

Deskriptiv epidemiologi: udvikling i incidens af cancer mammae over tid, geografiske og sociale forskelle, risikofaktorer m.m.

Professor Elsebeth Lynge, statistiker Klaus Rostgaard, overlæge Niels Kroman, professor Øjvind Lidegaard & professor Marianne Ewertz Kvistgaard

Københavns Universitet, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Statens Serum Institut, Afdelingen for Epidemiologisk Forskning, Rigshospitalet, Mamma & Endokrinkirurgisk Klinik, Juliane Marie Centret og Gynækologisk Klinik, og Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Onkologisk Afdeling

Cancer mammae (CM) er den hyppigste kræftsygdom blandt danske kvinder. I 2001 var der i alt 4.006 nydiagnosticerede tilfælde, hvoraf 1.333 døde af sygdommen. Risikoen for CM stiger med alderen. Den samlede risiko inden 65-års-alderen er i dag 7%, mens den er 9% inden 70-års-alderen og 12% inden 80-års-alderen. CM er sjælden hos mænd; i 2001 var der 35 nye tilfælde og 16 dødsfald. Forekomsten af CM er høj i Vesteuropa. Beregnet med sammenlignelige tal er antallet af nydiagnosticerede tilfælde pr. 100.000 kvindeår 88 i England, 101 i USA og 89 i Danmark, mens det er 19 i Kina og på samme niveau i alle afrikanske lande. Forekomsten af CM er altså størst i rige lande, og CM er dermed en kræftform specielt forbundet med gode levevilkår.

Cancerregisteret har siden 1943 registreret nye tilfælde af CM i Danmark. Op til omkring 1960 lå forekomsten af CM nogenlunde konstant, men herefter er der sket en stigning til det dobbelte (**Figur 1**). Stigningen har fulgt fødselskohorterne, således at hver ny kohorte af danske kvinder født mellem ca. 1890 og ca. 1940 har haft en højere forekomst af CM end den foregående. Denne tendens er dog ikke så klar for kvinder født fra ca. 1940 og fremefter, men for disse generationer kender vi jo endnu ikke udviklingen i de ældre aldersklasser. Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) har siden 1977 registreret kliniske og patoanatomiske data for nydiagnosticerede CM-patienter. Herudfra kan man se, at den stigende forekomst af CM stammer fra tumorer, hvor ingen eller under halvdelen af lymfeknuderne var afficeret. Gennem de senere år, hvorfra der foreligger oplysninger om receptorstatus, kan man se, at stigningen er koncentreret til de østrogenreceptorpositive tumorer. Denne forbedring i patienternes stadiefordeling har sammen med den behandlingsmæssige udvikling afspejlet sig i en væsentlig forbedret overlevelse for patienterne. Dødeligheden af CM er kun steget ganske svagt gennem de sidste 60 år.

Første gang, der bliver gennemført mammografiscreening i en region, stiger antallet af nydiagnosticerede tilfælde af CM. I de to år, før screeningen startede i København i 1991, var der 261 nye tilfælde af CM hos 50-69-årige kvinder. I den første screeningsrunde var der 472 tilfælde, og i den anden runde var tallet igen faldet til 257. De målte regionale forskelle i forekomsten af CM er derfor følsomme over for, om en region lige har startet screening. I tiåret 1970-1989, inden mammografiscreening startede i Danmark, blev både forekomsten og dødeligheden målt i forhold til niveauet i Københavns Kommune. Da var forekomsten i Frederiksborg Amt på 1,06 og i Viborg Amt på 0,83. Dødeligheden i Frederiksberg Kommune var på 1,03 og dødeligheden i Sønderjyllands Amt på 0,80 [1]. Disse tal viser altså, at der - inden mammografiscreeningen startede - var en ca. 20% regional forskel både i forekomsten og dødeligheden af CM i Danmark.

