

# Hormonsubstitution efter salpingo-ooforektomi hos BRCA1/2-mutationsbærere øger ikke risikoen for brystkræft

Astrid Sørbrøden Breda & Jan Blaakær

## STATUSARTIKEL

Gynækologisk-obstetrisk  
Afdeling, Aarhus  
Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V03130186

Øget fokus i befolkningen og hos læger på genetisk testning og rådgivning gør, at flere og flere kvinder ønsker at blive undersøgt for, om de har mutationer i cancergener. Derfor ser vi flere kvinder, der får påvist mutationer i *breast cancer gene 1 (BRCA1)* og *breast cancer gene 2 (BRCA2)*. Praktiserende læger vil møde mange af disse kvinder. Har kvinden fået påvist et muteret gen, bliver hun tilbudt rådgivning, hvor fjernelse af ovarier og salpinges (profylaktisk bilateral salpingo-ooforektomi (PBSO)) er en anbefalet, forebyggende operation. Mutationer i *BRCA1/2* øger risikoen for mamma- og ovariecancer, og kvinder, som er bærere af disse mutationer, har en øget livstidsrisiko for mamma-, ovarie- og salpinxcancer. Mutationen nedarves autosomt dominant med nedsat penetrans. Forskellige undersøgelser har vist, at livstidsrisikoen for mammacancer hos bærere af *BRCA1/2*-mutationer varierer mellem 56% og 87% hhv. 28% og 85%. Diagnositidspunktet for mammacancer hos bærere af *BRCA1/2*-mutationer er tidligere end hos baggrundspopulationen, hhv. 42 år og 49 år. Dette er op til 20 år tidligere end hos kvinder, der får spontane tumorer. Livstidsrisikoen for ovariecancer hos *BRCA1/2*-mutationsbærere er hhv. 20-60% og 10-27% [1].

Man har i flere studier påvist, at PBSO giver en klar reduktion i risikoen for både ovarie- og mamma-

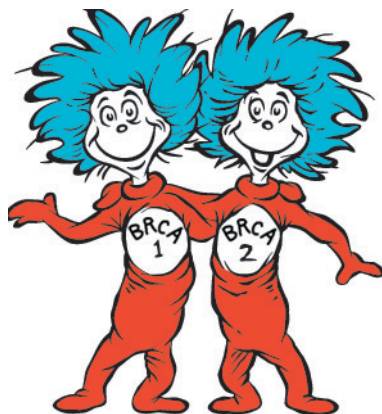
cancer. Den bedste effekt opnås, når kvinden får udført PBSO i 35-årsalderen [1]. Indgrebet vil gøre, at kvinden umiddelbart kommer i kirurgisk menopause. Mange kvinder oplever som følge heraf hedeture, vaginal tørhed, seksuel dysfunktion, søvnforstyrrelser og kognitive forandringer. Ved at substituere de kvindelige kønshormoner kan man hos mange kvinder se en bedring af symptomerne.

Hormonsubstitutionsbehandling (HT) er dog ikke uden risiko. Dette viser resultater fra Women's Health Initiative (WHI) [2] og Million Women Studies (MWS) [3] om postmenopausal HT i den generelle population. Disse studier har vist, at kombinationsterapi med østrogen og progesteron (ØP) giver en større risiko for mammacancer end monoterapi med østrogen. Dette har givet anledning til spørgsmål om, hvorvidt kvinder med *BRCA1/2*-mutationer bliver påvirket, da disse i forvejen har en øget risiko for mammacancer, og om effekten af PBSO bliver nedsat af HT. Det har efter publikationen af WHI-studierne [2] i 2002 været ønsket at lave studier specifikt med *BRCA1/2*-mutationsbærere.

I denne statusartikel belyses det, om man efter PBSO hos *BRCA1/2*-mutationsbærere pga. mammacancerisikoen kan tillade at substituere deres hormonproduktion indtil almindelig menopausealder, og hvilken type HT man skal anbefale.

