

Arvelig cancer mammae et cancer ovarii

Overlæge Anne-Marie A. Gerdes & overlæge Bent Ejlersen

Odense Universitetshospital, Afdeling for Biokemi,
Farmakologi og Genetik, og
H:S Rigshospitalet, Onkologisk Klinik

Cancer (c.) mammae er den hyppigste kræftform hos kvinder i Danmark med mere end 4.000 nye tilfælde årligt. Incidensen af c. ovarii er betydeligt lavere, men denne kræftform har en meget høj mortalitet.

Langt de fleste tilfælde af c. mammae og c. ovarii skyldes ikke arvelige faktorer, og årsagerne til disse kræftformer er kun delvist klarlagt. For gruppen af patienter med arvelig c. mammae et ovarii er nogle af de molekylære mekanismer afdækket, men der resterer stadig en række uafklarede spørgsmål.

Familieanamnesen som risikofaktor

5-10% af de kvinder, der har c. mammae, har en nær slægtning med samme sygdom. Den relative risiko for c. mammae er fordoblet hos en kvinde, hvis mor eller søster har sygdommen, og jo yngre den syge slægtning var på diagnositidspunktet desto højere er risikoen [1].

Risikoen for c. mammae er dog et samspil mellem genetiske faktorer og andre faktorer. Den relative risiko for c. ovarii er tilsvarende tre gange højere hos en kvinde, hvis mor eller søster har sygdommen [2].

Arvegang

Hos ca. 5% af patienterne med c. mammae ses autosomal dominant arvegang af c. mammae evt. i kombination med c. ovarii, hvilket også kaldes arvelig c. mammae eller arvelig c. mammae et c. ovarii (*hereditary breast and ovarian cancer* (HBOC)), og familien rubriceres som højrisikofamilie.

Autosomal dominant arvegang medfører, at børn og søskende (uanset køn) til mutationsbærere har 50% sandsynlighed for at bære mutationen. Penetransen er ikke 100%, og den er forskellig hos mænd og kvinder. Nogle kvindelige bærere af en sygdomsdisponerende mutation har hverken c. mammae eller c. ovarii, men andelen, der ikke har kræft, er formentlig under 20% ved 80-årsalderen. Mandlige mutationsbærere er sædvanligvis raske, men vil kunne videregive mutationen.

Familier ophobning af c. mammae kan ses, uden at sygdommen følger monogen arvegang, og sådanne familier benævnes moderatrisikofamilier eller familier c. mammae. Baggrunden er ukendt, men resultaterne af tvillingestudier har tydet på en genetisk komponent [3].

Genetisk udredning og risikovurdering

Proceduren ved genetisk udredning er beskrevet i andre artikler og bøger om genetisk rådgivning ved monogene cancerformer. Man har i flere undersøgelser påvist, at familiens oplysninger om cancerdiagnoser langt fra altid er korrekte [4], og derfor er det vigtigt, at de relevante diagnoser verificeres med hospitals- eller registeroplysninger. De nære slægtninge angiver diagnoserne mest nøjagtigt, og jo længere ud i stamtræet man kommer, desto oftere er diagnoserne forkerte. Visse cancerdiagnoser angives oftere korrekt end andre, idet især c. mammae angives nøjagtigt i 93% af tilfældene, mens gynækologisk cancer kun angives korrekt i 37% af tilfældene [4].

Familiens stamtræ bruges som udgangspunkt for risikovurderingen, og følgende kriterier kan være vejledende for højrisikofamilier:

- tre eller flere førstegradsslægtninge (eller andengradsslægtninge via en mand) med c. mammae eller c. ovarii (især hvis mindst et tilfælde af c. mammae er opstået før 50-årsalderen)
- forekomst af både c. mammae og c. ovarii hos samme individ
- c. mammae også hos mænd

Ved risikovurdering anvendes forskellige modeller til beregning af familiemedlemmernes cancerisiko og sandsynlighed for at have arvet en mutation i et cancerdisponerende gen (oftest *BRCA1*- og *BRCA2*-generne). Både manuelle tabeller (f.eks. Claus' tabeller) [5] og computerbaserede modeller (f.eks. BRCA-PRO) kan anvendes, og hver metode har sine fordele og ulemper, som skal vurderes samlet ud fra stamtavlen. Disse modeller (især Claus' tabeller) anvendes primært på moderatrisikofamilier, idet cancerisikoen i højrisikofamilier vil blive underestimeret.

I risikovurderingen skal der også tages hensyn til andre forhold som f.eks. Li-Fraumeni syndrom, Cowdens syndrom, hereditær nonpolypøs kolorektal cancer (HNPCC) eller Peutz-Jeghers syndrom (**Tabel 1**). Dette har betydning for risikoen for forskellige kræftsygdomme i familierne og for valget af molekylærgenetiske analyser.

