Legemidler i praksis

Utelukker tidligere brystkreft østrogenbehandling?

Brystkreft har vært ansett å være en kontraindikasjon for østrogensubstitusjonsbehandling. Dette bygger ikke på resultater av kliniske studier, men på en rekke observasjoner og indisier. Mange brystkreftpasienter får tidlige og uttalte klimakterielle symptomer, og det har vært argumentert for en mer liberal holdning til substitusjonsbehandling hos dem som har plager. En rapport fra Senter for medisinsk metodevurdering i 2003 åpnet for dette og konkluderte med at det ikke var dokumentasjon for at slik behandling var risikabelt eller risikofritt. Etter den rapporten er foreløpige resultater fra to randomiserte studier publisert – med ulik konklusjon.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapsprøve på *www.tidsskriftet.no/quiz*

Ole-Erik Iversen
oeiv@haukeland.no
Kvinneklinikken
Haukeland Universitetssjukehus
5021 Bergen

Brystkreft har vært ansett som klar kontraindikasjon for østrogensubstitusjonsbehandling. Dette er ikke basert på kontrollerte kliniske studier, men på en antakelse om at slik må det være av en rekke plausible grunner (ramme 1). Østrogen fryktes å medføre økt risiko for kontralateral cancer og å kunne stimulere okkult eller klinisk cancer mammae.

I 1980- og 90-årene ble det publisert en rekke observasjonsstudier som viste at østrogensubstitusjonsbehandlede kvinner hadde redusert risiko for blant annet osteoporose, koronarsykdom, svekket kognitiv funksjon og parkinsonisme. Spørsmålet kom da opp om det var korrekt at en slik effektiv terapi ikke måtte gis til pasienter med brystkreft. Disse pasientene har ofte ekstra uttalte klimakterielle besvær, både fordi opptil 80 % av premenopausale kvinner går i menopause ved vanlig brukt adjuvant cytostatikaterapi (1) og fordi klimakterielle symptomer er vanlig bivirkning ved adjuvant antiøstrogenterapi. Denne ble initialt gitt kun i ett år, men nå vanligvis i fem år (2).

Det er paradoksalt at før antiøstrogenbehandling ble vanlig, benyttet man østrogen i høye doser som terapi ved avansert brystkreft (3). I internasjonal litteratur så man tiltakende hyppig anbefalinger om en mer liberal holdning til østrogensubstitusjonsbehandling (4). Klinisk praksis kom i endring etter hvert som det kom flere observasjonsstudier der brystkreftpasienter hadde fått østrogensubstitusjonsbehandling. Den forverret ikke prognosen, heller var det en tendens til det motsatte (5–7). Gynekologer var nok mer tilbøyelig enn onkologer og kirurger til å anse cancer mammae som relativ – og ikke absolutt – kontraindikasjon og til å forskrive østrogen til kvinner med store plager. Det oppstod en situasjon der pasienter fikk svært ulike råd, avhengig av hvilken type spesialist de kom i kontakt med.

Pasienters syn på dette spørsmålet ble belyst i en spørreundersøkelse: Kvinner var villig til å akseptere 33 % økt risiko for residiv bare de kunne få effektiv terapi mot sine klimakteriebesvær (Ganz og medarbeidere, Annual Meeting of Society of Clinical Oncology, 1996). Problemstillingen er av mange grunner blitt aktuell for stadig flere: Insidensen av cancer mammae øker jevnt, det er blitt organisert mammografiscreening (fra 1995), egne oppfølgingsprogram for kvinner med hereditær disposisjon for ovarialkreft eller brystkreft, bedre primær- og sekundærbehandling med økt overlevelse samt mer utbredt bruk av og lengre varighet av antiøstrogenbehandling. Inntil 60 % av pasientene er rapportert å få klimakterielle besvær av tamoksifen (2). I alt anser man at ca. 25 000 kvinner lever med en brystkreftdiagnose i Norge (5).

