

Hormonbehandling ger olika långt skydd vid spridning – *tumörens egenskaper avgörande*





Kvinnor med bröstcancer som är hormonberoende får i dag behandling med östrogendämpande läkemedel. Sådan behandling kan ge ett mycket långvarigt skydd mot spridd cancer, visar en ny studie. Patienter med Luminal A bröstcancersubtyp sågs ha en långsiktig nytta, medan patienter med den mer aggressiva bröstcancersubtypen Luminal B, sågs ha en kortsiktig nytta när risken för spridd sjukdom är som störst. Detta analyserades i en stor randomiserad svensk studie av patienter som fått hormonell behandling (tamoxifen) kontra ingen behandling – med 25 års uppföljning. Studien har letts av docent **Linda Lindström**, Karolinska Institutet, som här beskriver de intressanta resultaten.

Bröstcancer är den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor i Sverige, och en av åtta kvinnor diagnostiseras med bröstcancer under sin livstid. Av dessa kvinnor kommer cirka var fjärde kvinna att insjukna i metastatisk sjukdom och dö^{1,2}. Orsaken till bröstcancer är mångfasetterad, men reproduktiva faktorer, hormonell miljö och tillförsel av kvinnligt könshormon är faktorer som påverkar risken för bröstcancer. Det är också känt att en andel patienter med bröstcancer har en nedärvd känslighet som gör att de har högre risk att drabbas av cancer. Av all bröstcancer uppskattas mellan fem och tio procent orsakas av en känd ärftlig genförändring.

Det är en mycket heterogen sjukdom med olika tumörutveckling, spridningsförmåga och tid till eventuell metastatisk sjukdom. En kvinna kan insjukna i spridd bröstcancer allt ifrån månader till decennier efter primär-diagnos. Prognosen för en kvinna med bröstcancer bestäms med hjälp av ett antal tumöregenskaper såsom tumörens storlek, grad och lymfkörtelspridning, samt de kliniskt använda bröstcancermarkörerna som inkluderar östrogenreceptor (ER) och progesteronreceptor (PR) status, tillväxttakt (via Ki-67), samt om tumören innehåller tillväxtfaktorn HER2. Vidare beskriver de så kallade bröstcancersubtyperna en bröstcancers tumörbiologi och tas fram med hjälp av genuttrycksanalys av tumörmaterial.

” Det är känt att bröstcancer-patienter med ER-positiv sjukdom har en kontinuerlig risk för dödlig bröstcancer mer än 20 år efter diagnos, men inte varför, och det finns för närvarande inga kända markörer för att identifiera patienter som har en hög långsiktig risk eller som inte har nytta av sin hormonella behandling.

ER-POSITIV BC, ENDOKRIN BEHANDLING OCH LUMINAL SUBTYP

Fyra av fem kvinnor som diagnostiseras med bröstcancer har en ER-positiv bröstcancer. Patienter med ER-positiv bröstcancer har bevisad nytta av endokrin (hormonell) behandling som dämpar mängden östrogen, och som rutin ges i dag tamoxifen. Det är dock känt att endast cirka 50 procent av kvinnor som diagnostiseras med hormonkänslig bröstcancer har nytta av sin hormonella behandling^{1,3}. Det är även känt att bröstcancerpatienter med ER-positiv sjukdom har en kontinuerlig risk för dödlig bröstcancer mer än 20 år efter diagnos^{1,2}, men inte varför, och det finns för närvarande inga kända markörer för att identifiera patienter som har en hög långsiktig risk eller som inte har nytta av sin hormonella behandling.

Majoriteten av ER-positiva bröstcancertumörer tillhör luminal subtyp.

Dessa är uppdelade i Luminal A subtyp som har en långsammare tillväxttakt, samt Luminal B subtyp som generellt har en aggressivare tillväxttakt. Vårt syfte i denna studie var därför att undersöka den långsiktiga nyttan av endokrinbehandling (tamoxifen) hos patienter med Luminal A och Luminal B bröstcancersubtyp.