Gener

Hos 20-30% af højrisikofamilierne kan der påvises en sygdomsdisponerende mutation *BRCA1*- eller *BRCA2*-generne [6]. Hvis der ikke kan påvises en mutation i *BRCA1*- og *BRCA2*-generne, kan der i familien være en mutation i andre kendte som ukendte gener (Tabel 1), ligesom analysemetoderne ikke har 100% sensitivitet. Det betyder, at stamtavlen bliver lagt til grund for risikovurderingen i de familier, hvor der ikke kan påvises en sygdomsdisponerende mutation.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Genetiske tilstande med øget risiko for cancer mammae og/eller cancer ovarii.

Syndrom	Gener	Arvegang	Klinik
C. mammae/c. ovarii	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	AD	C. mammae C. ovarii et salpinges C. prostatae
Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	AD	C. adrenocorticalis Hjernetumor Sarkom C. mammae
Cowden	<i>PTEN</i>	AD	C. mammae C. thyroideae
Ataxia telangiectasia	<i>ATM</i>	AR	Maligne hæmatologiske sygdomme Medfødte misdannelser m.m. C. mammae hos anlægsbærere
?	<i>CHK2</i>	AD? Lavpenetrant	C. mammae? C. colorectalis?
HNPCC (hereditær non-polypøs kolorektal cancer)	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i>	AD	C. colorectalis C. endometrii C. ovarii
Peutz-Jeghers syndrom	<i>STK11</i>	AD	Colonpolypper (hamartomer) C. mammae Granulosacelletumor i ovariet

AD: autosomal dominant, AR: autosomal recessiv.

BRCA1- og *BRCA2*-genernes funktioner er ikke fuldstændig kortlagt, men en af funktionerne er reparation af dobbeltstrenget brud på DNA. Sådanne DNA-skader opstår hele tiden, men kan også være induceret af f.eks. røntgenbestråling.

Penetransen angiver andelen af mutationsbærere, som får sygdom. Der er ikke gennemført populationsbaserede forsøg med prospektiv rapportering af penetransen for *BRCA1*- og *BRCA2*-generne, men retrospektivt er det vurderet, at penetransen er ca. 80% for kvindelige mutationsbærere [7]. Risikoen er højest for c. mammae (ca. 80%), og der er en tendens til, at debutalderen – især ved *BRCA1*-mutationer – er lavere end hos den øvrige befolkning. Livstidsrisikoen for c. ovarii er forøjet til ca. 50% ved *BRCA1*-mutationer og ca. 25% ved *BRCA2*-mutationer, og her ses ikke samme tendens til tidlig debutalder (især ikke ved *BRCA2*-mutationer). Kvindelige mutationsbærere har endvidere øget risiko for kontralateral c. mammae og c. salpinges.

Mænd med *BRCA2*-mutationer har let øget risiko for at få c. mammae, men nyere opgørelser tyder på, at de også har øget risiko for c. prostatae, og muligvis er risikoen for c. pancreatis og cancer i pharynx også øget.

Mammatumorer hos bærere af mutationer i *BRCA1*- eller *BRCA2*-generne kan ikke via de histopatologiske karakteristika adskilles fra andre mammatumorer, og 75% af dem er således invasive duktales karcinomer. De *BRCA1*-associerede duktales karcinomer har oftere end de *BRCA2*-associerede duktales karcinomer malignitetsgrad III og er oftere østrogenreceptornegative, ligesom medullære karcinomer udgør en større andel af de nonduktales karcinomer [8]. Nyere undersøgelser tyder på, at duktales carcinoma in situ mammae er del af *BRCA*-spektret. Maligne ovarietumorer fra *BRCA1*- og *BRCA2*-positive kvinder er næsten altid serøse adenokarcinomer.

Klinisk intervention

Genetisk udvalg under Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) har i samarbejde med Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik og Dansk Selskab for Medicinsk Genetik etableret nationale retningslinjer for rådgivning og intervention til personer med genetisk disposition for c. mammae og/eller c. ovarii (www.dbcg.dk). Værdien af screening og profylakse er med få undtagelser ikke dokumenteret i randomiserede forsøg, og både danske og internationale retningslinjer er til dels i stedet baseret på ekspertudsagn. Klinisk mammografi anbefales som screeningsmetode til kvinder, men tidspunktet for første mammografi og intervallerne mellem screeningerne afhænger af, om kvinden tilhører høj- eller moderatrisikogruppen. Det er usikkert, om profylaktisk mastektomi medfører en overlevelsesgevinst, men patientserier og retrospektive opgørelser har vist en reduktion i risikoen for at få brystkræft på mere end 90% [9]. Hos præmenopausale kvinder reducerer profylaktisk bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) risikoen for c. mammae [10]. Der er således ikke tilstrækkelig evidens til at anbefale profylaktisk mastektomi, men ønsket om profylaktisk mastektomi efterkommes hos kvinder med en høj livstidsrisiko efter et gennemført genetisk rådgivningsforløb.

