

Brystkræft

– kampen mod kemoterapiresistens

Af Ph.d. Sidsel Petersen, Biologisk Institut, Københavns Universitet

Dette kapitel giver en introduktion til brystkræft og til behandling af denne kræftsygdom. Ligesom andre kræftsygdomme er brystkræft karakteriseret ved, at kroppen har mistet evnen til at kontrollere cellevækst i visse celler, og disse celler vil begynde at dele sig uhæmmet. Celler, der deler sig uhæmmet, kaldes kræftceller, og de er i stand til at danne knuder, hvorfra de senere kan sprede sig til andre dele af kroppen. Når kræftcellerne får lov til at vokse, optager de plads fra de raske celler, som udfører livsvigtige funktioner i kroppens forskellige organer. Hvis patienten ikke behandles, vil sygdommen uundgåeligt udvikle sig dødeligt. Ved behandling forsøges kræftcellerne dræbt eller fjernet ved operation. Kemoterapi er en effektiv behandlingsmetode, der slår kræftcellerne ihjel. Ved aggressive kræftsygdomme eller ved tilbagefald, vil kemoterapi dog ikke længere kunne slå cellerne ihjel, og de vil fortsat vokse uhæmmet. Sygdommen er blevet resistent mod kemoterapi. Øget forståelse for, hvordan denne resistens opstår, er afgørende for at kunne forhindre resistensen, og dermed for fortsat at forbedre behandlingen af brystkræft.

DEN MEST UDBREDTE KRÆFTSYGDOM

Brystkræft er den mest udbredte kræftform blandt kvinder i Danmark såvel som i resten af verden. Hvert år diagnosticeres ca. 4.000 danske kvinder med brystkræft. Dette svarer til op mod en fjerdedel af de cirka 16.000 kvinder, som årligt rammes af en kræftsygdom. Tendensen er den samme i Norden, hvor der blandt kvinder årligt ses over 17.000 nye tilfælde, svarende til hele 27% af det totale antal af kræfttilfælde blandt kvinder. Selvom langt de fleste tilfælde af brystkræft rammer kvinder, kan sygdommen også ramme mænd. Antallet af nye tilfælde hvert år har været stigende over de seneste årtier. Stigningen kan delvist forklares med forbedret screening, som muliggør tidlig opdagelse af brystkræft. Ændringer i livsstil menes også at have et medansvar for det større antal brystkræfttilfælde. Af risikofakto-

rer relateret til livsstil kan nævnes: overvægt, forøget alkoholindtag og fysisk inaktivitet, tre faktorer som i dag er udbredt i mange lande. Samtidig kan nævnes et ændret forplantningsmønster resulterende i at kvinder i Europa i dag føder færre børn end tidligere, ligesom de får deres første barn i en senere alder. Biokemisk forskning har desuden identificeret genetiske mutationer, der øger risikoen for udvikling af brystkræft (se boks 1). Mange forskellige mutationer er medvirkende til udviklingen af brystkræft, og flere af disse må nødvendigvis opstå før en kvinde udvikler brystkræft. Hvis man har en genetisk mutation, der er associeret til udviklingen af brystkræft, får man ikke nødvendigvis sygdommen. Man vil dog have en forhøjet risiko, fordi man vil være et skridt nærmere sygdommens opståen på grund af den allerede tilstedeværende mutation.

Boks 1: BRCA1 og BRCA2 – to gener associeret med brystkræft

Arvelige mutationer i de to gener *BRCA1* og *BRCA2* er associeret med en forøget risiko for at udvikle brystkræft.

