

er begge baseret på FACS-sortering af celler med specifikke overfladeprofiler. De normale musestamceller var karakteriseret ved deres udtryk af CD24 (*heat stable antigen*), CD49f (alpha 6 integrin) og CD29 (beta 1 integrin). De cancerinitierende celler hos mennesker var karakteriseret ved en profil baseret på lav CD24-udtryk og høj CD44-udtryk (hyaloranreceptoren). Opdagelserne er opsummeret i **Figur 2D**. Et lignende hierarki er nu beskrevet for brystkirtlen hos mennesker [12]. Det betyder, at man nu langt om længe er blevet i stand til at indplacere den normale luminal ER-positive brystepitelcelle i et tentativt hierarki sammen med flere forskellige andre modne celler i brystet (**Figur 2E**). Overraskende er den ER-positive celle et relativt sent fænomen i dette hierarki, og tilsvarende gælder for både myoepitelceller og kirtel-epitelceller [12]. Det rejser naturligt nok det indlysende spørgsmål, om den luminal A-type af brystkræft overhovedet er en stamcellesygdom eller om ER-positive celler er langlivede nok til at kunne ophobe mutationer i voksenlivet til at overskride den transformerende tærskel analogt med B-celleprogenitoren i hæmatopoiesen [2]. Det rejser også spørgsmålet, om basalcelletypen af brystkræft rent faktisk opstår i en stamcelle, som bliver delvist blokeret i sit differentieringsprogram og derfor ikke formår at udtrykke ER, men omvendt er mere aggressiv i lighed med andre stamcelletyper af cancer og akut myeloid leukæmi. De nye teknikker muliggør nu, at disse og en række tilsvarende spørgsmål bliver besvaret forhåbentlig med den skelsættende konsekvens, at vores viden om forebyggelse, diagnose og behandling af brystkræft bliver markant forbedret [13]. Forventningen til kommende opdagelser inden for brystkræft er relateret til opdagelsen af en lille, veldefineret zone af celler i de terminale gange, som både på det molekylære og det funktionelle niveau udviser stamcellelignende egenskaber [12]. Nogle af disse egenskaber (f.eks. keratin K15) kan følges videre i specifikke forstadier til brystkræft [14] og dermed inden for en af de store, solide tumorformer

måske bringe os et væsentligt første skridt på vejen i retning af eksperimentel dokumentation for *Rudolf Virchows* 150 år gamle hypotese om kræftpatogenese.

Korrespondance: *Ole William Petersen*, Institut for Cellulær og Molekylær Medicin, Panumbygningen, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, DK-2200 København N. E-mail: o.w.petersen@mai.ku.dk

Antaget: 9. juli 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang.
En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Sørlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer* 2004;40:2667-75.
2. Al-Hajj M, Clarke MF. Self-renewal and solid tumor stem cells. *Oncogene* 2004;23:7274-82.
3. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997;3:730-7.
4. Tan BT, Park CY, Ailles LE et al. The cancer stem cell hypothesis: a work in progress. *Lab Invest* 2006;86:1203-7.
5. Passegue E, Jamieson CH, Ailles LE et al. Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics? *Proc Natl Acad Sci (U S A)* 2003;100(suppl 1):11842-9.
6. Castor A, Nilsson L, Astrand-Grundstrom I et al. Distinct patterns of hematopoietic stem cell involvement in acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med* 2005;11:630-7.
7. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2001;98:10869-74.
8. Bissell MJ, LaBarge MA. Context, tissue plasticity, and cancer: are tumor cells also regulated by the microenvironment? *Cancer Cell* 2005;7:17-23.
9. Visvader JE, Lindeman GJ. Mammary stem cells and mammapoiesis. *Cancer Res* 2006;66:9798-801.
10. Stingl J, Eirew P, Ricketson I et al. Purification and unique properties of mammary epithelial stem cells. *Nature* 2006;439:993-7.
11. Shackleton M, Vaillant F, Simpson KJ et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature* 2006;439:84-8.
12. Villadsen R, Fridriksdottir AJ, Rønnov-Jessen L et al. Evidence for a stem cell hierarchy in the adult human breast. *J Cell Biol* 2007;177:87-101.
13. Polyak K, Hahn C. Roots and stems: stem cells in cancer. *Nature Med* 2006;12:296-300.
14. Celis JE, Moreira JMA, Gromova I et al. Characterization of breast precancerous lesions and myoepithelial hyperplasia in sclerosing adenosis with apocrine metaplasia. *Mol Oncol* 2007;1:97-119.

