

Även kort behandling med **TAMOXIFEN** ger överlevnadsvinst efter 25 års uppföljning

Två års behandling med tamoxifen ger en överlevnadsvinst hos premenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Det visar resultat från en prospektivt randomiserad fas III-studie med en medianuppföljningstid om 26 år. Majoriteten erhöll ingen annan systemisk behandling vilket ger en unik möjlighet att studera långtidseffekten av tamoxifen oberoende av annan adjuvant systemisk behandling.



Drygt 8 000 kvinnor drabbas av bröstcancer varje år i Sverige. Ungefär en fjärdedel av dem som insjuknar är yngre än 55 år. Mellan 80 och 90 procent av all primär bröstcancer är hormonreceptorpositiv, det vill säga uttrycker östrogenreceptorer och ofta även progesteronreceptorer.

Hos premenopausala kvinnor är andelen hormonreceptorpositiva tumörer något lägre, men de utgör ändå majoriteten av all bröstcancer även i denna åldersgrupp. Efter diagnos analyseras en rad olika biomarkörer från tumörvävnad, vilka tillsammans med tumörstadium används för att skatta prognos och prediktera effekt av behandling. Modern adjuvant behandling är ofta multimodal och kan inkludera en eller flera av följande behandlingsalternativ: Cytostatika, antikroppsbehandling, endokrin behandling, bisfosfonatbehandling och strålbehandling. Här fokuserar vi på hormonreceptorpositiv bröstcancer hos

premenopausala kvinnor och vilken betydelse adjuvant endokrin behandling med tamoxifen har på lång sikt.

BRÖSTCANCER OCH ÖSTROGEN

1896 rapporterade den skotske kirurgen George Thomas Beatson om tumörkrypande effekt efter att ha genomfört bilateral oophorektomi hos kvinnor med avancerad bröstcancer. Det anses vara en av de första studier som påvisat sambandet mellan bröstcancer och kvinnliga könshormoner.¹ Därefter tog det ytterligare 60 år till dess Elwood Jensen och hans kollegor identifierade östrogenreceptorn (ER) som finns överuttryckt vid hormonreceptorpositiv bröstcancer och som är involverad i att signalera de östrogena tillväxtsignalerna till cellkärnan. Östrogen binder till ER och resulterar i tillväxt av bröstcancer och det är denna mekanism som utnyttjas vid antihormonell behandling.

TAMOXIFEN – VERKNINGSMEKANISM

Tamoxifen är en selektiv östrogenreceptor modulator (SERM) som i levern metaboliseras till aktiva metaboliter med hög affinitet för ER. I bröstvävnad fungerar dessa metaboliter som antagonist varpå transkriptionen av östrogenberoende gener inhiberas och cellerna försätts i G0 och G1-fas, och celledningen avstannar. Tamoxifen utvecklades under slutet av 1960-talet i syfte att ta fram ett

”dagen efter-piller”, men trots lovande prekliniska resultat hade drogen ingen antikonceptiv effekt på människor. Även om sambandet mellan östrogen och bröstcancer var känt vid den här tidpunkten var området inte prioriterat. Kontrollerade studier avseende effekten av tamoxifen initierades senare och i början av 1970-talet godkändes tamoxifen för behandling av avancerad bröstcancer.

Ett decennium senare kunde man även visa att tamoxifen ökade den recidivfria överlevnaden (RFS) och den totala överlevnaden (OS) hos postmenopausala kvinnor när det gavs som adjuvant behandling efter primär bröstcancer. I den första metaanalysen från Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 1988 noterades inte någon signifikant effekt av tamoxifen hos kvinnor under 50 år och det ansågs man bero på att premenopausala kvinnors östrogennivåer var alltför höga för att tamoxifen skulle kunna ge upphov till en tillräcklig antiöstrogen effekt.² Det var först i början av 1990-talet som rekommendationen utvidgades till att omfatta även premenopausala kvinnor.³

SBII:2PRE – VIKTIG STUDIE

Till en början var inte heller associationen mellan ER-uttryck och effekt av tamoxifen helt fastställd. Förutom den blockerande effekten av ER ansågs tamoxifen ha effekter som var oberoende av ER och därför inkluderades även pa-



”Tamoxifen utvecklades under slutet av 1960-talet i syfte att ta fram ett ”dagen efter-piller”, men trots lovande prekliniska resultat hade drogen ingen antikonceptiv effekt på människor.”

tienter vars tumörer var ER-negativa eller där ER-status var okänd i de tidiga adjuvanta tamoxifenstudierna.

