

# Dålig grund för prevention av bröstcancer med tamoxifen

## Kort rapport

II Adjuvant terapi, dvs statistiskt baserad behandling av mikrometastaser, av patienter med bröstcancer ger en statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull reduktion av antalet bröstcanceråterfall, och denna behandling reducerar också den totala dödligheten [1, 2].

Bröstcancer är till ungefär två tredjedelar en hormonberoende sjukdom. Olika behandlingsmodaliteter såsom selektiva östrogenreceptormodulatorer (exempelvis tamoxifen), aromatasinhibitor (anastrozol), ooforektomi (utförd på olika sätt) och kemoterapi ger via direkta hormonella eller indirekta mekanismer gynnsamt resultat. Fem års adjuvant tamoxifenbehandling av patienter med receptorpositiv bröstcancer anses för närvarande vara standardbehandling – ibland ensam, ibland i kombination med annan hormonell terapi eller kemoterapi. I kombination med kemoterapi är det viktigt att ge behandlingarna i sekvens.

**Genesen till** s k sporadisk bröstcancer är än så länge förborgad, oaktat att man vet att västerländsk levnadstil, reproduktionsfaktorer och hormonell miljö inklusive p-piller och hormonsubstitution alla är relativa riskfaktorer för bröstcancerutveckling. Bröstcancer är globalt sett den vanligaste maligna tumörsjukdomen hos kvinnor med ungefär en miljon nyinsjuknade per år. I västvärlden riskerar ungefär en kvinna av åtta till en kvinna av tolv att utveckla bröstcancer.

I ljuset av ovanstående bakgrundsfaktorer och den höga incidensen tedde det sig därför logiskt att i studieform undersöka möjligheten av bröstcancerprevention.

Nyligen har Lancet publicerat en metaanalys av fem preventionsstudier, fyra med tamoxifen och en med raloxifen, där dock den primära målsättningen för det sistnämnda läkemedlet var osteoporosprevention [3]. Totalt har 36 111 kvinnor ingått i de randomiserade studierna av tamoxifen 20 mg/dag respektive raloxifen 60–120 mg/dag. För tamoxifen var behandlingens längden 5–8 år och för raloxifen 4 år.

Inklusionskriterierna i dessa placebo-kontrollerade studier varierade. Inklusionen skedde dock på basen av familjehistoria och gruppstatistisk risk att utveckla bröstcancer. I den största studien (NSABP-P1) utnyttjades den s k Gail-

modellen, där kvinnor med en estimerad Gailrisk på 1,66 procent eller mer erbjöds inklusion.

Studierna har en till två gånger tidigare rapporterats enskilt, med sinsemellan något disparata resultat. De har nu varit föremål för vidare uppföljning, och en metaanalys har genomförts med hjälp av data från dem. Man ser i samtliga studier en varierande reduktion av risken att utveckla bröstcancer, och för studien från Royal Marsden och för den italienska studien har man inte uppnått formell statistisk signifikans. De övriga tre studierna visar som enskilda studier formell statistisk signifikans vad gäller reduktion av bröstcancer.

Preventionen var klart mest markerad för östrogenreceptorpositiv bröstcancer, och i tamoxifenstudierna ligger riskreduktionen på 48 procent (36–58;  $P < 0,0001$ ). För raloxifen såg man en potentiellt ännu större behandlingseffekt, oaktat att konfidensintervallen var vidare och delvis överlappade den effekt som uppnåddes med tamoxifenprevention.

Man såg i alla tamoxifenstudier en statistiskt signifikant ökad risk för endometrie cancer – relativ risk 2,4 ( $P = 0,0005$ ) – intressant nog sågs ingen ökning i raloxifenstudien. Likaledes sågs en statistiskt signifikant ökad risk för tromboemboliska händelser; relativ risk 1,9 ( $P < 0,001$ ). I analysen av dödsfall sågs ingen riskreduktion, utom en stark trend till förbättring i den italienska studien, dock såg man samtidigt en motsvarande riskökning i den engelska IBIS-studien.

**I absoluta termer** kan ovanstående effekter beskrivas på följande sätt:

Sammanlagt behandlades i tamoxifenpreventionsstudierna 14 192 patienter med aktivt läkemedel, och 14 214 patienter erhöll placebo. I tamoxifengruppen registrerades totalt 289 bröstcancer inklusive duktal cancer in situ, medan man i placebogruppen noterade 465 bröstcancer inklusive in situ-cancer. I tamoxifengruppen utvecklade 135 individer östrogenreceptorpositiv bröstcancer och i placebogruppen 267.

Motsvarande siffror avseende östrogenreceptornegativ bröstcancer var 88 i tamoxifengruppen och 72 i placebogruppen.

Genom att behandla 14 192 kvinnor med tamoxifen under 5–8 år kunde man alltså undvika att 176 kvinnor utveckla bröstcancer. Priset för detta var att 53 kvinnor i tamoxifengruppen utvecklade endometrie cancer mot 22 i placebogruppen. Sammalunda sågs 118 tromboem-

boliska händelser i tamoxifengruppen mot 62 i placebogruppen.

**Sammanfattningsvis** kan man alltså med tamoxifenprevention signifikant reducera antalet kvinnor som utvecklar receptorpositiv bröstcancer, men stora grupper av kvinnor måste behandlas utan nytta. De cancer som man kan förhindra skulle sannolikt väl kunna ha behandlats med adjuvant tamoxifen. Riskreduktionen av invasiv bröstcancer måste också vägas mot ökningen av endometrie cancer och kardiovaskulära händelser.

Förbättrade läkemedel med gynnammare biverkningsspektrum tillsammans med bättre metoder att identifiera högriskpatienter är centrala önskemål för framtida preventionsstrategier. På basen av nu tillgängliga data är det en allmän uppfattning bland onkologer och bröstcancerbehandlande kolleger att nuvarande data inte utgör grund för aktiva preventionsstrategier utanför ramen för fortsatta kliniska studier.

**Jonas Bergh**

*jonas.bergh@cck.ki.se*

1. *Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG. Lancet 1998;351:1451-67.*

2. *Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG. Lancet 1998;352:930-42.*

3. *Cuzick J, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. Lancet 2003;361:296-300.*