Lokalbehandling med østrogen

Også ved lokalbehandling med østrogen gis ulike anbefalinger. I HABITS-studien ble, etter en pragmatisk vurdering og i lys av manglende relevante studier, lokal østrogenbehandling akseptert i kontrollgruppen som ikke ble randomisert til systemisk østrogenterapi (8). Begrunnelsen var at resorpsjonen etter kort tid ble så lav at den ble ansett å være uten klinisk betydning.

Annen terapi

Vanlig praksis har vært å gi gestagen alene, fordi dette var dokumentert effektivt mot symptomene. Man har antatt at gestagener var trygt, ettersom høye doser har vært normal terapi ved avansert brystkreft. I lys av nyere forskning som indikerer at gestagener kanskje virker synergistisk med østrogener på mammakjertler (i motsetning til i endometriet), viser dette hvor vanskelig det kan være å gi anbefalinger basert på rasjonelle betraktninger istedenfor klinisk dokumentasjon.

Andre alternativer har vært klonidin og venlafaksin, som er en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI). Introduksjonen av et nytt preparat for klimakterielle besvær uten samtidig stimulering av mammavev (tibolon), medførte en ganske betydelig forskrivning av dette medikamentet, selv om cancer mammae fortsatt var anført som kontraindikasjon. Kliniske studier om eventuelle effekter av tibolon på risiko for residiv foreligger ikke, men en stor prospektiv studie pågår og har inkludert mer enn 3 000 kvinner (LIBERATE-studien).

Rapport fra Senter for medisinsk metodevurdering

På basis av en systematisk litteratugjennomgang av vel 2 500 publikasjoner publiserte Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) i 2003 rapporten *Østrogenbehandling for klimakterielt besvær – er det trygt etter brystkreft?* (5). Det ble der konstatert at det ikke forelå randomiserte kliniske studier som støtte for klinisk håndtering av problemstillingen. Ca. 15 observasjonsstudier hadde betydelige metodologiske svakheter, men trakk helst i retning av ingen eller endog gunstig effekt på residiv og mortalitet blant kvinner som hadde fått østrogensubstitusjonsbehandling.

Den svake evidensstyrken gav ikke grunnlag for å si at hormonell substitusjonsbehandling er risikabelt, men heller ikke at

! Hovedbudskap

- Et økende antall kvinner har klimakterielle symptomer etter primærbehandling
- Østrogen er kontraindisert basert på indisier og teoretiske overveielser
- Kliniske observasjonsstudier bekrefter ikke risikoen, og to randomiserte studier viser ulike resultater i preliminære publikasjoner

Ramme 1

Indisier på at østrogen er uheldig for brystkreftpasienter

- Østrogen er etiologisk faktor (tidlig menarke, sen menopause, kvinner oftere enn menn)
- Ooforektomi beskytter mot brystkreft
- Østrogensubstitusjonsbehandling øker risikoen
- Antiøstrogener er effektive og virker primærprofylaktisk
- Brystkreftceller er ofte østrogenreseptorpositive
- Østrogen kan stimulere kreftceller i kultur

Indisier på at østrogen ikke er uheldig

- Observasjonsstudier viser nøytral eller gunstig effekt på residiv og mortalitet
- Ikke alle med premenopausal brystkreft blir ooforektomert (er eksogene østrogener verre enn endogene?)
- Østrogen kan gi klinisk respons ved avansert brystkreft

Tabell 1 Antall nye brystkrefthendelser og relativ risiko (RR) i HABITS-studien (n = 434) og Stockholm-studien (n = 378)

	Østrogengruppe	Kontrollgruppe	RR (95 % KI)
HABITS-studien	26	8	3,29 (1,48–7,35)
Stockholm-studien	10	12	0,82 (0,35–1,89)
Samlet	36	20	1,79 (1,03–3,10)

Tabell 2 Antall dødsfall grunnet cancer mammae og andre årsaker i HABITS-studien og Stockholm-studien