På 1980-talet tog de Sydöstra och Sydsvenska Bröstcancergrupperna initiativ till en randomiserad fas III-studie (SBII:2pre) med syfte att undersöka effekten av tamoxifen hos premenopausala kvinnor som opererats för primär bröstcancer. Mellan 1984 och 1991 randomiserades 564 premenopausala kvinnor till antingen två års behandling med tamoxifen eller ingen ytterligare systemisk behandling. Studien rapporterades för första gången 2005 och med en medianuppföljning på närmare 14 år sågs tamoxifen signifikant öka RFS hos patienter vars tumörer var ER+ och/eller PR+ (Relative Risk (RR)=0,65; 95% konfidensintervall (CI), 0,48-0,89; P=0,006). Avseende OS kunde ingen signifikant skillnad påvisas för denna subgrupp (RR=0,79; 95% CI, 0,57-1,10; P=0,16), men mot slutet av uppföljningstiden kunde man notera en begynnande separation av överlevnadskurvorna.⁴

”CARRYOVER-EFFEKT”

Att effekten av ett läkemedel kan kvarstå efter att behandlingen avslutats brukar benämnas ”carryover-effekt” och detta har beskrivits i flera bröstcancerstudier med lång uppföljningstid. I EBCTCG:s metaanalys från 2011, där 5 års tamoxifenbehandling jämfördes mot ingen behandling, var skillnaden avseende bröstcancerrelaterad mortalitet 3% i absoluta tal efter 5 år, jämfört med 9% vid år 15, det vill säga 10 år efter avslutad behandling.⁵ I ATLAS-studien, där patienter utan recidiv efter 5 års tamoxifenbehandling randomiserades mellan att fortsätta ytterligare 5 år med tamoxifen eller att sluta, var den absoluta effekten avseende bröstcancerrelaterad mortalitet 0,2% vid år 10 men 2,8% vid år 15.⁶ aTTom-studien hade ett snarlikt upplägg och visade liknande resultat.⁷

Vår hypotes var att det skulle gå att påvisa ”carryover-effekt” avseende mortalitet efter längre uppföljning än 15 år. Huvudsyftet var därför att undersöka långtidseffekterna (>15 år) av 2 års adjuvant tamoxifen-behandling jämfört med ingen adjuvant systemisk behandling avseende total mortalitet och bröstcancerrelaterad mortalitet hos premenopausala kvinnor som opererats för bröstcancer. Ett andra mål var att undersöka effekten i olika subgrupper över tid.

METODEN SOM ANVÄNDES

Inklusionskriterierna var premenopausala patienter som opererats för bröstcancer stadium II, oberoende av primärtumörens hormonreceptorstatus. Patienterna randomiserades mellan 2 års behandling med tamoxifen (n=276) eller ingen ytterligare systembehandling (n=288). Sju patienter erhöll adjuvant cytostatikabehandling och en patient fick också behandling med goserelin (Tabell 1). Det inkluderades 137 patienter från Sydöstra sjukvårdsregionen och 427 från den Södra sjukvårdsregionen och behandlingen bestod av tamoxifen 40 mg (Sydöstra) eller 20 mg (Södra) dagligen under två år. Patienterna följdes regelbundet upp med mammografi och kliniska kontroller upp till 10 år med rapportering till Onkologiskt Centrum i Linköping respektive Lund. För att i den aktuella studien studera effekt på total mortalitet och bröstcancerrelaterad mortalitet genomfördes ett registeruttag från Dödsorsaksregistret i april 2014. Ett dödsfall definierades som bröstcancerrelaterat i de fall där bröstcancer var angivet som en bidragande orsak till dödsfallet.

