

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.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 2. Adjuverende behandling med aromatasehæmmere sammenlignet med tamoxifen.

Studier	Antal deltagere	Cancer i det kontralaterale bryst			Endometrie-cancer			Tromboemboliske komplikationer			Frakturer		
		tamoxifen (n)	AI (n)	signi-fikans	tamoxifen (n)	AI (n)	signi-fikans	tamoxifen (n)	AI (n)	signi-fikans	tamoxifen (n)	AI (n)	signi-fikans
ATAC	6.241	59	35	S	17	5	S	74	48	S	237	340	S
BIG	8.010	27	16	S	10	4	NS	140	61	S	159	225	S
IES ^a	4.742	20	9	S	11	5	NS	55	30	S	53	53	NS

a) Overkrydsningsforsøg. AI = aromatasehæmmere; S = signifikant; NS = ikke-signifikant.

anbefaler Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) ikke profylaktisk behandling med tamoxifen.

Et andet nonstereoid triphenylenethylanderivat, raloxifen, som anvendes til forebyggelse af osteoporose, reducerer ligeledes incidensen af brystkræft. I studier har man påvist, at reduktionen i udvikling af brystkræft er den samme som ved behandling med tamoxifen, mens et uændret antal kvinder får konstateret forstadier (duktalt karcinom in situ (DCIS)). Behandling med raloxifen medfører ikke øget risiko for endometrie-cancer eller tromboemboliske komplikationer [4].

I flere studier er det påvist, at kvinder, der er blevet opereret for brystkræft, får færre recidiver ved adjuverende behandling med aromatasehæmmere (AI) end ved behandling med tamoxifen (Tabel 2). [5, 6]. AI hæmmer omdannelsen fra androgen til østrogen i bl.a. muskel-, fedt- og brystvæv. Stoffet kan ikke anvendes hos præmenopausale kvinder, da der tværtimod sker en uønsket opregulering af ovariel østrogen [1]. I disse studier har man samtidig påvist, at antallet af kontralaterale brystkræfttilfælde er reduceret med 50% ved behandling med aromatasehæmmere sammenlignet med ved behandling med tamoxifen. Kontralateral brystkræft betragtes som ny primær cancer. Man har en forhåbning om at kunne reducere antallet af brystkræfttilfælde med 50-80% ved profylaktisk behandling med AI.

Der er to igangværende studier, hvori man undersøger effekten af AI-hæmmere over for placebo hos kvinder, der er i øget risiko for at få brystkræft. I det ene, IBIS II (anastrozol over for placebo), har man inkluderet deltagere i tre år, og flere hospitalsafdelinger i Danmark deltager i denne undersøgelse. Der skal inkluderes i alt 6.000 deltagere. I det andet (exemestan over for placebo) forventer man at inkludere deltagere fra foråret 2007 [1]. Da AI og tamoxifen alene virker på cancere, som er østrogenhormonreceptorpositive, og da 20% af brystkræfttumorerne er hormonreceptornegative, vil man ikke kunne eliminere brystkræft fuldstændigt ved profylaktisk antihormonbehandling. En del af stigningen i incidensen af brystkræft skyldes livsstil, og formentlig vil op mod 30% færre kvinder få brystkræft alene ved øget motion, ændring af kostvaner, specielt reduktion af alkoholindtag og ved at undgå hormonbehandling i forbindelse med menopause [1, 7].

Nogle kvinder, der har meget høj risiko for at få brystkræft (f.eks. *BRCA*-gen-positive) vælger at få foretaget profylaktisk

mastektomi med primær rekonstruktion. Rådgivning af disse kvinder er en specialisopgave, og generelt anbefaler DBCG ikke denne operation. Det er en stor operation med forholdsvis mange komplikationer, og risikoen for at få brystkræft bliver ikke fuldstændig elimineret, men falder til 10-15% [8]. Derimod anbefaler DBCG ooforektomi i 35-40-års-alderen, da man i studier har påvist en risikoreduktion på op mod 50% efter ooforektomi [9].

Konklusion

Kemoprævention for brystkræft er indtil videre ikke anbefalet i Danmark. Tamoxifen har alvorlige bivirkninger. Man afventer resultaterne af AI-studierne, hvor også danske kvinder kan deltage i IBIS II-studiet. Denne behandling er kun et tilbud til postmenopausale kvinder, og behandlingen vil alene gavne de kvinder, som ville have fået en hormonreceptorpositiv tumor. Formentlig kan ændring i livsstil reducere risikoen for at få brystkræft med op mod 30%.

Korrespondance: *Charlotte Lanng*, Brystkirurgisk Klinik, Nordsjællands Hospital, Hørsholm, DK-2970 Hørsholm. E-mail: charl@noh.regionh.dk

Antaget: 11. juni 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Overlæge *Jack Hoffmann* og overlæge *Hanne Galatius* takkes for gennemlæsning af manuskriptet.

Litteratur

- Goss PE, Strasser-Weippl K. Aromatase inhibitors for chemoprevention. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004 Mar;18:113-30.
- Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300.
- Prichard RS, Hill AD, Dijkstra B et al. The prevention of breast cancer. *Br J Surg* 2003;90:772-83.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727-41.
- Tuxen MK, Nielsen DL, Lindberg H et al. Adjuverende antihormonal behandling af kvinder med primær operabel brystkræft. *Ugeskr Læger* 2007;169:297-9.
- Wheler J, Johnson M, Seidman A. Adjuvant therapy with aromatase inhibitors for postmenopausal women with early breast cancer: evidence and ongoing controversy. *Semin Oncol* 2006;33:672-80.
- Clarke CA, Purdie DM, Glaser SL. Population attributable risk of breast cancer in white women associated with immediately modifiable risk factors. *BMC Cancer* 2006;6:170.
- Rebeck TR, Friebe T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:1055-62.
- Kramer JL, Velazquez IA, Chen BE et al. Prophylactic oophorectomy reduces breast cancer penetrance during prospective, long-term follow-up of BRCA1 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2005;23:8629-35.