

Herceptin i bryst- kreftbehandling

Herceptin er en behandling for pasienter med HER2-positiv bryst- eller ventrikkelkreft. Det er en målrettet behandlingen i stadig utvikling.



Av Åse Thuen, kreftsykepleier/studiesykepleier, avdeling for blod- og kreftsykdommer, Stavanger Universitetssykehus

Mikrobiologisk forskning gjennom mange år har identifisert komplekse symbioser i tumorvev, der maligne celler dels angripes av forsvarsceller, men dels også selv benytter mikromiljøet til å øke sin proliferasjon, stimulere kardannelse i tumor og fremme invasjon og metastasering.(1)

I 2000 publiserte Douglas Hanahan og Robert Weinberg artikkelen «The Hallmarks of Cancer», der de konkluderer med at kompleksiteten av kreft kan reduseres til seks underliggende prinsipper som styrer omforming av normale celler til maligne celler. Det er i all vesentlig grad enighet blant forskere og kreftleger om at disse prinsippene er gjeldende. (1)

De seks «hallmarkene» er uttrykt som cancer-cellsens...

- Evne til proliferasjon i fravær av ytre vekststimuli – altså å stimulere sin egen vekst
- Manglende sensitivitet for vekstinhiberende regulering – reagerer ikke på veksthemmende signaler.
- Evne til å unngå apoptose – motsetter seg den programmerte celledød.
- Ubegrenset replikativt potensial – kan reproducere seg selv grenseløst.
- Vedvarende stimulering av angiogenese – stimulering til blodkardannelse.
- Evne til invasjon og metastasering.

Senere er det kommet ytterligere fire nye punkter til denne listen, de beskrives som

- Abnormal metabolic pathways.
- Kreftceller ser ut til å kunne unngå kroppens immunsystem.

- Kreftfremmende inflammasjoner.
- Unormale kromosomer og ustabil DNA. (2)

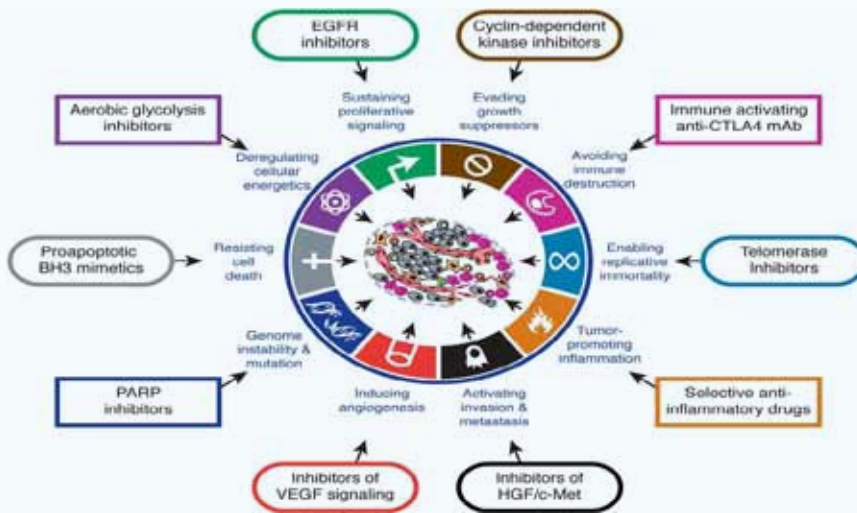
Målrettet terapi

Økt kunnskap om miljøet i og rundt kreftcellen har i stor grad vært målet med mye av kreftforskningen de siste tiårene, og danner grunnlag for utvikling av moderne kreftmedisiner, ofte kalt målrettet terapi.

Målrettet terapi er kreftbehandling der antistoffer eller småmolekylære forbindelser er utviklet for å virke direkte inn på spesifikke egenskaper hos kreftcellen. Fordelen med slik «targeted therapy» er at en rammer avgjørende prosesser i tumorcellene så spesifikt at terapeutisk effekt oppnås, men med mindre bivirkninger enn ved bruk av tradisjonelle cytotoksiske midler.

De nye kreftmedisinene er i første rekke stoffer som griper inn i cellenes signaloverførende reguleringsmekanismer. De fleste virker ved å hemme forskjellige typer proteinkinaser som regulerer en lang rekke cellefunksjoner, mens noen av medisinene har andre angrepspunkter i cellereguleringen. Noen av medikamentene er antistoffer som binder seg til og blokkerer, enten vekstfaktorer eller reseptormolekyler på cellenes overflate, mens andre er småmolekylære stoffer som griper inn i ulike intracellulære signalmekanismer. (3)

Signalhemmerne angriper molekylære forstyrrelser som danner grunnlag for malignitet. Grunnlaget for klinisk effekt av signalhemmerne ligger i virkningen på spesifikke punkter i signalveiene.