BRCA1

BRCA1 genet findes på kromosom 17, og mutationer i genet er associeret med en forøget risiko for udvikling af brystkræft hos kvinder. Kvinder med mutationer i genet vil ofte udvikle brystkræft ved en tidligere alder end den del af befolkningen der ikke har mutationen, og kvinder med mutationer i genet vil have 60% sandsynlighed for at udvikle brystkræft før de fylder 50, sammen lignet med en 2% sandsynlighed for kvinder uden mutationer i genet. Hvis tidlig brystkræft opstår hos flere medlemmer af en familie, vil man ofte overveje at teste for, om man har en arvelig mutation i *BRCA1* i familien. Mandlige familiemedlemmer, der har mutationen, vil have en meget lille forøget risiko for at udvikle brystkræft.

BRCA2

BRCA2 genet findes på kromosom 13. Mutationer i genet er i samme grad som *BRCA1* associeret med udviklingen af brystkræft. Hvis man har gentagne tilfælde af tidlig brystkræft i en familie er det, ligesom for *BRCA1*, oplagt at teste for mutationer i *BRCA2*. *BRCA2* mutationer adskiller sig imidlertid fra *BRCA1* mutationer ved at øge mænds risiko for at udvikle brystkræft væsentligt.

BEHANDLING OG DØDELIGHED

I årene 2004-2008 døde ca. 1200 kvinder hvert år i Danmark af brystkræft, mens tallet for mænd i perioden var på kun 10 dødsfald. På trods af, at et stigende antal kvinder hvert år bliver diagnosticeret med brystkræft, har dødeligheden blandt brystkræftpatienter faktisk været nedadgående i de sidste 20 år. Årsagen til faldet er til dels væsentlige forbedringer af behandlingen, dels at brystkræft i dag generelt opdages tidligere, og at behandlingen derfor kan påbegyndes tidligt. Fordelen er, at syg-

dommen i mange tilfælde endnu ikke har udviklet sig til en aggressiv form. En aggressiv brystkræft vil være mere tilbøjelig til at sprede sig til andre dele af kroppen via transport i kroppens lymfesystem, og er derfor langt vanskeligere at behandle. Den primære behandling af brystkræft er operation, hvorved kræftknoten samt hele eller dele af det raske brystvæv fjernes (boks 2). Hvis der er mistanke om, at kræften kan have spredt sig, vil man ofte fjerne en eller flere lymfeknuder.

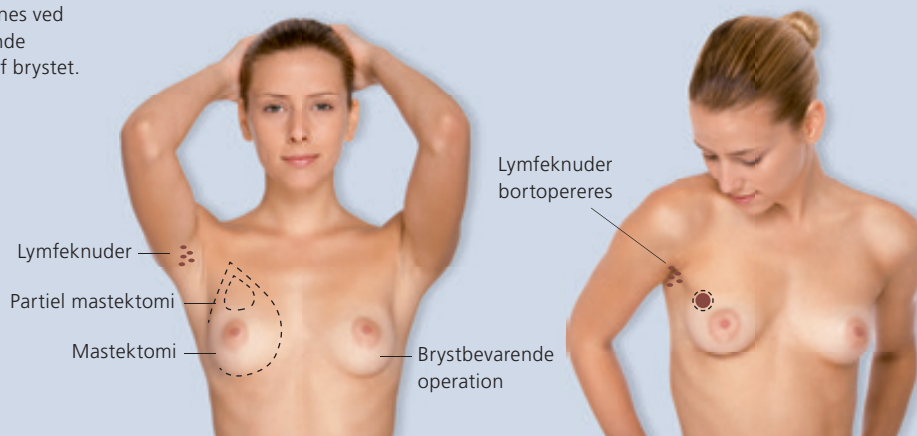
Boks 2: Operation for brystkræft

Der findes to typer brystoperationer til fjernelse af kræftknuder i brystet. Det største indgreb er fjernelse af hele brystet – en operation der i fagsprog kaldes en mastektomi. Efter at have fået foretaget en mastektomi, vil man kunne få rekonstrueret brystet ved hjælp af en plastikkirurgisk operation.

