

#### Såre slimhinner

Såre slimhinner spesielt i munnen og nedsatt spyttproduksjon er vanlige bivirkninger etter kjemoterapi og kan være smertefull og legge restriksjoner på inntak av mat og drikke. Nedsatt spyttproduksjon kan føre til hull i tennene, tannkjøttproblemer og gir risiko for oppvekst av bakterier og sopp.

Plagene kommer gjerne den første uken etter avsluttet kur, og hos noen kan plagene vedvare gjennom hele behandlingsperioden. God munnpleie kan forbygge problemer. Pasienter bør drikke rikelig og bør unngå salt, sterkt krydret mat, mat med grov konsistens, varm mat samt tobakk og alkohol.

Munnskyll med fysiologisk saltvann anbefales etter måltider. I tillegg bør det benyttes myk tannbørste og tannkrem uten såpe (Zendium®). Xerodent sugetabletter lindrer

munntørret. Det finnes en rekke produkter som lindrer og smører såre slimhinner, Zendium® saliva gel, Aloclear, Xerostom, GUM, Poxident®.

Lokalt smertestillende kan benyttes før måltid (lidocain viskøs 2% eller paracetamol mikstur 24 mg/ml mikstur).

#### Taksanrelaterte bivirkninger

Taksaner gir lite kvalmeplager, men gir bivirkninger i form av muskel-/skjelettsmerter og nevropatier spesielt. Docetaxsel hver tredje uke gir mer uttalte muskel-/skjelettsmerter enn ukentlige kurer med paclitaxsel. Vanlig hånd-kjøpsanalgetika er vanligvis tilstrekkelig for å lindre disse plagene. Begge legemidlene gir omtrent samme risiko for nevropatier og parestesier. Dette er bivirkninger som øker med akkumulert dose. Disse er typisk sensoriske, men kan være motoriske. Dessverre finnes ingen dokumentert behandling som kan forebygge eller behandle perifer neuropati. Nevropatiene er reversible hos de fleste, men reparasjonsprosessen kan være langsom. Dersom plagende vedvarer over 1–2 år etter avsluttet behandling, vil de sannsynligvis bli permanente.

Taksaner, spesielt docetaxsel gir væske-retensjon, sannsynligvis som en følge av økt kapillær permeabilitet. Dette kan til en viss grad motvirkes av glukokortikoider gitt før og etter kur. Enkelte kan ha effekt av diuretika og støttestrømper.

Neglbivirkninger er vanlig med misfarging og noen ganger onykolyse (løsning av negler fra neglsengen). Det er viktig med godt neglstell med kremer og eventuelt grønnsåpebad. Bruk av neglelakk forebygger både misfarging og onykolyse.

#### Hypersensitivitetsreaksjoner

Docetaxsel og paclitaxsel kan begge gi hypersensitivitetsreaksjoner/anafylaktoide reaksjoner som antakelig utløses av en ikke-immunologisk histaminfrigjøring (16). Overvåkning er derfor nødvendig, spesielt ved de to første kurene. Risikoen for alvorlige reaksjoner er minimal hvis glukokortikoid benyttes i tilslutning til kurene.

#### Østrogenmangelsymptomer

Den onkologiske behandlingen utløser i mange tilfeller en akutt menopause. Østrogennivået faller brått og dette fører ofte til kraftigere symptomer (hetetokter, atrofi av slimhinner, osteoporose med mer) enn ved naturlig menopause der vi ser et gradvis fall i østrogennivåene. Om plagene ved en slik akutt innsettende menopause varer lengre eller kortere enn ved en naturlig overgangsalder, vet man ikke.

Tilførsel av østrogen alene vil lindre mange av plagene man opplever ved en overgangsalder, men frarådes da vi mangler data som sier at dette er trygt. Østrogen i kombinasjon med gestagen øker risiko for ny brystkreft og bør ikke benyttes.