Risikoen for CM varierer også efter socialgruppe. I perioden 1970-1995 havde danske kvinder med en akademisk uddannelse en risiko for CM, der lå 39% over gennemsnittet for alle kvinder, og kvinder i landbruget havde en risiko, der lå 23% lavere end gennemsnittet. For dødeligheden af CM varierede tallene fra en overrisiko på 29% for akademikere til en underrisiko på 25% for kvinder i landbruget. Det var altså over 50% sociale forskelle i både forekomsten og dødeligheden af CM. I perioden 1970-1995 steg forekomsten af CM imidlertid mest for kvindelige uflaglærte arbejdere, og de sociale forskelle i forekomsten af CM er dermed blevet mindre over tid

Faktaboks

I 2001 var der:

- 4.006 nye tilfælde af brystkræft i Danmark
- 1.333 kvinder døde af sygdommen

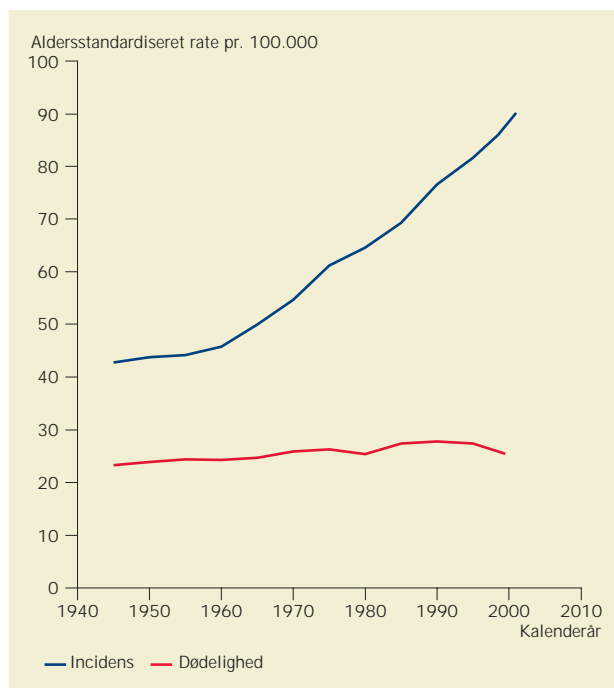
Brystkræft er en »velfærdskræft« med størst forekomst i rige lande

I Danmark har der været ca. 20% regionale og ca. 50% sociale forskelle i både forekomst og dødelighed af brystkræft

De sociale forskelle er med tiden blevet mindre

Den nu højere alder for første barns fødsel og den hyppigere forekomst af fedme vil i de næste ca. 25 år påvirke risikoen for brystkræft i opadgående retning

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. Brystkræft i Danmark 1943-2010. Aldersstandardiseret incidens og dødelighed pr. 100.000 kvindeår i world standard population.

[2]. Forskellene i fødselsmønster har kun delvist kunnet forklare disse sociale forskelle i forekomsten af CM.

Risikofaktorer

I en nyligt publiceret dansk artikel [3] gennemgås risikofaktorer for CM grundigere, end det er muligt her, og læserne henvises til denne artikel for yderligere information.

Både arvelige forhold og påvirkninger gennem livet har betydning for risikoen for udvikling af CM. Kvinder med en medfødt mutation i BRCA1-genet har en risiko på 37-70% for at få CM inden 70-års-alderen, og for en mutation i BRCA2-genet er risikoen 28-81%. Hvor stor en del af brystkræfttilfældene, der kan tilskrives disse mutationer, afhænger selv sagt af forekomsten af mutationer og penetransen. Andre og endnu ukendte genetiske komponenter kan også spille en rolle for risikoen for at få CM. Således har førstegradsslægtninge til CM-patienter under 50 år en risiko for selv at få CM, før de fylder 50 år, der er 2,3 gange så stor, som den andre kvinder har, og en sammenligning af risikoen hos mono- og dizygote tvillinger, hvor den ene har CM, peger på, at der er en arvelig komponent i omkring en fjerdedel af alle CM-tilfælde [4]. Da menneskets arvmasse kun ændres meget langsomt over tid, er det usandsynligt, at genetiske ændringer kan forklare den betydelige stigning i incidensen af CM gennem de seneste ca. 50 år. Stigningen i de senere år har endvidere været koncentreret til de østrogenreceptorpositive tumorer, hvor risikoen specielt formodes at være påvirkelig af faktorer i det omgivende miljø.

