

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

øget risiko for c. corporis uteri – en risiko, der ikke er beskrevet ved behandling med AI [10].

**Konklusion**

Cochrane-analysen viser, at behandling af metastaserende cancer mammae hos postmenopausale kvinder med tredje-generationens AI giver en øget overlevelse sammenlignet med anden antihormonel behandling.

Korrespondance: *Mubeena Aziz*, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: *mubiaz@hotmail.com*

Antaget: 6. marts 2008  
Interessekonflikter: Ingen

**Litteratur**

- Baumann CK, Castiglione-Gertsch M. Estrogen receptor modulators and down regulators: optimal use in postmenopausal women with breast cancer. *Drugs* 2007;67:2335-53.
- Buzdar AU, Vergote I, Sainsbury R. The impact of hormone receptor status on the clinical efficacy of the new-generation aromatase inhibitors: a review of data from first-line metastatic disease trials in postmenopausal women. *Breast J* 2004;10:211-7.
- Dutta U, Pant K. Aromatase inhibitors: past, present and future in breast cancer therapy. *Med Oncol* 2007; november 1 [epub ahead of print].
- Gibson LJ, Dawson CL, Lawrence DJ et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD003370.
- Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JA et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2247-58.
- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:3357-66.
- Buzdar A, Douma J, Davidson N et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19:3357-66.
- Dombernowsky P, Smith I, Falkson G et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomised trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998;16:453-61.
- Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1998;9:639-45.
- Jonat W, Hilpert F, Kaufmann M. Aromatase inhibitors: a safety comparison. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:165-74.

# Indsigter og udfordringer i danske Lynch-syndrom-familier

## Professortiltrædelsesforelæsning

Molekylærbiolog Christina Therkildsen, afdelingslæge Susanne Timshel, professor Mef Nilbert & den diagnostiske HNPCC-gruppe\*

Københavns Universitet, Klinisk Forskningscenter og HNPCC-registret, og Hvidovre Hospital, Gastroenheden

**Resume**

Det danske arvelige nonpolypøs kolorektalcancer (HNPCC)-register er en national resurse for familier med arvelig kolorektalcancer. HNPCC er den hyppigste form for arvelig kolorektalcancer og medfører øget livstidsrisiko for flere tumortyper. Med genetisk diagnostik har man i dag påvist 88 unikke sygdomsassocierede mutationer i 164 danske familier, der betegnes som Lynch-syndrom-familier. I disse familier muliggør prædiktiv genetisk diagnostik identificering af højrisikopersoner, hos hvem man med kontrolprogrammer effektivt kan reducere morbiditet og mortalitet ved kolorektal cancer.

nonpolypøs kolorektalcancer (HNPCC) er den hyppigste form og udgør 2-4% af kolorektalcancer [1]. Opsporing af disse familier er af stor værdi for at kunne tilbyde kontrolprogrammer, der kan forhindre yderligere cancertilfælde i familien og øge den forventede levetid for højrisikopersoner.

