



**Stig B Holmberg**, docent, överläkare, kirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Möln dal  
[stig.holmberg@vgregion.se](mailto:stig.holmberg@vgregion.se)

## Antihormonell bröstcancerbehandling

### Övertygande studier finns – nu måste vi ta ställning!

|| För tre decennier sedan var behandling av bröstcancer förbehållen allmänskirurger, och behandlingen var likartad för alla patienter: mastektomi med axillutrymning. Psykosocialt omhändertagande och uppföljning omfattade huvudsakligen några tröstande och uppmuntrande ord. Hormon- och cytostatikabehandling prövades vid avancerad sjukdom men med få och kortvariga behandlingssvar. Idag är allt förändrat: kirurgi, strålbehandling, kemoterapi, psykosocialt omhändertagande, palliativ behandling och – nu senast – hormonell behandling har genomgått stora omvälvningar.

Bröstcancer är en vanlig sjukdom. I Sverige diagnostiseras över 6 500 nya patienter årligen, och mer än 60 000 kvinnor lever idag efter primärbehandling av bröstcancer. Gruppen överlevare ökar, och 5-årsöverlevnad uppnås idag hos mer än 80 procent av patienterna.

Behandlingsframgångarna började på 1970-talet då man dels isolerade östrogenreceptorn (ER), dels fick tillgång till tamoxifen, ett anticancerläkemedel som verkar genom att kompetitivt hämma östrogenreceptorn.

Primärbehandling hos patienter utan känd spridning är kirurgiskt avlägsnande med mastektomi eller bröstbevarande kirurgi. Axillens lymfkörtlar avlägsnas selektivt i terapeutiskt och diagnostiskt syfte, och postoperativt ges kombinationer av strålbehandling och endokrin behandling i form av tamoxifen och/eller kemoterapi.

Under 2003 och 2004 har flera stora internationella, kontrollerade randomiserade studier, med svenskt deltagande, visat på bättre resultat i form av färre återfall med ny endokrin behandling, aromatashämmare. Tamoxifens position som etablerad standardbehandling har därmed ifrågasatts, trots att det beskrivits som ett av världens bästa cancerläkemedel med hög svarsfrekvens och långvarig responsduration.

#### Nya hormonella läkemedel i stora randomiserade studier

Under 1990-talet introducerades flera effektiva aromatashämmare, dvs substanser som hämmar syntetiseringen av östrogen genom att blockera enzymet aromatas. Därmed uppstår en närmast total elimination av östrogen. Dessa medel prövades först på patienter med avancerad sjukdom och visade sig ha effekter i paritet med tamoxifens. I slutet av 1990-talet påbörjades flera kontrollerade, randomiserade studier där aromatashämmare jämfördes med den etablerade standardbehandlingen: tamoxifenbehandling under fem års tid.

Den första studien, som fick akronymen ATAC (»anastrozol, tamoxifen alone or in combination«), jämförde anastrozol ensamt eller i kombination med tamoxifen hos postmenopausala kvinnor som avslutat primärbehandling med operation, strålning och/eller cytostatika [1]. Vid den första interimanalysen uppdagades att kombinationsbehandlingen var ointressant. Efter 61 månaders uppföljning sågs en relativ riskreduktion på 17 procent (hazard-kvot 0,83; 0,73–0,94) vid östrogenreceptorpositiv sjukdom.

#### Sammanfattat

Aromatashämmare är ett väsentligt bidrag till behandlingen av hormonberoende bröstcancer. Resultaten av randomiserade studier är övertygande – aromatashämmare ger cirka 17 relativa eller 4 absoluta procentenheter färre återfall än tamoxifen.

Behandlande läkare och rådgivande vårdprogramsgupper måste nu ta ställning. Det amerikanska onkologsällskapet förordar aromatashämmare som primär- eller sekvensbehandling.

Den svenska bröstcancergruppen och konsensusutalandet från S:t Gallen anger även att biverkningar av tamoxifen eller hög risk (t ex lymfkörtelengagemang) är indikation för aromatashämmare. Benskörhet, hjärtsjukdom och låg risk talar för tamoxifen.

