

Meðferðarhaldni innkirtlameðferðar við brjóstakrabbameini greindu á Íslandi 2013-2018

• Rannsókn •

Gerður Eva Halldórs Helgadóttir^{1*} læknanemi

Aníta Sól Valdimarsdóttir^{1*} læknanemi

Stefanía Katrín Finnsdóttir^{1,2} sérnámslæknir

Sigrún Helga Lund³ tölfræðingur

Sigurdís Haraldsdóttir^{1,4#} sérfræðilæknir

Ólöf Kristjana Bjarnadóttir^{1,4#} sérfræðilæknir

*Deila sæti sem fyrsti höfundur. #Deila sæti sem síðasti höfundur.

¹læknadeild Háskóla Íslands, ²lyflækningadeild Landspítala, ³raunvísindadeild Háskóla Íslands, ⁴lyflækningar krabbameina, Landspítala

Fyrirspurnum svarar Ólöf Kristjana Bjarnadóttir, olofkbja@landspitali.is

Greinin barst 21. maí 2026, samþykkt til birtingar 9. júní 2026

Inngangur

Brjóstakrabbamein er algengasta krabbamein sem greinist hjá konum^{1,2} en um 270 konur greinast árlega á Íslandi auk eins karls. Í yfir 90% tilvika er brjóstakrabbamein staðbundið við greiningu.¹ Líffræðilegir undirflokkar brjóstakrabbameins byggja á tjáningu hormónaviðtaka og HER2-viðtaka (*human epidermal growth factor receptor 2*) en vefjafræðilegir undirflokkar brjóstakrabbameins eru: Luminal A, Luminal B, HER2-jákvætt og þríneikvætt.^{3,4} Í kringum 70-75% brjóstakrabbameina eru hormónajákvæð, það er tjá estrógen viðtaka (*estrogen receptors*, ER) og/eða prógesterónviðtaka (*progesterone receptors*, PR), 10-15% tjá HER2-viðtaka og um 10% eru þríneikvæð.^{4,5}

Í hormónajákvæðu brjóstakrabbameini er yfirleitt ráðlögð innkirtlameðferð (*endocrine therapy*). Oftast er innkirtlameðferð gefin sem eftirmeðferð (*adjuvant*) eftir að sjúklingur hefur geng-

ÁGRIP

Tilgangur

Innkirtlameðferð (tamoxifen eða arómatasahemlar) er veitt sem eftirmeðferð í kjölfar skurðaðgerðar í hormónajákvæðu brjóstakrabbameini í 5-10 ár. Meðferðin lækkar endurkomutíðni og bætir lifun. Meðferðarhaldni innkirtlameðferðar hefur ekki verið skoðuð á Íslandi. Markmið rannsóknarinnar var að meta meðferðarhaldni innkirtlameðferðar hjá einstaklingum sem greindust með stig I-III hormónajákvætt brjóstakrabbamein á stigi I-III á árunum 2013-2018. Forspárþættir meðferðarhaldni voru skoðaðir ásamt áhrifum meðferðarhaldni á horfur.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn, lýðgrunduð ferilrannsókn. Gögn voru fengin frá Krabbameinsskrá Íslands, Gæðaskrá Krabbameinsskrár, Lyfjagagnagrunni Landlæknis, Dánarheimaskrá Landlæknis og úr sjúkaskrá. Meðferðarhaldni var skilgreind sem lyfjaútleysing tamoxifens og/eða arómatasahemla í fimm ár eða fram að dánardegi/endurkomudegi brjóstakrabbameins. Sjúklingur taldist meðferðarhaldinn ef hann leysti út lyf fyrir 80% eða meira af tímabilinu. Við tölfræðivinnslu var notuð lýsandi tölfræði, lógistísk aðhvarfsgreining og Kaplan-Meier lifunargreining.

Niðurstöður

Inntökuskilyrði rannsóknarinnar uppfylltu 1008 sjúklingar. Rannsóknarþýðið samanstóð af 990 konum og 18 körlum, með miðgildi aldurs 62,0 ár. Á tímabilinu reyndust 73,0% sjúklinga meðferðarhaldnir. Frumudrepani lyfjameðferð fyrir og/eða eftir skurðaðgerð var marktækur jákvæður forspárþáttur meðferðarhaldni (OR 2,04; 95% öryggisbil (ÖB):1,36-3,10; $p<0,001$) og að hefja meðferð með tamoxifeni var marktækur neikvæður forspárþáttur (OR 0,68; 95% ÖB:0,50-0,94; $p=0,02$). Marktæk tengsl mældust milli meðferðarhaldni og heildarlifunar ($p=0,025$) og einnig sjúkdómsfrírrar lifunar ($p=0,0075$).

Ályktanir

Á tímabilinu reyndust 27,0% sjúklinga ekki meðferðarhaldnir. Rannsóknin sýndi að marktæk tengsl eru á milli lifunar og meðferðarhaldni. Mikilvægt er að bæta meðferðarhaldni, til dæmis með þverfaglegum bjargráðum innan heilbrigðiskerfisins og aukinni sjúklingafræðslu.