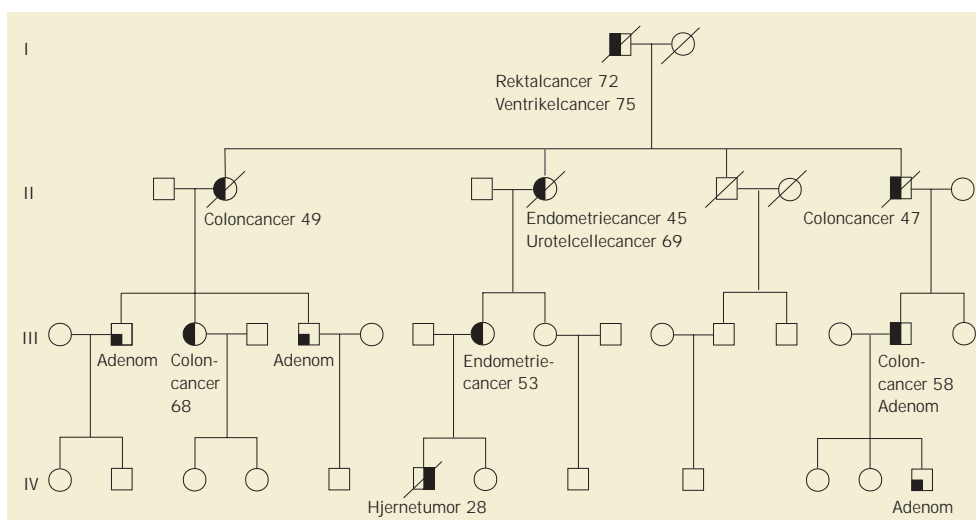
**Historik**

I 1913 publicerede *Aldred Warthin*, patologiprofessor i Ann Arbor, USA, en artikel om den første familie med arvelig gastrointestinal og gynækologisk cancer [2]. Familien var hans syerskes, og både hun og mange af hendes søskende døde af cancer. I 1971 blev familien genopdaget af *Henry Lynch* og flere lignende familier kom til. Syndromet fik betegnelsen Lynch-syndrom [3]. For at adskille dette syndrom fra det familiære colonpolyposesyndrom blev betegnelsen HNPCC introduceret. The International Group on HNPCC udviklede Amsterdam I-kriterierne til diagnostik og videnskabeligt brug i 1991. I 1999 blev disse kriterier modificeret for at anerkende, at syndromet ud over kolorektalcancer også omfatter øget risiko for cancer i endometrium, de øvre urinveje og tyndtarmen [4]. De reviderede Amsterdam-kriterier kræver, at tre fa-

Af de 3.500 danskere, som årligt rammes af kolorektalcancer, skønnes 10-30% at have en arvelig form for cancer. Hereditær

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Figur 1.** Stamtræ over en familie med Lynch-syndrom på basis af en sygdomsfremkaldende mutation i *MSH6*-genet. Hereditær nonpolypøs kolorektal cancer (HNPCC)-associeret cancer findes i tre generationer med cancertilfælde før 50-års-alderen, og familien opfylder dermed Amsterdam-kriterierne. I familien findes kolorektalcancer, endometriecancer og urotelial cancer i generation II og III. I generation IV er der tilbudt kontrolprogram. Her findes kun et tilfælde af hjernetumor, og en person, der har fået fjernet adenom ved koloskopi. Tallene indikerer alder ved diagnose.



miliemedlemmer i mindst to generationer har fået verificeret, at de havde HNPCC-associeret cancer, at en er førstegrads-slægtning til de to andre, at mindst en person er diagnosticeret før 50-års-alderen, og at familiær colonpolypose (FAP) er udelukket. Amsterdamkriterierne bliver brugt til klassifikation og fælles dataunderlag i videnskabelige publikationer, men kan ikke bruges til at udelukke HNPCC med, særligt fordi familier med høj alder ved diagnose, få slægtninge eller generationer, som ikke har HNPCC, vil blive overset. I dag anvendes betegnelsen Lynch-syndrom i stigende grad om det arvelige syndrom hos den gruppe af HNPCC-familier, der har en sygdomsassocieret mutation i et *mismatch*-reparations (MMR)-gen (**Figur 1**).

### Register og kontrolprogrammer

Det nationale danske HNPCC-register blev oprettet i 1991. Registret er beliggende på Gastroenheden, Hvidovre Hospital og varetager genetisk udredning og rådgivning for HNPCC i Østdanmark og funktionerne omkring det nationale register for HNPCC-familier fra hele landet. Andre lande med lang erfaring med nationale registre er Holland og New Zealand, og herfra er det beregnet, at omtrent halvdelen af det totale antal familier med arvelig kræft i dag er identificeret. Den kumulative risiko for cancer hos en person med Lynch-syndrom (HNPCC-familier med kendt mutation) er beregnet til 90%. Den højeste risiko er for kolorektal cancer (70-90% livstidsrisiko), men risikoen er også øget for endometriecancer (40-60%), ovariecancer (10-15%), ventrikelcancer, hepatobiliær cancer, tyndtarmscancer, cancer i de øvre urinveje og hjernetumorer [5]. I Danmark omfatter det anbefalede HNPCC-kontrolprogram koloskopi og gynækologisk undersøgelse inklusive ultralydskanning med toårsintervaller fra 25-års-alderen. Effekten af det gynækologiske kontrolprogram er ikke kendt, men koloskopikontrol har vist sig at reducere morbiditet og mortalitet ved kolorektal cancer. I Sundhedsstyrelsens medicinske

teknologivurdering 2007 beregnes koloskopiprogrammet i HNPCC-kohorten at give en gevinst på 9,6 leveår til en pris af 3.800 kr. pr. leveår, hvilket sammenlignet med omkostningerne til f.eks. de moderne cancerlægemidler er en stor gevinst til en meget lav pris [6].