Risikoen for at få CM afhænger også af hormoneksponeringen livet igennem, og man har længe vidst, at sygdommen kan forebygges ved fjernelse af ovarierne.

Tidsrummet mellem menarche og første fuldbyrdede graviditet har betydning for CM-risikoen. Frem til menarchen ligger det primitive brystanlæg i dvale. Ved den begyndende hormonpåvirkning omkring menarchen udvikles der en stor mængde primitive stamceller i brystet. Modningen af disse stamceller til fuldt differentierede kirtelceller sker først ved den første fuldbyrdede graviditet. Perioden fra menarchen til første graviditet synes således at være en sårbar periode for brystet, da umodne stamceller generelt er mere følsomme over for karcinogene påvirkninger end fuldt differentierede celler [5]. Jo, kortere tidsrummet fra menarchen til første graviditet er, jo mindre eksponeres de følsomme udifferentierede celler i brystet, og des mindre vil risikoen for CM være. På lignende vis nedsætter tidlig alder for efterfølgende graviditeter også risikoen for CM.

I princippet forberedes brystet under hver menstruationscyklus til en graviditet og efterfølgende amning. I begyndelsen af hver cyklus sker der en opbygning af celler, der efterfølges af cellehenfald og apoptose, hvis ikke graviditeten indtræder. Risikoen for CM vokser med antallet af gange brystet udsættes for denne vækststimulation [6]. Tidspunktet for første barns fødsel har derfor stor betydning for den samlede risiko for CM. Amning og den deraf følgende undertrykkelse af ovulationen nedsætter også, om end i beskeden grad, risikoen for CM, og sen menopausealder øger risikoen. Selv om både alder for menarche, alder for første fødsel, antal børn og amning indvirker på risikoen for CM, virker de formentligt forskelligt. Den beskyttende effekt af tidlig alder for første fuldbyrdede graviditet og antal børn er begrænset til brysttumorer, der både er østrogen- og progesteronreceptorpositive, mens amning og sen menarche nedsætter risikoen for både receptorpositive og -negative tumorer [7].

Efter menopausen er fedtvæv den væsentligste østrogenkilde. Derfor øger mængden af fedtvæv risikoen for CM hos postmenopausale kvinder [8]. Østrogen omsættes i leveren, og derfor medfører en nedsat leverfunktion et øget østrogen-niveau. Det menes at være årsagen til, at alkoholforbrug øger risikoen for at få CM. Eksogen hormonpåvirkning kommer fra p-piller og hormonbehandling i og efter overgangsalderen. Brug af p-piller er kun forbundet med en lille øgning af risikoen for at få CM, formentlig fordi det erstatter en eksisterende endogen hormonproduktion, og eksponeringen sker på et tidspunkt, hvor sygdomsrisikoen er lav. Derimod øger hormonbehandling i og efter menopausen risikoen for at få CM med 50-100%, mens behandlingen foregår. Effekten af et års behandling svarer til effekten af et års forsinkelse i den naturlige menopause, og effekten er mest udtalt hos normalvægtige kvinder. Risikoen ved hormonbehandling afhænger af varigheden af behandlingen, typen af behandling (kombinationsbehandling indebærer større risiko end ren østrogen-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

behandling) og af den daglige dosis hormon, behandlingen indebærer. Overlevelsen hos de hormoninducerede CM-tilfælde er dog bedre end overlevelsen hos patienter, der har fået CM, der er opstået uden forudgående hormonbehandling.

Hvorfor er forekomsten af cancer mammae steget?

Forekomsten af CM har været stigende for hver ny generation af kvinder født mellem ca. 1890 og ca. 1940, men desværre er de ældste af disse kvinder født så langt tilbage i tid, at vi kender meget lidt til deres risikomønstre.