ist undir skurðaðgerð þar sem æxlið er fjarlægð.^{3,6} Meðferðin er gefin í fimm til tíu ár, meðferðarlengd stjórnast af því hver áhætta á endurkomu er, byggt á gagnreyndum áhættuþáttum.³ Innkirtlameðferð felur í sér notkun á sértækum estrógen viðtaka-breyti (*specific estrogen receptor*, SERMs) eða arómatasahemlum (*aromatase inhibitors*, AI).⁶ Tamoxifen er SERM-lyf sem nota má fyrir eða eftir tíðahvörf og hjá körlum.⁵ SERMs bindast við og hindra estrógen viðtaka í æxlinu. Arómatasahemlar hindra ensímið arómatasa (*aromatase*) með því að umbreyta andrógenum í estrógen utan eggjastokka (meðal annars í fituvef), og lækkar þar með magn estrógens. Konur eftir tíðahvörf fá ýmist tamoxifen eða arómatasahemlil.^{6,7} Lyfin sem tilheyra flokki arómatasahemla eru anastrósól, letrósól og exemestan. Ýmsar aukaverkanir geta fylgt innkirtlameðferð og margar þeirra líkjast einkennum sem konur upplifa þegar þær ganga í gegnum tíðahvörf. Þar á meðal eru hitakóf, stirðleiki, lið- og vöðvaverkir, þreyta, andleg vanlíðan, þyngdaraukning, þurrkur í leggöngum og svefnleysi.^{7,8} Tamoxifen veldur einnig, auk ofangreindra aukaverkana, vægt aukinni áhættu á legslímukrabbameini og blóðtappa⁸ en auknar líkur eru á beinþynningu með arómatasahemlum.⁷ Þessar aukaverkanir geta stuðlað að því að sjúklingar eru ekki meðferðarhaldnir.⁹

Meðferðarhaldni (*adherence to medicine*) er þegar sjúklingur tekur lyf samkvæmt ávísun þess. Ef sjúklingur hefur ekki meðferð, tekur lyfið ekki samkvæmt ávísun eða hættir að taka lyfið þá telst hann ekki meðferðarhaldinn.¹⁰ Árið 1988 sýndi stór safngreining (*meta-analysis*) fram á óyggjandi gagnsemi tamoxifens sem eftirmeðferð við brjóstakrabbameini.¹¹ Á næstu áratugum komu fram rannsóknir sem sýndu að innkirtlameðferð eykur sjúkdómsfría lifun og lækkar dánartíðni um þriðjung.¹²⁻¹⁷ Sænsk rannsókn bar tveggja ára tamoxifen-meðferð saman við fimm ára meðferð og styttri meðferð hafði í för með sér hærra endurkomutíðni og verri lifun.¹⁸ Um 20-50% sjúklinga eru ekki meðferðarhaldnir á innkirtlameðferð í erlendum rannsóknum.¹⁹⁻²¹ Þeir forspárþættir sem hafa samkvæmt fyrri rannsóknum spáð fyrir um verri meðferðarhaldni sjúklings eru lágur aldur (<40 ára), hærra aldur (>65 ára), sjúklingar með fleiri en einn langvinnan sjúkdóm, miklar aukaverkanir og þunglyndi.⁹

Meðferðarhaldni innkirtlameðferðar sem eftirmeðferð í brjóstakrabbameini hefur ekki verið skoðuð á Íslandi. Aðalmarkmið rannsóknarinnar er að kanna meðferðarhaldni innkirtlameðferðar á meðal einstaklinga sem greindust með hormónajákvætt brjóstakrabbamein á stigi I-III á árunum 2013-2018. Forspárþættir meðferðarhaldni verða skoðaðir sem og áhrif meðferðarhaldni á horfur.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin er afturskyggn, lýðgrunduð ferilrannsókn sem tók til allra sjúklinga sem greindust með hormónajákvætt brjóstakrabbamein á stigi I-III á Íslandi árin 2013-2018 og þeim ráðlögð innkirtlameðferð sem eftirmeðferð eftir skurðaðgerð. Rannsóknin tekur saman tvö BS-verkefni við Læknadeild og er hluti af doktorsverkefni Stefaníu Katrínar Finnadóttur sem nær yfir tímabilið 2004-2023. Tilskilin leyfi frá Vísindasiðanefnd (VSN-23-183) og Vísindarannsóknarnefnd heilbrigðisrannsókna lágu fyrir áður en rannsóknin hófst. Fengin voru gögn frá Krabbameinsskrá Íslands, Gæðaskrá Krabbameinsskrár, Lyfjagagnagrunni Emb-

ættis Landlæknis, Dánarmeinasrá Embættis Landlæknis og úr sjúkraskrá íslenskra heilbrigðisstofnana. Gögn sem fengin voru frá Krabbameinsskrá innihéldu kennitölur þeirra sem greindust með brjóstakrabbamein á Íslandi árin 2013-2018, skilgreint samkvæmt ICD-10 greiningarkóða C50. Gögn úr Gæðaskrá Krabbameinsskrár voru notuð fyrir tímabilið 2016-2018. Sögukerfi og Heilsugátt Landspítala voru notuð til að afla gagna úr sjúkraskrá, sem samræmast breytum úr Gæðaskránni fyrir tímabilið 2013-2015.

Úr Lyfjagagnagrunni Embættis Landlæknis fengust upplýsingar um lyfjaávisanir innkirtlameðferða, þar á meðal útgáfu- og afgreiðsludag lyfseðla, ATC-flokkunarkóða og tegund lyfs, fjölda eininga á lyfseðli, ávísaðan dagskammt, afgreiddan dagskammt og fjölda lyfjaútleysinga. Notaðir voru eftirfarandi ATC-flokkunarkóðar innkirtlalyfja: L02BA01 (tamoxifen), L02BG03 (anastrósól), L02BG04 (letrósól) og L02BG06 (exemestan). Upplýsingar um dánardag og dánarmein sjúklinga fengust úr Dánarmeinasrá Embættis Landlæknis og sjúkraskrá. Gögn úr Lyfjagagnagrunni og Dánarmeinasrá náðu til og með 31. desember 2023.