Tilskudd av planteøstrogener (eksempelvis fra soya, rødkløver, linfrø og nattlys) frarådes også (30). Hos kvinner som bruker tamoksifen kan man vurdere lokale østrogener for å lindre vaginal tørrhet, særlig om et av de ikke-hormonelle behandlingsalternativene (Replens® eller Repadina Plus®) ikke er effektive nok. Samtidig bruk av lokale østrogener og en aromatasehemmer bør ikke brukes. Dette da lokal østrogen-applikasjon kan øke sirkulerende østradiol til et nivå som kan interferere

med terapeutisk effekt hos AI-brukere (24).

I motsetning til vaginal tørrhet der plagene øker med tiden fra menopause, vil hetetokter gradvis avta. Det er utført få kliniske, randomiserte studier på ikke-hormonelle behandlingsalternativer. Placeboeffekten synes å spille en viktig rolle både i forbindelse med medikamentinduserte hetetokter og i behandlingen av disse. Det er rapportert effekt på hetetokter hos 50% av placebobehandlede pasienter (25).

Hetetokter er mer uttalt hos kvinner som er overvektige eller som røyker. Mange kvinner forteller om symptombedring ved fysisk aktivitet.

SSRI og SNRI kan ha effekt på hetetokter (ukjent virkningsmekanisme) og er spesielt egnet dersom pasienten trenger antidepressiv behandling, men kan også benyttes uavhengig av dette. Effekten er bedre enn placebo, men generelt dårligere enn for hormonbehandling. Tamoksifen metaboliseres via CYP2D6. Paroksetin og fluoksetin er potente inhibitorer av CYP2D6 og fører til nedsatt konsentrasjon av den aktive tamoksifenmetabolitten endoksifen (50–60%). Ved samtidig bruk av tamoksifen bør man velge et legemiddel med svak/ingen hemming av CYP2D6 (venlafaksin og citalopram) for å unngå dårligere effekt av tamoksifen.

Klonidin er en sentralt virkende alfa-adrenerg antagonist og brukes først og fremst i behandlingen av hypertensjon og migrene. Preparatet har en moderat effekt på hetetokter (40–50% reduksjon) (25). Bivirkninger som kan opptre er munntørret, søvnvansker og trøtthet. Klonidin benyttes i dosering 25–75 mikrogram to ganger daglig. Doser som brukes for å behandle hetetokter ser ikke ut til å ha effekt på blodtrykket. Effekten av både antidepressiva og klonidin er raskt innsettende. Dersom behandlingen ikke har effekt innen fire uker, vil den trolig ikke ha effekt og kan seponeres.

#### Kardiotoksisitet

Antracykliner er kardiotoksiske. Den mest alvorlige kardiale bivirkningen er utvikling av en ikke-reversibel kumulativ dose-relatert kardiomyopati. Ved de doser som benyttes i adjuvant behandling er sannsynligheten for hjertesviktutvikling svært liten. Rutinemessig måling av hjertets pumpefunksjon gjøres ikke med mindre komorbidity eller symptomer skulle tilsi dette.

Behandling med trastuzumab kan gi asymptomatisk (og av og til symptomatisk) nedgang i hjertefunksjonen. Hjertets pumpefunksjon monitoreres regelmessig, da tidlig seponering kan føre til normalisering.

#### KONKLUSJON

Moderne systemisk adjuvant behandling har ført til at flere kvinner helbredes for brystkreft. Samtidig fører en bredere indikasjonen for adjuvant behandling til mer omfat-

Tabell 2. Undergrupper og valg av behandling.