Behandlingen kostar cirka 10 gånger mer än behandling med tamoxifen (13 400 kronor per år vs 1 100 kronor); hälsoekonomiska analyser behövs.

Cirka 40 procent av patienterna rapporterade oönskade biverkningar, där värmevallningar var vanligast. Gruppen som fått anastrozolbehandling uppvisade signifikant mer stelhet, muskelvärk och frakturer. I tamoxifengruppen sågs mer underlivsbesvär och tromboemboliska komplikationer (Tabell I).

Nästa studie designades som en sekvensstudie, dvs ett studieupplägg där kvinnor efter fem års standardbehandling med tamoxifen randomiserades till fortsatt behandling med aromatashämmaren letrozol eller placebo under ytterligare fem års tid [2]. Denna studie går under namnen »Late letrozole«, MA.17 eller BIG 3-97. Redan vid den första interimanalysen, efter blott 171 händelser bland de 5 187 deltagarna, avbröts studien av säkerhetskommittén, som fann att skillnaden mellan behandlingsarmarna var klart signifikant ( $P=0,0008$ ). Riskreduktionen för de patienter som behandlades med letrozol var 43 procent (hazard-kvot 0,57; 0,43–0,75) efter bara 2,4 års genomsnittlig uppföljningstid. Biverkningarna i behandlingsgruppen liknade dem i ATAC-studien, men även i placebogruppen var besvär vanliga.

Den tredje studien, IES-studien, var även den en sekvensstudie som rapporterades i New England Journal of Medicine i mars 2004 [3]. I IES randomiserades patienter som behandlats med tamoxifen i 2,5–3 år till fortsatt tamoxifenbehandling eller skifte till exemestanbehandling. Även denna studie avbröts i förtid av säkerhetskommittén på grund av höggra-

**Tabell I.** Effekter och bieffekter av endokrin behandling (siffrorna anger procent). Uppgifterna är sammanställda från publicerade angivelser av effekter och bieffekter. Konfidensintervallen är drygt en tiondel av angivna värden.

	Tam	Aromatashämmare	Placebo
Femårs sjukdomsfri överlevnad	80	84	70
Värmevallningar/nattsvetteningar	40	35	40
Illamående	11	11	11
Led- och muskelsmärk	23	30	17
Tromboembolisk sjukdom	4	2	
Stroke	2	1	
Ischemisk hjärtsjukdom	2	3	4
Fraktur	4	7	3
Endometrie-cancer	0,7	0,1	
Annan cancersjukdom	2	1	
Kontralateral bröstcancer	0,8	0,4	1

diget signifikanta skillnader mellan behandlingsarmarna. Riskreduktionen blev här 32 procent (hazard-kvot 0,68; 0,56–0,82) mellan behandlingsalternativen. Även i denna studie liknade biverkningarna dem i tidigare studier, dvs värmevallningar och nattsvetteningar dominerade biverkningsbildningen för gruppen som fått aromatashämmare.

Alla dessa studier har nyligen uppdaterats, och ytterligare ett par studier som styrker de tidigare resultaten har publicerats. I BIG 1-98-studien, som liknar ATAC-studien, jämfördes letrozol och tamoxifen som primär hormonell adjuvant behandling. Resultaten ligger väsentligen i linje med de resultat som redan publicerats: aromatashämmare sänker risken signifikant både vid adjuvant primärbehandling och, i ännu större utsträckning, när de ersätter/följer tidigare behandling med tamoxifen. Ingen av studierna har dock visat överlevnadsskillnader annat än i subgruppsanalyser.

### Hur bör studieresultaten tillämpas i praktiken?

Dessa resultat ger upphov till ett antal frågor om hur studieresultaten bör tillämpas i praktiken.

*Skall aromatashämmare ersätta tamoxifen som standardbehandling för postmenopausala patienter med hormonberoende bröstcancer?* Den frågan bör sannolikt besvaras med ett nej. Alla patienter med hormonberoende cancer skall primärt inte ordineras aromatashämmare. Orsaken är att skillnaden mellan behandlingarna är liten, långtidsuppföljning saknas och kunskap om eventuella negativa långtidseffekter saknas. Någon överlevnadsvinst har heller inte påvisats ännu. Tamoxifen har vid långtidsuppföljning visat positiva effekter på bentäthet, blodfetter och risk för hjärtdöd. Patienter med biverkningar av eller kontraindikationer mot tamoxifen bör däremot erbjudas aromatashämmare primärt. Högre risk för återfall i form av körtelmetastaser eller prediktiva markörer som HER2-positivitet eller PgR-negativitet kan möjligen underlätta det svåra valet.