Meðferðarhaldni var skilgreind út frá lyfjaútleysingum tamoxifens og/eða arómatasahemla. Meðferðarhaldni var metin yfir fimm ára tímabil, frá fyrstu lyfjaútleysingu eða fram að dánardegi/endurkomudegi ef sjúklingur lést/fékk endurkomu innan fimm ára. Sjúklingur var talinn meðferðarhaldinn ef hann leysti út lyf fyrir 80% eða meira af tímabilinu.^{22,23} Gögn um lyfjaútleysingar náðu til og með 31. desember 2023. Ef sjúklingur leysti út fyrsta lyfseðil árið 2019 og náði ekki fimm ára tímabili, var meðferðarhaldni hans reiknuð til og með 31. desember 2023. Sjúklingar sem gerðu hlé á meðferð vegna barneigna eða fluttu erlendis voru skert (*censored*) á þeim tímamarki. Ef sjúklingur skipti um lyf þá var það skráð sérstaklega. Sjúklingar sem skiptu um lyf voru áfram taldir meðferðarhaldnir ef þeir leystu út lyf fyrir 80% eða meira af meðferðartímabilinu, óháð því hvaða lyf þeir tóku.

Sjúklingar sem greindust með brjóstakrabbamein í báðum brjóstum samtímis voru einungis skráðir einu sinni í gagnagrunninn og skráð var að um mein í báðum brjóstum væri að ræða. Breytur voru skráðar út frá æxlinu sem var hormónajákvætt, umfangsmeira og/eða stýrði meðferðarákvörðun. Ef hormónaneikvætt æxli eða umfangsminna æxlið reyndist HER-2-jákvætt var það skráð þar sem slík greining hefur áhrif á meðferðarákvarðanir.

Almennt var notuð meinafræðileg TNM-stigun, sem metin er út frá skurðvefjasýni. Ef sjúklingur hafði fengið krabbameinsmeðferð fyrir skurðaðgerð og/eða ekki var gerð holhandaraðgerð, var notuð klínísk TNM-stigun, sem metin er út frá klínískri skoðun og/eða myndgreiningu við greiningu.

Sjúklingar sem höfnuðu ráðlagðri innkirtlameðferð sem eftirmeðferð eftir skurðaðgerð voru hafðir með í rannsókninni og teljast þeir ekki meðferðarhaldnir. Þessir sjúklingar voru ekki teknir með í forspárþáttgreiningu en voru teknir með þegar áhrif meðferðarhaldni á lifun var skoðuð.

Gagnasöfnun var unnin í Microsoft Excel og tölfræðiúrvinnsla fór fram í R/Rstudio (R version 4.4.2). Lýsandi tölfræði var notuð til þess að lýsa þýðinu og skoða meðferðarhaldni þýðisins. Notað var kí-kvaðratpróf (*chi-squared test*) og Wilcoxon tölfræðipróf til

Tafla I. Tíðni og hlutföll bakgrunnspátta í öllum hópnum og borið saman í hópnum sem er meðferðarheldinn samanborið við ekki meðferðarheldinn.

	Meðferðarheldin (N=736)	Ekki meðferðarheldin (N=272)	Heild (N=1008)
Greiningaraldur			p=0,101*
Miðgildi [Q1, Q3]	61,0 [53,0, 70,0]	62,5 [51,8, 74,0]	62,0 [52,8, 71,0]
Aldursflokkar			p=0,100**
Undir 50 ára	140 (19,0%)	52 (19,1%)	192 (19,0%)
50-65 ára	324 (44,0%)	101 (37,1%)	425 (42,2%)
Yfir 65 ára	272 (37,0%)	119 (43,8%)	391 (38,8%)
TNM-stig			p=0,142**
Stig I	320 (43,5%)	138 (50,7%)	458 (45,4%)
Stig II	309 (42,0%)	106 (39,0%)	415 (41,2%)
Stig III	104 (14,1%)	27 (9,9%)	131 (13,0%)
Ekki hægt að meta (Tx, Nx)	3 (0,4%)	1 (0,4%)	4 (0,4%)
Frumdrepani lyfjameðferð fyrir og/eða eftir skurðaðgerð			p=3,19×10 ⁻⁶ **
Já	315 (42,8%)	72 (26,5%)	387 (38,4%)
Nei	421 (57,2%)	200 (73,5%)	621 (61,6%)
Geislameðferð eftir skurðaðgerð			p = 0,087**
Já	433 (58,8%)	143 (52,6%)	576 (57,1%)
Nei	303 (41,2%)	129 (47,4%)	432 (42,9%)

*Wilcoxon próf notað. Q – fjórðungar. **Kí-kvaðratpróf notað

Tafla II. Meðferðarheldni borin saman hjá þeim sem hófu meðferð með arómatasahemli samanborið við tamoxifen.

	Meðferðarheldin (N=736)	Ekki meðferðarheldin (N=245)	Heild (N=981)*
Tegund fyrstu meðferðar			p=0,015**
Arómatasahemli (AI)	457 (77,9%)	130 (22,1%)	
Tamoxifen	279 (70,8%)	115 (29,2%)	

*Einungis þeir sem fengu innkirtlameðferð eftir skurðaðgerð, **Kí-kvaðratpróf notað

að meta marktækni niðurstaðna, þar sem p-gildi undir 0,05 var talið tölfræðilega marktækt. Notuð var lógistísk aðhvarfsgreining (*logistic regression analysis*) við greiningu forsparþátta og Kaplan-Meier lifunargreining til að meta áhrif meðferðarheldni á heildarlífun (*overall survival*) og sjúkdómsfría lífun (*disease-free survival*), þar sem lífun var reiknuð frá og með dagsetningu greiningar.

