

psykosociale forhold såvel som den samfundsmæssige regulering af gendiagnostik som led i forebyggelse. For eksempel handler spørgsmålet om informering af slægtninge i høj grad om, hvorvidt sundhedsvæsenet har et medicinsk ansvar for mennesker, som er i risiko, men som endnu ikke har udtryk noget ønske om at kende til eller handle ud fra denne risiko. I Danmark er der kun i begrænset omfang klare regler fra lovgivere samt administrative og professionelle fora om regulering af prædiktiv genetisk rådgivning og testning. Der foreligger f.eks. ikke en egentlig politik på området, men flere danske sundhedsmyndigheder har som svar på konkrete forespørgsler fremhævet forebyggelsesperspektivet og retten til at vide og derved marginaliseret retten til ikkeviden. Sådanne tilkendegivelser leverer nogle overordnede, men relativt åbne retningslinjer for sundhedsprofessionelle og skaber således et stort og væsentligt handlerum, når det drejer sig om at vurdere, hvorvidt slægtninge skal kontaktes, hvem der skal kontaktes, og hvordan en eventuel genetisk viden skal videregives. Som rådgivningens praksis har foldet sig ud i den kliniske hverdag, har fraværet af en officiel politik på dette område medført, at der i samtaler mellem genetikere og rådsøgende og blandt sundhedsprofessionelle indbyrdes er fundet en velfungerende balance, hvor der løbende – og med mulighed for hensyntagen til individuelle forskelle – tages stilling til, hvordan ansvar for slægtninges livskvalitet og genetiske sygdomsrisici skal håndteres og forvaltes. Det er i den daglige skabelse af løsninger på disse spørgsmål, at biopolitik

praktiseres, og normer for håndteringen af genetisk viden i relation til sundhed, dagligliv og slægtsrelationer formes.

Korrespondance: *Mette Nordahl Svendsen*, Øster Farimagsgade 5, opgang B, st., DK-1014 København K. E-mail: m.n.svendsen@pubhealth.ku.dk

Antaget: 16. januar 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på forfatternes kapitel »Patient og etik« i en mtv-rapport om hereditær non-polypøs colorectal cancer (HNPCC) i Danmark [10].

Litteratur

1. Chadwick R, Levitt M, Shickle D. The right to know. Aldershot: Avebury, 1997.
2. Det Ethiske Råd. Gen-undersøgelse af raske. Redegørelse om præsymptomatisk gendiagnostik. København: Det Ethiske Råd, 2000.
3. Esplen M, Madlensky L, McKinnon W et al. Motivations and psychosocial impact of genetic testing for HNPCC. *Am J Med Genet* 2001;103:9-15.
4. Kinney A, Devellis B, Drynia C et al. Genetic testing for colorectal carcinoma. *American Cancer Society* 2001;91:57-65.
5. Svendsen MN. The space in the gap. København: University of Copenhagen, 2004.
6. Hallowell N, Foster C, Eeles R et al. Balancing autonomy and responsibility: the ethics of generating and disclosing genetic information. *J Med Ethics* 2003;29:74-83.
7. Sachs L. Att leva med risk. Värnamo: Gedins, 1998.
8. Finkler K. Experiencing the new genetics. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 2000.
9. Meiser B, Halliday J. What is the impact of genetic counselling in women at increased risk of developing hereditary breast cancer? *Soc Sci Med* 2002;54:1463-70.
10. Koch L, Svendsen, MN. Patient og etik. I: Bojesen S, Bernstein I, Gerdes AM et al, red. Medicinsk teknologivurdering om hereditær non-polypøs colorectal cancer (HNPCC) i Danmark. København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2006 (i trykken).

Genetisk rådgivning ved monogene cancerformer

Professor Karen Brøndum-Nielsen & overlæge Anne-Marie A. Gerdes

Kennedy Institutet – Statens Øjenklinik, Glostrup, og Odense Universitetshospital, Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik

Der findes flere end 40-50 forskellige sjældne arvelige cancer-syndromer, som skyldes nedarvede mutationer i specifikke gener. Fænotypen kan være relativt let genkendelig, og arvegangen er oftest dominant med nedsat penetrans. Enkeltvis er cancersyndromerne sjældne, og samlet afficerer de under 5% af alle cancerpatienter. Men disse syndromer har givet indsigt i de molekulære patogeneser ved cancer og har ført til et øget

fokus på familiær forekomst af cancersygdomme, med deraf følgende muligheder for klinisk intervention, hvis mål er reduceret cancer mortalitet. Det betyder tillige, at cancer-genetik (onkogenetik) er blevet en del af den kliniske hverdag.