Arvelig brystkræft: behandling og forebyggelse

Overlæge Bent Ejlersen & professor Anne-Marie A. Gerdes

Rigshospitalet, Finsencentret, Onkologisk Klinik, og Odense Universitetshospital, Farmakologi og Genetik, Afdeling for Biokemi

Et landsdækkende program for genetisk udredning og rådgivning til familier med arvelig brystkræft blev for ti år siden startet på initiativ af Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Nogle få år tidligere var *BRCA1* og *BRCA2* blevet

klonet, og siden er der påvist mere end 750 forskellige risikogivende mutationer i de to gener. Bærere af disse *BRCA1/2*-mutationer har en høj livstidsrisiko for bryst- og æggestokkræft. Eftersøgning af mutationer i *BRCA1/2* er blevet en integreret del af klinisk praksis, og resultatet kan have betydning for såvel kræftpatienterne som de raske slægtninge. Hos 20-30% af familierne med tilsyneladende dominant arvegang af bryst- eller bryst- og æggestokkræft kan der påvises en risikogivende *BRCA1/2*-mutation [1]. Nedarvede mutationer i *TP53* hos familier med Li-Fraumeni syndrom, i *PTEN* hos familier med Cowdens syndrom og i *STK11* hos familier med

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Peutz-Jeghers syndrom er også forbundet med en høj risiko for brystkræft, men syndromerne er uhyre sjældne. En moderat øget risiko for brystkræft er rapporteret hos bærere af mutationer i *CHEK2*, der koder for den celleyklussspecifikke checkpoint-kinase 2, der aktiveres som følge af DNA-skader. Hele spektret af *CHEK2*-mutationer er formentlig endnu ikke afdækket, og hidtil har der især været fokus på en specifik mutation (1100delC). Heterozygote bærere af mutationer i *ATM*-genet har også en moderat øget risiko for brystkræft, mens homozygoti for mutationer i *ATM* giver den arvelige sygdom ataxia telangiectasia. Mutationer i *ATM*, *CHEK2* eller andre lavpenetrante gener kan ikke alene forklare en dominant arvegang af brystkræft, og interaktioner med andre gener og miljøfaktorer skal derfor afklares, før de kan anvendes i den genetiske rådgivning [1].

Forebyggelse af brystkræft

Profylaktisk mastektomi er den mest effektive forebyggelse af brystkræft. Den relative risiko for brystkræft reduceres således med ca. 90% hos raske kvinder og risikoen for modsidig brystkræft reduceres tilsvarende hos patienter, der har haft sygdommen. Til trods for indgrebs invasive karakter kan profylaktisk mastektomi derfor være acceptabel hos kvinder, der er bærere af risikogivende *BRCA1/2*-mutationer og derfor har 60-80%'s livstidsrisiko for brystkræft.

Ooforektomi reducerer den relative risiko for brystkræft med ca. 60% hos raske præmenopausale kvinder, uanset om kvinden er bærer af en risikogivende mutation i *BRCA1/2*, eller om hun efterfølgende modtager hormonel substitution [2]. Ooforektomi reducerer også risikoen for recidiv og sekundær brystkræft hos præmenopausale patienter med brystkræft. Det er dog uafklaret, om effekten af ooforektomi også er til stede hos patienter, der samtidigt modtager medicinsk behandling.

Fem års behandling med tamoxifen næsten halverer risikoen for modsidig brystkræft hos patienter med hormonreceptorpositiv brystkræft, og risikoen reduceres yderligere med 50%, hvis tamoxifen helt eller delvist erstattes af en aromatasehæmmer hos postmenopausale kvinder [3]. Hos *BRCA1/2*-bærere med brystkræft er effekten af tamoxifen genfundet [4], men effekten af aromatasehæmmere er endnu ikke undersøgt specifikt. Der er ikke gennemført forsøg, der kan belyse, om tamoxifen eller aromatasehæmmere kan forebygge brystkræft hos raske bærere af *BRCA1/2*-mutationer.