### Mutation i mismatch-reparationsgenerne er årsag til Lynch-syndrom

Identifikation af familiens mutation er vigtig og er grundlaget for tilbud om prædiktiv genetisk diagnostik. I 1993-1994 identificeredes den genetiske årsag til Lynch-syndrom i form af mutationer i MMR-generne *MLH1*, *MSH2* og *MSH6*. I dag, 15 år efter de første påviste MMR-genmutationer, er der beskrevet omkring 600 unikke varianter i *MLH1* og *MSH2*, og ca. 200 varianter i *MSH6*. Mutationer og varianter af ukendt betydning er tilgængelige på internettet via the International Society of Hereditary Gastrointestinal Cancer (InSiGHT) og

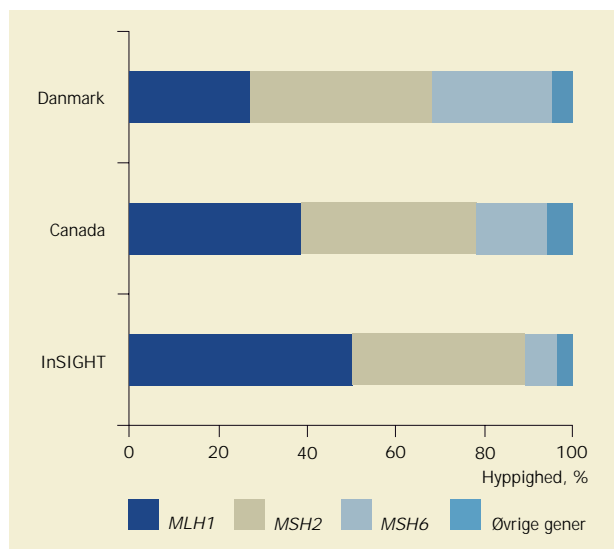
#### Faktaboks

Hereditær nonpolypøs kolorektal cancer (HNPCC) er den hyppigste form for arvelig kolorektal cancer

Mutationer i *mismatch*-reparationsgener er årsag til syndromet, og ved genetisk diagnostik har man identificeret 88 unikke mutationer i 164 danske familier

Den danske HNPCC-kohorte har en høj andel af mutationer i *MSH6*-genet og flere familier med fælles mutationer i *MLH1*- og *MSH2*-generne

Identificering af familier med arvelig kolorektal cancer muliggør inklusion af højrisikopersoner i kontrolprogrammer, der med høj omkostningseffektivitet reducerer morbiditet og mortalitet



Figur 2. Fordelingen af forandringer i de tre hyppigst muterede *mismatch*-reparationsgener i Danmark, i den canadiske database [8] og i InSIGHT-databasen [7]. I international sammenligning er bidraget af *MSH6*-genet i Danmark betydelig større end i andre lande.