Hormonreceptoranalyser med cytosolbaserade metoder genomfördes för majoriteten av patienterna efter den primära operationen (ER; n=457, PR; n=449). Under 2003 samlades paraffinbäddad tumörvävnad in (n=500) och tissue mi-

croarrays (TMAs) konstruerades. Immunohistokemiska analyser (IHC) för bland annat ER, PR, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) och Ki67 genomfördes och >10% användes som gränsvärde för ER/PR-positivitet. Eftersom IHC är standardmetod idag valde vi i den aktuella studien att primärt använda IHC-data och endast komplettera med data från cytosol-baserade metoder i de fall IHC-data saknades. Överensstämmelsen mellan dessa metoder är god.⁸ Sammantaget fanns hormonreceptordata att tillgå för 96% av de inkluderade patienterna.

LÅNGTIDSUPPFÖLJNING

Kumulativ mortalitet (CM) och kumulativ bröstcancerrelaterad mortalitet (CBCM) valdes som primär och sekundär endpoint och alla analyser utfördes utifrån intention-to-treat-principen. Eftersom uppföljningstiden i den aktuella studien översteg 25 år för de patienter som fortfarande var vid liv i april 2014, bedömdes risken för dödsfall utan relation till bröstcancer som betydande och därmed var vi tvungna att i de statistiska analyserna ta hänsyn till så kallade konkurrerande risker (competing risks). Detta innebär att patienternas uppföljningstid räknas fram till dess att de drabbas av den konkurrerande händelsen, därefter censureras de från den statistiska analysen på samma sätt som studiedeltagare som lämnar studien av andra skäl. Vid långtidsuppföljning ger detta tillvägagångssätt en mer sann bild av det verkliga utfallet. Långtidsuppföljning är ofta associerad med icke-proportionerliga hazarder, alltså att mortaliteterna inte kan antas vara proportionerligt lika över hela uppföljningsperioden. Därför valde vi – utöver att studera överlevnadseffekterna under hela uppföljningsperioden – att även dela in i tre separata tidsperioder. Eftersom RFS och OS vid 5 år var primärt respektive sekundärt effektmått i originalstudien och då EBCTCG rapporterat uppföljning vid 15 år valde vi följande intervall för de tidsberoende analyserna: 0-5 år, >5-15 år och >15 år.