Niðurstöður

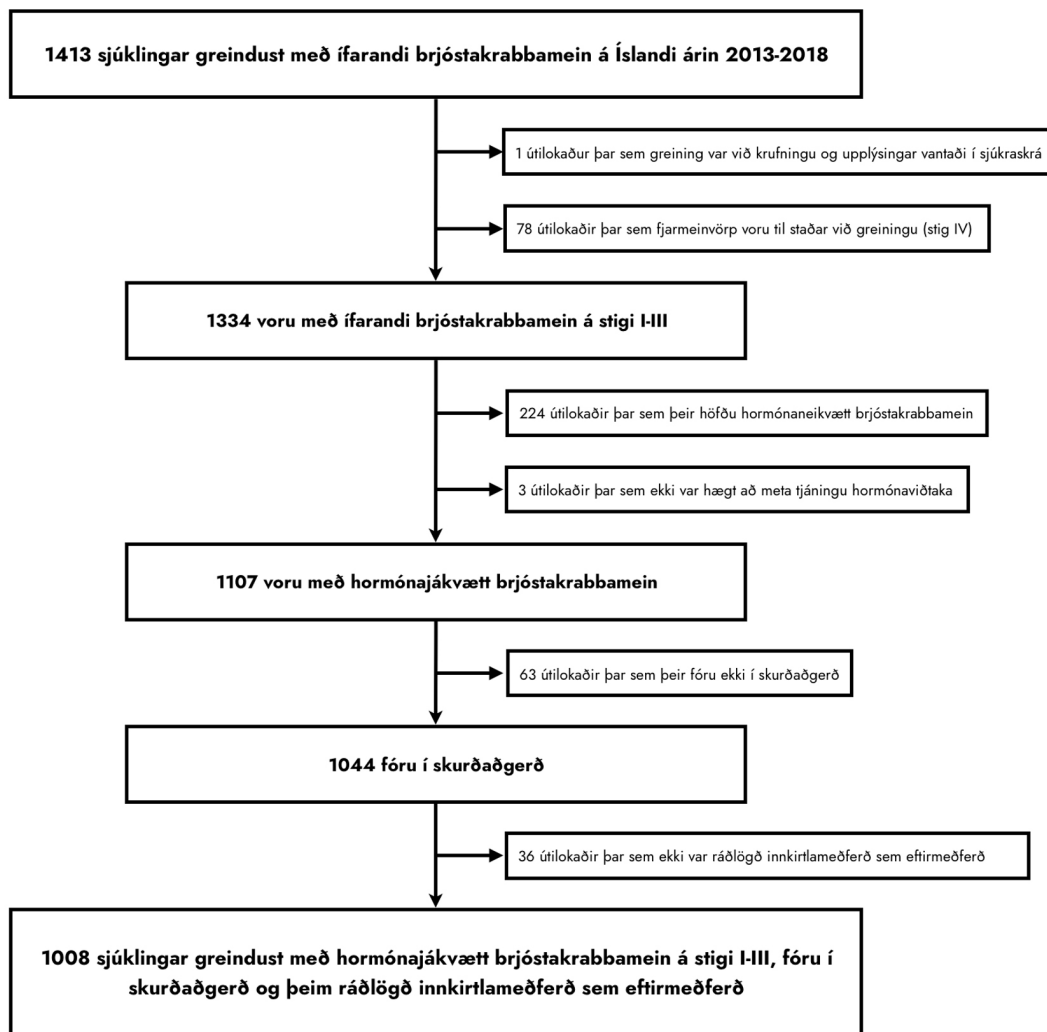
Meðferðarheldni

Alls greindust 1413 sjúklingar með brjóstakrabbamein á tímabilinu 2013-2018 en samtals 1008 sjúklingar uppfylltu inntöku-skilyrði rannsóknarinnar. Mynd 1 sýnir flæðirit þýðisins og hvernig útilokun var háttáð ásamt fjölda sjúklinga í hverjum hópi fyrir sig. Af þeim voru 990 (98,2%) konur og 18 (1,8%)

karlar og greiningaraldur spannaði frá 25-92 ára. Í töflu I má sjá bakgrunnspætti alls rannsóknarþýðisins og skipt upp eftir meðferðarheldni. Af heildarþýðinu höfnuðu 27 sjúklingar ráðlagðri innkirtlameðferð eftir skurðaðgerð. Á tímabilinu reyndust 73,0% meðferðarheldnir og 27,0% ekki meðferðarheldnir. Þegar horft er á hvort sjúklingar fengu frumdrepani lyfjameðferð fyrir og/eða eftir skurðaðgerð var marktækt hærra hlutfall sjúklinga sem höfðu fengið lyfjameðferð meðal meðferðarheldinna ($p=3,19 \times 10^{-6}$). Ekki var marktækur munur milli hópanna þegar aðrir bakgrunnspættir voru skoðaðir.

Í töflu II má sjá mun á meðferðarheldni eftir tegund fyrstu meðferðar meðal þeirra sem samþykktu og hófu innkirtlameðferð eftir skurðaðgerð. Meðferðarheldni var marktækt betri hjá þeim sem hófu meðferð með arómatasahemli ($p=0,015$).