En brystbevarende operation er et langt mindre indgreb, hvor man kun fjerner kræftknoten samt en lille del af det raske brystvæv omkring kræftknoten. Denne type operation kaldes også en lumpektomi. I takt med at behandlingen af brystkræft er blevet bedre og bedre er man i langt flere tilfælde blevet i stand til at kurere sygdommen ved hjælp af enten en brystbevarende operation alene eller en brystbevarende operation i kombination med anden medicinsk behandling.

Man vil også undersøge, om kræften har spredt sig til lymfeknuderne, og i så fald vil man også operere disse væk.

Her illustreres, hvad der fjernes ved henholdsvis en brystbevarende operation og ved fjernelse af brystet.



Boks 3: Celle-selv mord

En proces hvorved DNA og andre komponenter inde i cellen bliver skåret i stykker og mister deres normale form, orientering og virkning. Dernæst begynder cellen at skrumpe sammen og den får en karakteristisk form med en masse udposninger langs cellegrænsen. Til sidst vil udposningerne adskilles fra cellen. De frigivne fragmenter vil blive opfanget af celler, der har specialiseret sig i at destruere disse døende fragmenter. Når disse specialiserede celler kommer i kontakt med cellefragmenterne vil de opluge fragmenterne og fortære dem.

Flere signaleringskaskader kan føre til celle-selv mord. Hvilken signaleringskaskade der sættes i gang afhænger af den specifikke celle og af det signal der i første omgang sætter gang i celle-selvmords-maskineriet.

Strålebehandling og kemoterapi er to andre udbredte behandlingsmetoder. Ved strålebehandling slår man de celler ihjel, som bliver ramt direkte af strålingen. Kemoterapi er omvendt mere omfattende, idet det potentielt kan påvirke alle kroppens celler. Ved behandling med kemoterapi anvendes et eller flere stoffer, som transporteres rundt i hele kroppen via blodbanen. Fra blodbanen vil stofferne kunne transporteres over i de forskellige væv, hvor det kan påvirke vævenes celler. Kemoterapien er ikke i stand til at skelne mellem syge og raske celler, og stofferne vil derfor også påvirke kroppens raske celler. Stofferne vil dog primært virke på celler, der deler sig hurtigt, hvilket gør sig gældende for kræftceller. Der er dog også visse af kroppens raske celler som deler sig hurtigere, og de vil blive påvirket og slået ihjel af de kemoterapeutiske stoffer. Resultatet heraf er blandt andet hårtab, problemer med slimhinderne og kvalme, som er meget udbredte bivirkninger ved kemoterapi.

KEMOTERAPIRESISTENS

Kemoterapi anvendes til at dræbe kræftceller som har spredt sig fra den oprindelige kræftknode til andre dele af kroppen. Kemoterapien virker ved at fremprovokere celle-selv mord (boks 3) i de celler den påvirker. Celle-selv mordet er en kontrolleret mekanisme, som fører til at kun den pågældende celle dør uden at nabocellerne påvirkes. I nogle tilfælde bliver undslupne kræftceller imidlertid i stand til at overleve selvom de udsættes for kemoterapi. I en sådan situation siger man at kræften er blevet resistent overfor kemoterapien. Efter opståen af resistens er man ikke længere i stand til at helbrede kræften, som efterhånden vil sprede sig ukontrollerbart til hele kroppen.

En lang række proteiner er involveret i igangsætningen og udførelsen af celle-selv mordet. Disse proteiner spiller sammen i en af flere mulige komplekse signaleringskaskader, som i sidste ende medfører, at cellen dør. Ved kemoterapiresistens kan denne signalering være ændret. Selvom man i dag kender flere af proteinerne, der er involveret i celle-selv mord samt deres signaleringskaskade, så

er der stadig meget man ikke ved omkring reguleringen af denne kaskade. For at forhindre, at kemoterapiresistens opstår som følge af behandling er det vigtigt at udvide vores viden om denne celle-selvordsmekanisme.

