



# Positiva resultat i

För kvinnor under 35 år med hormonreceptorpositiv bröstcancer som randomiserats till tamoxifen, fick en av tre återfall i bröstcancer inom fem år, jämfört med en av sex bland dem som randomiserats till ovariell funktionshämning och exemestane. SOFT-studien presenterades i San Antonio och publicerades samtidigt i New England Journal of Medicine i december 2014. **Per Karlsson**, professor i Onkologi, Områdeschef Område 5, Sahlgrenska sjukhuset beskriver här resultatet av studien.

Internationella bröstcancerstudiegruppen (IBCSG) har en lång historia av att genomföra akademiska studier. Ofta har optimal endokrin bröstcancerbehandling varit de huvudsakliga frågeställningarna. Hur man bäst behandlar premenopausal hormonreceptorpositiv bröstcancer har hittills varit oklart. I början av 2000-talet startade IBCSG tre prövningar samtidigt; SOFT, TEXT och PERCHE. Dessa, så kallade, STP prövningar designades för att tillsammans kunna besvara tre frågor: Värdet av ovariell funktionshämning (OFS) i tillägg till tamoxifen (SOFT), värdet av aromatashämmare (exemestane) istället för tamoxifen hos kvinnor som behandlas med OFS (SOFT och TEXT) och värdet av kemoterapi i tillägg till endokrin terapi (PERCHE).

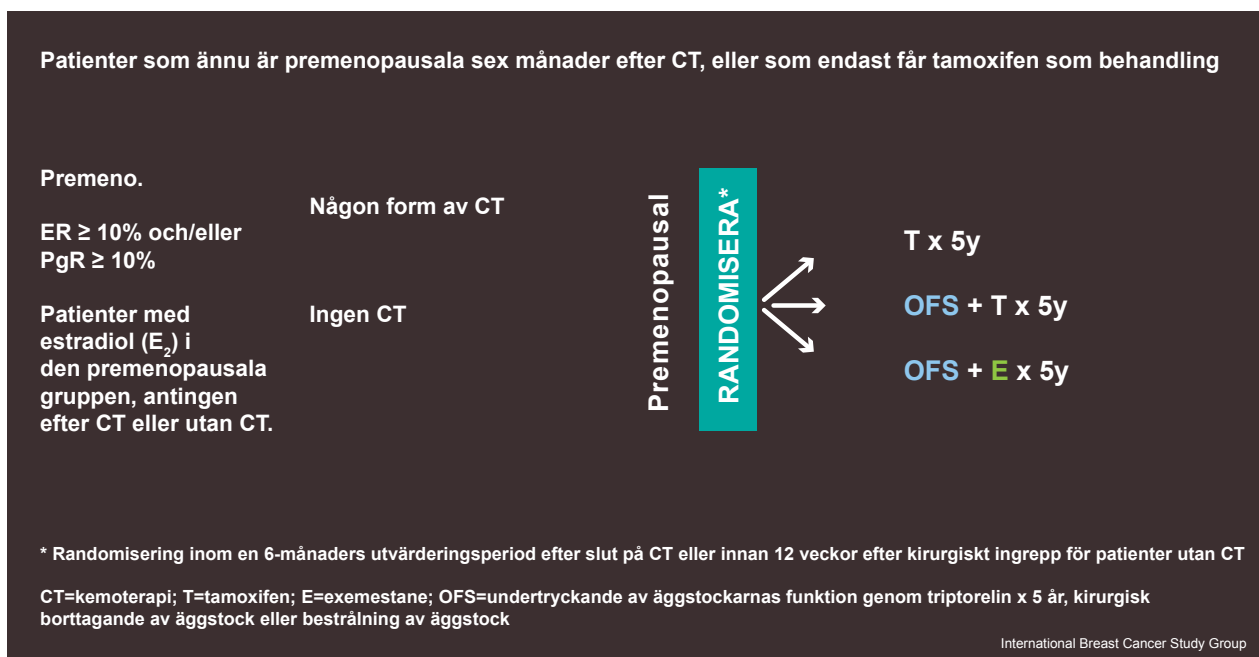
De tre musketörerna inom IBCSG; Aron Goldhirsch, Alan Coates och Rich Gelber designade studierna med planen att låta dem gå parallellt. Resultaten skulle sedan samanalyseras för att få svar på frågorna ovan. Studierna var upplagda så att i princip alla globala praxisinriktningar vid denna tid kunde finna någon av studierna lämplig att delta i. Det resulterade i att studierna rekryterade bra och verkligen blev globala.

Ett undantag var dock PERCHE-studien, som i detalj ville analysera effekten av kemoterapi i tillägg till endokrin terapi. Med tanke på att flera studier hos premenopausal bröstcancer redan då hade visat "medelvärdeseffekter" till bättre utfall kunde inte rekrytering till PERCHE genomföras. Denna studie stängde redan efter ett fåtal randomiserade patienter. Tyvärr råder än idag en viss osäkerhet över hur stor nytta kemoterapi ger i olika undergrupper av hormonpositiv premenopausal bröstcancer.