Af þeim 981 sjúklingum sem samþykktu og hófu innkirtlameðferð eftir skurðaðgerð voru 216 (22,0%) sem skiptu um



Mynd 1. Flæðirit sem sýnir alla sjúklinga með brjóstakrabbamein á Íslandi á árunum 2013-2018 og hvernig sjúklingar með sjúkdóm á stigi I-III, hormónajákvæð æxli, sem fóru í skurðaðgerð og var ráðlagt innkirtlameðferð sem eftir meðferð, voru með í rannsókninni.

tegund meðferðar á tímabilinu. Alls hófu 587 sjúklingar meðferð með arómatasahemli, og þar af skiptu 147 sjúklingar (25,0%) um tegund meðferðar. Af þeim 394 sjúklingum sem hófu meðferð með tamoxifeni voru hins vegar einungis 69 (17,5%) sem skiptu um tegund meðferðar á tímabilinu. Marktæk tengsl voru á milli tegundar fyrstu meðferðar og þess hvort sjúklingur skipti um meðferð á tímabilinu ($p=0,007$, kí-kvaðratpróf), þar sem sjúklingar sem hófu meðferð með arómatasahemli voru líklegri til að skipta um meðferð en þeir sem hófu meðferð með tamoxifen. Í hópi þeirra 216 sjúklinga sem skiptu um meðferð voru 155 (71,8%) meðferðarhaldnir en af þeim 765 sjúklingum sem skiptu ekki um meðferð voru 581 (76,0%) meðferðarhaldnir á tímabilinu. Þessi munur reyndist ekki marktækur ($p=0,243$, kí-kvaðratpróf).

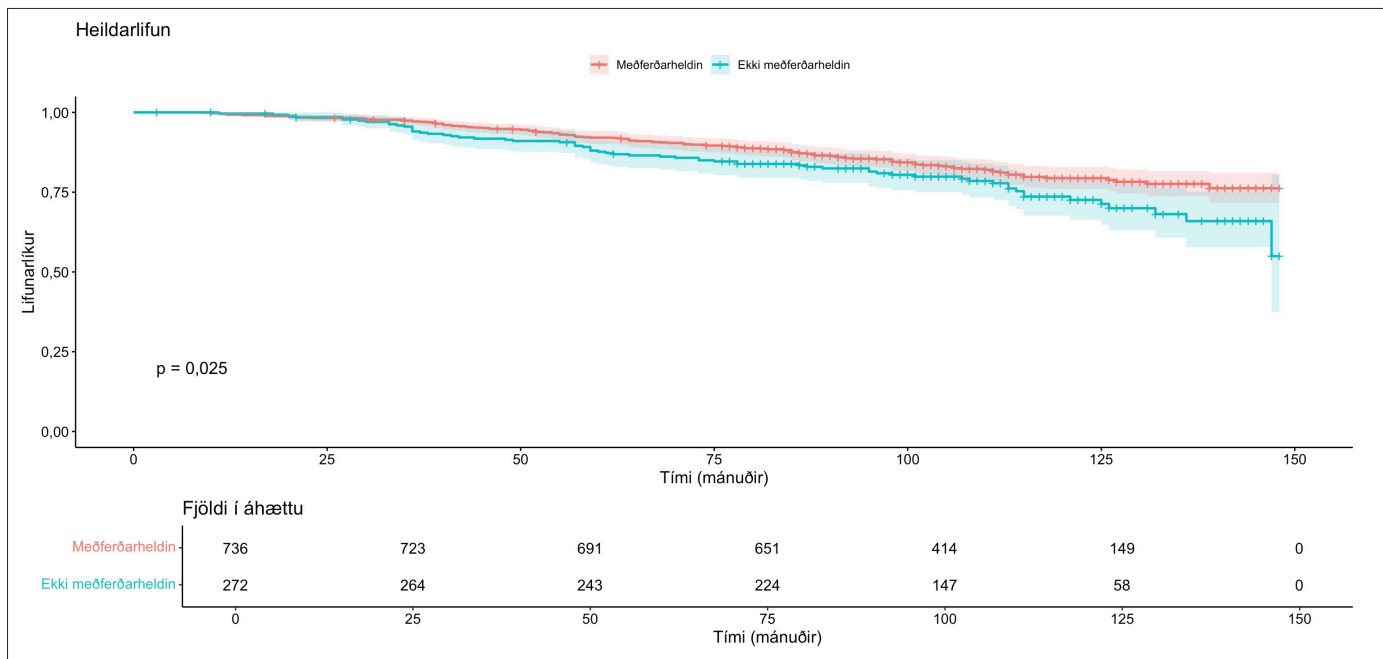
Forspárþættir

Mynd 2 sýnir forspárþætti meðferðarhaldni en skoðaðir voru: Aldur, TNM-stig, frumudrepani lyfjameðferð fyrir og/eða eftir skurðaðgerð, tegund fyrstu meðferðar og hvort skipt var um meðferð. Frumudrepani lyfjameðferð fyrir og/eða eftir skurð-