## RESULTATER

Rebbeck *et al* undersøgte i et prospektivt multicenterkohortestudie [4] sammenhængen mellem korttids-HT og mammacancerisikoen. Kohorten bestod af 462 *BRCA1/2*-mutationsbærere, hvoraf 155 havde fået foretaget PBSO. Ud af de 155 kvinder i PBSO-gruppen fik 12 (8%) samt 65 ud af de 307 (21%) i ikke-PBSO-gruppen påvist primær mammacancer i follow-upperioden (*hazard ratio* (HR): 0,40; 95% konfidens-interval (KI): 0,18-0,91). Sammenligner man relationen mellem brugen af HT hos de to grupper, finder man, at kvinder, der fik PBSO og HT, ikke havde en reduktion i den nedsatte mammacancerisikoen, som PBSO gav for de resterende i kohorten (HR: 0,37; 95% KI: 0,14-0,96).



I studiet sammenlignede man også brugen af østrogen med ØP hos kvinderne i PBSO-gruppen. Resultaterne viste, at risikoreduktionen for mamma-cancer hos patienter, der fik ØP, sammenlignet med dem, der fik østrogen alene, ikke var signifikant (HR: 2,56; 95% KI: 0,08-78,13 for ØP).

Armstrong et al [5] undersøgte sammenhængen mellem PBSO, HT, mammacancerisiko og forandring i livslængde. Hypotetiske kohorter for 30-, 35- og 40-årige *BRCA1/2*-mutationsbærere blev sammenlignet. En kvinde, der fik PBSO i 35-årsalderen og derefter HT indtil 50-årsalderen, havde ikke en signifikant ændring i livslængde (-0,34 år) i forhold til en 35-årig, som ikke fik HT. Dårligst var resultatet for gruppen, der fik PBSO som 40-årige og derefter fortsatte med HT resten af livet (-0,71 år), set i forhold til de 40-årige, som ikke fik HT. Studiet viste, at jo ældre man var, når der blev foretaget PBSO, desto mindre var øgningen i livslængden i forhold til livslængden hos dem, der ikke fik foretaget PBSO.

Gabriel et al har lavet et retrospektivt kohortestudie [6] med 73 *BRCA1/2*-mutationsbærere, der i tidsrummet 1972-2005 fik foretaget PBSO. Ingen af kvinderne havde en mamma- eller ovariecancerdiagnose, før de fik lavet PBSO. Treogtredive ud af 73 fik HT efter PBSO, 17 fik monoterapi, 14 fik kombineret, og to var ukendt. Sytten ud af 73 fik påvist mammacancer efterfølgende. Ud af disse havde ni ikke fået HT, tre havde, og det var ukendt, om de resterende fem havde fået HT.

De tre mammacancertilfælde, der havde fået HT, havde alle fået monoterapi med østrogen. Ingen af kvinderne, der havde fået ØP, havde fået mammacancer.

Eisen et al brugte en kohorte af *BRCA1*-mutationsbærere i et matchet case-kontrol-studie [7] for at sammenligne mammacancerisikoen mellem dem, der fik HT, og dem, der ikke fik. Casepatienterne var dem, som havde fået en mammacancerdiagnose. I studiet blev der inkluderet 472 postmenopausale kvinder, hvoraf 124 havde fået lavet PBSO. Parrene blev matchet med hensyn til alder, alder ved menopause og type menopause (PBSO eller naturlig). 68% af tumorerne var østrogenreceptornegative. Kvinder, som havde brugt HT, havde en lavere mammacancerisiko (oddsratio (OR): 0,58) end kvinder, som aldrig havde fået HT. Dette var resultatet for hele kohorten. Der var ingen sammenhæng mellem varigheden af HT og risikoen for mammacancer, og i studiet blev der ikke korrigeret for østrogenreceptorstatus. I PBSO-gruppen gav den samme udregning en justeret OR på 0,48 (95% KI: 0,19-1,21), hvilket dog ikke var statistisk signifikant ( $p = 0,12$ ). Ved at sammenligne typen af HT, fandt man, at brugen af østrogen-



#### FAKTABOKS

Mutationer i *BRCA1* eller *BRCA2* disponerer til en øget risiko for mamma- og ovariecancer.

Profylaktisk fjernelse af ovarier og salpinges anbefales, da det nedsætter risikoen for mamma- og ovariecancer betydeligt.