Udviklingen er gået hurtigt. Det er således tankevækkende, at retinoblastomgenet (*RBI*), som var det første identificerede gen, der er involveret i arvelig cancer, blev klonet for små 20 år siden. Denne sygdom dannede også baggrund for udviklingen af *Knudsons* berømte *two-hit*-model for cancerdisponerende gener [1].

Samtidig kan ny viden om genetiske sygdomme give anledning til etiske overvejelser eller ligefrem dilemmaer i forbindelse med patienters autonomi og raske slægtninges ret til ikkeviden.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1 giver en oversigt over de hyppigste arvelige cancersyndromer, arvegangen og de involverede gener.

Hvad karakteriserer arvelig cancer

De arvelige cancersyndromer er karakteriseret ved, at samme cancertype eller en konstellation af cancertyper ofte optræder hos flere slægtninge, ofte i flere generationer og ofte hos unge. De fleste nedarves autosomal dominant, dvs. 50% af søskende og børn til en syg har arvet mutationen i det pågældende gen og har dermed forhøjet risiko for at få sygdommen. Da der ofte er nedsat penetrens, kan sygdommen springe generationer over. Mange arvelige cancersyndromer er endvidere karakteriseret ved, at der optræder flere primære tumorer hos samme person, undertiden sjældne tumorer. Medfødte misdannelser kan også ses. I nogle tilfælde er cancersygdomme forudgået af benigne tumorer, som med tiden udvikler sig malignt (f.eks. hereditær non-polypøs kolorektal cancer (HNPCC), familiær colonpolypose (FAP), neurofibromatose, multiple eksostoser). Nogle er ledsaget af immundefekt, og disse er ofte recessivt arvelige med debut i barnealderen.

Hvordan finder man gener for arvelig cancer

Koblingsundersøgelser (genomskanninger) i store familier med mange tilfælde i flere generationer kan indkredse områder (loci) på kromosomerne, hvor de formodede gener indeholdes. *BRCA1* ved arvelig cancer (c.) mammae et ovarii er fundet på denne måde [2]. For c. prostatae er der belæg for et meget stort antal loci med disponerende gener, men endnu er der kun identificeret få gener med mutationer, som segregerer med sygdommen i familierne [3].

Påviste kromosomale rearrangementer hos individer, som får cancer, har givet fingerpeg om lokalisering af cancerdisponerende gener. En patient med en deletion af kromosom 5q21 og hundreder af tarmpolypper gav ledetråden til, at genet for FAP blev lokaliseret her [4].

Gener, der er involveret i cancerudvikling, kan på basis af deres funktion opdeles i flere undergrupper, herunder bl.a. vækstfremmende (typisk onkogener), og væksthæmmende (tumorsuppressorgener som *gatekeeper*-gener og *caretaker*-gener). Se [5] for en oversigt. Genetiske undersøgelser af cancerceller fra tumorer viser ofte *loss of heterozygosity* (LOH) som udtryk for tab af genetisk materiale i den pågældende kromosomale region, som så samtidig kan være indikator på, at regionen huser et muligt tumorsuppressorgen. *NF2*-, *MEN1*- og *PTCH*-generne blev fundet ved hjælp af denne strategi [6]. En yderligere anvendt strategi tager udgangspunkt i kendskab til funktionen af gener i forskellige signaleringsveje. Ved familiært malignt melanom fandtes mutationer hos nogle familier i *CDKN2A*, som regulerer en CDK4-cellecyklus-kinase. Enkelte få familier uden mutationer i *CDKN2A* fandtes herefter at have mutation i *CDK4*-genet [7].

HNPCC er et eksempel på, hvordan viden om DNA-reparationsmekanismer i laverestående organismer kan give

fingerpeg om gener, der er involveret i arvelig cancer. Genomisk instabilitet i cancercellerne førte til antagelsen af, at sygdommen kunne skyldes mutationer i gener, der er involveret i DNA-*mismatch repair* (MMR), og inaktiverende mutationer i MMR-generne *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* og i meget sjældne tilfælde *PMS2* blev efterfølgende påvist.

