



För att undersöka den långsiktiga nyttan av hormonsänkande behandling har forskare vid Karolinska Institutet gjort en 20-årig uppföljning av premenopausala kvinnor med bröstcancer. Studien, som publicerats i Journal of Clinical Oncology, tyder på att behandlingen ger ett skydd även efter en längre tid samt att olika patienter gynnas av olika hormonella behandlingar.

Här beskriver forskarna **Annelie Johansson** och **Linda Lindström** den senaste kunskapen på detta högtintressanta område.

Nya rön om hormonsänkande behandling Så kan den **långsiktiga risken** för

Kvinnor med hormonkänslig bröstcancer behandlas post-operativt med hormonsänkande läkemedel som minskar risken för återfall och att utveckla spridd metastatisk sjukdom. För kvinnor som får sin bröstcancerdiagnos i fertil ålder före klimakteriet, det vill säga premenopausalt, är de hormonella behandlingarna tamoxifen och gosere-

lin vanligast. Vi har nyligen i en svensk bröstcancerstudie med unik 20 års långtidsuppföljning av patienter visat att dessa hormonella behandlingar ger ett långvarigt skydd mot fjärrmetastaser av hormonkänslig bröstcancer. I studien randomiserades premenopausala bröstcancerpatienter till behandling med tamoxifen, gosereelin, eller tamoxifen och gosereelin kom-



oxifen eller goserelin och kan därför även innebära en möjlighet att individanpassa den hormonella behandlingen till patienten.

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i Sverige och i världen. I Sverige diagnostiseras cirka 9 000 kvinnor med bröstcancer varje år och står för nästan en tredjedel av all kvinnlig cancer¹. Det är en mycket heterogen sjukdom och delas därför in i olika bröstcancertyper där den vanligaste är hormonkänslig cancer och innefattar cirka tre fjärdedelar av alla bröstcancrar. Hormonkänslig bröstcancer kännetecknas av att tillväxten hos tumören drivs främst av hormonet östrogen genom att binda till östrogenreceptorerna (östrogen receptor, ER) i bröstcancercellerna, och därför kallas sjukdomen också för ER-positiv bröstcancer.

Efter operation av tumören behandlas patienter med ER-positiv bröstcancer med efterföljande adjuvant (post-operativ) hormonell behandling, även kallad endokrin behandling. Den endokrina behandlingen minskar patientens östrogennivåer och minskar också risken för återfall samt att utveckla spridd metastatisk sjukdom och att dö från bröstcancer^{4,5}. Dock så är det en stor andel patienter som inte har nytta av den givna endokrina behandlingen.