	Brystkreft		Andre årsaker	
	Østrogengruppe	Kontrollgruppe	Østrogengruppe	Kontrollgruppe
HABITS-studien	3	4	2	0
Stockholm-studien	2	4	2	5
Samlet	5	8	4	5

den er risikofri. Klinisk anses derfor østrogen ikke å være uforsvarlig behandling, men likevel god praksis så lenge pasienten er fullt ut informert. Det store behovet for forskning på temaet understrekes, samtidig som man konstaterte at to pågående nordiske studier vil bli de første studiene til å belyse problemstillingen med adekvat design.

Nye randomiserte studier

På bakgrunn av den uavklarte kliniske situasjonen startet man i 1997 (i Norge 1999) en tverrfaglig, multinasjonal og industriuavhengig studie med basis i Norden, der kvinner med klimakterielle besvær etter gjennomgått brystkreft ble randomisert til å få eller ikke få østrogen (HABITS-studien). Ca. 450 kvinner ble inkludert, knapt 100 av dem i Norge. Ved den tredje sikkerhetsanalysen (i november 2003) ble studien anbefalt stoppet for inklusjon og fortsatt aktiv østrogenbehandling. Denne anbefalingen var basert på en signifikant økt risiko for nye brystkrefthendelser, dvs. kontralateral cancer eller residiv blant dem som fikk østrogensubstitusjonsbehandling (tab 1) (8). I en samarbeidende, men uavhengig studie med tilnærmet lik design i Stockholm-området med knapt 400 kvinner fant man ingen forskjell mellom gruppene (8, 9). Det har vært svært få dødsfall i disse studiene til nå, men det er foreløpig ingen indikasjon på at det er forskjell mellom gruppene (tab 2).

En tilsvarende studie ble startet i Storbritannia, men basert på foreløpige resultater fra HABITS-studien og Stockholm-studien ble inklusjonen stoppet etter at 200 kvinner var tatt med.

Samlet oppfølging i disse tre studiene er planlagt i fem år og pågår for fullt. Til sammen er ca. 1 100 kvinner inkludert, dvs. i samme størrelsesorden som det som til nå er publisert i 15 observasjonsstudier. De endelige resultatene imøteses med stor interesse fordi det er vanskelig å se for seg at denne type studier kan bli startet senere.

Konklusjon

Beste tilgjengelige evidens for denne pasientgruppen er altså delvis motstridende. Pasienter med tidligere brystkreft og betydelige klimakterieplager bør gis så komplett informasjon som mulig og selv ha betydelig innflytelse på valg av behandling. Det er viktig at informasjonen er så lik og balansert som mulig, uansett hvilken lege pasienten møter.

Manuskriptet ble godkjent 14.10. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: *Forfatteren er nasjonal leder for HABITS-studien i Norge og medlem i den internasjonale styringsgruppen. Han har mottatt forelesningshonorar eller kongresstøtte fra Novo Nordisk, Schering, Organon, Novartis og Whyeth.*

Litteratur

1. DiSaia PJ, Grosen EA, Kurosaki T et al. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a cohort study. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1494–8.
2. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371–88.
3. Kennedy BJ. Massive estrogen administration in premenopausal women with metastatic breast cancer. Cancer 1962; 15: 641–8.
4. Powles TJ, Hickish T, Casey S et al. Hormone replacement after breast cancer. Lancet 1993; 342: 60–1.
5. Østrogenbehandling for klimakterielt besvær – er det trygt etter brystkreft? SMM Rapport nr. 2/2003. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering, 2003. www.sintef.no/smm (6.3.2003).
6. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 754–62.
7. Col NF, Hirota LK, Orr RK et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. J Clin Oncol 2001; 19: 2357–63.
8. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomized comparison: trial stopped. Lancet 2004; 363: 453–5.
9. von Schoultz E, Rutquist LE, The Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. J Nat Cancer Inst 2005; 97: 533–5.