Genetisk risikovurdering

Personer med formodet arvelig cancer kan henvises til de kliniske genetiske afdelinger. Det er en forudsætning, at personen har et udtrykkeligt ønske om rådgivning og risikovurdering. Når alle relevante oplysninger om cancerforekomst i den/de radsøgendes familie er indhentet, foretages der en vurdering, som i det væsentlige bygger på stamtræet, og på hvilke cancerformer, der optræder i familien, og i hvilken alder de opstår. Den konkrete risikovurdering for fremtidig sygdom hos den radsøgende kan herefter foretages ikke kun vha. forskellige computerprogrammer og tabeller bygget på empiriske data, men i høj grad også på baggrund af karakteristika for de sjældne cancersyndromer. Risikoestimatet er bestemmende for det videre forløb.

Gentestning, herunder prædiktiv/præsymptomatisk testning samt genetisk rådgivning

En række forudsætninger skal opfyldes i forbindelse med gentestninger (mutationsanalyse). For det første er iværksættelse af mutationsanalyser altid forudgået af en genetisk rådgivning, som har til formål at give patienten et grundlag for informeret valg, bl.a. i form af om testen ønskes. For det andet er det som hovedregel nødvendigt, at der er adgang til mutationsanalyse af en person med den pågældende cancersygdom i familien, så der er udgangspunkt for at finde familiens mutation.

Der skelnes mellem mutationscreening, hvor der undersøges for familiens sygdomsdisponerende mutation og prædiktiv/præsymptomatisk testning (se nedenfor). Ofte er cancerdisponerende gener store gener, og mutationerne kan sidde spredt overalt i genet, hvorfor hver familie kan have sin egen mutation. Metoderne til mutationscreening af cancerdisponerende gener indebærer derfor en undersøgelse af hele genet udført på DNA fra den pågældende person. Da parafinindstøbt materiale sjældent giver velegnet DNA (DNA er nedbrudt) betyder det i praksis, at der skal være adgang til en blodprøve fra en afficeret person eller DNA ekstraheret fra en nedfrosset biopsi. I nogle befolkninger findes der dog hyppige »*founder*-mutationer«, hvilket gør det muligt at finde en stor del af mutationsbærere ved hjælp af analyse af få specifikke mutationer. I mange tilfælde skal mere end et gen undersøges, f.eks. ved HNPCC, idet genetisk heterogenitet er hyppigt forekommende. Ved DNA-analyserne påvises der ikke mutationer hos alle familier med tilsyneladende arvelig cancer, hvilket kan have tekniske årsager, eller være fordi der er ukendte gener (grænser for sensitivitet og specificitet).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. De hyppigste arvelige cancersyndromer med de hyppigste neoplasier.