SÅDAN OPSTÅR KEMOTERAPIRESISTENS

Nogle af de kendte mekanismer, der fører til kemoterapiresistens er:

- 1) Medicinen, der anvendes ved kemoterapi, kan ikke længere trænge ind i cellen og igangsætte celle-selvord. Det skyldes, at cellen pumper medicinen ud, inden den når at virke.
- 2) Medicinen bliver omdannet så hurtigt i kroppen, at den ikke når at trænge ind i cellerne og igangsætte celle-selvord.
- 3) Medicinen kommer ind i cellen, men i cellen er den ikke i stand til at igangsætte celle-selvord, fordi det bliver fanget i aflukkede dele af cellen, hvorfra den ikke kan komme i kontakt med proteinerne involveret i celle-selvord.
- 4) Celle-selvord fuldføres ikke på grund af ændringer i signaleringskaskaden.

Ved at lære mere om disse situationer, samt om hvordan man hindrer at de opstår, kan man med tiden forbedre kemoterapibehandlingen og hindre opståen af resistens. Celleforsøg er særdeles velegnede til at undersøge de fire nævnte mekanismer. Man kan for eksempel se nærmere på, hvorvidt resistens over for et stof er relateret til en isolering af stoffet i bestemte områder i cellen, eller man kan se nærmere på, om vigtige komponenter fra celle-selvord kaskaden er fraværende eller til stede i cellen i en inaktiv form eller i en mindre mængde.

BRYSTKRÆFTFORSKNING

Forskellige forskningsmetoder bidrager på hver deres måde med ny viden om sygdommen, dens udvikling, behandlingen af den, kemoterapiresistens og mange flere aspekter. Forskningen kan deles i hovedgrupper afhængig af, om der anvendes mennesker, dyr eller cellemodeller. Klinisk forskning er baseret på patienters behandling og viden omkring udfaldet af behandlingen. Til klinisk forskning indsamles derfor en masse informationer fra patienters journaler, ligesom man kan indsamle blodprøver, prøver fra kræftknuder og andre biologiske prøver, som efterfølgende bruges til analyser. Ved at indsamle og evaluere alle disse data kan man lære meget om, hvordan forskellige behandlingsformer virker på brystkræft med forskellige karakteristika. Klinisk forskning kan også give information om udviklingen af resistens. Fra journaler kan man sammenholde informationer om patienters behandlingstype og effekten af behandlingen – herunder om der opstod kemoterapiresistens. Selv om man omtaler brystkræft som én sygdom, så ses brystkræft i mange former, hvoraf flere kan klassificeres i samme gruppe. På den måde kan man finde ud af, om visse typer brystkræft har større gavn af en type behandling frem for en anden, mens en anden type kræft måske har mere gavn af en helt anden behandling.

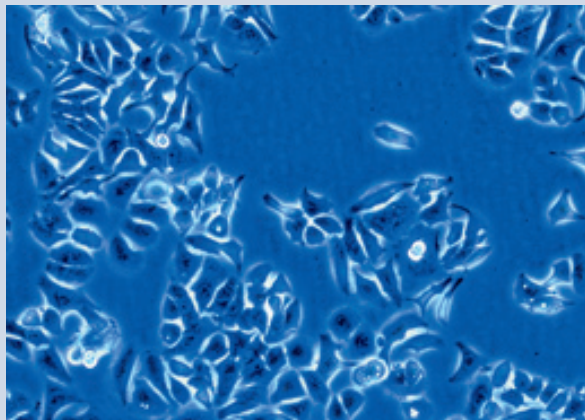
CELLELINJER

Man kan imidlertid ikke behandle patienter med nye stoffer uden at have en klar formodning om, at disse virker bedre end allerede kendte stoffer. Derfor er supplerende celleforsøg af afgørende betydning, fordi man her kan teste nye stoffer og evaluere virkningen af disse. Man har isoleret flere brystkræftceller fra patienter, som man har formået at dyrke over årtier (boks 4). Disse celler kaldes brystkræftcellelinjer og

dyrkes i små plastikskåle, hvor de kan bruges til et væld af forskellige typer af forsøg. For eksempel kan man teste, om et stof kan inducere celle-selv mord i cellerne. Hvis dette er tilfældet, kan stoffet muligvis være anvendeligt til kemoterapi efter at flere forsøg har bekræftet dets evne til at inducere celle-selv mord. Fra kliniske studier ved man, at mange tilfælde af resistente brystkræftsygdomme er associeret med et forhøjet indhold af et bestemt protein