via en canadisk database. Det danske HNPCC-register giver en unik mulighed for at kortlægge bidraget af de forskellige gener, og i dag er 138 MMR-genvarianter påvist, hvor 49% er fundet i *MSH2*-, 29% i *MLH1*- og 22% i *MSH6*-genet (Figur 2). Det danske mutationsspektrum adskiller sig fra de internationale rapporter med en lavere andel mutationer i *MLH1* og en større betydning af *MSH6*-genet [7, 8]. Mutationer i *MSH6*-genet er rapporteret som værende koblet til en lavere risiko for kolorektal cancer, en høj risiko for gynækologisk cancer og en højere diagnosealder, men disse data er baseret på små kohorter og de danske *MSH6*-familier kan i denne sammenhæng bidrage med ny viden om cancerrisiko og tumorspektrum. Blandt de genetiske forandringer der er påvist, betegnes 88 mutationer i 164 danske familier som sygdomsassocierede. Selv om langt de fleste (78%) af disse mutationer er unikke og kun forekommer i en enkelt familie, bærer over halvdelen af familierne med mutation i *MLH1*- eller *MSH2*-genet en mutation, der er beskrevet i Lynch-syndrom-familier fra andre lande. Det indikerer, at et mindre antal mutationer sandsynligvis er årsag til sygdommen i en stor del af familierne. Denne viden kan bruges til videreudvikling af et testpanel i de tilfælde, hvor fuld mutationsanalyse ikke er mulig, f.eks. hvis der kun er adgang til paraffinindstøbt væv.

### Betydningen af founder-mutationer

*Founder*-mutationer er mutationer, der har en stor betydning i en befolkningsgruppe med en fælles afstamning. Inden for HNPCC er *founder*-mutationer primært beskrevet i homogene populationer f.eks. fra Finland og Newfoundland og i den Ashkenazi-jødiske population, men deres betydning i mere heterogene populationer er stort set ukendt. En mutation i

*MSH2*-genet (c.942+3A>T) der er rapporteret fra forskellige lande, deriblandt New Foundland, England og Tyskland, er også identificeret i 15 danske Lynch-syndrom-familier. Selv om denne mutation er en *founder* i nogle populationer, er det muligt, at den i andre populationer er resultatet af en såkaldt *hot spot*-mutation, der er opstået uafhængigt i de forskellige familier. Det er i denne sammenhæng interessant, at de danske familier med denne mutation er geografisk adskilt i modsætning til forholdene for flere af de andre mutationer, hvor de danske familier med den samme mutation oprindeligt stammer fra det samme geografiske område. Eksempelvis bærer 11 familier fra Ringkøbing-egnen den samme deletion i *MSH2*, og fire familier fra Østjylland har den samme *nonsense*-mutation i *MSH2*. Allerede i 1997 omtalte Jäger *et al* fem danske familier fra det centrale Sjælland med en identisk *splice site*-mutation i *MLH1* [9]. I dag kendes 14 familier med denne mutation, alle fra det samme område omkring Roskilde og Holbæk. Da denne mutation ikke er beskrevet i de internationale databaser, betragtes den som en dansk *founder*-mutation, og den er i dag årsag til sygdommen i en fjerdedel af de danske familier med mutation i *MLH1*.

### Udfordringer i den danske Lynch-syndrom-kohorte

På baggrund af de tidlige initiativer til et nationalt register i Danmark er der gode muligheder for at øge vores viden inden for området arvelig kolorektalcancer. Den danske Lynch-syndrom-kohorte udgør i mange henseender en unik kilde til eksperimentelle og kliniske studier, der kan besvare en række spørgsmål med kliniske konsekvenser. Blandt disse er analyse af årsagen til den store variation i diagnosealder og tumortyper, som ses i familier med Lynch-syndrom, beregning af cancerrisiko i familier, der bærer en mutation i *MSH6*-genet, analyse af en mulig effekt af anticipation (reduceret diagnosealder i de efterfølgende generationer) og effekten af de kontrolprogrammer, der anbefales. Derudover vil funktionelle studier og segregationsanalyser kunne afklare betydningen af de indtil videre 50 uklassificerede MMR-gen-mutationer i 76 familier, hvilket vil få stor betydning for anvendelsen af disse mutationer i klinisk diagnostik [10]. Personer og familier med arvelig kræft udgør en særlig gruppe inden for sundhedssystemet – selv om disse individer har brug for systemet, identificerer de sig ikke nødvendigvis som patienter. Inden for det psykosociale område er der for eksempel fortsat mangel på viden om, hvordan raske genbærere og unge voksne med øget cancerrisiko opfatter deres egen situation og lever med denne viden. Identificeringen af den danske Lynch-syndrom-kohorte muliggør undersøgelser af disse forhold med det formål at individualisere genetisk rådgivning og psykosocial støtte ved arvelig cancer.