Syndrom	Neoplasi	Arvegang	Gener	Syndrom	Neoplasi	Arvegang	Gener
Mamma-ovarie-cancer (HBOC)	Cancer (c). mammae C. ovarii et salpinges C. prostatae	AD	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	Fanconis anæmi	Leukæmi Hudcancer	AR	<i>FANCA, B, C</i> <i>FANCD1/</i> <i>BRCA2</i> <i>FANCD2,</i> <i>E, F, G, J, L, M</i>
Li-Fraumeni-syndrom	C. mammae Sarkom C. adrenocorticalis Leukæmi Hjernetumor	AD	<i>TP53</i>	Nijmegen <i>breakage</i> <i>syndrome</i>	Lymfom Gliom Medulloblastom Rhabdomyo- sarkom	AR	<i>NBS1</i>
Cowdens syndrom	C. mammae C. thyreoideae C. endometrii	AD	<i>PTEN</i>	Wiskott Aldrichs syndrom	Maligne hæma- tologiske tilstande	XR	<i>WAS</i>
Ataxia telangiectatica	Leukæmi Lymfom	AR	<i>ATM</i>	<i>Common variable-</i> <i>immunodefekt</i>	Lymfom	AR AD	<i>NFRSF13B</i>
Hereditær non-polypøs kolorektal cancer (HNPCC)	C. colorectalis C. endometrii Urotelcelleturorer C. ovarii C. pancreatis C. ventriculi	AD	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> (<i>PMS2</i>)	<i>Severe combined-</i> <i>immunodefekt (SCID)</i>	Lymfom	XR AR	<i>IL2RG, ADA</i> <i>JAK3, RAG1,</i> <i>AG1, RAG2,</i> <i>IL7R, PTPRC,</i> <i>DCLRE1C</i>
Familiær colon- polypose (FAP) <i>Attenuated FAP (AFAP)</i>	C. colorectalis	AD	<i>APC</i>	Arvelig prostatacancer	C. prostatae	AD	<i>HPC1/RNASEL</i> <i>HPC2/ELAC2</i> <i>BRCA2</i>
Turcots syndrom	C. colorectalis Basalcellekarcinom Glioblastom Medulloblastom	AD	<i>APC</i> <i>MLH1</i> <i>PMS2</i>	Von Hippel-Lindaus sygdom	Hæmangioblastom i retina og CNS C. renalis Fækromocytom	AD	<i>VHL</i>
Muir-Torres syndrom	C. colorectalis Sebaceous karcinom	AD	<i>MSH2</i> <i>MLH1</i>	Beckwith-Wiedemanns syndrom	Wilms tumor Hepatoblastom C. adrenocorticalis	AD	<i>CDKN1C</i> <i>LIT1</i>
MYH-associeret polypose (MAP)	C. colorectalis	AR	<i>MYH</i>	Wilms tumor-aniridi- genital misdannelse – mental retardering (WAGR)-syndrom	Wilms tumor Gonadoblastom	AD	<i>WT1</i>
Diffus ventrikeltumor	Linitis plastica C. mammae (lobulær)	AD	<i>CDH1</i>	<i>Carney complex 1</i>	Myxoid Adrenokortikal hyperplasi Sertoliceletumor Hypofyseadenom Schwannom Fækromocytom	AD	<i>PRKAR1A</i>
Peutz-Jeghers' syndrom	C. colorectalis C. mammae	AD	<i>STK11</i>	Birt-Hogg-Dubes syndrom	C. renalis	AD	<i>FLCL</i>
Arveligt malignt melanom	Malignt melanom C. pancreatis	AD	<i>CDKN2A</i> <i>CDK4</i> <i>CMM</i>	Arveligt paragangliom	Paragangliom Fækromocytom	AD	<i>SDHD</i> <i>SDHC</i> <i>SDHB</i>
Hereditær pankreatitis	C. pancreatis	AD	<i>PRSS1</i> <i>SPINK1</i>	Retinoblastom	Retinoblastom Osteosarkom	AD	<i>RB1</i>
Gorlins syndrom	Basalcellekarcinom Medulloblastom	AD	<i>PTCH</i>	<i>Multiple exostosis</i>	Kondrosarkom	AD	<i>EXT1</i> <i>EXT2</i>
Neurofibromatose 1	Neurofibrosarkom Fækromocytom Opticugliom Meningeom	AD	<i>NF1</i>	Multipel endokrin neoplasi 1 (MEN1)	Pancreas ø-celle- tumor Hypofyseadenom Parathyreoidea adenoma	AD	<i>MEN1</i>
Neurofibromatose 2	Vestibulær schwannom	AD	<i>NF2</i>	Multipel endokrin neoplasi 2 (MEN2)	Medullær c. thyreoideae Fækromocytom	AD	<i>RET</i>
Tuberøs sklerose	Angiofibrom Rhabdomyom Ependymom C. renalis Astrocytom	AD	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>				
Xeroderma pigmentosum	Hudcancer Leukæmi	AR	<i>XPA, B, C,</i> <i>D, E, F, G</i>				
Blooms syndrom	Leukæmi Hudcancer Wilms tumor	AR	<i>BLM</i>				

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessiv; MYH = Mut Y homolog; XR = kønsbunden recessiv.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Fordelen ved at finde familiens mutation er bl.a., at man så kan udføre en mere nøjagtig risikovurdering i den aktuelle familie, men også at kunne tilbyde gentest til raske slægtninge (prædiktiv/præsypptomatisk testning). Kun når familiens mutation er fundet, kan man herefter teste raske slægtninge for, om de er bærere af mutationen og dermed har forhøjet risiko for at få sygdommen.

Genetisk rådgivning inkl. etiske og juridiske aspekter

Den genetiske rådgivning er en informationsproces som i det væsentlige er non-direktiv, dvs. den fortæller ikke patienten, hvad hun skal/bør gøre, men hvilke muligheder hun har, og søger at bibringe hende et grundlag for et kvalificeret valg. Informationen gives på en hensynsfuld måde, der også tager højde for den radsøgendes forudsætninger. Grundlæggende informeres om sygdommens årsag, arvegang, herunder afkommets risiko og risiko for, at den radsøgende evt. selv får sygdommen og muligheder for forebyggelse og behandling. I sagens natur kommer rådgivningen til at vedrøre ikke kun patienten/den radsøgende, men hele familien på grund af genfælleskabet. Lægeforeningen har i 2002 vedtaget et dokument (www.laeger.dk, genetisk rådgivning og udredning), hvori man gennemgår de krav til information m.m., som lovgivningen stiller, idet der bl.a. tages udgangspunkt i patientretstillingsloven og et notat fra Sundhedsministeriet og internationale retningslinjer. Det fremgår, at den radsøgende skal gøres bekendt med rækkevidden af indholdet af den genetiske rådgivning og med retten til – når som helst – at bede sig fritaget for information, herunder f.eks. at frabede sig svar på en eventuel genetisk analyse.