Boks 4: MCF-7 cellelinje

MCF-7 cellelinjen er etableret i 1970 i et laboratorium tilhørende Michigan Cancer Foundation (MCF). Cellelinjen er lavet ved at udtage celler fra en 69-årig kvinde, som 7 år tidligere havde fået fjernet hele det ene bryst og 3 år tidligere havde fået en brystbevarende operation. Straks efter den anden operation havde kvinden fået tilbagefald, og man havde i 3 år holdt sygdommen nede med behandling. Herefter havde sygdommen spredt sig og givet anledning til en ophobning af væske i lungesækken. Ved at isolere cellerne fra denne væske etablerede man en cellelinje, som man har dyrket lige siden.



Når man dyrker en cellelinje, har man dem i petriskåle eller i små plastikflasker. Her vokser de enten på bunden eller i det overliggende medie, som er en væske bestående af forskellige næringsstoffer og andre komponenter nødvendige for cellernes overlevelse. Dyrkning af MCF-7 celler er ukompliceret og cellelinjen formerer sig relativt hurtigt. Dette har været medvirkende til, at cellelinjen siden dens etablering er blevet brugt flittigt til utallige brystkræft-relaterede forsøg. Rent faktisk er cellelinjen en af de mest anvendte brystkræftcellelinjer, og den findes i dag i laboratorier over hele verden.

kaldet PAI-1. Ved at variere indholdet af PAI-1 i en brystkræftcellelinje kan man ved cellestudier se, om den forøgede koncentration af det pågældende protein rent faktisk er årsagen til den observerede resistens. Desuden kan man ved celleforsøg forsøge at påvirke det pågældende protein. I dette tilfælde, hvor proteinet PAI-1 fremmer kemoterapieresistens, kan man lave forsøg, hvor man undersøger, hvordan man kan hæmme eller neutralisere PAI-1 og dernæst evaluere om, dette forhindrer udviklingen af resistens.

DYREFORSØG

Dyreforsøg er ligeledes velegnede til brystkræftforskning. Langt hovedparten af de dyr der anvendes, er mus og rotter. Man kan indoperere eller injicere kræftceller i brystvævet på dyrene, som efterfølgende udvikler en form for brystkræft. Man har også lavet genetisk modificerede dyrestammer, som spontant udvikler kræftknuder i brystvævet. Musen MMTV-PyMT er en genmodificeret mus, som er designet til at have et højt indhold af et bestemt protein kaldet polyomavirus middle T antigen (forkortet PyMT) i brystvævet. PyMT er et protein, der fremmer kræftudvikling – et såkaldt onkogen. Resultatet af det høje indhold af proteinet i brystvævet er udviklingen af kræftknuder i musenes brystvæv.

Udviklingen af brystkræften er en hurtig proces, der allerede efter 3 uger resulterer i at musene har udviklet kræftknuder. Ved dyreforsøg kan man lære, hvor hurtigt og hvordan resistens udvikles i mus, der udsættes for kemoterapi. På samme måde som for cellelinjerne kan man også se nærmere på, hvad der er skyld i en opstået kemoterapieresistens. Dyreforsøgene kan give unikke oplysninger om områder, som ikke kan undersøges i cellemodeller. For eksempel kan dyreforsøg bruges til at afdække omdannelsen af kemoterapeutiske stoffer i kroppen og disse processers indvirkning på udvikling af kemoterapieresistens.