*Skall alla patienter skifta till aromatashämmare efter en tids tamoxifenbehandling?* Svaret på den frågan blir dock, något inkonsekvent, sannolikt ja. Sekvensbehandling eller skifte mellan tamoxifen och aromatashämmare visar större skillnader, i subgrupper till och med överlevnadsvinster. Det amerikanska onkologsällskapet har följdriktigt i sin rekommendation angivit att behandling med aromatashämmare bör ingå i adjuvant behandling men lämnat tidpunkten öppen. Det må framhållas att jämförelser mellan de stora randomiserade studierna är missvisande. Den största behandlingsfördelen finns vid förlängt bruk, men den jämförelsen är gjord mellan letrozol och placebo hos en grupp patienter som hade överlevt sin sjukdom i 5 år. Analys av den årliga frekvensen av återfall ef-

ter primärbehandling visar att hos patienter med hormonberoende cancer sker cirka hälften av återfallen inom 5 år, övriga återfall fördelas över de närmaste decennierna.

*Är det någon skillnad mellan olika aromatashämmare?* Den frågan är helt öppen; resultaten vid behandling av metastaserande sjukdom förefaller likartade. Randomiserade jämförelser av adjuvant behandling pågår. De olika biokemiska mekanismerna kan möjligen tas som intäkt till att använda en annan aromatashämmare som tredje eller fjärde linjens behandling vid terapivikt hos patienter med disseminerad sjukdom.

*Kan man använda prediktiva faktorer för att välja patienter till behandling med aromatashämmare?* Prediktiva faktorer för aromatashämmare söks genom subgruppsanalyser, och det bästa fyndet har varit patienter med östrogenreceptorpositiv men PR-negativ tumörsjukdom (ER+PR-). I ATAC-studien blev riskreduktionen 52 procent mot enbart 18 procent för den större gruppen där patienterna var ER/PR-positiva. Tillväxtfaktorn HER2 har även prövats, och överuttryck av HER2 har beskrivits som ett skäl att avstå tamoxifen och i stället använda aromatashämmare. Materialen är små och slutsatserna därmed mer osäkra. Resultat kommer huvudsakligen från studier av neoadjuvant behandling.

*Hur oroande är långtidseffekter och bieffekter?* Långtidseffekter är ett stort problem. De flesta hormonberoende bröstcancertumörer ger aldrig upphov till recidiv, varför antihormonell behandling, speciellt hos lågriskpatienter, ofta är överbehandling. Risken med ökad frekvens frakturer, artralgi, hjärt-kärlsjukdom och kognitiva störningar hos postmenopausala kvinnor ger skäl till eftertänksamhet. Även relativt små förändringar i incidensen av bieffekter ger utslag, eftersom behandlingen omfattar många postmenopausala kvinnor.

*Vad kostar det?* Hälsoekonomiska analyser är även en väsentlig frågeställning. Fem års tamoxifenbehandling kostar enligt Fass cirka 5 500 kronor, medan motsvarande kostnad för behandling med aromatashämmare är cirka 67 000 kronor. Kostnadsanalyser bör göras enligt QALY (quality adjusted life years)-metoden, dvs kostnad per vunnet levnadsår med bevarad livskvalitet. Denna analysmetod har gett resultat som tyder på att behandling med aromatashämmare kan vara hälsoekonomisk om patienten överlever mer än tolv år.

Långtidsuppföljning och fler sekvensstudier avvaktas nu med stort intresse.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har deltagit som svensk huvudprövare eller prövare i studier av anastrozol, exemestan och letrozol som adjuvant behandling. Studierna har erhållit ekonomiskt stöd från Cancerfonden, AstraZeneca, Pfizer och Novartis.

### Referenser

1. The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Cancer* 2003;98:1802-10.
2. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.
3. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer [erratum in *N Engl J Med* 2004; 351:2461]. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.