Korrespondance: Mef Nilbert, Klinisk Forskningscenter 136, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: mef.nilbert@hvh.regionh.dk

Antaget: 24. marts 2008  
Interessekonflikter: Ingen

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professortilrædelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

Taksigelser: \*) Den genetiske HNPCC gruppe: *Henrik Okkels* og *Henrik Krarup*, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Sygehus, *Friedrik Wikman* og *Torben F. Ørntoft*, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby, *Thomas v. O. Hansen* og *Finn C. Nielsen*, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, *Marie Luise Bisgaard*, Institut for Cellulær og Molekylær Medicin, Københavns Universitet, *Inge Bernstein*, HNPCC-registret, Gastroenheden, Hvidovre Hospital, *Lone Sunde*, Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Universitetshospital, *Anne-Marie Gerdes*, Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetssygehus og *Dorthe Crüger*, Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle Sygehus, takkes for molekylær-genetiske og kliniske data.

## Litteratur

1. Katballe N, Christensen M, Wikman FP et al. Frequency of hereditary non-polyposis in Danish colorectal cancer patients. *Gut* 2002;50:43-51.
2. Warthin A. Heredity with reference to carcinoma. *Arch Int Med* 1913;12: 546-55.
3. Lynch HT, Krush AJ. Cancer family »G« revisited: 1895-1970. *Cancer* 1971; 27:1505-11.
4. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP et al. New clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterol* 1999;116:1453-6.
5. Aarnio M, Sankila R, Pukkila E et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-8.
6. Medicinsk teknologivurdering. Arvelig nonpolypos tyk- og endetarmskræft (HNPCC) i Danmark. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.
7. Peltomäki P, Vasen H. Mutation associated with HNPCC predisposition – update of ICG-HNPCC/InSiGHT mutation database. *Dis Markers* 2004;20: 269-76.
8. Woods MO, Williams P, Careen A et al. A new variant database for mismatch repair genes associated with Lynch syndrome. *Hum Mutat* 2007;28:669-73.
9. Jäger AC, Bisgaard ML, Myrhøj T et al. Reduced frequency of extracolonic cancers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families with monoallelic hMLH1 expression. *Am J Hum Genet* 1997;61:129-38.
10. Ou J, Niessen RC, Lützen A et al. Functional analysis helps to clarify the clinical importance of unclassified variants in DNA mismatch repair genes. *Hum Mutat* 2007;28:1047-54.

Til alle sygehusansatte læger:



## TEGN EN ERHVERVSANSVARSFORSIKRING!

Hvis du som ansat læge ikke allerede har en erhvervsansvarsforsikring, vil Lægeforeningen råde dig til at tegne én snarest. Det skyldes en ændring af patientforsikringsloven, der trådte i kraft den 1. januar 2004. Fra denne dato fik amternes forsikringsselskaber/selvforsikrende sygehushmyndigheder mulighed for at gøre regres mod en skadevoldende læge, hvis lægen anses for at have udvist grov uagtsomhed. Det betyder, at ansatte læger – i modsætning til tidligere – kan risikere at blive mødt med krav om at betale erstatning af egen lomme.

Lægeforeningens aftale med Tryk Forsikring om vilkår for ansatte lægers erhvervsansvarsforsikring er derfor blevet ændret, således at den nu også omfatter dækning for behandlingsskader forvoldt ved grov uagtsomhed, ikke

alene under bibeskæftigelse, men også under hovedbeskæftigelsen.

Såfremt du allerede har en erhvervsansvarsforsikring hos Tryk Forsikring for ansatte læger med bibeskæftigelse, behøver du ikke at foretage dig noget. I modsat fald kan forsikringen tegnes ved at klikke ind på Læger.dk under domænet Medlemstilbud\Forsikring\Lægeansvarsforsikring. Print tilmeldingsblanketten vedrørende erhvervsansvarsforsikring for ansatte læger ud. Udfyld den og send den ind til Lægeforeningen, så er du sufficient forsikret.

Årspræmien for 2008 for erhvervsansvarsforsikringen for sygehusansatte læger udgør kr. 377.

*Nils Michelsen, Juridisk Sekretariat*