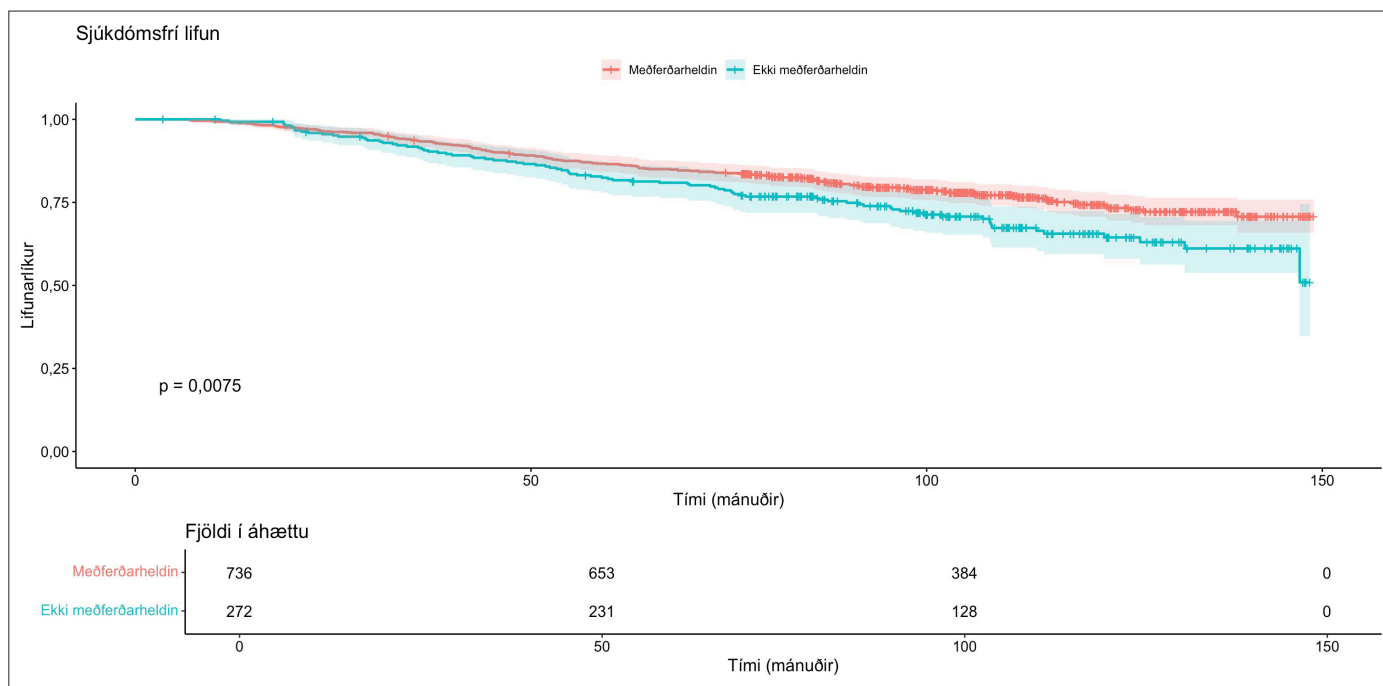
aðgerð var marktækt jákvæður forspárþáttur (OR 2,04; 95% ÖB 1,36-3,10; $p<0,001$) þar sem þeir sem fengu lyfjameðferð voru líklegri til að vera meðferðarhaldnir. Tegund fyrstu meðferðar hafði marktæk áhrif á meðferðarhaldni. Sjúklingar sem hófu meðferð með tamoxifeni voru ólíklegri til að vera meðferðarhaldnir en þeir sem hófu meðferð með arómatasahemli (OR 0,68; 95% ÖB: 0,50-0,94; $p=0,02$). Aðrir þættir reyndust ekki vera tölfræðilega marktækir.

Lifun

Kaplan-Meier lifunargreiningar sýna áhrif meðferðarhaldni á heildarlifun (*overall survival*) og sjúkdómsfría lifun (*disease-free survival*). Miðgildi eftirfylgdartíma var 110 mánuðir (Q1 94,0; Q3 126,0). Mynd 3 sýnir heildarlifun sjúklinga eftir meðferðarhaldni en alls létust 195 sjúklingar á tímabilinu. Sjúklingar sem voru meðferðarhaldnir höfðu marktækt betri heildarlifun en þeir sem ekki voru meðferðarhaldnir (log-rank p -gildi=0,025). Aðskilnaður myndast milli hópanna við um 35 mánaða eftirfylgd en frá þeim tíma er heildarlifun marktækt betri meðal þeirra sem voru meðferðarhaldnir. Heildarlifun eftir fimm ára eftirfylgd var



Mynd 3. Heildarlifun sýnd í hópnum sem var meðferðarhaldinn samanborið við ekki meðferðarhaldinn og munur borinn saman með log-rank prófi.



Mynd 4. Sjúkdómsfrí lifun sýnd í hópnum sem var meðferðarhaldinn samanborið við ekki meðferðarhaldinn og munur borinn saman með log-rank prófi.

sjúklingum þar sem upphafsmeðferð var arómatasahemill en á tamoxifen meðferð, sem sýnir að þrátt fyrir að upphaflegri lyfjameðferð væri breytt, þá hættu þeir sjúklingar síður sem byrjuðu á arómatasahemli borið saman við sjúklinga sem byrjuðu á tamoxifen-meðferð. Arómatasahemlar eru aðeins áhrifameiri en tamoxifen þegar kemur að lækun á endurkomutíðni en rannsóknir hafa ekki sýnt sama mun þegar heildarlifun er skoðuð²⁶ milli þessara tveggja lyfja. Umfram ávinningur arómatasahemils er þó helst í þeim hópi sem er með háa áhættu á endurkomu, þess vegna eru arómatasahemlar yfirleitt notaðir sem fyrsta val hjá sjúklingum í hárrí áhættu á endurkomu.²⁶ Sá hópur hefur meiri hvata til að taka lyfið og er einnig líklegri til að hafa feng-

ið krabbameinslyfjameðferð. Áður fyrir var tamoxifen fyrsta val sem meðferð fyrir konur fyrir tíðahvörf en nú er ungum konum í hárrí áhættu á endurkomu ráðlögð samsett meðferð með GnRh-hliðstæðu ásamt annað hvort arómatasahemli eða tamoxifen. Aukið meðferðarsamband myndast við starfsfólk þegar gefin er GnRh-hliðstæða þar sem sjúklingur er þá í reglulegum lyfjagjöfum á sjúkrahúsi sem getur haft jákvæð áhrif á meðferðarhaldnina. Dumas²⁷ sáu að ungar konur höfðu lægri sjúkdómsfría lifun og hættu frekar á innkirtlameðferð, en meira en 90% af ungum konum í þeirri rannsókn fengu eingöngu tamoxifen. Þær sem héldust þó á meðferðinni bættu sjúkdómsfría lifun frá 74,5% í 78,8%. Það er því mikilvægt að ungar konur haldist á innkirtla-

meðferð en minni meðferðarheldni hefur einkum neikvæð áhrif á þann sjúklingahóp.