MÅLRETTEDE TERA-PIER: Eks. Kreftbehandling - antistoffer eller småmolekylære forbindelser utviklet for å virke direkte inn på spesifikke egenskaper hos kreftcellene.

Større grad av presisjon vil sette strenge krav til diagnostikk og kunnskap om den enkelte tumors biologi.

Fra: Douglas Hanahan, Robert a. Weinberg *Hallmarks of Cancer: The Next Generation Cell 144; Issue 5 2011 646 - 674*

Dette gir muligheten til å utnytte prediktive molekulære markører, slik at en på forhånd kan se hvilke pasienter som vil kunne ha, og hvem som ikke vil ha, effekt av behandlingen. (3)

Monoklonale antistoffer har den egenskapen å kunne binde seg spesifikt til molekyler som uttrykkes av kreftceller og derved initiere anti-neoplastiske prosesser. Enkelte av antistoffene er rettet mot vekstfaktorer og deres reseptorer i celledommen, såkalte reseptor tyrosinkinaser. Disse antistoffene aktiverer intracellulære signaler som styrer funksjoner som proliferasjon, motilitet, apoptose og påvirker angiogenese direkte eller indirekte. For eksempel er trastuzumab og cetuximab antistoffer som er rettet mot reseptor tyrosinkinaser, mens bevacizumab er rettet mot selve vekstfaktoren. (3)

Trastuzumab/Herceptin

Herceptin er et monoklonalt antistoff som binder seg til HER2-reseptorene på cellenes overflate. HER2 er en sentral vekstfaktor reseptor i HER-familien, som aktiverer signaler som fremmer cellenes vekst, deling og overlevelse. Når Herceptin binder seg til HER2 reseptoren avbrytes denne signaloverføringen. (4)

I tillegg til hemming av HER2 reseptorens aktivitet vil det også skje en aktivering av immunsystemet når Herceptin binder seg til HER2-reseptoren. Dette skjer ved at Fc delen til Herceptin binder seg til Fc reseptorer på overflaten til lymfocytter blant annet natural killer celler (NK-celler). Når NK-cellene er

bundet til Herceptin frigjøres substanser som perforerer celledommen og fører til programmert celledød (apoptose). (4)

Herceptin hemmer også HER2 sin indirekte påvirkning på angiogeneseprosessen.

Overuttrykk av VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor) er en sentral faktor i aktivering av tumorangiogenese. HER2 signaloverføring er en av mange faktorer som stimulerer tumors produksjon av VEGF. Herceptins hemming av HER2 signaloverføring vil være med på å redusere produksjonen av VEGF og dermed hemme angiogenese. (4)

Hos ca. 25 % av brystkreftpasientene vil det forekomme et overuttrykk og/eller amplifisering av HER2-genet. Disse pasientene vil kunne ha nytte av Herceptin. (5)

Kliniske studier har vist at Herceptin i kombinasjon med cytostatikabehandling som taxaner gir økt terapeutisk effekt, sammenliknet med cytostatika alene. (5)

Virkestoffet i Herceptin

Trastuzumab er virkestoffet i Herceptin. Det er et antistoff som binder seg til spesifikke proteiner eller motakerproteiner på cellens overflate (HER2). Når Herceptin bindes til HER2 stopper veksten av den type kreftcelle, og cellen dør.

Kilde: Kreftforeningen.no

Bakgrunn

I cirka ti år har Herceptin vært en del av standard behandlingen til HER2 positive brystkreftpasienter i Norge. Høsten 2000 ble Herceptin godkjent indikasjon for metastatisk sykdom i Europa.(7) Mitt «første møte» med Herceptin var våren 2003, da en av våre pasienter startet opp med Herceptin for metastatisk sykdom – en behandling hun fortsatte kontinuerlig med i ca. 2,5 år. For pasienter med metastatisk sykdom er det anbefalt å fortsette behandling til sykdomsprogresjon.

På ASCO i mai 2005 ble resultater fra en amerikansk studie(8), samt den europeiske HERA studien(9) presentert. Begge studiene viste svært god effekt av Herceptin som behandling ved brystkreft i tidlig stadium. Norske sykehus hadde deltatt i HERA studien, og allerede høsten 2005 startet mange norske sykehus, inklusiv vårt sykehus her i Stavanger, opp med Herceptin som adjuvant behandling ved tidlig brystkreft.