#### **SOFT-STUDIEN**

SOFT-studien som är den mest rena av studierna, randomiserade 3066 premenopausala hormonreceptorpositiva bröstcancerpatienter till en av tre endokrina behandlingsarmar (Figur 1).

# SOFT-studien.



SOFT-studiens tre behandlingsarmar, Tamoxifen (T) vs. Ovariell Funktionshämning (OFS)+T vs. OFS+ Ememestane (E).

Medianålder vid randomisering var 43 år. 53 % av patienterna hade fått kemoterapi innan randomisering. Randomisering skulle ske inom 8 månader efter kemoterapi och ett premenopausalt estradiol skulle ha uppmätts. Medelåldern bland de kvinnor som fått kemoterapi var 40 år. För stratat som inte fått kemoterapi, 47 % av patienterna, skedde randomisering inom 12 veckor efter definitiv bröstkirurgi. Här var medelåldern 46 år.

Sverige deltog i SOFT via IBCSG och med Sahlgrenska som nav. Totalt deltog 62 patienter från Sverige fördelade enligt följande: Sahlgrenska n=35, Skövde n=10, Södra Älvsborgs Sjukhus (Borås) n=7, Karolinska n=5, Lund n=3, Karlstad n=1 och Linköping n=1.

*”För kvinnor yngre än 35 år vid randomisering återkom bröstcancer hos ungefär en av tre bland dem som bara fått Tam jämfört med en av sex bland dem som fått E+OFS.”*

#### RESULTAT

Primär end-point i studien var sjukdomsfri överlevnad (DFS). DFS vid 5 år var för Tam 84,7%, Tam+OFS 86.6% och E+OFS 89.0%. Hazard Ratio(HR) för jämförelsen Tam vs Tam+OFS var 0.83(CI 95%: 0.66-1.04) och för jämförelsen Tam vs E-OFS var HR 0.68 (0.53-0.86).

Ser man på utfallet i gruppen som inte fått kemoterapi, de med mindre aggressiva tumörkaraktistika och med högre medianålder (46 år), så var bröstcancerfri 5-årsöverlevnad mycket lik i de tre grupperna. Tam (95.8%), Tam+OFS (95.1%) och E+OFS (97.1%). För gruppen som fått kemoterapi, de med övergripande mer aggressiva tumörkaraktistika och med yngre medianålder (40 år), så var skillnaden i den 5-åriga bröstcancerfria överlevnaden mer påtaglig (Tam 78.0%), Tam+OFS (82.5%) och E+OFS (85.7%).<sup>1,2</sup>

#### BIVERKNINGAR

Alla tre behandlingsarmarna gav någon form av biverkningar; (Tam 95%), Tam-OFS (98%) och E+OFS (98%). De vanligaste biverkningarna var värmevallningar, svettningar och muskuloskelettala symtom. De senare var mycket vanligare hos E+OFS (89%) än hos Tam+OFS (76%) och Tam (69%). Grad 3 och 4 biverkningar var signifikant fler hos E+OFS (30%) och Tam+OFS (31%) än hos Tam (24%). De vanligaste grad 3 biverkningarna var värmevallningar och muskuloskelettala symtom. Inga grad 5 biverkningar förekom.

#### HUR SKALL VI KLINISKT TOLKA DESSA DATA?

I gruppen som inte primärt givits kemoterapi, de med mindre aggressiva tumörer, noterades en mycket god 5-årig bröstcanceröverlevnad, oavsett vilket av de tre endokrina alternativen som patienten randomiserats till. I skenet av att grad 3 biverkningarna är vanligare bland Tam+OFS och E+OFS än hos Tam, är det enligt min bedömning rimligt att endast ge Tam i denna grupp. En reflektion är dock att en 5-års uppföljning i denna unga hormonreceptorpositiva bröstcancergrupp är alltför kort för att verkligen se slutligt utfall.

## ••• bröstcancer



Studiesköterskorna, "de som gör jobbet". Övre raden från vänster: Malin Bernhardsson, Åsa Markström, Nedre raden från vänster: Eren Svensson, Lena Almroth.

För patienter med mer aggressiva tumörer som givits kemoterapi och för yngre premenopausala patienter torde E+OFS vara ett kliniskt meningsfullt tillägg. För kvinnor yngre än 35 år vid randomisering återkom bröstcancer hos ungefär en av tre bland dem som bara fått Tam jämfört med en av sex bland dem som fått E+OFS.

Eftersom effekten av olika endokrina terapier varierar inom olika tumörundergrupper och biverkningarna också varierar påtagligt från patient till patient, är en öppen samrådsdialog med patienten genom hela den endokrina behandlingsresan det som enligt min mening bäst möter patientens behov.

#### REFERENSER:

1. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al: Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 372:436-46, 2015
2. Pagni O, Regan MM, Francis PA, et al: Exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 371:1358-9, 2014

PER KARLSSON, PROFESSOR I ONKOLOGI,  
OMRÅDESCHEF OMRÅDE 5, SAHLGRENSKA SJUKHUSET  
PER.O.KARLSSON@VGREGION.SE