Undergruppe	Type behandling
Sterkt hormonreseptor positive, HER2-negative. Lav Ki67	Endokrin behandling viktigst
Hormonreseptor positive, HER2-negative. Høy Ki67	Endokrin behandling til alle og kjemoterapi til de fleste
Hormonreseptor positive, HER2-positive. Høy Ki67	Endokrin behandling, kjemoterapi og HER2-rettet behandling
Hormonreseptor negative, HER2-positive	Kjemoterapi og HER2-rettet behandling
Trippel negative (Hormonreseptor negative og HER2-negative)	Kjemoterapi

tende behandling. Paradokset er at mange overbehandles og at behandlingen da fører til unødvendig toksisitet og bivirkninger. Det pågår et kontinuerlig arbeid med å redusere bruk av kjemoterapi ved å forbedre klassifiseringen av brystkreft, slik at man med større sikkerhet tilbyr behandling kun til de kvinner som har størst potensiell nytte av slik behandling.

Takk til professor Bjørn Naume, Oslo universitetssykehus, for gjennomlesing av manuskriptet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

## REFERANSER

1. Statistisk sentralbyrå. Dødsfall etter kjønn, alder og underliggende dødsårsak: hele landet 2009 (nettside). Oslo: Statistisk sentralbyrå.
2. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2009: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2011.
3. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR et al. Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1144–51.
4. Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM et al. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2113–22.
5. Peto R, Davies C, Godwin J et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–44.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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: 1687–717.
7. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–44.
8. Davies C, Godwin J, Gray R et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771–84.
9. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45–53.
10. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486–92.
11. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1101–8.
12. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 709–17.
13. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559–70.
14. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455–62.
15. Muss HB, Tu D, Ingle JN et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1956–64.
16. Dahl O, Lehne G, Baksaas I et al. Medikamentell kreftbehandling. Cytostatikaboken 7. utgave 2009.
17. NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU) epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer, Abstract S3-02, SABCS2014.
18. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1863–72.
19. Tolaney S, Barry W, Dang C et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for node-negative HER2-Positive Breast cancer. *N Engl J Med* 2015 Jun 8; 372: 134–41.
20. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295: 1658–67.
21. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–82.
22. Johansen K, Lønning PE, Naume B et al. Ny medikamentell behandling av brystkreft – adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft. Oslo: Kunnskaps-senteret; 2006. Rapport fra Kunnskaps-senteret nr 02–2006.
23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trials. *Lancet* 2015; 386: 1351–61.
24. Kendall A, Dowsett M, Folkler E et al. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006; 17: 584–7.
25. Nelson HD, Vesco KK, Haney E et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057–71.
26. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 113–21.
27. Regan M. Predicting benefit of endocrine therapy. *The Breast* 24 Suppl 1, PG 11.03. 2015.
28. Paganì O, Regan M, Walley B et al. Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor (AI) exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): Joint analysis of IBCSG TEXT and SOFT trials. JCO, ASCO Annual Meeting abstracts. Vol 32 No18\_suppl (June 29), 2014.
29. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analyses of randomized trials. *Lancet* 2015; 386: 1341–52.
30. Norsk bryst cancer gruppe. NBCG's behandlingsanbefalinger «Blåboka» (nettdokument). Tilgjengelig fra: [www.nbcg.no/nbcg.blaaboka.html](http://www.nbcg.no/nbcg.blaaboka.html).

Manuskriptet ble mottatt 23. februar 2015 og godkjent 17. november 2015.

## REVIEW ARTICLE, SUMMARY

*Systemic pharmacologically treatment of localized breast cancer*

### Background

Breast cancer is the most common cancer among women in Norway with almost 3000 new cases each year. The purpose of this article is to give a brief introduction of the systemic treatments used in localized breast cancer.

### Material and methods

This article is mainly based on the Norwegian guidelines written by NBCG (the Norwegian breast cancer group), a selection of relevant publications and own clinical experience.

### Results and conclusion

The guidelines for the adjuvant therapy ensure equal treatment independent of geographical differences. Adjuvant systemic treatment has led to a major improvement in the prognosis of localized breast cancer. A continuous work is going on to reduce the side effects caused by the adjuvant treatment and to improve the classification of breast cancer to secure the optimal treatment for every woman.