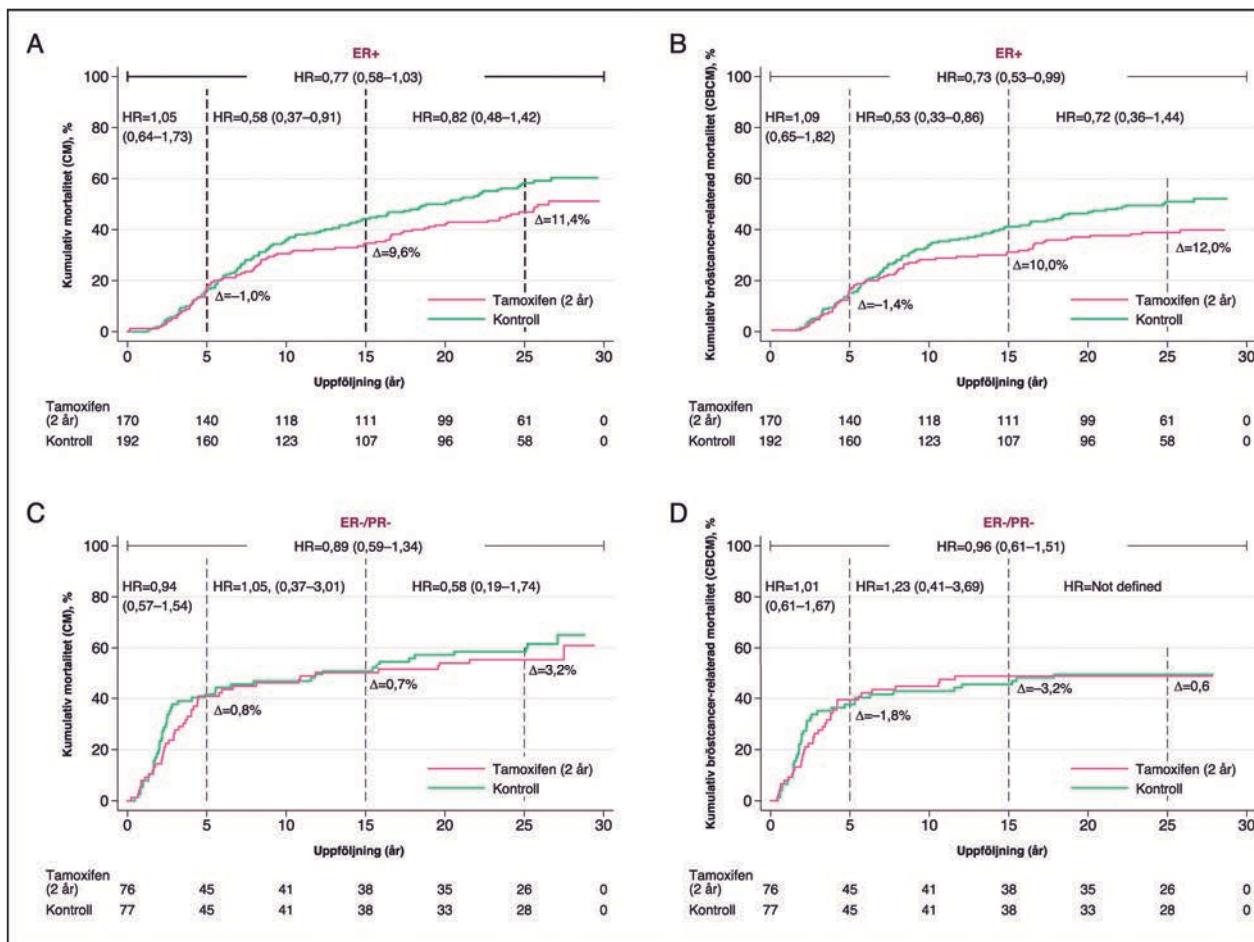
EFFEKT AV TAMOXIFEN PÅ CM OCH CBCM

Medianuppföljningstiden för de patienter som var vid liv i april 2014 var 26,3 år (22,7-29,7). Av 314 dödsfall bedömdes

TABELL 1. PATIENT OCH TUMÖRKARAKTÄRISTIKA FÖR DEN TAMOXIFENBEHANDLADE GRUPPEN RESPEKTIVE

	Tamoxifenbehandlade gruppen (n=276)	Kontrollgruppen (n=288)
Ålder (år), n (%)		
Median (range)	45 (25–57)	45 (26–58)
<40	51 (19)	61 (21)
40–49	178 (65)	184 (64)
≥50	47 (17)	43 (15)
Tumörstorlek (mm), n (%)		
Median (range)	25 (5–75)	22 (2–50)
≤20	85 (31)	122 (42)
>20	190 (69)	166 (58)
Uppgift saknas	1	0
Lymfkörtelmetastaser, n (%)		
Median (range)	2 (0–21)	2 (0–22)
0	83 (30)	77 (27)
1–3	135 (49)	140 (49)
≥4	57 (21)	70 (24)
Uppgift saknas	1	1
Histologisk grad (NHG), n (%)		
1	27 (11)	32 (12)
2	104 (42)	116 (44)
3	118 (47)	117 (44)
Uppgift saknas	27	23
ER, n (%)		
Positiv	170 (65)	192 (69)
Negativ	92 (35)	87 (31)
Uppgift saknas	14	9
PR, n (%)		
Positiv	171 (66)	187 (67)
Negativ	90 (34)	91 (33)
Uppgift saknas	15	10
Subgrupper, n (%)		
ER+ (oavsett PR)	170 (62)	192 (67)
ER+/PR+	155 (60)	177 (64)
ER+/PR–	13 (5)	14 (5)
ER–/PR+	15 (6)	10 (4)
ER–/PR–	76 (29)	77 (28)
Uppgift saknas	17	10
HER2 (3+/amplifierat), n (%)		
Negativ	197 (86)	204 (84)
Positiv	31 (14)	38 (16)
Uppgift saknas	48	46
Cytostatika, n (%)	1 (<1)	6 (2)
Goserelin, n (%)	1 (<1)	0

Förkortningar: ER, östrogenreceptor; PR, progesteronreceptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2.