Hidtidige forsøg på at forklare den stigende forekomst af CM i forskellige industrialiserede lande ud fra kendte risikofaktorer har haft begrænset succes [9]. Dette kan skyldes, at væsentlige faktorer som fedme og motion har været udeladt af studierne, men kan også delvist skyldes svagheder i den valgte metodik. I et studie om danske forhold fandt man således, at kun en mindre del af stigningen i forekomsten af CM kunne forklares ud fra kendte risikofaktorer: høj alder ved første barns fødsel, ingen børn, brug af p-piller, hormonsubstitution og alkohol [10].

Fra 1970 og fremefter kan vi se, at de sociale forskelle i forekomsten af CM er blevet mindre. En del af stigningen i befolkningens samlede incidens kan altså tilskrives en »demokratisering« af risikofaktorerne, f. eks. i form af mere ensartet menarch og fødselsmønster på tværs af sociale skel.

Hvordan vil fremtiden se ud?

Forekomsten af CM fremover er afhængig af risikomønstret i dag. Her er der specielt to forhold, som kan formodes at få stor betydning. For det første har fødselsmønstret ændret sig radikalt. Blandt 1.000 kvinder født i 1945 havde 607 mindst et barn i 24-års-alderen, men dette kun gjaldt for 168 ud af 1.000 kvinder, der var født i 1981. For det andet ved vi fra drenge – og det gælder derfor formentlig også for piger – at andelen af overvægtige steg fra fødselsårgang 1940-1955, hvorefter det stabiliseredes, mens alle årgange født efter 1970 har oplevet en kraftig vækst i andelen af overvægtige. Vi er altså fra 1980'erne og fremefter blevet yderligere belastet med risikofaktorer for CM - ændringer, som vi imidlertid først kan forvente at se effekten af omkring 2030. Adfærdsændringer nu har således betydning langt ud i fremtiden, og primær forebyggelse af CM skal derfor ses i et livsperspektiv.

Korrespondance: *Elsebeth Lyng*, Afdeling for Epidemiologi, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, Øster Farimagsgade 5, 1014 København K. E-mail: elsebeth@pubhealth.ku.dk

Antaget: 28. juni 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Andreassen AH, Andersen KW, Madsen M et al. Regional trends in breast cancer incidence and mortality in Denmark prior to mammographic screening. *Br J Cancer* 1994;70:133-7.
2. Danø H, Andersen OA, Ewertz M, et al. Socioeconomic status and breast cancer in Denmark. *Int J Epidemiol* 2003;32:218-24.

3. Kroman NT, Lidegaard Ø, Kvistgaard ME. Mammacancer – en livsstilssygdom? *Ugeskr Læger* 2006;167:4536-40.
4. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and hereditary factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Eng J Med* 2000;343:78-85.
5. Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1982;2:5-73.
6. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE et al. „Hormonal“ risk factors, „breast tissue age“ and the age-incidence of breast cancer. *Nature* 1983;303:767-70.
7. Ma H, Bernstein L, Pike MC et al. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Research* 2006;8:R43(doi:10.1186/bcr1525).
8. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111:762-71.
9. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J et al. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1681-5.
10. Oksbjerg S, Mellemkjær L, Johansen C. Incidens og mortalitet af brystkræft hos kvinder i Danmark 1943-1992. *Ugeskr Læger* 1997;159:7134-40.

Orientering**Ugeskriftet ændrer retningslinjer omkring lange referencelister**

Flere læsere har gjort os opmærksomme på de uheldige konsekvenser af Ugeskriftets hidtidige politik omkring lange referencelister. Vi tillader kun et bestemt antal referencer, afhængigt af artikeltypen, men interesserede læsere kan rekvirere en fuld referenceliste fra forfatterne. Problemet er, at det ikke fremgår klart, hvor i manuskriptet de supplerende referencer skal placeres.

Vi har på denne baggrund besluttet at ændre retningslinjerne. Forfattere, der har behov for at medtage flere referencer end tilladt i henhold til manuskriptvejledningen, skal i artiklen referere til samtlige referencer i den rækkefølge de optræder. Til den trykte udgave af artiklen udvælges de 5, 10, 20 eller 40 tilladte referencer, men de bevarer den nummerering, der findes i den komplette referenceliste. Den komplette referenceliste placeres i netversionen på www.ugeskriftet.dk, hvorfra alle kan hente den.

Redaktionen