Histopatologiske karakteristika og prognose

Kort efter kloningen af *BRCA1* blev der beskrevet en overhyppighed af medullære karcinomer hos bærere af *BRCA1*-mutationer. I tillæg er tumorerne hos *BRCA1*-bærere oftere østrogenreceptor (ER)- og progesteronreceptor (PgR)-negative og har oftere en høj malignitetsgrad. For nylig er der beskrevet en basaloid epitelial fænotype, der er karakteriseret ved, at tumorerne er ER, PgR og human epidermal vækstfak-

Faktaboks

Højpenetrante gener

Eksempler er *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN* og *STK11*

Lavpenetrante gener

Eksempler er *CHEK2* og *ATM*

Magnetisk resonans-skanning afprøves i forsøg

Har en højere sensitivitet, men samtidig lavere specificitet end mammografi hos *BRCA1/2*-positive kvinder

Bilateral salpingo-ooforektomi anbefales

Reducerer risikoen for bryst- og æggestokkræft hos præmenopausale *BRCA1/2*-positive kvinder og indebærer formentlig en levetidsgevinst

Lokoregional behandling er uafklaret

Risikoen for en ny tumor i brystet er ikke større efter lumpektomi og strålebehandling end uden, men modsidig mastektomi reducerer risikoen for brystkræft

Nye medicinske behandlinger

Skræddersyet medicinsk behandling til *BRCA1/2*-positive patienter med brystkræft er under udvikling

torreceptor 2 (HER2)-negative (tripelnegative) og mere end halvdelen af de *BRCA1*-associerede tumorer har denne relativt sjældne fænotype. Hos patienter, der er *BRCA2*-bærere har tumorerne ikke specielle fænotypiske karakteristika, og *BRCA2*-status får derfor ikke betydning for valget af medicinsk behandling. Epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR) er sjældent overeksprimeret i tumorerne fra uselektede patienter med brystkræft, mens tumorerne hos både *BRCA1*- og *BRCA2*-bærere ser ud til hyppigt at have ekspresion af EGFR. Den kliniske betydning af EGFR-overekspression er uafklaret, ligesom effekten af specifikke EGFR-hæmmere er uafklaret hos *BRCA1/2*-bærere [5].

BRCA1-mutationer har i flere mindre patientserier haft en negativ prognostisk betydning, selv når der tages højde for andre kendte prognostiske faktorer som f.eks. positive lymfeknuder og malignitetsgrad. Den basaloid fænotype er generelt forbundet med en dårligere prognose, men i en kohorte af patienter, der var bærere af 185delAG founder-mutationen i *BRCA1* var effekten kun til stede hos patienter, der ikke modtog kemoterapi. Dette kan betyde, at kemoterapi kan kompensere for den dårlige prognostiske betydning af *BRCA1*. Der er endnu ikke påvist en uafhængig prognostisk betydning af *BRCA2*-status, fraset risikoen for sekundær cancer i brystet og æggestokkræft.

Screening for brystkræft

Ved tidlig diagnose vil mere end 80% af patienterne med brystkræft være i live ti år efter diagnosen, og delvis forebyg-

gelse af sygdommen kan derfor ikke uden videre sidestilles med en overlevelsesgevinst. I familier med dominant nedarvet disposition til brystkræft er værdien af screening dog kun delvist klarlagt. Mammografi er bedst egnet hos postmenopausale kvinder, og det høje antal af intervalcancer, der er observeret hos *BRCA1/2*-bærere har ført til stigende brug af magnetisk resonans (MR)-skanning. De hidtidige erfaringer viser, at MR-skanning har en højere sensitivitet, men samtidig en lavere specificitet end mammografi [6]. Sensitiviteten i et af de større observationelle studier var 40% for mammografi og 71% for MR-skanning, mens specificiteten var henholdsvis 95% og 90%. Beregningerne er dog usikre, idet de kun er baseret på 45 cancerer identificeret ved 4.134 screeningsrunder hos 1.909 kvinder fra familier med arvelig brystkræft [7]. Tilsvarende resultater er opnået i andre observationelle studier, hvor op til 30% af patienterne er blevet genindkaldt efter MR-skanning til yderligere diagnostiske undersøgelser. På trods af den lave specificitet kan en meget høj risiko for brystkræft muligvis berettiggere brugen af MR-skanning, men den bør ikke introduceres ukritisk.