STOCKHOLM TAMOXIFEN (STO)-3 STUDIEN

Studien genomfördes i samarbete med Stockholms bröstcancergrupp samt forskare på UCSF (University of California San Francisco), och inkluderade patienter från Stockholm Tamoxifenstudien (STO-3) från 1976 till 1990, samt en 25-årsuppföljning av dessa patienter. Sammanfattningsvis, inkluderade STO-3-studien postmenopausala bröstcancerpatienter med lymfkörtelnegativa bröstcancertumörer som var mindre än 3 cm, och patienterna blev

randomiserade för att få tamoxifenbehandling kontra ingen systemisk adjuvant behandling. Tillgänglig information i studien inkluderade tumöregenskaper såsom tumörstorlek och tumörgrad samt bröstcancermarkörerna (utvärderades 2014 ifrån formalinfixerad och paraffininbäddad tumörvävnad, FFPE). Majoriteten av bröstcancertumörerna hade även information kring genuttryck via så kallad mikroarrayteknik (Agilent arrays, 32.1K prober) vilket användes för att klassificera tumörerna avseende bröstcancersubtyp⁴. I denna studie inkluderades patienter med ER-positiv bröstcancer med information kring tumöregenskaper och bröstcancersubtyp. Sammanlagt hade 462 patienter ER-positiv bröstcancer och luminal subtyp (Luminal A eller B) och inkluderades.

LÅNGSIKTIG ÖVERLEVAD

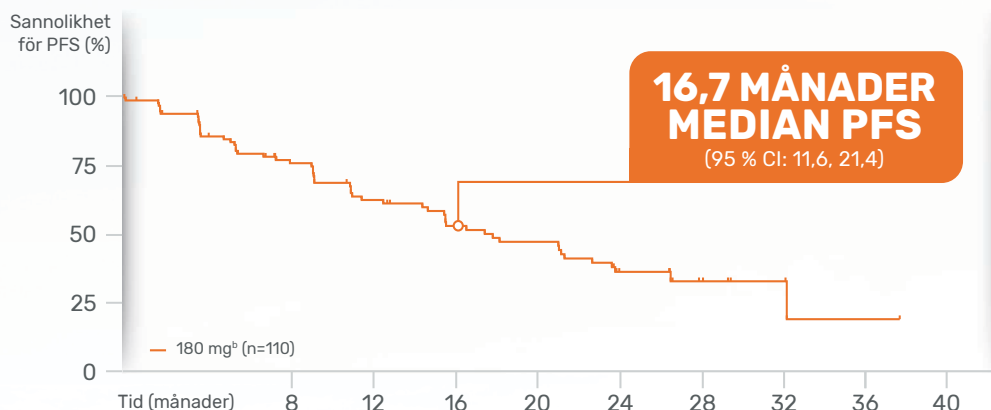
Vi har studerat nyttan av tamoxifen och den långsiktiga risken för spridd bröstcancer hos patienter med luminal subtyp. Våra resultat tyder på att både patienter med Luminal A och Luminal B tumörsubtyp har nytta av endokrin behandling (Figur 1), samt att tidsperioden för nyttan av behandlingen skiljer sig beroende på tumöregenskaper. Resultaten från överlevnadsanalyserna (Kaplan-Meier, metastasfri överlevnad) visade att vid 25 års uppföljning hade 87 procent av patienterna med Luminal A tumörsubtyp i tamoxifenbehandlingsarmen inte insjuknat i metastatisk bröstcancersjukdom, jämfört med 70 procent av de obehandlade patienterna, se Figur 1. För patienter med Luminal B subtyp hade 67 procent av patienterna i behandlingsarmen inte spridd sjukdom efter 25 års uppföljning jämfört med 54 procent av de obehandlade patienterna, se Figur 1.