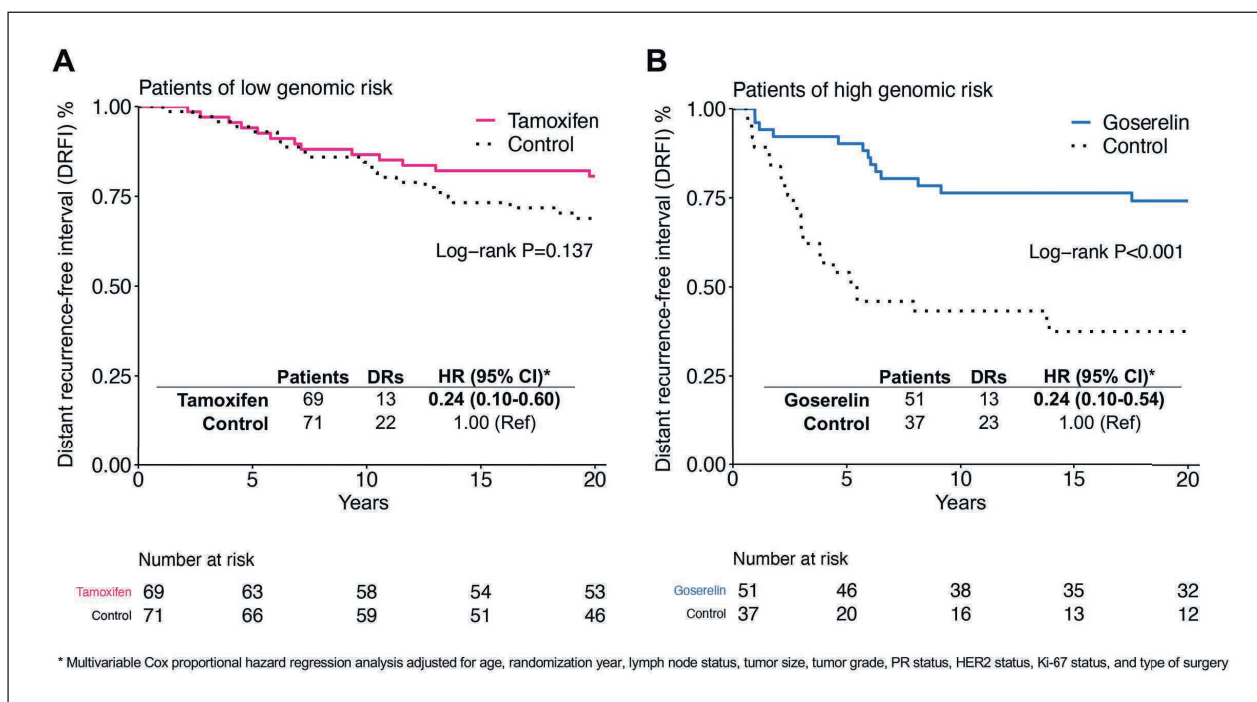
HÖGRE RISK FÖR YNGRE KVINNOR

Bröstcancer drabbar främst kvinnor i medelåldern och äldre, men cirka en tredjedel insjuknar i fertil ålder före klimakteriet, det vill säga premenopausalt². Yngre kvinnor med bröstcancer har en högre risk att utveckla spridd metastatisk sjukdom och att dö av bröstcancer, jämfört med äldre postmeno-

återfall minskas vid **bröstcancer**

binerat, eller ingen hormonell behandling (kontrollgrupp), och visar att behandlingarna ger en långsiktig minskad risk att utveckla spridd metastatisk sjukdom, jämfört med patienter som inte fått någon hormonell behandling. Studien visar också att man med hjälp av tumörens genomiska profil kan identifiera patienter med olika nytta av behandling med tam-

pausala kvinnor³. Man vet inte den exakta orsaken bakom den högre risken, vilket kan bero på att bröstcancer hos yngre kvinnor inte är så vanligt och därför inte har studerats i lika stor utsträckning som postmenopausal bröstcancer. Skillnaden i den hormonella miljön för yngre kvinnor jämfört med äldre kan spela en viktig roll, men detta är ännu inte klarlagt.



Figur 1.

Vi och andra forskare har visat att patienter med ER-positiv bröstcancer har en långsiktig risk att utveckla spridd metastatisk sjukdom där tid till eventuell spridning kan variera från månader till decennier efter primär diagnos^{4,5,6,7}. Hos andra cancersjukdomar, inklusive icke hormonkänslig (ER-negativ) bröstcancer, är risken mer kortsiktig och störst under de första fem till tio åren. Givet den långsiktiga risken vid ER-positiv bröstcancer är det viktigt med kliniska studier med lång uppföljning av patienter för att kunna förstå den verkliga risken samt nyttan av olika behandlingar. För yngre patienter med många år kvar att leva är betydelsen speciellt stor av en bättre förståelse kring risken för spridd och dödlig sjukdom flera decennier framåt i tiden. I denna studie var vi därför intresserade av att undersöka den långsiktiga risken och behandlingsnyttan av olika endokrina behandlingar för premenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer.