Efter fjernelse af ovarier og salpinges kommer kvinden umiddelbart i menopause, og hormonsubstitutionsbehandling kan afhjælpe de gener, nogle af kvinderne oplever.

Der er ikke fundet øget risiko for mammacancer ved kortvarig brug af hormonsubstitution.

monoterapi i forhold til ingen HT havde en positiv modsat effekt på mammacancerisikoen (OR: 0,51; 95% KI: 0,27-0,98;  $p = 0,04$ ). Kombineret ØP gav OR: 0,66 (95% KI: 0,34-1,27;  $p = 0,21$ ). Dette resultat var ikke statistisk signifikant, og forfatterne konkluderede, at i denne population gav brug af HT, især østrogen alene, ikke en øget, men derimod en nedsat risiko for mammacancer.

The WECARE study [8] er et case-kontrol-studie, hvor brugen af HT, og om HT øger risikoen for kontralateral mammacancer, belyses. Casegruppen havde først fået påvist primær mammacancer i det ene bryst, og derefter endnu en primær mammacancer i det andet bryst. Kontrolgruppen havde kun fået påvist primær mammacancer i det ene bryst. Ud af kohorten på 2.103 personer var der 705 cases og 1.398 kontrolpersoner. I alt var der 181 *BRCA1/2*-mutationsbærere. Hos gruppen med *BRCA1/2*-mutation viste resultatet en nedsat risiko for kontralateral mammacancer hos dem, der brugte HT, selvom tallene ikke var statistisk signifikante. *BRCA1*: relativ risiko (RR): 0,87 (95% KI: 0,22-3,54), *BRCA2*: RR: 0,58 (95% KI: 0,15-2,25).

#### DISKUSSION

Det har i en årrække været den generelle holdning og anbefaling, at kvinder med *BRCA1/2*-mutationer får tilbudt PBSO. Den kirurgisk inducerede menopause medfører generende bivirkninger for mange kvinder. Resultaterne fra WHI-studiet [2] vedrørende HT og mammacancerisiko har for mange kvinder og behandlere ført til spørgsmål om, hvorvidt HT kan benyttes.

I Danish Breast Cancer Groups nuværende retningslinjer »frarådes generelt hormonsubstitution hos alle kvinder med en forhøjet risiko for brystkræft, både *BRCA1/2*-mutationsbærere og familiært disponerede, men det er en uhyre kompleks beslutning, som baseres på en individuel vurdering af fordele og ulemper« [1]. I flere af studierne har man påvist, at

HT ikke øger risikoen for mammacancer, når HT bruges over en kortere periode [4, 6, 7]. I *Armstrong et al's* studie [5] brugte man forventet resterende livslængde som parameter, og man fandt, at HT hos *BRCA1/2*-bærere ikke gav en signifikant ændring i livslængde i forhold til livslængden hos *BRCA1/2*-bærere, der ikke havde fået HT. *Eisen et al's* [7] og *Gabriel et al's* [6] studier viste, at brugen af HT gav nedsat risiko for mammacancer hos mutationsbærerne. Disse studier havde dog relativt små populationer, hvilket betyder, at resultaterne ikke er statistisk signifikante. Studierne understøtter, at HT ikke er kontraindiceret hos *BRCA1/2*-mutationsbærere.

I WECARE-studiet [8] undersøgte man, om HT øger risikoen for en primær mammacancer i det andet bryst hos de kvinder, der allerede havde haft en primær mammacancer. Selvom population var noget anderledes end i de andre studier, var der i dette studie også resultater, der pegede i retning af, at HT hos kvinder med *BRCA1/2*-mutationer ikke giver øget risiko for mammacancer.

Flere tidsperspektiver omkring HT og mammacancerisiko er stadig uafklarede. Både hvor lang tid HT skal benyttes og langtidseffekten af det. *Rebbeck et al* [4] havde en kort followupperiode på gennemsnitlig 3,6 år, og derfor så man i denne kohorte foreløbig ikke effekten over en længere periode med HT. I flere andre studier [6-8] var der retrospektive kohorter, der strakte sig over længere perioder, hvor patienterne selv i interview skulle oplyse om tidligere og nuværende brug af HT. Patienter, som havde fået HT og var døde af mammacancer, indgik dermed ikke i studiet, og det kan have påvirket resultaterne. Der findes på nuværende tidspunkt ingen followupstudier, hvor man har påvist effekten på mammacancerisikoen af længere tids brug af HT.