Lægers tavshedspligt gælder også det forhold, at familiedlemmer kun inddrages med den radsøgendes samtykke. I praksis informerer den radsøgende selv sine slægtninge om muligheden for at få genetisk rådgivning, og dette giver sjældent anledning til væsentlige problemer. Aktiv opsøgning af slægtninge via en klinisk genetisk afdeling foretages derfor som hovedregel ikke. Såfremt den situation opstår, at den radsøgende ikke ønsker at informere sine slægtninge, må lægen overveje, om tavshedspligten kan tilsidesættes for at varetage et andet menneskes tarv. Men en uopfordret henvendelse til familien kan komme i konflikt med retten til ikkeviden, og derfor bør der foretages en afvejning af risikoen for forringelse af livskvaliteten (ved at få ubehagelig og måske ikke-ønsket information) mod muligheden for at forhindre en livstruende sygdom. Der bør selvsagt lægges afgørende vægt på, at der er dokumentation for, at der faktisk hos den/de pågældende er en høj risiko for at få en livstruende sygdom, som kan forebygges/behandles. Derfor må der foretages en konkret og individuel vurdering i forhold til den pågældende arvelige cancersygdom. Se også [8].

Når der informeres om gentestning, kan pro et kontra for at vælge gentestning opridses: De psykosociale virkninger kan indebære en risiko for ængstelse og sygeliggørelse og mulig-

heden for, at familiens indre dynamik kan påvirkes med negative følger. Men den kan på den anden side føre til »frikendelse« for familiens mutation hos de testede personer (i praksis ca. 50%) og dermed betyde, at årelang regelmæssig kontrol eller anden intervention såsom forebyggende operationer undgås.

Mulighederne for klinisk intervention i form af et regelmæssigt kontrolprogram til eller forebyggende operation af mutationspositive personer omtales, inkl. effektiviteten og dokumentationen af disse tiltag. Muligheden for at kunne indgå i et regelmæssigt kontrolprogram uden at lade sig genteste (eller hvis mulighed for gentestning ikke foreligger) gennemgås også. I så fald hviler risikovurderingen alene på familiehistorien i kombination med empiriske data.

Børn under 18 år gentestes som hovedregel ikke, medmindre det har direkte aktuel betydning for sygdomsbehandling/forebyggelse, f.eks. fordi sygdommen opstår i barnealderen. Det gælder f.eks. for retinoblastom, FAP og von Hippel-Lindaus sygdom.

Prænatal diagnostik (og præimplantationsdiagnostik) er teknisk muligt, hvis der er påvist en mutation i familien. Ved nogle arvelige cancersyndromer med sygdom i barnealderen er der efterspørgsel på især prænatal diagnostik ved moderkagebiopsi, mens der ikke synes at være stor efterspørgsel for de sent debuterende arvelige cancersyndromer. Det er i udlandet udført præimplantationsdiagnostik i enkelte tilfælde [9].

Lovgivningen forbyder oplysning om genetisk testning til forsikringselskaber og til arbejdsgivere. Forsikringselskaber har ret til oplysninger om ambulante undersøgelser og indlæggelser på sygehuse samt om sygdomme i familien. Ved adoptionsansøgning må der ikke spørges om genetisk disposition til f.eks. arvelig bryst-æggestok-kræft.

Nationale eller internationale referenceprogrammer

Der er etableret nationale/internationale referenceprogrammer for klinisk intervention og opfølgning hos risikopersoner ved en række af de arvelige cancersyndromer.

Ved arvelig bryst-æggestok-kræft (HBOC) kan disse findes

Nøglepunkter

- Arvelige cancersyndromer
- Genetisk rådgivning og risikovurdering
- Cancerdisponerende gener
- Mutationsscreening
- Prædiktiv/præsypptomatisk testning
- Etiske aspekter
- Cancerforebyggelse

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

på: www.dbcg.dk. Ved HNPCC og FAP findes der også internationale rekommandationer under www.insight-group.org. Vedrørende von Hippel-Lindaus sygdom og MEN1-2 er der udarbejdet nationale referenceprogrammer, som findes under Ugeskrift for Lægers klaringsrapporter. For de øvrige arvelige cancersyndromer henvises der til klinisk genetiske afdelinger og relevante specialafdelinger.

