



2013 års SABCS-möte i San Antonio, Texas, i december var ett mycket intensivt möte med spännande presentationer som täckte ett stort spektrum från grundforskning till kliniska studier inom bröstcancer.

- Konferensens höjdpunkt var onekligen metaanalysen om bisfosfonater som adjuvant behandling som gjordes av Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group i Oxford och som presenterades av professor Rob Coleman, University of Sheffield, Storbritannien. Analysen genomfördes med individuella patientdata från 22 randomiserade studier med totalt 17 791 patienter.

Efter tio års uppföljning sågs en statistiskt signifikant reduktion av fjärrmetastaser hos patienter som erhöll en adju-

vant bisfosfonatbehandling (20,9 procent jämfört med 22,3 procent; $p=0,03$). Reduktionen var exklusiv för skelettmetastaser (6,9 procent jämfört med 8,4 procent; $p=0,0009$) då ingen skillnad noterades i uppkomst av fjärrmetastaser utanför skelettet, lokala recidiv eller kontralateral bröstcancer.

I en predefinierad subgruppsanalys konstaterades dessutom att nästan hela effekten fanns hos postmenopausala patienter (rate ratio (RR) = 0,66 för skelettmetastaser). Motsvarande RR för premenopausala var 0,93, vilket är icke signifikant. Anledningen till detta fynd är inte helt klar, men experimentella data tyder på att bisfosfonaternas antitumorala effekt är av betydelse i en östrogenfattig miljö.

Glädjande nog översattes recidivreduktionen efter tio år till en kliniskt och statistiskt signifikant absolut vinst i bröst-

Bisfosfonater förbättrar överlevnaden för postmenopausala kvinnor

Adjuvant bisfosfonatbehandling leder till en signifikant förbättrad överlevnad för postmenopausala kvinnor. Det framgår av en metaanalys som presenterades på SABCS-mötet i San Antonio i december. Bland deltagarna på mötet rådde konsensus om att resultaten är banbrytande och kommer att ändra den adjuvanta behandlingen hos postmenopausala kvinnor med bröstcancer, skriver biträdande överläkare **Theodoros Foukakis**, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, som här refererar ett urval av presentationerna vid symposiet.

cancermortalitet för postmenopausala patienter på 3,1 procent (relativ överlevnadsvinst 17 procent) (figur 1). Det bör noteras att man inte såg några skillnader i övrig mortalitet, vilket bekräftar att bisfosfonater är en säker behandling.

Val av preparat (aminobisfosfonat eller clodronat), och dos (hög cancerdos eller låg osteoporosdos) verkade inte ha någon betydelse. Det rådde konsensus bland deltagarna på mötet om att resultaten är banbrytande och kommer att ändra den adjuvanta behandlingen hos postmenopausala kvinnor med bröstcancer.

- Vid HER2-positiv bröstcancer var det stort fokus på dubbelblockadprincipen, det vill säga att blockera HER2-receptorn med en kombination av två målriktade behandlingar,

antikroppen trastuzumab och tyrosinkinashämmaren lapatinib. Professor **Martine Piccart-Gebhart**, Institut Jules Bordet, Bryssel, Belgien, presenterade data från NeoALTTO-studien efter cirka 3,8 års uppföljning. NeoALTTO är en studie med 455 patienter som har behandlats preoperativt med trastuzumab (T), lapatinib (L) eller båda läkemedlen (T+L) i kombination med kemoterapi.

Det har tidigare rapporterats att kombinationsbehandlingen leder till en ökad patologisk komplett remission (pCR), vilket var studiens primära effektmått. Det var dock oklart om den ökade patologiska kompletta remissionen översattes till en förbättrad recidivfri överlevnad (EFS) och total överlevnad (OS).

••• bröstcancer

Den aktuella analysen visar att treårs EFS var 84 procent för T+L-armen och 78 procent för både T- respektive L-armen. Motsvarande tre års total överlevnad var 95 procent, 93 procent och 90 procent. Studien var dock inte dimensionerad för dessa effektmått och samtliga jämförelser var icke-signifikanta. Ett intressant fynd var dock att patienter med östrogenreceptornegativa (ER) tumörer verkade ha en större nytta av kombinationen T+L med tre års recidivfri överlevnad på 86 procent kontra 72 procent och 70 procent för T respektive L.

Som vid tidigare neoadjuvanta studier hade patienter med pCR vid operation en signifikant bättre recidivfri överlevnad (86 procent jämfört med 72 procent; $p=0,0003$) och total överlevnad (94 procent jämfört med 87 procent; $p=0,005$) oavsett behandlingsarm och ER-status. Detta bekräftar det prognostiska värdet av pCR och indikerar att pCR är ett robust effektmått även för registrering av nya läkemedel.

