

Arvelige cancersyndromer

Anne-Marie Axø Gerdes

Genetisk betingede sygdomme involverer alle sygdomsenheder, og vores viden om de genetiske mekanismer er øget ganske betragteligt i de senere år. Mange sygdomme kan nu inddeles i genetiske undergrupper, hvor hver undergruppe er karakteriseret ved »sit« kandidatgen. Omvendt ser man også, at sygdomme, som klinisk er forskellige, kan skyldes mutationer i det samme gen, men ofte vil disse mutationer have forskellige effekter på celleniveau (øget vs. nedsat funktion af genproduktet). *Transforming growth factor beta receptor 1 (TGFBRI)*-genet er et eksempel på en sådan genotype-fænotype-korrelation. Når *TGFBRI*-mutationen er inaktiverende, resulterer det i *multiple self-healing squamous epithelioma* med keratoakantomer og planocellulære karcinomer. Men når mutationen er aktiverende, resulterer det i Loey's-Dietz' syndrom eller *familial thoracic aortic aneurysms and dissections*, som er karakteriseret ved marfanoid habitus og torakale aortaaneurismer [1].

MANGE CANCERSYNDROMER FOR HVER CANCER

Arvelige cancersyndromer er eksempel på subklassifikation af sygdomme baseret på den molekulære patogenese. Der ses f.eks. øget risiko for mammacancer ved en række cancersyndromer. Det er karakteristisk, at der kan forekomme øget risiko for flere cancersyndromer (Tabel 1), og der er øget hyppighed af bilaterale/synkrone cancersyndromer, ofte med tidlig debut. Ved nogle cancersyndromer ses også andre symptomer end cancer som f.eks. Cowdens syndrom, hvor makrocefali og hudmanifestationer er karakteristisk.

ARVEGANG OG PENETRANS

Langt de fleste cancersyndromer følger autosomal dominant arvegang med nedsat penetrans. De involverede gener er typisk tumorsuppressorgener, hvor den cellulære effekt er recessiv, idet inaktivering af det pågældende gen (haploinsufficiens) ikke i sig selv er tilstrækkeligt til at påvirke den cellulære fænotype.

PROFESSOR-TILTRÆDELSES-FORELÆSNING

Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet



TABEL 1

Eksempler på cancersyndromer.

Cancersyndrom	Fænotype	Arvegang	Gen
Arvelig mamma-ovarie-cancer	Mamma-, ovarie- og prostatacancer	AD	<i>BRCA1/2</i> og <i>RAD51C</i>
Lynchs syndrom (hereditær nonpolypps kolorektalcancer)	Kolorektal, endometrie-, urotelcelle-, tyndtarms- og ovariecancer	AD	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> og <i>PMS2</i>
Familier colonpolypose og andre polyposer	Polypose, kolorektalcancer m.m.	AD	<i>APC</i> , <i>SMAD4</i> og <i>BMPR1A</i>
<i>MUTYH associated polyposis</i>	Adenomer i gastrointestinkanalen og kolorektalcancer	AR	<i>MYH</i> og (<i>BUB1B</i>)
Peutz-Jeghers syndrom	Hamartomatøse polypper, perioral pigmentering i barnealder, pancreas-, mamma- og coloncancer	AD	<i>STK11</i>
Cowdens syndrom	Mamma-, endometrie- og thyroideacancer, makrocefali, trikilemmoner	AD	<i>PTEN</i>
Li-Fraumenis syndrom	Mammacancer, hjernesvulst, sarkom og adrenokortikal karcinom	AD	<i>TP53</i>
<i>Hereditary diffuse gastric cancer</i>	Ventrikel- og mammacancer (lobulær type)	AD	<i>CDH1</i>
<i>Familial atypical mole malignant melanoma</i>	Malignt melanom og pancreascancer	AD	<i>CDKN2A</i> , <i>CDK4</i> og <i>MC1R</i>
Gorlins syndrom	Basalcellekarcinomer, dysmorfe ansigtstræk, ektopisk kalcifikation, odontogene kæbecyster og medulloblastom	AD	<i>PTCH</i>
<i>Multiple self-healing squamous epithelioma</i>	Keratoakantomer og planocellulære karcinomer	AD	<i>TGFBRI</i>
Birt-Hogg-Dubés syndrom	Nyrecancer, pneumothorax og fibrofollikulomer	AD	<i>FLCN</i>
Hereditær leiomyomatose med nyrecancer	Uterine og kutane leiomyomer, nyrecancer og uterint leiomyosarkom	AD	<i>FH</i>
Hereditær paragangliomatose	Paragangliom, fæokromocytom, nyrecancer	AD	<i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i> og <i>SDHAF2</i>
Von Hippel-Lindaus sygdom	Hæmangioblastom (retina og cerebellum) og nyrecancer	AD	<i>VHL</i>
Hereditært retinoblastom	Retinoblastom, sarkom og mammacancer	AD	<i>RB1</i>
Multipel endokrin neoplasi	Thyroideacancer (medullær type), fæokromocytom, parathyroidea-adenom (marfanoid habitus v. <i>MEN2B</i>)	AD	<i>RET</i>