Lokal og regional behandling

Patienter, der er bærere af en risikogivende mutation i *BRCA1/2*, har efter påvisning af unilateral brystkræft en øget risiko for at få en ny primær cancer. Alligevel indebærer en brystbevarende operation tilsyneladende ikke en øget risiko for en ny cancer i brystet. Hos 160 patienter, der var bærere af *BRCA1/2*-mutationer, var andelen, der ti år efter en brystbevarende operation havde fået diagnosticeret en ny tumor i brystet, ikke højere end hos 445 kontrolpersoner (12% mod 9%), hvis *BRCA1/2*-bærerne i tillæg fik foretaget ovariectomi og fik fem års behandling med tamoxifen [8]. Derimod var andelen, der efter ti år havde fået påvist modsidig brystkræft, væsentlig højere hos *BRCA1/2*-bærere (26%) end hos kontrolpersonerne (3%). Risikoen for modsidig brystkræft er ca. 3% pr. år hos patienter, der har unilateral brystkræft og bærer en risikogivende *BRCA1/2*-mutation. Risikoen er ikke væsentlig forskellig hos *BRCA1*- og *BRCA2*-bærere og er til dels uafhængig af alder.

Når bærere af risikogivende mutationer i *BRCA1/2* får påvist brystkræft, er der således mange aspekter, der skal indgå i valget af lokal behandling. De fleste af disse patienter har overvejet profylaktisk mastektomi, og det at kombinere en brystbevarende operation med en profylaktisk modsig mastektomi er for mange uforståeligt. Bilateral mastektomi med primær rekonstruktion har ofte været drøftet med patienterne som en mulig profylakse, men kan hos patienter, der har fået diagnosticeret brystkræft, forsinke påbegyndelsen af evt. strålebehandling og medicinsk behandling.

Medicinsk behandling

Funktionen af *BRCA1*- og *BRCA2*-proteinerne er endnu ikke fuldstændig klarlagt, men de er begge aktivt involveret i regu-

lering af mitosen og cellecyklus. Især er de vigtige elementer i de reparationssystemer, som tager sig af DNA-skader, og i særdeleshed for fejlfri reparation af dobbeltstrengsbrud (homolog rekombination). *BRCA1/2*'s specifikke betydning for DNA-reparation kan have en betydning for effekten af kemoterapi, der introducerer DNA-skader, og tab af *BRCA1* har i prækliniske forsøg og pilotforsøg været associeret med ændringer i følsomheden for kemoterapi [2]. Resultaterne er ikke helt entydige, men tyder på en øget følsomhed for antracycliner og alkylende stoffer samt resistens over for taxaner. Effekten af DNA-syntese-hæmmere, f.eks. fluorouracil, påvirkes derimod ikke.

Hos patienter med operabel brystkræft påvirkes overlevelsen generelt ikke af, om kemoterapien gives før eller efter den lokoregionale behandling, men i små patientserier har resultaterne tydet på, at præoperativ kemoterapi er specielt gunstig hos *BRCA1/2*-bærere [9]. Ved nydiagnosticeret brystkræft kan genetisk udredning og mutationseftersporing i *BRCA1/2* undertiden være ønskelig inden den definitive kirurgiske behandling. Kemoterapi vil være indiceret hos mange af disse patienter og kan i så fald gives præoperativt. Præoperativ kemoterapi kan også overvejes hos kvinder, som man ved er *BRCA1/2*-bærere, specielt hvis et længere kirurgisk forløb med f.eks. rekonstruktion kan forudses.

En ny terapeutisk mulighed synes at være inden for rækkevidde, via introduktionen af DNA-skader, der kun vanskeligt kan repareres i celler med fuldstændig tab af *BRCA1*- eller *BRCA2*-funktion. Celler uden fungerende *BRCA*-proteiner er således meget følsomme over for hæmning af DNA-reparationsproteinet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP), hvilket har ført til udvikling af specifikke PARP-hæmmere [10]. Meget mangler dog fortsat i vores forståelse af *BRCA*-proteineres funktion, og en skræddersyet medicinsk behandling af *BRCA1/2*-bærere er endnu ikke tilgængelig.

Konklusion

Hos patienter med arvelig brystkræft begynder resultaterne af genetiske test at indgå i den kliniske beslutningsproces. Bærere af *BRCA1/2*-mutationer tilbydes således generelt salpingo-ooforektomi for at forebygge sekundær bryst- og æggestokkræft. Den høje risiko for modsidig brystkræft vil ofte indgå i overvejelserne forud for planlægningen af den lokoregionale behandling af nydiagnosticeret brystkræft hos bærere af *BRCA1/2*-mutationer. Hvis patienten tilhører en familie, der har dominant nedarvet disposition til brystkræft, hvor *BRCA1/2*-status ikke er kendt, kan præoperativ kemoterapi give mulighed for at gennemføre mutationseftersporing forud for den definitive kirurgi.