Figur 1. Kumulativ mortalitet (CM) och kumulativ bröstcancerrelaterad mortalitet (CBCM) baserat på given behandling för patienter med ER+ tumörer (A och B) och för patienter med ER-/PR- tumörer (C och D) för totala uppföljningstiden respektive olika tidsintervall. HR, hazard ratio; 95% CI inom parantes.

262 vara relaterade till bröstcancer. Förhållandevis många patienter avled under de första fem åren, sannolikt till följd av att endast ett fåtal patienter erhöLL adjuvant cytostatikabehandling. Hos patienter med ER+ tumörer (n=362) var tamoxifen associerat med en marginellt minskad CM (Hazard ratio (HR)=0,77; 95% CI, 0,58-1,03; P=0,075) och en signifikant minskad CBCM (HR=0,73; 95% CI, 0,53-0,99; P=0,046). Som förväntat hade tamoxifen ingen effekt hos patienter med ER-/PR- tumörer (n=153) (CM: P=0,57 and CBCM: P=0,87). Subgrupperna med ER+/PR- tumörer (n=27) och ER-/PR+ tumörer (n=25) analyserades inte på grund av gruppernas ringa storlek och att händelserna var få. Resultaten för CM och CBCM för ER+ respektive ER-/PR- tumörer illustreras i Figur 1.

Med hänsyn till studiens storlek kan man inte förvänta sig statistiskt signifikanta resultat för de tidsberoende analy-

serna, men den största effekten observerades under perioden >5-15 år, där CM och CBCM närmast halverades för patienterna som behandlats med tamoxifen. Som förväntat var den positiva effekten av tamoxifen mindre tydlig för perioden efter 15 år till följd av färre händelser och därmed lägre statistisk styrka (power), men HRs av CM och CBCM indikerar ändå en möjlig "carry-over-effekt" avseende bröstcancerrelaterad mortalitet bortom år 15 (Figur 1).

Vad har dessa resultat för betydelse för dagens bröstcancerpatienter?

Våra resultat visar att 2 års adjuvant behandling med tamoxifen långsiktigt minskar risken att dö till följd av bröstcancer hos premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer. Efter 25 års uppföljning var den relativa riskreduktionen 27% vilket motsvarade en absolut riskreduktion om 12%. Resultaten av denna studie är viktiga av flera

skäl. För det första är tamoxifen fortfarande förstahandsalternativet för majoriteten av de premenopausala patienterna med hormonreceptorpositiv bröstcancer. Därtill är det särskilt viktigt att studera effekten på lång sikt hos en åldersgrupp med lång förväntad överlevnad. Patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer har dessutom en tumörtyp som är förenad med ökad risk för sena recidiv.

Senare studier har visat att längre behandling med tamoxifen är mer effektivt. Enligt EBCTCG:s metaanalys minskar 5 års behandling med tamoxifen den relativa risken att dö i bröstcancer med cirka 30% vid 15 års uppföljning.⁹ ATLAS-studien (5 vs. 10 år med tamoxifen) publicerades 2013 och visade en absolut skillnad i bröstcancer mortalitet om 2,8% efter 15 års uppföljning och aTTom studien visade likvärdiga resultat.^{6,7} Sedan resultaten från SOFT/TEXT-studierna presenterats finns även ovariell suppression i kombination med

tamoxifen eller aromatashämmare som ett alternativ till de yngsta kvinnorna som återfår ovariefunktionen efter adjuvant cytostatikabehandling.¹⁰