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessiv.

Hertil kræves somatisk inaktivering af den anden allel, og ofte kræves påvirkning af mere end ét gen, for at den maligne transformation sker [2].

Den autosomt dominante arvegang medfører, at der er 50%’s sandsynlighed for at videregive mutationen ved hver graviditet uafhængigt af fosterets køn. Den nedsatte penetrans medfører, at der ikke er 100%’s risiko for at få cancer, selv om man har arvet den patogenetiske mutation.

Nogle *germ line*-mutationer medfører en høj penetrans, hvilket i klinisk sammenhæng viser sig som en meget høj livstidsrisiko for cancerudvikling, mens andre mutationer kun medfører en moderat penetrans.

Eksempler på *germ line*-mutationer, der medfører høj penetrans for mammacancer, er: *BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* og *STK11*.

Eksempler på *germ line*-mutationer, der medfører moderat penetrans for mammacancer, er: *ATM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *PALB2*, *NBS1*.

En række andre genetiske faktorer har betydning for udvikling af cancer, og i store internationale konsortier identificeres sådanne faktorer i *genome wide association studies* (GWAS), hvor forekomsten af en række *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) blandt mutationsbærere sammenlignes med forekomsten hos en kontrolgruppe. En SNP er en variant i et bestemt nukleotid og har oftest ingen klinisk betydning, men kan anvendes som markør for et gen. GWAS kan anvendes til identifikation af *modifier*-gener, hvor mutationer optræder samtidig med f.eks. *BRCA1/2*-mutationer og herved modificerer cancerisikoen for-

årsaget af *BRCA1/2*-mutationen. Et nyligt identificeret locus på kromosom 19p13 øger risikoen for mammacancer hos *BRCA1*-bærere (*hazard ratio* (HR) 1,26 pr. allel), og dette locus ser også ud til at have betydning for udvikling af tripelnegativ mammacancer (negativ østrogen- og progesteronreceptor og uden *HER2*-amplifikation) [3]. Det er endnu uvist, hvilke gener i dette locus som kan være involveret. Et andet eksempel er et locus på kromosom 9p22.2, som reducerer risikoen for ovariecancer hos *BRCA1/2*-bærere (HR 0,78 pr. allel) [4]. Kortlægning af disse SNPs er første skridt på vejen til at identificere kandidatgener, hvor der er en årsagssammenhæng til den modificerede cancerisiko.

Ikkegenetiske faktorer som livsstil og hormonelle faktorer kan også influere på størrelsen af cancerisici. For *BRCA1*-bærere er det påvist, at risikoen for ovariecancer reduceres for hver fuldført graviditet eller ved brug af oral kontraception samt ved ligering af tubae om end i mindre omfang [5]. Anvendelse af oral kontraception før første graviditet ser ud til at øge risikoen for mammacancer hos *BRCA1/2*-bærere [6].

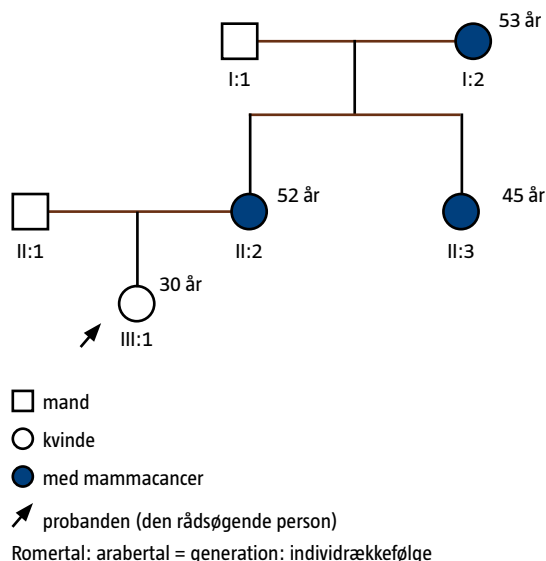
HVORDAN KAN RESULTATER FRA GENETISK FORSKNING OMSÆTTES TIL KLINISK ANVENDELSE?