Konklusion og fremtidsperspektiver

Afdækning af de molekylære mekanismer bag tumorgenese har muliggjort identifikation af risikopersoner med tilbud om klinisk intervention i form af regelmæssig kontrolprogram og/eller profylaktisk operation, hvis formål er at reducere cancer mortaliteten. Hvis det var muligt at analysere alle relevante gener for den pågældende cancer ville et normalt resultat fra mutationsscreening udelukke arvelig cancer. Men i dag kendes kun et fåtal af de involverede gener, som tilmed er sjældne, og det er håbet, at man i fremtiden vil finde endnu flere gener. Det er sandsynligt, at disse gener medfører lavere cancerisiko (lavpenetrante gener) end de i dag kendte højpenetrante gener. Muligvis vil det også medføre, at den genetiske testning ændrer sig til at omfatte bestemmelse af en

persons »genetiske profil«, i form af påvisning af bestemte konstellationer af mange genvarianter. Gennem viden om samspillet mellem gener og miljø vil man dermed bedre kunne fastlægge den enkelte persons cancerisiko.

Korrespondance: *Karen Brøndum-Nielsen*, Kennedy Institutet – Statens Øjenklinik, Gl. Landevej 7, DK-2600 Glostrup. E-mail: kbn@kennedy.dk

Antaget: 3. februar 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820-3.
2. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.
3. Nupponen NN, Carpten JD. Prostate cancer susceptibility genes: many studies, many results, no answers. *Cancer Metastasis Rev* 2001;20:155-64.
4. Herrera L, Kakati S, Gibas L et al. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. *Am J Med Genet* 1986 ;25:473-6.
5. Gerdes AM. Cancergenetik: en oversigt over onkologisk molekylærbiologi set i relation til det humane genom. *Ugeskr Læger* 2002;164:2865-71.
6. Johnson RL, Rothman AL, Xie J et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 1996;272:1668-71.
7. Zuo L, Weger J, Yang Q et al. Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet* 1996;12:97-9.
8. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003;21:2397-406.
9. Simpson JL, Carson SA, Cisneros P. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for heritable neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:87-90.

Mutationer i epidermal vækstfaktor-receptoren: struktur og tumorbiologisk relevans

Post.doc. Mikkel Wandahl Pedersen & overlæge Hans Skovgaard Poulsen

H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Strålebiologisk Laboratorium

Resume

Epidermal vækstfaktorreceptoren (EGFR) spiller en vigtig rolle i reguleringen af normal celledeling, -differentiering og -overlevelse. EGFR-status ses som følge deraf tit at være ændret i en række tumorer af forskellig oprindelse. Disse ændringer korrelerer generelt med en dårlig prognose. I de seneste år er der fundet en lang række mutationer i EGFR-genet, som giver ophav til overaktive eller konstant aktive receptorer, der medvirker i tumorgenese. Denne oversigtsartikel giver et overblik over disse mutationer, deres biologiske funktion i tumorer hos mennesker og potentialet i behandlingen af disse tumorer.

Den epidermale vækstfaktor-receptor (eller EGFR, ERBB1, HER1) spiller en vigtig rolle i reguleringen af cellulære

processer såsom celledeling, -differentiering og -overlevelse. EGFR er en central faktor i vedligeholdelsen af normale epiteliale væv, hvor dens aktivitet er nøje reguleret.

En ubalance i denne regulering er en medvirkende årsag til dannelsen og specielt udviklingen af en række tumorer. Disse inkluderer tumorer med oprindelse fra lungerne, brystet, prostata, tyktarmen, ovarierne, hjernen og tumorer i hoved-halsområdet [1].

Selv om sammenhængen mellem EGFR-status og prognose ikke er forstået til fulde, er EGFR-overudtryk i tumorer ofte associeret med mere aggressiv sygdom, øget resistens mod kemoterapi såvel som radioterapi, dannelse af metastaser og nedsat overlevelse [1, 2]. I de senere år er det blevet klart, at EGFR-genet ofte er muteret i tumorer hos mennesker, og at disse mutationer kan have stor betydning for diagnose, prognose og behandling.

Denne oversigtsartikel vil forsøge at give et overblik over disse mutationer og deres biologiske funktion i tumorer hos mennesker.