Många kvinnor upplever dock besvärande biverkningar av den endokrina behandlingen och enligt en svensk studie från 2012 hade en av tre kvinnor vid 3 års uppföljning avbrutit sin behandling.¹¹ Det finns en risk att kvinnor som får besked att de bör medicinera med endokrin behandling under 5-10 års tid upplever det som ett oöverstigit mål och därmed riskerar att avbryta behandlingen tidigt. Den rekommenderade behandlingstiden för tamoxifen bör fortsatt vara 5 år och förlängd endokrin behandling upp till 10 år bör övervägas för de patienter som löper högst risk för återfall. Däremot är det otvetydigt så att den största vinsten av tamoxifen hämtas hem under de första åren och de patienter som är i riskzonen för att avbryta sin behandling tidigt bör uppmantras och stöttas i att åtminstone försöka fullfölja behandlingen i två år.

BETYDELSEN AV PR

I Sverige analyseras både ER och PR rutinmässigt. Den kliniska betydelsen har dock debatterats efter att EBCTCG-metaanalysen 2011 visade på liknande utfall hos patienter med ER+ tumörer, oavsett PR-status.⁹ I vår studie hade patienterna med ER+/PR+ tumörer aningen bättre effekt av tamoxifen uttryckt jämfört med dem vars tumörer uttryckte ER oavsett PR (data redovisas ej här). Det är välkänt att patienter med tumörer som saknar eller uttrycker låga PR-värden har sämre prognos och förutom endokrin behandling bör erbjudas adjuvant cytostatika. Flera studier har visat att PR är prediktivt för effekt av tamoxifen och då kunskapsläget fortfarande kan anses oklart finns anledning att vidare undersöka den kliniska betydelsen av PR i studier.¹²

SLUTSATS

Sammanfattningsvis visar resultaten från denna prospektivt randomiserade fas III-studie, med en medianuppföljningstid om 26 år, att 2 års behandling med tamoxifen ger en överlevnadsvinst hos premenopausala kvinnor med ER+ bröstcancer. Majoriteten erhöll ingen annan behandling vilket ger en unik möj-


lighet att studera långtidseffekten av tamoxifen oberoende annan adjuvant systemisk behandling.

Referenser

1. Beatson C. On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet*. 1896;1896(2):162.
2. 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. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. The New England journal of medicine*. 1988 Dec 29;319(26):1681-92.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet*. 1992 Jan 11;339(8785):71-85.
4. Ryden L, Jonsson PE, Chebil G, Dufmats M, Ferno M, Jirstrom K, et al. Two years of adjuvant tamoxifen in premenopausal patients with breast cancer: a randomised, controlled trial with long-term follow-up. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005 Jan;41(2):256-64.
5. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16.
6. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, 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 Mar 9;381(9869):805-16.

7. Gray RG RD, Handley K et al. aTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:(suppl; abstr 5).
8. Chebil G, Bendahl PO, Idvall I, Ferno M. Comparison of immunohistochemical and biochemical assay of steroid receptors in primary breast cancer--clinical associations and reasons for discrepancies. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2003;42(7):719-25.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, 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 Aug 27;378(9793):771-84.
10. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2014 Dec 11.
11. Wigertz A, Ahlgren J, Holmqvist M, Forlander T, Adolfsson J, Lindman H, et al. Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. *Breast cancer research and treatment*. 2012 May;133(1):367-73.

12. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003 May 15;21(10):1973-9.

MARIA EKHOLM, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN LÄNSSJUKHUSET RYHOV, DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER LUND, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, MARIA.EKHOLM@MED.LU.SE 

LISA RYDÉN, ÖVERLÄKARE, VO KIRURGI, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS OCH UNIVERSITETSEKTOR, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER LUND, AVDELNINGEN FÖR KIRURGI, LUNDS UNIVERSITET, LISA.RYDEN@MED.LU.SE 

PÄR-OLA BENDAHL, STATISTIKER, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER LUND, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, PAR-OLA.BENDAHL@MED.LU.SE 