Når et »nyt« gen er identificeret, vil genetisk diagnostik hurtigt blive implementeret i klinisk praksis, men ofte vil der gå tid, inden der foreligger evidens for den optimale kliniske opfølgning. Det er derfor essentielt, at genetisk diagnostik er forankret i forskningsprojekter, indtil denne evidens foreligger, og herunder indgår fastlæggelse af penetrans og fænotyper. Arveligt malignt melanom er et eksempel herpå. Ved dette cancersyndrom er der hidtil identificeret to højpenetrante gener *CDKN2A* og *CDK4* samt et moderatpenetrant gen *MC1R*. Uafklarede problemstillinger er bl.a. størrelsen af cancerisiko ved mutationer i disse gener, men også om der er øget risiko for andre cancer end malignt melanom. Den kliniske opfølgning er indtil videre baseret på ekspertvurdering, idet evidensen er meget begrænset. Et nyligt påbegyndt dansk forskningsprojekt, der udgår fra Rigshospitalet, omhandler disse aspekter.

Det er ikke altid muligt at identificere den sygdomsdisponerende mutation i en familie, selv om stamtræet er foreneligt med monogen arvegang. Det udelukker ikke forekomst af et arveligt cancersyndrom, idet langt fra alle cancerdisponerende gener er identificeret. En dansk undersøgelse har vist, at det kun er muligt at finde en *BRCA1/2*-mutation hos 28% af de familier, hvor stamtræet tyder på arvelig mammacancer [7] (Figur 1). Når der påvises en sygdomsdisponerende mutation i en familie, vil alle slægt-

FIGUR 1

Et stamtræ over en familie med arvelig mammacancer. Debutalder er angivet øverst til højre ud for symbolet. Den rådsøgende persons risiko for mammacancer i forskellige perioder er beregnet og er for eksempel 35,3% i perioden fra 30 år til 85 år. Hendes risiko for mammacancer de næste ti år er beregnet til 6,1%, for de næste 20 år til 14,9% og for de næste 30 år til 22,8%. Hendes sandsynlighed for at være heterozygot (anlægsbærer) er 35,6%.





FAKTABOKS

Arvelige cancersyndromer er karakteriseret ved

Øget risiko for flere specifikke kræftsygdomme

Autosomal dominant arvegang

Germ line-mutationer (medfødt)

Somatiske mutationer i neoplastiske celler

Tumorsuppressorgener

Nedsat penetrans

ninge kunne tilbydes prädiktiv (præsymptomatisk) gentest for denne mutation. Herved vil ca. 50% af de nære slægtninge blive frikendt for familiens mutation og den forhøjede cancerisiko.

Genetisk analyse vil også kunne påvise mutationer, hvor den fænotypiske og kliniske effekt er uafklaret. Evaluering af sådanne *unknown variants* foregår i multidisciplinære team af kliniske genetikere og molekylærbiologer på molekylærgenetiske laboratorier i tæt internationalt samarbejde. Det anbefales, at der opnås konsensus om, hvilke mutationer der kan anvendes til prädiktiv testning. En nylig amerikansk undersøgelse viste, at der blandt læger var en høj fejlprocent med hensyn til vurdering af en ukendt variant i *BRCA1*-genet, idet ca. 80% af lægerne fejlvurderede denne *BRCA1*-mutation [8]. I studiet deltog speciallæger i almen medicin, intern medicin, obstetrik/gynækologi, kirurgi og hæmatologi/onkologi.

Ny teknologi inden for genetisk diagnostik som *whole genome sequencing* medfører helt nye muligheder for hurtig og effektiv gendiagnostik f.eks. i form af »genpakker« for mammacancer. Det vil ændre klinisk praksis, idet hurtigere og billigere gendiagnostik vil udvide anvendelsen af den genetiske diagnostik til at indgå i de diagnostiske pakkeforløb. Hvis man allerede på diagnosetidspunktet ved, at kolorektalcancer hos en patient skyldes Lynchs syndrom, vil man overveje subtotal kolektomi frem for hemikolektomi. Og ligeledes ved arvelig mamma-ovarier-cancer, hvor mastektomi i stigende omfang anvendes frem for lumpektomi.