Vidare analyserades även tiden för nytta av endokrinbehandling med hjälp av så kallad tidsberoende multivariabel analys. Sammanfattningsvis, visade analyserna att patienter med Luminal B tumörsubtyp hade en tidig nytta av behandlingen, medan patienter med luminal A subtyp hade en långsiktig nytta av behandlingen. Här kunde vi se att kvinnor med Luminal A-tumör hade nytta av tamoxifenbehandling i mer än 15 år. När det gällde kvinnor med Lu-

ALUNBRIG® (BRIGATINIB)

Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare har behandlats med krizotinib.¹

16,7 MÅNADERS PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVNAD^{1,2}



56 % av patienterna svarade på behandlingen¹



67 % av patienterna med hjärnmetastaser vid baseline hade ett intrakraniellt behandlings svar¹



En tablett **en gång per dag**, med eller utan mat¹

Ytterligare resultat: Den totala överlevnaden var 34,1 månader i median (CI: 27,7-NR) för patienter behandlade med 180 mg. I den tvåarmade registreringsgrundande ALTA-studien behandlades 222 patienter med 180 mg eller 90 mg dagligen. ALTA-studien var inte designad för att möjliggöra statistisk jämförelse mellan de olika doserna.³

Referenser: **1.** Alunbrig Produktresumé www.fass.se. **2.** Huber RM, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl) (abstract 384). **3.** Kim DW, et al. J Clin Oncol 35:2490-2498.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

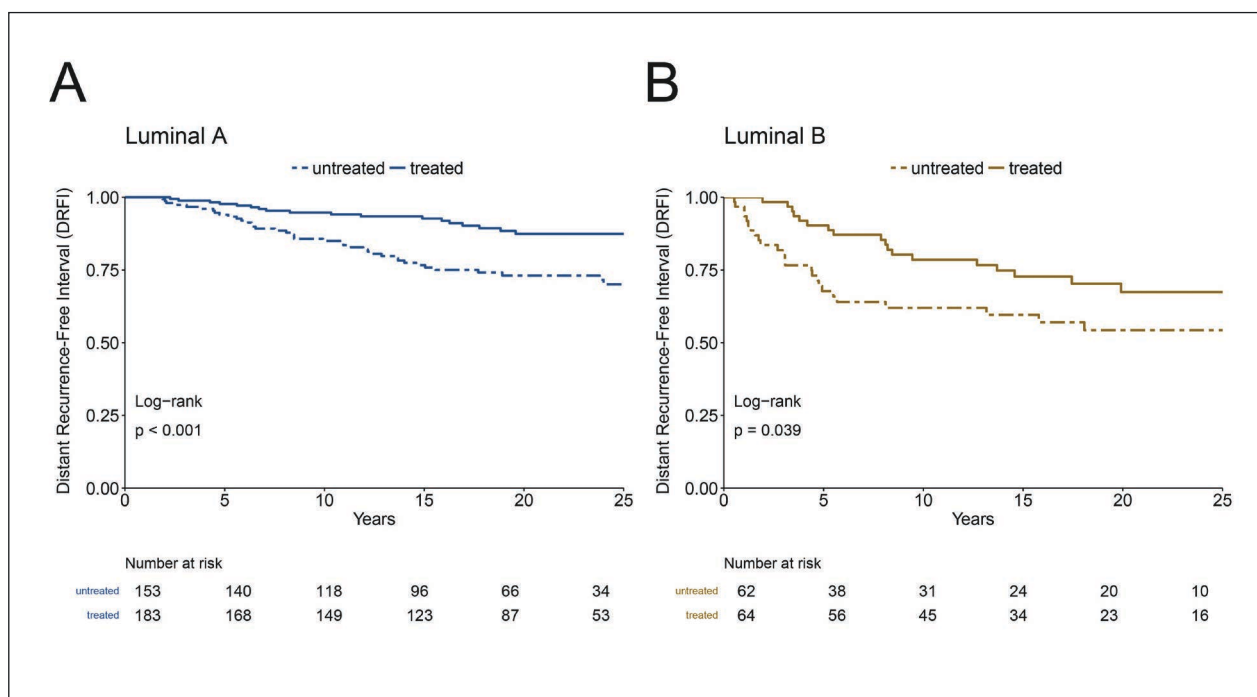
ALUNBRIG (brigatinib) tablett, L01XE43, Rx, F.