20 ÅRS KOMPLETT UPPFÖLJNING

Mellan 1990 till 1997 rekryterades 924 premenopausala kvinnor med bröstcancer till en klinisk studie i Stockholm (STO-5) där syftet var att undersöka nyttan av endokrina behandlingar för yngre kvinnor. På denna tid var nyttan av endokrina behandlingar för premenopausala kvinnor med bröstcancer inte klarlagd, och därför randomiserades alla patienter till två års adjuvant (post-operativ) behandling med tamoxifen, goserelin, tamoxifen och goserelin kombinerat, eller ingen endokrin behandling (kontrollgrupp). Tamoxifen binder direkt till östrogenreceptorerna och blockerar cancertillväxten som östrogenet annars driver, medan goserelin direkt hämmar produktionen av östrogen i äggstockarna. De två behandlingarna fungerar med andra ord på olika sätt mekaniskt, men båda resulterar i slutändan i minskade östrogennivåer.

För alla patienter som deltog i den kliniska STO-5-studien finns idag 20 års komplett uppföljning från svenska högkvalitativa register. I vår studie, i samarbete med Stockholms bröstcancergrupp och University of California San Francisco (UCSF), var vi intresserade av att undersöka den långsiktiga nyttan av behandling med tamoxifen och/eller goserelin. Studien inkluderade premenopausala patienter från STO-5 med hormonkänslig ER-positiv bröstcancer och både patienter vars sjukdom hade spridit sig till lymfkörtlarna, det vill säga lymfkörtel-positiva, samt lymfkörtel-negativa patienter. I enlighet med nuvarande kliniska riktlinjer behandlades lymfkörtel-positiva patienter med cytostatika samt om de hade fyra eller fler positiva lymfkörtlar behandlades patienterna även med lokoregional strålning. Totalt inkluderades 584 patienter i studien med ER-positiv bröstcancer.

LÅNGSIKTIG BEHANDLINGSNYTTA

Resultaten i vår studie tyder på en minskad risk att utveckla spridd metastatisk sjukdom för patienter som har behandlats under två år med endokrin behandling (tamoxifen, goserelin, eller goserelin och tamoxifen kombinerat), jämfört med patienter i kontrollgruppen som inte fick någon endokrin behandling. Analyserna gjordes med multivariabla metoder som Cox regressionsanalyser där hänsyn togs till andra faktorer som kan påverka överlevnad och behandlingsnytta, såsom ålder, randomiseringsår, lymfkörtel-status, tumörstorlek, tumörgrad, uttrycksnivå av progesteronreceptorn (PR), tillväxtfaktorn HER2, samt proliferationsmarkören Ki-67, operationstyp (bröstbevarande kirurgi eller mastektomi), och behandling med cytostatika eller strålning. Våra resultat tyder på att premenopausala patienter med ER-positiv bröstcancer som fått endokrin behandling har en långsiktig nytta under minst 20 år från primär diagnos.

Vi undersökte även behandlingsnyttan med avseende på patienternas tumör-genomiska risk. Givet att ER-positiv bröstcancer är en heterogen sjukdom ville vi undersöka om den långsiktiga behandlingsnyttan skiljer sig åt mellan dessa patientgrupper. Den genomiska risken bestämdes med hjälp av en så kallad gen-risk-signatur som mäter genuttrycksnivåerna av 70 specifika gener i tumören som är kända för att påverka tumöraggressiviteten (också kallad "70-gene signature" eller MammaPrint)⁸. I analysen delades patienterna in i två grupper: patienter med tumörer av låg genomisk risk och patienter med tumörer av hög genomisk risk. De två grupperna skiljer sig åt på en molekylär nivå där patienter med hög genomisk risk generellt sett har en mer aggressiv sjukdom med till exempel en högre tillväxttakt för tumören.