Året etter, i mai 2006 fikk Herceptin formelt godkjent indikasjon som adjuvant behandling av tidlig stadium brystkreft, på bakgrunn av de to studiene(7). Hos oss i Stavanger, og ellers i helsenorge, gikk diskusjonene høyt om hvorvidt man kunne forsvare å bruke så mye penger på kreftbehandling. Pasientorganisasjoner, fagpersoner og media var ikke i tvil om at det var snakk om «vidundermedisin», og at prisen således var nærmest uvesentlig, mens de som skulle betale regningen var mer skeptisk. Sosial- og helsedirektoratet, samt fagdirektørene i de regionale helseforetakene ønsket å få gjennomført en helseøkonomisk vurdering av herceptin brukt som adjuvant behandling av pasienter med tidlig brystkreft. Nasjonalt kunnskapstester for helsetjenesten fikk i oppdrag å gjennomføre analysen. Rapport fra Kunnskaps-senteret Nr 18–2006 forelå i august 2006, den konkluderer med at Herceptinbehandling av brystkreft i tidlig fase er kostnadseffektiv. Resultatene i analysen forutsetter at trastuzumab brukes på samme måte som i studiene, det vil si at kvinner med tegn

til hjertesykdom ikke er aktuelle for behandlingen, og at behandlingen gis innen kort tid etter annen adjuvant behandling (10).

Lite ubehag

Pasienter med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium får behandling hver tredje uke i ett år i kombinasjon med taxaner de første 12 ukene, etter endt behandling med fire FEC-kurer. Herceptin inngår i både i adjuvant- og neoadjuvant behandling.(11) Min erfaring med disse pasientene er at de aller fleste gjennomfører behandlingsløpet, etter at kjemoterapien er over, veldig greit. Langt de fleste pasientene gir uttrykk for at de har lite ubehag, og at behandlingen i liten grad medfører bivirkninger. Mange går tilbake til jobb i løpet av det året behandlingen varer, og foretrekker å komme inn til poliklinikken så seint som mulig på dagen, sånn at de kan komme etter jobb. Men til tross for at behandlingen i seg selv, for de aller fleste, ikke føles som noe belastning, forblir kvinnene i en pasientrolle – noe som i alle fall noen pasienter synes er psykisk belastende. De ser frem til å bli ferdig med behandling, og til å «legge bak seg» pasientrollen.

Ny forskning, og ny teknologi har gjort det mulig å framstille Herceptin i en konsentrasjon som gjør det mulig å sette hver dose med Herceptin som en 5 ml subcutan injeksjon over 5 minutter i stedet for intravenøs infusjon over 30–90 minutter.

Hannah studien sammenliknet den farmakokinetiske profilen, effekt og sikkerhet av subkutan og intravenøs formuleringer hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft. Resultatene av studien viser at det ikke er signifikant forskjell mellom de to gruppene. Dette ligger til grunn for at Herceptin fikk godkjent indikasjon for subcutan behandling oktober 2013. (12)

SafeHer studien

Parallelt med at Herceptin sc er blitt godkjent, og nå er på vei inn i klinikken rundt om i Norge, pågår Safeher studien, en multinasjonal studie der en ser på sikkerhet og toleranse av assistert- og selv-administrert subcutan Herceptin som adjuvant behandling hos pasienter med tidlig HER2-positiv brystkreft.(13)

Hos oss i Stavanger er ni pasienter inkludert i Safeher studien, vi har således fått prøvd oss på subcutan administrering av Herceptin i cirka 1,5 år, med svært gode erfaringer både mht. bivirkninger, pasientens tilfredshet og det rent praktiske. I Safeher studien har pasientene fått sin 5 ml sub-

Pasientinformasjon

Kreftforeningen har laget et faktaark med kortfattet og generell informasjon til pasienter og pårørende omkring målrettet behandling. Faktaarket finner du på kreftforeningen.no.

<https://kreftforeningen.no/Global/Brosjyrer/Behandling/malrettet%20behandling-faktaark-juni13w.pdf>

cutane sprøyte med Herceptin hver tredje uke. De fleste av sykepleierne på poliklinikken har fått kjennskap til medikamentet i denne formen og til den subcutane administrasjonen. Både pasienter og sykepleiere er godt fornøyd.