Nýgengi brjóstakrabbameins í hinum vestraena heimi fer hækkandi og ljóst að það reynist vaxandi áskorun að meðhöndla þennan ört stækkandi hóp sjúklinga þegar fjölgun heilbrigðisfólks vex ekki samhliða aukinni þörf. Heilbrigðisþjónustan þarf að halda áfram að bæta stuðning við sjúklinga í þessari löngu meðferð sem spannar 5-10 ár og getur oft haft aukaverkanir í för með sér. Um tíma var reynt að koma eftirliti með þessari meðferð hjá þeim hópi sjúklinga sem metinn var með lága áhættu á endurkomu yfir til heimilislækna á höfuðborgarsvæðinu en það bætti ekki þjónustu. Fyrir sjúklinga sem fá greiningu og meðferð við brjóstakrabbameini á Brjóstamiðstöð Landspítalans er eftirliti nú sinnt þar með þverfaglegri teymisvinnu hjúkrunarfræðinga, krabbameinslækna og brjóstaskurðlækna. Innkirtlameðferð hefur einnig verið þekkt undir nafninu andhormónameðferð en á síðustu árum hefur hugtakið andhormónameðferð verið minna notað þar sem það er nokkuð villandi því meðferðin hefur bæði agonistísk og and-agonistísk áhrif á estrógen-viðtakana. Einnig stemmir notkun orðsins innkirtlameðferð betur við enska heitið *endocrine therapy* og því er hún nú kölluð innkirtlameðferð.

Upplýsingar til sjúklinga um ástæður meðferðar, ávinning af meðferð, mögulegar aukaverkanir og bjargráð við þeim eru afar mikilvægar. Það getur verið erfitt að meta nákvæmlega ávinning fyrir hvern einstakling fyrir sig þar sem oft er horft á ávinning út frá hópi sjúklinga. Með því að bera kennsl á þá sjúklinga sem eru líklegri til að vera ekki meðferðarheldnir snemma í ferlinu er hægt að styðja betur við þá og fræða um aukaverkanir til að bæta meðferðarheldni. Þetta getur átt við um yngri og eldri sjúklinga, sjúklinga sem kljást við þunglyndi og þeirra sem ráða illa við lyfjakostnað. Sjálfvirkar leiðir í gegnum miðlægan lyfjagagnagrunn til að bera kennsl á þá sjúklinga sem endurnýja ekki lyfjabirgðir í apóteki gætu verið gagnlegar. Einnig er verið að skoða stafrænar lausnir til að styðja við sjúklinga og er nú í gangi slembiröðuð samanagerðarrannsókn þar sem sjúklingum á eftirmeðferð með innkirtlameðferð í kjölfar brjóstakrabbameins stendur til boða að taka þátt. Með þeirri stafrænu lausn, sem er 15 vikna prógramm, er verið að valdefla sjúklinginn auk þess að fræða um aukaverkanir, mikilvægi hreyfingar og heilbrigðan lífsstíl.

Styrkleikar og takmarkanir

Þetta er lýðgrunduð rannsókn sem nær til allra sem greindust með brjóstakrabbamein á Íslandi á tímabilinu og byggir á samkeyrslu áreiðanlegra gagnagrunna. Kennitölulisti var fenginn frá Krabbameinsskrá Íslands en hún inniheldur yfir 99% allra krabbameins-

greininga á Íslandi.²⁸ Lyfjagagnagrunnur Landlæknis er miðlægur gagnagrunnur yfir allar lyfjaávisanir á Íslandi. Við höfum því upplýsingar um allar lyfjaávisanir og útleysingar innkirtlameðferðar á tímabilinu. Ein takmörkun rannsóknarinnar er að ekki er hægt að fullyrða að sjúklingur hafi tekið lyfin þótt hann hafi leyst þau út. Einnig er ekki til eitt skilgreint alþjóðlegt viðmið á meðferðarheldni. Í þessari rannsókn er miðað við að sjúklingur þurfi að eiga lyf yfir 80% meðferðartímabilsins til að teljast meðferðarheldinn en þetta er það viðmið sem almennt er notað við í rannsóknum á meðferðarheldni.^{22,23,29} Þessi grein er hluti af stærra doktorsverkefni þar sem fyrirhugað er að rannsaka meðferðarheldnina á tuttugu ára tímabili. Í því doktorsverkefni stendur til að skoða nánar áhrif þess að hætta meðferð snemma á tímabilinu samanborið við síðar jafnframt því að skoða hvernig meðferðarheldni breyttist (það er að segja óbreytt, betri eða verri) á mismunandi tímabilum rannsóknarinnar. Einnig má geta þess að þó við sjáum fylgni milli þess að vera ekki meðferðarheldinn á innkirtlameðferð og hafa verri horfur, þá gætu aðrir þættir haft áhrif, svo sem mikil fjölveikindi (*comorbidities*) en þeir sjúklingar eru ólíklegri til að vera meðferðarheldnir. Í þessari grein höfum við ekki skoðað áhrif efnahags sjúklinga á meðferðarheldni en stefnt er að því þegar stærra tímabil verður skoðað, en erlendir rannsóknir hafa sýnt að sjúklingar með verri félags- og efnahagslega stöðu eru líklegri til að vera ekki meðferðarheldnir.³⁰

Samantekt

Meðferðarheldni innkirtlameðferðar sem eftirmeðferðar eftir skurðaðgerð á Íslandi reynist um 75% en verri meðferðarheldni hefur neikvæð áhrif á lífun og því er ástæða til að bæta verulega úr því sem fyrst. Unnið er að því að auka meðferðarheldni með því að fræða og styðja betur við sjúklinga, einkum þá sem eiga erfitt með að taka lyfin. Auk þess er verið að skoða stafrænar lausnir sem viðbót við núverandi meðferðarstuðning.