FARMAKOLOGISK GRUPP: Proteinkinashämmare. **STYRKA:** Alunbrig finns i tre styrkor som innehåller 30 mg, 90 mg och 180 mg brigatinib. **INDIKATION:** Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib. **DOSERING:** Rekommenderad startdos av Alunbrig är 90 mg en gång dagligen de första 7 dagarna, därefter 180 mg en gång dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Allvarliga, livshotande och fatala pulmonella biverkningar, bland annat biverkningar med karaktäristika som stämmer överens med ILD/pneumonit, kan uppkomma hos patienter som behandlas med Alunbrig. De flesta pulmonella biverkningarna uppkom under de första 7 behandlingsdagarna. Pulmonella biverkningar av grad 1-2 gick tillbaka när behandlingen avbröts eller dosen minskades. Högre ålder och kortare intervall (mindre än 7 dagar) mellan den sista dosen krizotinib och den första dosen Alunbrig var enskilda faktorer som kunde sättas i samband med ökad frekvens pulmonella biverkningar. Dessa faktorer ska beaktas vid insättning av behandling med Alunbrig. **FÖRPACKNING:** Genomskinligt termoformbart blister av polyklortrifluoretylen (PCTFE) med värmeförseglad papperslaminerad folieförslutning, förpackade i en kartong. **ÖVRIG INFORMATION:** Ingår i läkemedelsförmånen från 181214. Subventioneras endast som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib. För fullständig information och prisuppgift se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé 18 december 2018.



Takeda Pharma AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm. Tel: 08-544 964 00.





Figur 1.

Våra resultat tyder på att både patienter med Luminal A och Luminal B tumörsubtyp har nytta av endokrin behandling, samt att tidsperioden för nyttan av behandlingen skiljer sig beroende på tumöregenskaper.

minal B-tumörer var nyttan mer kortvarig, men gav skydd under de första fem åren vilket är viktigt eftersom risken för återfall är störst då för patienter med denna typ av bröstcancer.

Vår slutsats är att postmenopausala patienter med luminal tumörsubtyp samt ER-positiva/ lymfkörtelnegativa tumörer har nytta av tamoxifen. Nyttan är långsiktig för patienter med Luminal A tumörsubtyp och patienter har en minskad risk för spridd sjukdom upp till 15 år efter primärtumördiagnos. Vidare har även patienter med Luminal B subtyp nytta av tamoxifenbe-

handling, men nyttan är kortsiktig och upp till fem år efter diagnos.

Som ett nästa steg har vi initierat en studie som syftar till att utvärdera hur nyttan av behandling med tamoxifen ser ut hos patienter med Luminal A och B-subtyp av bröstcancer med större tumörer eller där cancer spritt sig till minst en lymfkörtel, samt hos yngre premenopausala patienter.

Studien har finansierats av Vetenskapsrådet, Cancerföreringen i Stockholm, och Stiftelsen Gösta Miltons Donationsfond.

REFERENSER

Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):927-935.

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):1836-1846.

Sheppard VB, Faul LA, Luta G, et al. Frailty and adherence to adjuvant hormonal therapy in older women with breast cancer: CALGB protocol 369901. *J Clin Oncol* 2014;32(22):2318-27.

Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1160-7.

LINDA LINDSTRÖM, DOCENT OCH GRUPPLEDARE, INSTITUTIONEN FÖR BIOVETENSKAPER OCH NÄRINGSLÄRA, KAROLINSKA INSTITUTET, LINDA.LINDSTROM@KI.SE