Det er endnu ikke muligt at skræddersy den medicinske behandling til patienter med arvelig brystkræft. Tidlige forsøg tyder dog på, at tab af *BRCA*-proteinerne kan medføre resistens over for nogle former for kemoterapi og øget følsomhed over for andre. Der er også indledt en udvikling af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

specifikke medicinske behandlinger, der er målrettet mod celler, der har tabt funktionen af *BRCA1/2*. Hos patienter med arvelig brystkræft ser det derfor ud til, at kendskab til deres *BRCA1/2*-status også får en afgørende betydning for behandlingen af sygdommen.

Korrespondance: Bent Ejlersen, Onkologisk Klinik 5012, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: bent.ejlersen@rh.hosp.dk

Antaget: 16. april 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet.

Litteratur

1. Gerdes AM, Ejlersen B. Arvelig cancer mammae et cancer ovarii. Ugeskr Læger 2006;168:2367-9.
2. Domchek SM, Weber BL. Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Oncogene 2006;25:5825-31.
3. Joensuu H, Ejlersen B, Lonning PE et al. Aromatase inhibitors in the treatment of early and advanced breast cancer. Acta Oncol 2005;44:23-31.
4. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. Int J Cancer 2006;118:2281-4.
5. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. Clin Cancer Res 2005;11:5175-80.
6. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. J Clin Oncol 2001;19:924-30.
7. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al. Differences between first and subsequent rounds of the MRISC breast cancer screening program for women with a familial or genetic predisposition. Cancer 2006;106:2318-26.
8. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:2437-43.
9. Chappuis PO, Goffin J, Wong N et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. J Med Genet 2002;39:608-10.
10. Gudmundsdóttir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. Oncogene 2006;25:5864-74.

Kemoprævention for brystkræft

Overlæge Charlotte Lannig

Nordsjællands Hospital, Brystkirurgisk Klinik

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder. I Danmark er livstidsrisikoen for at få brystkræft omkring 10%, svarende til at ca. 4.000 kvinder om året får brystkræft. Selv om mortaliteten er faldende, er der fortsat mange kvinder med brystkræft, som skal gennem et både fysisk og psykisk belastende behandlingsforløb. De fleste patienter skal ud over operation også have strålebehandling og adjuverende behandling i form af kemoterapi og eller antihormonbehandling. I årene efter den initiale behandling skal kvinden lære at acceptere sit nye udseende og leve med angsten for recidiv. Det vil derfor være af stor værdi, hvis man kunne undgå, at sygdommen opstår. Man kan ikke forklare, hvad der *trigget* omdannelsen af en normal brystcelle til en cancercelle. Man

ser flere østrogenreceptorer i brystkræftceller end i normale brystceller, hvilket tolkes som tegn på, at østrogen er en faktor af betydning for udvikling af brystkræft [1].

Tamoxifen er et nonstereoid triphenylenethylenderivat, som virker ved modulation af østrogenreceptorer. Tamoxifen er en kompetitiv antagonist på blandt andet hormonreceptor-positive brystceller, mens man ser en østrogenagonistisk effekt, som bevirker øget risiko for endometrie-cancer, øget tendens til tromboembolier og desuden øget knoglemetabolisme [1]. Der foreligger flere randomiserede undersøgelser, hvori man har sammenlignet tamoxifen med placebo som forebyggende behandling hos kvinder, der har øget risiko for at få brystkræft [2, 3] (Tabel 1). Samlet fandt man, at ca. 30% færre kvinder blandt de tamoxifenbehandlede end blandt de placebobehandlede fik brystkræft. Samtidig sås et øget antal, der fik endometrie-cancer, og et øget antal tromboemboliske hændelser hos kvinderne i den gruppe, der blev randomiseret til tamoxifen (Tabel 1). På grund af disse alvorlige bivirkninger

Tabel 1. Præventionsstudier med tamoxifen over for placebo.

Studier	Antal deltagere	Opfølgningstid (mdr.)	Brystkræft			Endometrie-cancer			Tromboemboliske hændelser		
			tamoxifen (n)	placebo (n)	signifikans	tamoxifen (n)	placebo (n)	signifikans	tamoxifen (n)	placebo (n)	signifikans
NSABP-P1	13.175	55	145	250	S	53	17	S	53	28	NS
IBIS I	7.139	50	69	101	S	11	4	NS	43	17	S
Italien	5.408	81	34	45	NS	A	A		38	18	S
Royal Marsden	2.471	70	34	36	NS	4	1	NS	Ej undersøgt	Ej undersøgt	

A = Alle deltagere var hysterektomerede; S = signifikant; NS = ikke-signifikant.