Afdækning af de genetiske patogeneser har også medført udvikling af nye medikamina. Et eksempel er poly-ADP-ribose-polymerase-1-inhibitorer [9, 10], som i forskningsregi afprøves hos *BRCA1/2*-bærere med mamma- eller ovariercancer.

Ved de omtalte tiltag er formålet at reducere cancer mortaliteten på baggrund af tidlig diagnostik, men cancerprævention vil være bedre. Nye resultater fra et internationalt forskningsprojekt The Colorectal Adenoma/carcinoma Prevention Programme 2

(CAPP2) har vist, at acetylsalicylsyre nedsætter cancerincidensen ved Lynchs syndrom [11]. Det er kendt, at acetylsalicylsyre i moderate doser reducerer incidensen af kolorektalcancer typisk 10-14 år efter påbegyndelse af behandling [12]. Ved Lynchs syndrom er tumorigenese accelereret, og CAPP2-studiet viste, at to års behandling med 600 mg acetylsalicylsyre dagligt reducerer incidensen af ikke kun kolorektalcancer, men også andre Lynchs syndrom-relaterede cancere som f.eks. endometriecancer. Et nyt forskningsprojekt planlægges mhp. at fastlægge den optimale acetylsalicylsyredosis.

ETIK

Etiske problemstillinger ved genetiske sygdomme indebærer familiemæssige aspekter, idet man deler genetisk information med hele familien, men et problem er også, at raske personer potentielt sygeliggøres eller diskrimineres.

Viden om genetisk betinget risiko for at få en sygdom er ikke begrænset til det enkelte individ, så en person, som efterspørger viden om sin egen genetiske risiko, vil ofte være i den situation derved at blive vidende om andre familiemedlemmers sygdomsrisiko. Herved opstår et dilemma mellem at informere familiemedlemmer og samtidig respektere deres ret til ikke at vide. Information af familien foretages primært af den rådsøgende person for bedst at sikre, at disse forhold respekteres. Det indebærer imidlertid potentielle problemer, idet man ikke kan være sikker på, at risikopersoner bliver informeret, og at den givne information er tilstrækkelig.

Lovgivningen forbyder oplysning om genetisk testning til forsikringsselskaber og til arbejdsgivere, men lovgivningen forbyder ikke forsikringsselskaber at indhente og bruge oplysning om arvelige sygdomme i familien.

Hvis en patogen mutation identificeres i en familie, er det muligt at tilbyde prænatal diagnostik ved moderkagebiopsi eller præimplantationsdiagnostik. Der har indtil nu ikke været stor efterspørgsel på prænatal diagnostik for arvelige cancersyndromer, idet der for de fleste syndromer er mulighed for forebyggelse eller tidlig diagnostik med deraf følgende forbedret overlevelse.

KORRESPONDANCE: Anne-Marie Axø Gerdes, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: anne-marie.gerdes@rh.regionh.dk

ANTAGET: 8. juni 2011

FØRST PÅ NETTET: 4. juli 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Goudie DR, D'Alessandro M, Merriman B et al. Multiple self-healing squamous epithelioma is caused by a disease-specific spectrum of mutations in *TGFBR1*. *Nature Genetics* 2011;43:365-72.
2. Gerdes AMA. *Cancerogenetik*. Ugeskr Læger 2002;164:2865-71.
3. Antoniou AC, Wang X, Fredericksen ZS et al. A genome-wide association study

- identifies a 19p13 locus that modifies the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers and is associated with estrogen receptor negative and triple negative breast cancer in the general population. *Nat Genet* 2010;42:885-92.
- Ramus SJ, Kartsonaki C, Gayther SA et al. Common genetic variation at 9p22.2 modifies ovarian cancer risks in BRCA1 and BRCA2 carriers. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:105-16.
 - Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N et al. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1 and BRCA2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prevent* 2009;18:601-10.
 - Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Clin Oncol* 2007;25:3831-6.
 - Gerdes AM, Cruger DG, Thomassen M et al. Evaluation of two different models to predict BRCA1 and BRCA2 mutations in a cohort of Danish hereditary breast and/or ovarian cancer families. *Clin Genet* 2006;69:171-8.
 - Plon SE, Cooper HP, Parks B et al. Genetic testing and cancer risk management recommendations by physicians for at-risk relatives. *Gen Med* 2011;13:148-54.
 - Tutt A, Robson M, Garber JE et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:235-44.
 - Audeh MW, Carmichael J, Penson RT et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:245-51.
 - Burn J, Gerdes AM, Macrae F et al. Aspirin has a delayed anti-cancer effect in carriers of Lynch Syndrome: The CAP2 study follow-up. Aspirin reduces cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: the CAPP2 Randomised Controlled Trial. *Lancet* (i trykken).
 - Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-13.