I Safeher studien skal noen av pasientene endog administrere medikamentet selv. En elektronisk innretning – «self injection device» SID, plasseres på låret og pasienten trenger bare å trykke på en knapp. Medikamentet pumpes ut i løpet av 5 minutter.

Data fra Safeher studien vil forhåpentligvis med tiden gi resultater som bidrar til at observasjonstiden på Herceptin faller bort. Det er ingen tvil om at det vil bli et langt steg i riktig retning dersom pasientene kan få Herceptin subcutant i låret over 5 minutter, og deretter gå hjem. Vi skal ikke se bort fra at det siste halvåret av adjuvant brystkreftbehandling, når pasienten får Herceptin sc som monoterapi, vil kunne foregå på fastlegekontoret.

Og ser vi enda lenger frem – pasienten setter sin dose med Herceptin sc hver 3. uke hjemme i sin egen stue, ved hjelp av en SID.

Foruten brystkreft er Herceptin i kombinasjon med capecitabin eller 5-fluorouracil og cisplatin indisert til behandling av pasienter med HER2-positiv metastatisk adenocarcinom i ventrikkelen eller den gastroøsofageale overgangen, som tidligere ikke har fått behandling for sin metastatiske sykdom.(14)

Bivirkninger

Men fins der ikke bivirkninger av Herceptin? Joda, selvfølgelig gjør det det.

- Symptomatisk hjertesvikt er sett i underkant av 4 % av pasientene LVEF bør måles ved oppstart av Herceptin (etter eventuell antracyklin-behandling) og for eksempel hver 3. måned under behandlingen. I tillegg anbefales måling 6, 12 og 24 måneder etter avsluttet behandling. Pasienter som utvikler

asymptomatisk hjertesvikt, bør kontrolleres hyppig.(15)

- Infusjonsrelaterte bivirkninger. Disse kan deles inn i milde influensasymptomer og sjeldne, alvorlige, allergiske reaksjoner og lungekomplikasjoner.

Influensaliknende symptomer som frostanfall og/eller feber under første infusjon oppleves hos cirka 25 % av pasientene. Symptomene er vanligvis milde til moderate og forekommer mindre hyppig ved påfølgende infusjoner.

«Min erfaring, er at det er lite bivirkninger.»

Symptomene kan behandles med et analgetikum/antipyretikum eller et antihistamin. Ved å senke infusjonshastigheten reduseres ofte disse symptomene.(15)

Alvorlige bivirkninger som hypersensitivitet, allergilignende reaksjoner og lungekomplikasjoner er observert i sjeldne tilfeller.

Reaksjonene ble vanligvis observert under første infusjon med Herceptin, eller innen 2 timer etter infusjonsstart. I meget sjeldne tilfeller har infusjonsrelaterte eller lungerelaterte symptomer kommet mer enn 6 timer etter infusjonsstart. Enkelte slike reaksjoner kan være alvorlige og potensielt dødelige.(15)

Min erfaring med Herceptin gjennom drøye ti år, er at det er lite bivirkninger. Noe ganske få pasienter har måtte avslutte behandlingen før planlagt løp er gjennomført på grunn av hjertesvikt eller alvorlige allergiske reaksjoner. Noe hyppigere ser vi lette hypersensitivitetsreaksjoner som behandles med antihistaminer og Paracet, men som ellers ikke får noe konsekvens for behandlingen. ■

Referanser:

1. <http://cytostatikaboken.moses.no/index.php?seksid=40&element=Del&k=1>
2. http://cytostatikaboken.moses.no/index.php?seks_id=73&path=40|43|50&element=Subsek3&a=2
3. Illustrasjon fra <http://legeforeningen.no/PageFiles/160666/Presisjonsmedisin%20John%20Torgils%20Vaage.pdf>
4. http://cytostatikaboken.moses.no/index.php?seks_id=2629&path=176|&element=Kapittel
5. http://www.kreftportalen.no/portal/product_portal/herceptin
6. http://cytostatikaboken.moses.no/index.php?seks_id=2955&path=176|&element=Kapittel
7. www.ema.europa.eu.
8. Piccart et al N Engl J Med 2005;353:1659
9. Romond et al N Engl J Med 2005;353:1673
10. http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/_attachment/636?ts=11b54cbc2ab&download=false
11. <http://nbcg.no/nbcg.blaaboka.html#Anchor-13-37516>
12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22884505>
13. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01566721>
14. <http://www.felleskatalogen.no/medisin/herceptin-roche-559794>
15. http://www.kreftportalen.no/portal/product_portal/bivirkninger-herceptin