Þakkið

Við viljum þakka Lyfjagagnagrunni Embættis Landlæknis, Dánarmeinaskrá Embættis Landlæknis og Kristjönu Sigurðardóttur hjá Krabbameinsskrá fyrir aðstoð með gögn. Einnig viljum við þakka Jóni Gunnlaugi Jónassyni prófessor og yfirlækni fyrir aðstoð með meinafræðileg svör. Rannsóknin var styrkt af Minningarsjóði Bergþóru Magnúsdóttur og Jakobs Júlíusar Bjarnasonar og af Vísindasjóði Landspítala.

Heimildir

- Krabbameinsskrá. Krabbamein og gæðaskráning e.d. <https://www.krabba-mein/tolfraedi/krabbamein-og-gaedaskraning>. – júní 2025
- Kim J, Harper A, McCormack V, et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nat Med*. 2025;31(4).
- Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):66.
- Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(1):27-35.
- Watkins EJ. Overview of breast cancer. *JAAPA*. 2019;32(10):13-7.
- Lukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, et al. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17).
- Peters A, Tadi P. Aromatase Inhibitors. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2025.
- Patel P, Jacobs TF. Tamoxifen. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2025.
- Yusuf I, Mohd Tahir NA, Hatah E, et al. Factors influencing five-year adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients: A systematic review. *Breast*. 2022;62:22-35.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med*. 1988;319(26):1681-92.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. 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(9472):1687-717.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, 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(9793):771-84.
- Arimidex TAOiCTG, 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(1):45-53.
- Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836-46.
- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):509-18.
- Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805-16.
- Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(21):1543-9.
- Hershman DL, Shao T, Kushi LH, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(2):529-37.
- Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, et al. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):556-62.
- Hershman DL, Kushi LH, Shao T, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4120-8.
- Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(2):459-78.
- Inotai A, Agh T, Maris R, et al. Systematic review of real-world studies evaluating the impact of medication non-adherence to endocrine therapies on hard clinical endpoints in patients with non-metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2021;100:102264.
- Dragvoll I, Bofin AM, Soiland H, et al. Predictors of adherence and the role of primary non-adherence in antihormonal treatment of breast cancer. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1247.
- Woolpert KM, Schmidt JA, Ahern TP, et al. Clinical factors associated with patterns of endocrine therapy adherence in premenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2024;26(1):59.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
- Dumas E, Jochum F, Coussy F, et al. Explaining the Relationships Between Age, Endocrine Therapy Persistence, and Risk of Recurrence in Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2025;43(16):1863-74.
- Sigurdardottir LC, Jonasson JG, Stefansdottir S, et al. Data quality at the Icelandic Cancer Registry: comparability, validity, timeliness and completeness. *Acta Oncol*. 2012;51(7):880-9.
- Dalli LL, Kilkenny MF, Arnet I, et al. Towards better reporting of the proportion of days covered method in cardiovascular medication adherence: A scoping review and new tool TEN-SPIDERS. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(10):4427-42.
- Schmidt JA, Woolpert KM, Hjorth CF, et al. Social Characteristics and Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(28):3300-7.

ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/ibl.2026.0708.900

Adjuvant endocrine therapy adherence in breast cancer patients diagnosed in Iceland 2013–2018

Gerður Eva Halldors Helgadóttir¹Anita Sol Valdimarsdóttir¹Stefanía Katrín Finnsdóttir^{1,2}Sigrún Helga Lund³Sigurdis Haraldsdóttir^{1,4}Olóf Kristjana Bjarnadóttir^{1,4}

¹Medical School, University of Iceland, ²Department of Internal Medicine, Landspítali University Hospital, ³University of Iceland, ⁴Department of Oncology, Landspítali University Hospital

Correspondence: Olóf K Bjarnadóttir, olofkbja@landspitali.is

Key words: breast cancer, treatment adherence, survival, cancer, adherence

Introduction: Adjuvant endocrine therapy (tamoxifen/aromatase inhibitors) is used after surgery in hormone-receptor-positive breast cancer stage I-III. Administration for 5-10 years reduces recurrence and improves survival. Therapy adherence has not been assessed in Iceland. The main objective was to assess adherence to endocrine therapy among patients diagnosed with breast cancer in Iceland 2013-2018. Prognostic factors and the effect of adherence on prognosis were examined.

Material and methods: This retrospective, population-based cohort study obtained data from the Icelandic Cancer Registry, the Icelandic Prescription Medicine Register and medical records. Treatment adherence was defined as prescription refills for tamoxifen and/or aromatase inhibitors for five years or until the day of death/recurrence of breast cancer. Patients were considered adherent if prescriptions covered $\geq 80\%$ of the treatment period. Descriptive statistics, logistic regression analysis, and Kaplan-Meier survival analysis were performed.

Results: The study included 1,008 patients, 990 women and 18 men, with a median age of 62.0 years. Logistic regression identified chemotherapy before and/or after surgery as a positive predictor (OR 2.04; 95%CI 1.36-3.10; $p < 0.001$) and initial treatment with tamoxifen as a negative prognostic factor (OR 0.68; 95%CI: 0.50-0.94; $p = 0.02$). Significant association was observed between treatment adherence and overall survival ($p = 0.025$) and disease-free survival ($p = 0.0075$).

Conclusion: Among patients, 27.0% were non-adherent to treatment. Significant association was observed between survival and adherence. It is important to improve treatment adherence, for example through multidisciplinary approaches within the healthcare system and increased patient education.