Migrantstatus og adgang til sundhedsydelser i Danmark

Natasja Koitzsch Jensen, Signe Smith Nielsen & Allan Krasnik

STATUSARTIKEL

Forskningscenter for Migration, Etnicitet og Sundhed (MESU), Afdeling for Sundheds-tjenesteforskning, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Det danske sundhedsvæsen bygger på princippet om let og lige adgang for alle borgere [1], og Danmark har en universel sygesikring, hvor hovedparten af sundhedsydelserne er gratis. I sundhedsloven defineres personkredsen, som har ret til ydelser i sundhedsvæsenet som personer, der er tilmeldt Folkeregisteret [1, 2]. Hvilke ydelser migranter har ret til at modtage fra sundhedsvæsenet, kommer dermed til at afhænge af, under hvilke vilkår de kommer til Danmark.

I denne artikel fokuseres der på formel adgang til sundhedsydelser for personer med forskellig migrantstatus: indvandrere, flygtninge, asylansøgere, udokumenterede migranter og personer, der har været udsat for menneskehandel. Artiklen fokuserer på voksnes migranter adgang til sundhedsvæsenet i Danmark og er baseret på eksisterende lovgivning samt retningslinjer på nationalt niveau. Data er indsamlet som et led i EU-projektet European Best Practices in Access, Quality and Appropriateness of Health Services for Immigrants in Europe (EUGATE).

INDVANDRERE

Indvandrere, der er lovligt bosiddende i Danmark, opnår ved tilmelding til Folkeregisteret ret til at modtage sundhedsydelser på samme vilkår, som danske statsborgere med bopæl i landet har [1]. De får udstedt et sygesikringskort, som giver adgang til gratis behandling hos praktiserende læger og privatpraktiserende speciallæger samt undersøgelse og behandling på hospitaler [1, 3, 4]. Derudover er de berettiget til tilskud til tandlæge- og kiropraktorbehandling, receptpligtig medicin samt psykologbehandling, fysioterapi og fodterapi efter henvisning [1, 3, 4]. Desuden anbefaler Sundhedsstyrelsen, at indvandrere

fra områder med endemisk hepatitis B undersøges for kronisk infektion [5].

ASYLANSØGERE

Asylansøgere er ikke dækket af det danske sygesikringssystem og har ikke adgang til sundhedsydelser på samme vilkår som danske statsborgere med bopæl i landet. De er derimod omfattet af Udlændingesservice underholdsforpligtigelse og får adgang til sundhedsydelser gennem et parallelt system. Operatørerne af asylcentre er ansvarlige for at levere sundhedsydelser til asylansøgere, og disse ydelser finansieres af Udlændingesservice [6]. I asylcentret gennemføres en individuel samtale som en del af den medicinske modtagelse, og asylansøgere fra risiko-områder udspørges om symptomer på tuberkulose [7]. Operatørerne af asylcentre kan direkte initiere sundhedsydelser såsom konsultationer hos praktiserende læger eller vagtlæger, de første tre konsultationer hos psykologer eller psykiatere, de første fem behandlinger hos udvalgte specialister (f.eks. øjenlæger), jordemoderkonsultationer og visse parakliniske test i diagnostisk øjemed [6]. Ifølge udlændingeloven er asylansøgere berettiget til »nødvendig« sundhedsbehandling [8], hvilket i retningslinjerne fra Udlændingesservice uddybes til sundhedsbehandlinger, der er »nødvendige, uopsættelige og smertelindrende« [6]. Dette inkluderer smertebehandling eller behandling, der ikke kan vente, givet at der er en ikke ubetydelig risiko for permanente men, udvikling eller alvorlig progression af sygdom eller kronificering af den pågældende tilstand [6].

Adgang til yderligere sundhedsbehandling end de ydelser, der kan initieres direkte af operatørerne, kræ-