

Eva von Schoultz, docent, överläkare, bröstenheten, Radiumhemmet, Karolinska sjukhuset, Stockholm
(eva.von.schoultz@ks.se)

Kan östradiol i serum prediktera raloxifeneffekt på bröstcancerrisk?

■ Risken för bröstcancer ökar med förhöjda östradiolnivåer i serum. Tamoxifen och raloxifen, selektiva östrogenreceptor-modulerare (SERM), blockerar endogent östrogen i bröstepitel och minskar risken för bröstcancer.

MORE-studien, en randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie omfattande 7 705 postmenopausala kvinnor med osteoporos, initierades med primärt syfte att studera raloxifens effekter på risken för kotfrakturer [1]. Behandlingstiden var 4 år. Resultatet ligger till grund för registreringen av raloxifen på indikationen osteoporos. Som sekundär effekt rapporterades ett kraftigt sänkt antal bröstcancrar bland de kvinnor som behandlats med raloxifen jämfört med placebo.

En hypotes formulerades att raloxifeneffekten kan ha samband med serumnivåer av östradiol på så sätt att icke påvisbara östradiolkoncentrationer skulle medföra en mycket låg risk för bröstcancer medan kvinnor med höga nivåer och hög risk för bröstcancer skulle ha den största förebyggande nyttan av behandling med raloxifen.

7 290 (95 procent) av de i studien inkluderade kvinnorna analyserades avseende halter östradiol i serum. 2 447 ingick i placebogruppen och 4 843 i raloxifengruppen med dosnivåer på 60 mg eller 120 mg dagligen.

Under fyra år diagnostiserades 74 fall av bröstcancer varav 59 med invasiv cancer. Av dessa var 44 östrogenreceptor (ER)-positiva, 13 ER-negativa och i 17 fall var receptorstatus okänt. De kvinnor som behandlades med raloxifen löpte en 70 procent mindre risk för invasiv bröstcancer och 80 procent mindre risk för ER-positiv cancer än de kvinnor som ingick i placebogruppen. Detta överensstämmer väl med den riskminskning som konstaterats i hela studien (72 respektive 84 procent).

Kvinnor med östradiolnivåer >10 pmol/L i placebogruppen löpte en 6,8 ggr större risk för bröstcancer än kvinnor med icke mätbara östradiolnivåer. I raloxifengruppen löpte kvinnor med östradiol >10 pmol/L en 76 procent mindre bröstcancerrisk än placebogruppen med samma östradiolkoncentration. Kvinnor med icke mätbara nivåer hade däremot lika stor risk för bröstcancer i båda grupperna. I den här aktuella kohorten medförde behandling med raloxifen under 4 års tid till kvinnor med östradiolnivåer >10 pmol/L en 47 procent minskning av bröstcancerfall.

Författarnas slutsats är att mätningar av östradiolnivåer

hos postmenopausala kvinnor kan identifiera dem med stor risk för bröstcancer och som skulle ha störst nytta av förebyggande behandling med raloxifen. Om dessa resultat kan bekräftas skulle analyser av östradiol och riktad behandling av kvinnor med förhöjda nivåer kraftigt kunna minska antalet bröstcancrar bland postmenopausala kvinnor.

Möjligheter att medikamentellt förebygga bröstcancer utan negativa bieffekter är ett mycket angeläget forskningsområde. Idag betonas vikten av tidig upptäckt av en bröstcancer som den viktigaste möjligheten till långsiktig kurativ behandling. Kvinnor med mycket stor risk för bröstcancer beroende på ärftlighet för sjukdomen kan ibland förebygga insjuknande genom profylaktisk operation.

I en stor placebokontrollerad amerikansk studie har den profylaktiska effekten av tamoxifen till kvinnor med förhöjd risk för bröstcancer studerats. Studien avbröts efter en interimanalys som visade en halvering av antalet bröstcancerfall bland de kvinnor som erhållit tamoxifen. Dessa resultat har inte bekräftats i två liknande europeiska studier, vilket är föremål för en livlig diskussion. Omdiskuterat är även det faktum att behandling med tamoxifen medför en viss risk för sidoeffekter som tromboembolism samt en liten men dock ökad risk för endometrieccancer på lång sikt, vilket av många anses oacceptabelt vid behandling av friska kvinnor. Raloxifen anses mer selektivt än tamoxifen och medför sannolikt inte någon ökad risk för endometrieccancer. Längre tids uppföljning av de i MORE-studien ingående kvinnorna kommer att ge information även om långtidsbiverkningar.

MORE-studien följs även upp av en pågående studie som beräknas omfatta ca 10 000 kvinnor. Denna studie, kallad STAR, jämför tamoxifens och raloxifens effekter som profylaktisk behandling mot bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Dessa studier och det fortsatta arbetet med att finna biverkningsfria preparat inger hopp om att inom en snar framtid kunna reducera antalet kvinnor med bröstcancerdiagnos.

Referens

1. Cummings SR, Tu Duong MA, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. JAMA 2002;287:216-20.