Kvinder, der er bærere af sygdomsdisponerende mutationer i *BRCA1*- og *BRCA2*-generne eller som tilhører højrisikofamilier med forekomst af c. ovarii, har i Danmark mulighed for en årlig screening med CA125 og vaginal ultralydskanning. Værdien af screening for c. ovarii er dog usikker, og informationen om fordele og ulemper er tilsvarende kompleks. Resultaterne af flere retrospektive undersøgelser og en mindre prospektiv patientserie tyder på, at profylaktisk BSO reducere-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

rer risikoen for at få c. ovarii og c. salpinges med mere end 90% [10]. Risikoen for at få peritoneal cancer er dog formentlig uændret med en livstidsrisiko på op til 5% på trods af profylaktisk BSO.

Vejledende henvisningskriterier

Som led i de nationale retningslinjer for arvelig c. mammae et c. ovarii har DBCG's Genetiske udvalg beskrevet proceduren for genetisk udredning, risikovurdering, rådgivning, testning og klinisk opfølgning (www.dbcg.dk). Herunder er der også beskrevet vejledende henvisningskriterier og etiske aspekter. Der er etableret en patientforening: Foreningen for arvelig bryst- og æggestokkræft (HBOC) (www.hboc.dk).

Konklusion

Håndtering af arvelig c. mammae et ovarii omhandler især tre aspekter: identifikation af risikopersoner ved genetisk udredning og risikovurdering, genetisk testning og klinisk intervention mhp. at reducere dødeligheden af de to sygdomme. Hvis der ved genetisk testning påvises en mutation, fører det til en mere nøjagtig vurdering af familiens risiko og tilbud om præsymptomatisk gentestning af raske familiemedlemmer, hvorved det vil vise sig, at ca. 50 % ikke har mutationen og dermed har samme cancerrisiko som resten af befolkningen. I udenlandske opgørelser har man påvist, at klinisk intervention kan reducere incidensen af c. mammae og c. ovarii (eller medføre tidligere diagnostik af c. mammae) hos genetisk disponerende kvinder. Håbet er, at der på baggrund af afdækning af de

molekylære mekanismer bag tumorgenese kan udvikles mere effektive muligheder for forebyggelse hos denne gruppe patienter.

Korrespondance: Anne-Marie A. Gerdes, Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: anne-marie.gerdes@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 3. februar 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Pharoah PD, Day NE, Duffy S et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;71:800-9.
- Stratton JF, Pharoah P, Smith SK et al. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:493-9.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer -- analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.
- Sijmons RH, Boonstra AE, Reefhuis J et al. Accuracy of family history of cancer: clinical genetic implications. *Eur J Hum Genet* 2000;8:181-6.
- Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer* 1994;73:643-51.
- Gerdes AM, Crüger DG, Thomassen M et al. Evaluation of two different models to predict the frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations in a cohort of Danish hereditary breast-ovarian cancer families. *Clin Genet* 2006;69: 171-8.
- King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643-6.
- Lakhani SR, Gusterson BA, Jacquemier J et al. The pathology of familial breast cancer: histological features of cancers in families not attributable to mutations in BRCA1 or BRCA2. *Clin Cancer Res* 2000;6:782-9.
- Meijers-Heijboer H, van GB, van Putten WL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159-64.
- Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346: 1609-15.

Familiær kolorektal cancer

Overlæge Lone E.M. Sunde, overlæge Steffen Bülow & overlæge Inge T. Bernstein

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Klinisk Genetisk Afdeling, Onkogenetisk Klinik, og H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Polyposeregistret, og HNPCC-registret

Resultater af tvillingestudier indikerer, at ca. 35% af alle kolorektale cancere (KRC) er opstået på baggrund af en arvelig disposition. Vi har endnu kun detaljeret viden om nogle af de tilfælde, der kan tilskrives en monogen, højpenetrant arvelig disposition, og de udgør formentlig højst 5% af alle KRC.

De bedst beskrevne gener, hvori mutationer disponerer for KRC er: *APC* der koder for et protein, der har betydning for

regulering af transkription og dermed for cellecyklus og adhæsion; *MYH*, hvis produkt har betydning for *base excision repair*; *LKB1*, der koder for en serin-threonin-kinase; *SMAD4* og *BMPRI1A*, der koder for stoffer involveret i signaltransduktion fra receptorer i cellemembranen til cellekernen og *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *MLH3*, *PMS1* og *PMS2*, der koder for seks forskellige proteiner, der har betydning for reparation af såkaldte DNA-*mismatches*, hvorfor disse gener kaldes DNA-*mismatch-repair*-gener (MMR-gener) [1, 2].

Klinik og genetik

Familiær adenomatøs polypose (FAP) er karakteriseret ved udvikling af >100 kolorektale adenomer i 10-20-årsalderen og ekstrakoloniske manifestationer, bl.a. desmoider og duodenale adenomer. Polypose giver oftest ingen symptomer. Uden behandling udvikles der hos alle KRC, der kan give