- **Sara Hurvitz**, Jonsson Comprehensive Cancer Center, University of California, Los Angeles, USA, presenterade en mindre neoadjuvant fas III-studie (TRIO-US B07) av 130 patienter (stängdes för tidigt på grund av bristande finansiering) med tre armar som vid NeoALTTO (T+L, T respektive L). Skillnaden var dock att anti-HER2-terapi kombinerades med kemoterapi som inte innehöll antracykliner. Till skillnad från NeoALTTO och andra studier kunde man inte se någon förbättring av pCR vid tillägget av lapatinib (L) till trastuzumab (T). Enligt författarna förklaras detta av den ökade toxiciteten som gör att en del av patienterna inte kunde fullfölja lapatinibbehandlingen.

- **Dennis Slamon**, Jonsson Comprehensive Cancer Center, University of California, Los Angeles, USA, presenterade BETH-studien, en randomiserad adjuvant fas III-studie som undersökte tillägget av bevacizumab till standard behandling med trastuzumab och kemoterapi vid HER2-positiv bröstcancer. Drygt 3 500 patienter randomiserades i studien och efter en median uppföljning av 38 månader var den sjukdomsfria överlevnaden (DFS) 92 procent i båda armarna, med eller utan bevacizumab. Det fanns inte heller någon skillnad i total överlevnad. Bevacizumab var väl tolererad, med en förväntad ökad frekvens av hypertoni. I kombination med den tidigare rapporterade BEATRICE-studien vid trippelnegativ bröstcancer som också var "negativ" (Cameron et al, Lancet Oncology 2013) är det nu klart att bevacizumab inte har någon roll att spela som adjuvant behandling i bröstcancer.

- En annan mycket intressant adjuvant studie som presenterades var den italienska GIM2-studien. Med en så kallad "factorial design" randomiserades drygt 2 000 patienter med lymfkörtelpositiva tumörer i fyra armar av adjuvant kemoterapi med antracykliner och taxaner. Hälften av patienterna (två armar) fick så kallad dostät behandling (varannan vecka i stället för var tredje vecka) och hälften av patienterna fick ingen 5-fluorouracil (EC i stället för standard FEC).

Professor **Francesco Cognetti**, Instituto Regina Elena, Rom, Italien, visade att den dostäta behandlingen var väl tolererad, med bra följsamhet och ledde till en förbättring av sjukdomsfri överlevnad från 76 procent till 81 procent ($p=0,002$) och total överlevnad från 89 procent till 94 procent ($p=0,001$) efter en median uppföljning av sju år. Ingen skillnad sågs mellan EC och FEC varken vid sjukdomsfri eller total överlevnad.

- Det var relativt få studier om den lokala behandlingen av bröstcancer (kirurgi och radioterapi) vid årets möte. Professor **Ian Kunkler**, University of Edinburgh, Storbritannien, presenterade resultaten av PRIME-2-studien som undersökt huruvida det är säkert att avstå från adjuvant strålbehandling hos kvinnor över 65 år, med ER-positiva tumörer, mindre än 3 cm i storlek och utan lymfkörtelmetastaser. Hälften av de drygt 1 300 patienter som randomiserades fick ingen adjuvant radioterapi. Efter fem år hade 4,1 procent av dessa fått lokalt återfall mot 1,3 procent av patienter som hade erhållit standard radioterapi ($p=0,002$). Det fanns däremot ingen skillnad i total överlevnad (93,8 procent jämfört med 94,2 procent) och dessutom var enbart 13,5 procent av alla dödsfall orsakade av bröstcancer. I överensstämmelse med den tidigare rapporterad amerikanska CALGB 9343-studien (Hughes et al JCO2013) ansåg författarna att man kan avstå från adjuvant strålbehandling hos äldre patienter med ER-positiva lågrisk-tumörer utan någon negativ inverkan på överlevnaden.

- Två studier som undersökte värdet av att operera primärtumören vid bröstcancer stadium IV presenterades. I en av studierna randomiserades 350 patienter till operation och bröstbestrålning mot ingen lokal behandling. Alla patienter erhölet kemoterapi före randomiseringen. Den lokoregionala behandlingen hade ingen betydelse för den totala överlevnaden ($HR=1,04$; $p=0,79$), förbättrade tiden till lokal progression ($HR=0,16$) men förkortade även tiden till progression av fjärrmetastaser ($HR=1,42$; $p=0,01$). **Rajenda Badwe**, Tata Memorial Hospital, Mumbai, Indien, som presenterade studien föreslog att resultaten ger stöd till Bernard Fishers hypotes att borttagning av primärtumören kan leda till ökad växt av metastaser.

- Sist, presenterade professor **Jack Cuzick**, Queen Mary University of London, Storbritannien, de första resultaten av IBIS-II-studien, en placebokontrollerad studie som undersökte värdet av anastrozol som prevention hos postmenopausala kvinnor ($n=3 864$) med hög risk för bröstcancer. Fem års behandling med anastrozol reducerade risken för all bröstcancer med 53 procent (40 mot 85 fall; $p<0,0001$) och invasiv bröstcancer med 50 procent (32 mot 64 fall). Man fann inga oförväntade biverkningar av anastrozol, med en icke signifikant ökad incidens av frakturer 8,5 procent mot 7,7 procent. Studien publicerades online den 12 december av tidskriften The Lancet.

THEODOROS FOUKAKIS, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA, THEODOROS.FOUKAKIS@KI.SE