WHI- og MWS-studierne [2, 3] viste, at postmenopausale kvinder, der fik HT, hvor progesteron indgik, havde en højere risiko for mammacancer end kvinder, der fik østrogenbehandling alene.

I de studier, hvor man har sammenlignet typer af HT hos *BRCA1/2*-mutationsbærere, kunne man ikke påvise en signifikant øget mammacancerisiko ved behandling med ØP i forhold til østrogen [4, 7]. Tallene er dog små, og ingen af resultaterne var statistisk signifikante.

*Eisen et al* [7] fandt, at HT med østrogen alene gav en nedsat risiko for mammacancer hos *BRCA1*-mutationsbærere. I forhold til baggrundsbefolkningen er dette opsigtsvækkende og kræver yderligere studier. Ønsker man at behandle med østrogen alene, medfører det en øget risiko for endometriecancer [9]. Tamoxifenbehandling af mammacancer giver også en øget risiko for endometriecancer [10], men man kan

reducere denne risiko ved at fjerne uterus eller behandle med en gestagenspiral.

En sammenfatning af resultater af og konklusioner i de gennemgåede studier [4-8, 11, 12] viser, at det anbefales at tilbyde bærere af *BRCA1/2*-mutationer at få foretaget PBSO efter endt reproduktion. Hysterektomi giver mulighed for behandling med HT med østrogen alene.

I modsætning til WHI- og MVS-studierne [2, 3] viste de gennemgåede studier ingen statistisk signifikante forskelle på kombineret HT og østrogen alene.

## KONKLUSION

Ud fra litteraturen har man hos *BRCA1/2*-mutationsbærere ikke fundet øget risiko for mammacancer ved kortvarig brug af HT. Man synes at kunne substituere hormonproduktionen indtil almindelig menopausealder, men der er hverken evidens for at anbefale eller fraråde HT.

Vedrørende typen af HT er der i litteraturen ikke fundet signifikante resultater for forskel i risiko. Derfor kan man ikke komme med en generel anbefaling vedrørende ØP kontra østrogen alene. Beslutningen om HT tages i samråd med kvinden.

**KORRESPONDANCE:** Jan Blaakær, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Brendstrupgaardsvej 100, 8200 Aarhus N. E-mail: jab@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 29. maj 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 2. september 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Retningslinjer fra Danish Breast Cancer Group (DBCG). [www.dbcg.dk/PDF%20Filer/Retningslinier%202010%20Kap%2019%20010410.pdf](http://www.dbcg.dk/PDF%20Filer/Retningslinier%202010%20Kap%2019%20010410.pdf) (19. jan 2012).
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefit of estrogen plus progesterin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
3. Beral V. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;326:419-27.
4. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: The PROSE study group. *J Clin Oncol* 2005;23:7804-10.
5. Armstrong K, Schwartz JS, Randall T et al. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with *BRCA1/2* mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1045-54.
6. Gabriel CA, Tigges-Cardwell J, Stopfer J et al. Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer* 2009;8:23-8.
7. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1361-7.
8. Figueiredo JC, Haile RW, Bernstein L et al. Oral contraceptive and post-menopausal hormones and risk of contralateral breast cancer among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers and non-carriers: The WECARE study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:175-83.
9. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-13.
10. Rutqvist L, Johansson H. Long-term follow-up of the randomized Stockholm trial on adjuvant tamoxifen among post-menopausal patients with early stage breast cancer. *Acta Oncol* 2007;46:133-45.
11. Biglia N, Mariani L, Ponzzone R et al. Oral contraceptives, salpingo-oophorectomy and hormone replacement therapy in *BRCA1-2* mutation carriers. *Maturitas* 2008;60:71-7.
12. Gadducci A, Biglia N, Cosio S et al. Gynaecologic challenging issues in the management of *BRCA* mutation carriers: oral contraceptives, prophylactic salpingo-oophorectomy and hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:568-77.