Våra analyser visar att patienter med låg genomisk risk har en långsiktig nytta av tamoxifen, medan patienter med hög genomisk risk har en större nytta av goserelin, se **Figur 1**. Patienter med låg genomisk risk som hade fått behandling med tamoxifen hade cirka 76 procents minskad långsiktig risk att utveckla spridd metastatisk sjukdom jämfört med patienter i kontrollgruppen i samma genomiska riskgrupp (riskförhållande behandling vs kontroll, hazard ratio, HR, var 0.24 och 95% konfidensintervall, CI, 0.10-0.60). Samma sågs hos patienter med hög genomisk risk som behandlats med goserelin (HR 0.24, 95% CI 0.10-0.54). Dessutom tyder våra resultat på att patienter med låg genomisk risk har en mer långsiktig risk att utveckla spridd metastatisk sjukdom som sträcker sig minst 20 år från primär diagnos, medan patienter med hög genomisk risk har en mer kortsiktig risk och i större utsträckning utvecklar spridd metastatisk sjukdom under de första fem till åtta åren.

Sammanfattningsvis visar vår studie att premenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer som fått endokrin behandling har en långsiktig behandlingsnytta med en minskad risk för spridd metastatisk sjukdom. Vidare visar studien ett behov och mervärde för patienterna av en individanpassad endokrin behandling samt att detta skulle kunna göras med hjälp av tumörens genomiska profil, till exempel med hjälp av en gen-risk-signatur. Den långsiktiga uppföljningen av premenopausala bröstcancerpatienter och inkluderingen av en kontrollgrupp av patienter gör denna studie unik och viktig. En begränsning är dock antalet patienter som är relativt få i delanalyserna, och därför krävs flera större välannoterade studier med långsiktig uppföljning av bröstcancerpatienter.

I framtida studier är syftet att vidare förstå hur premenopausal bröstcancer skiljer sig åt från postmenopausal bröstcancer. I en kommande studie undersöker vi till exempel den långsiktiga nyttan av endokrin behandling med tamoxifen i yngre jämfört med äldre patienter och tar hänsyn till patienternas tumöregenskaper samt undersöker mer ingående tumörernas specifika molekylära genuttryck.

REFERENSER

Cancerfonden <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/cancer-sjukdomar/bröstcancer>

Heer E, Harper A, Escandor N, et al. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8):e1027-e1037

Fredholm H, Eaker S, Frisell J, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PloS one*. 2009;4(11):e7695.

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.

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.

Lindström LS, Yau C, Czene K, et al. Intratumor Heterogeneity of the Estrogen Receptor and the Long-term Risk of Fatal Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(7):726-733.

Yu NY, Iftimi A, Yau C, et al. Assessment of Long-term Distant Recurrence-Free Survival Associated With Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Patients With Luminal A or Luminal B Breast Cancer. *JAMA oncology*. 2019.

van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415(6871):530-536.

FINANSIERING

Studien har finansierats genom Vetenskapsrådet, Forskningsrådet för hälsa, arbetsliv och välfärd (FORTE), Cancerfonden, Cancerföreningen i Stockholm, och Stiftelsen Gösta Miltons donationsfond.

PUBLIKATION

Annelie Johansson, Huma Dar, Laura J van 't Veer, Nicholas P Tobin, Gizah Perez-Tenorio, Anna Nordenskjöld, Ulla Johansson, Johan Hartman, Lambert Skoog, Christina Yau, Christopher C Benz, Laura J Esserman, Olle Stål, Bo Nordenskjöld, Tommy Fornander och Linda S Lindström. 20-Year Benefit from Adjuvant Goserelin and Tamoxifen in Premenopausal Breast Cancer Patients in a Controlled Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*, publicering online: 2022-07-21. DOI: 10.1200/JCO.21.02844

ANNELIE JOHANSSON, POSTDOKTOR VID INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET
ANNELIE.JOHANSSON@KI.SE



LINDA LINDSTRÖM, DOCENT OCH FORSKARGRUPPSLEDARE VID INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET,
LINDA.LINDSTROM@KI.SE

