

Tamoxifen - virkninger og bivirkninger

REDAKSJONELT

ERIKSTEIN BK

Det er 100 år siden Beatson fjernet ovariene hos en 33 år gammel pasient med avansert brystkreft. Hun responderte på behandlingen i 42 måneder noe som forårsaket et generelt aksept for denne behandlingen (1). En serie av endokrine terapiformer ble introdusert etter dette. De fleste er ikke i bruk lenger. Eksempler på endokrine behandlinger utenom kirurgisk eller stråleindusert kastrasjon, er bruk av høydose østrogen som nå er erstattet med tamoxifen, fjerning av binyrer og androgene hormoner.

Virkning og indikasjon

Tamoxifen ble syntetisert i 1966 og tenkt brukt som et prevensjonsmiddel, men viste seg å indusere ovulasjon hos fertile kvinner. Preparatet er et antiøstrogen med delvis agonistiske effekter, som bindes kompetitivt til østrogenreseptor intracellulært. I tillegg har tamoxifen også effekter på vekstfaktorer som insulinliknende vekstfaktor 1 (insulin-like growth factor-1 (IGF-1)) (2). De første kliniske data på effekt mot avansert brystkreft ble publisert i 1971. Etter dette er tallrike studier publisert, og medikamentet har stort sett funnet sin rettmessige plass i behandlingen av brystkreft både som adjuvant behandling og i behandlingen av avansert sykdom. Det pågår flere internasjonale studier som søker å bringe klarhet i den ideelle behandlingstiden postoperativt. Hittil er det vist at to års behandling gir signifikant bedre resultater enn kortere behandling, mens det ikke foreligger data som viser at behandling lenger enn to år er bedre. Flere arbeider har vist klar gevinst av adjuvant behandling (3). Ved avansert brystkreft er tamoxifen 30 mg daglig anbefalt til pasienter med positiv eller ukjent hormonreseptorstatus som førstelinjebehandling. Behandlingsvarigheten vil her være avhengig av respons og gå frem til progrediering, gjennomsnittlig effekt er ca. ni måneder for de pasientene som responderer, men mange har langvarige effekter av denne behandlingen.

Bivirkninger

Studier viser at tamoxifen tolereres godt av de fleste pasienter. Det er imidlertid flere svært plagsomme bivirkninger. De viktigste er hetetokter, vektøkning opptil 10 kg, psykiske reaksjoner inkludert depresjon og slimhinneproblemer. De senere årene er det imidlertid kommet data som kan tyde på at stoffet etter en viss tids bruk kan indusere kreft i andre organer spesielt endometriet (4).

I dette nummer av Tidsskriftet presenterer Anne Ørbo og medarbeidere en kasuistikk som omhandler tamoxifen og endometriecancer med en gjennomgang av litteraturen (5). I

denne artikkelen settes søkelyset på de nyttige effekter av medikamentet, økt insidens av benigne lesjoner i endometriet og den sannsynlige økte insidens av endometriecancer. Den kumulative insidens av endometriecancer for alle kvinner behandlet med tamoxifen som adjuvant behandling, i de største amerikanske studiene er 0,9%, sammenliknet med 0,2% i kontrollgruppen (4). Dette betyr sju ekstra tilfeller av endometriecancer per 1000 tamoxifenbehandlede kvinner. Om dette er en sann økning eller skyldes en økt påvisning av lesjoner som ellers ville forblitt stumme, er fortsatt ikke klart. Det hevdes i tillegg at insidensen i de europeiske studiene er lavere enn i de amerikanske. Imidlertid finnes det også slik Ørbo og medarbeidere skriver (5), flere studier som ikke viser økt insidens av endometriecancer etter adjuvant behandling med tamoxifen. Denne alvorlige effekten av tamoxifen er relevant først og fremst for pasienter som får adjuvant behandling og må selvfølgelig tas alvorlig. Om Ørbo og medarbeideres anbefalinger for kontrollopplegg for denne gruppen kvinner skal tas til følge, er det for tidlig å si noe om (5). Samlet tyder data på at risikoen for å utvikle endometriecancer med tamoxifen 20 mg daglig i to år, er minimal. Det er viktig også å ta i betraktning de svært gode tilleggseffektene av tamoxifen på hjerte- og karsykdommer og osteoporose, samtidig som effekten er veldokumentert på primær hormonreseptorpositiv brystkreft.

Fremtidig adjuvant endokrin behandling

Det pågår en kontinuerlig jakt etter nye endokrine medikamenter med økt effekt hva angår reduksjon i tilbakefallsrisikoen etter primærbehandling for brystkreft. Samtidig ønskes toksisitetsprofilen bedret i lys av de publiserte observasjoner. Nye medikamenter bør også ha gunstige effekter på kvinners generelle helse så som hjerte- og karsykdommer og osteoporose. Varianter av tamoxifen med dokumentert mindre toksisitet er under utprøving (toremifen, raloxifen og droloxifen), og rene antiøstrogener uten agonistiske effekter er syntetisert (2). Flere av de nye variantene av tamoxifen synes å bibeholde flere av østrogenets positive effekter, har effekt på brystkreftsykdommen samtidig som bivirkningsprofilen er gunstig spesielt med tanke på karsinogenisitet (2). Dette er viktige momenter idet tamoxifen nå er under utprøving i store kjemoprevensjonsstudier hos kvinner med høy risiko for å utvikle brystkreft (2, 6). I tillegg kan moderne rene østrogen-aromatasehemmere være aktuelle alternativer for postmenopausale kvinner. Det er imidlertid viktig å understreke at tamoxifen er et av de største terapeutiske fremskritt i behandlingen av brystkreft de siste 25 år, og at tamoxifen fortsatt vil være en av hjørnesteinene i behandlingen av hormonreseptorpositiv brystkreft både som adjuvant terapi og ved avansert sykdom.

Bjørn K. Erikstein

LITTERATUR:

1. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestions for a new method oftreatment with illustrative cases. Lancet 1896; 2: 104-7.
 2. Howell A, Downey S, Anderson E. New endocrine therapies for breast cancer. Eur J Cancer 1996; 32A: 576-88.
 3. Early Breast cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic immunotherapy. Lancet 1992; 339: 1-15, 71-85.
 4. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. J Clin Oncol 1995; 13: 513-29.
 5. Ørbo A, Lindal S, Mortensen E. Tamoxifen og endometriecancer. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116: 1877-8.
 6. Powles T. The case for clinical trials of tamoxifen for prevention of breast cancer. Lancet 1992; 340: 1145-7.
-

