

Arvelig brystkreft

Dette er en konsensusrapport fra Norsk gruppe for arvelig kreft, som er en interessegruppe under Onkologisk forum, hvor alle medisinsk-genetiske avdelinger er representert.

Vi redegjør for hva arvelig brystkreft er, hvilke genetiske undergrupper som er kjent, indikasjon for henvisning til utredning, hvordan genetisk utredning gjøres og hvordan primærprofylakse og sekundærprofylakse iverksettes.

Fremstillingen er en oppdatering av de europeiske retningslinjer som følges og som det tidligere er redegjort for i Tidsskriftet. Deler av virksomheten er regulert gjennom bioteknologiloven. Både kunnskap, teknologi og ressurser er under endring, uten at det vil føre til forandring i de hovedprinsipper i pasienthåndtering som beskrives.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Pål Møller
pmoller@ulrik.uio.no

Lovise Mæhle
Jaran Apold

Norsk gruppe for arvelig kreft
Seksjon for genetisk veiledning
Radiumhospitalet
0310 Oslo

Med arvelig brystkreft forstås brystkreft som i hovedsak er forårsaket av medfødte arvelige egenskaper. Klinisk er den enkelte pasient med arvelig brystkreft ofte vanskelig å skille fra pasienter med brystkreft av annen årsak. Arvefaktorene som gir

brystkreft, kan også gi kreft i andre organer. Den viktigste assosierte kreftform er arvelig eggstokkreft. Det man til vanlig omtaler som arvelig brystkreft (der genfeilen er funnet), er arvelig bryst-/eggstokkreft som skyldes feil i BRCA1 eller BRCA2. Tiltak rettet mot arvelig eggstokkreft kan påvirke risikoen for å få brystkreft.

I de færreste familier med opphopning av brystkreft blir det i dag påvist genfeil. Slik vil det være i lang tid fremover. Flertallet av familiene vil derfor i lang tid være avhengig av å få et helsetilbud ut fra familiehistorien.

I familier med arvelig brystkreft kan det også inntreffe tilfeller av brystkreft av annen årsak. En familie er derfor gjerne ikke ferdig utredet når det er funnet ett tilfelle med påvist genfeil.

Indikasjoner for henvisning til genetisk utredning (ramme 1):

- To eller flere førstegradsslektninger (eller annengradsslektninger gjennom menn) med brystkreft før 50 års alder i slekten
- Flere tilfeller av brystkreft i én linje i slekten, som ved dominant arvelig sykdom
- Kombinasjon av eggstokkreft og tidlig brystkreft i slekten (1, 2)

Familieutredning gjøres av klinisk genetiker

Familieutredning ved opphopning av kreft i slekten inkluderer systematisk kvalitetskontroll av alle oppgitte diagnoser og søk etter informasjon for differensialdiagnose mellom mulige arvelige syndromer. Uthenning av informasjon fra journaler eller Kreftregisteret krever skriftlig samtykke fra den syke eller fra etterlatte når vedkommende er død. Dette gjøres vanligvis først. Full gentesting (sekvensering) gjøres vanligvis bare etter omfattende dokumentasjon av sannsynligheten for arvelig sykdom. Mutasjonsundersøkelser er styrt av eget lovverk (bioteknologiloven) (3). All gentesting krever informert samtykke. Prediktiv gentesting krever genetisk veiledning ved spesialist og skriftlig informert samtykke. Resultat av familieutredninger er ved revisjon av bioteknologiloven i 2004 sidestilt med resultat av DNA-mutasjonsanalyser vedrørende vern mot uvedkommende innsyn.

Prediktive gentester medfører et nytt nivå av presisjon, med økt krav til aktsomhet

overfor feiltolkninger, systemfeil og lekkasjer/overføring av opplysninger til uvedkommende. Mutasjonsanalyser kan gi falskt negative svar grunnet to forhold:

- Teknologiske begrensninger, som gjør at feilen ikke påvises med den metode som benyttes
- Genfeilen er i andre gener enn dem man hittil kjenner til

I hovedsak er det derfor slik at resultater av gentester ikke har praktisk verdi før man har funnet familiens genfeil. Opphopning av kreft i en familie har ofte mer enn én årsak, og det kan være mer enn én arvelig kreftform i én familie. I en familie kan det være to eller flere feil som arves uavhengig av hverandre. Dette berører ikke positiv prediktiv verdi av gentest ved påvist genfeil i familien, men det gjør at negativ prediktiv verdi av en gentest kan være vanskelig å vurdere. Både i familier med og i familier uten kjent genfeil kan derfor testresultater som viser normale forhold være vanskelige å tolke. Man skal være forsiktig med å ta bort et helsetilbud fra personer som ut fra familiehistorien har høy risiko.

Hypppighet og fordeling av arvelig brystkreft

Dominant arvelige sykdommer med nedsatt «fitness» (sykdom som fører til færre barn) vil selekteres ut og være sjeldne. Slike familier er ofte små og inneholder nyoppståtte (de novo) genfeil. I samsvar med dette er Cowdens syndrom (4) og Li-Fraumenis syndrom (5) sjeldne.

Alle vanlige dominant arvelige sykdommer har vanligvis sykdomsdebut etter fertil alder. BRCA1/2-genfeil gir vanligvis sykdom etter at kvinnene har fått sine barn, dermed kan familiene være store og genfeilene gamle (6). De novo-mutasjoner ses sjelden. Frekvensen av slike sykdommer bestemmes ikke alene av seleksjon og nyoppståtte mutasjoner. Det er stor grad av tilfeldig variasjon – enhver geografisk avgrenset befolkning vil inneholde bare et lite antall mutasjonsbærere. Disse vil variere i frekvens, i samsvar med tilfeldig variasjon i små tall. Generasjonstiden for mennesker er om lag 25 år. For å forstå slik tilfeldig variasjon må man inkludere det som har hendt i de siste 100 generasjoner. I et slikt perspektiv vet vi at Svartedauden utryddet storparten av den norske befolkningen for 25 generasjoner siden. Tilbake

var knapt 150 000 mennesker, som den første tiden levde i avgrensede geografiske områder (genetiske isolater). Det var nesten ikke innvandring. I hovedsak var det ikke intern blanding av innbyggerne i de forskjellige regionene før de siste 8–10 generasjoner – med moderne kommunikasjon (6). Dette har vært noenlunde likt i de fleste nordeuropeiske land (med unntak av England), og har ført til store forskjeller i forekomst av de enkelte genfeil i BRCA1 og BRCA2.

BRCA1-genfeil er hyppig i Norge, noe som i hovedsak skyldes at fire personer som overlevde Svartedauden i dag har flere tusen levende etterkommere (6). Disse svarer for kanskje mer enn halvparten av alle norske BRCA1-mutasjonsbærere (7). Påvisningen av disse store, gamle familiene gjorde det mulig å utvikle høy kapasitet for hurtig gentesting for disse norske genfeilene, noe som har ført til et relativt stort antall påviste norske mutasjonsbærere. Det har også gitt oss muligheten til å beskrive disse familiene presist med henblikk på aldersbetinget penetrans av brystkreft og eggstokkreft hos mutasjonsbærerne (8). Kort summert overlevde tre personer med hver sin genfeil (BRCA1 1675delA, 3347delAG og 816delGT) i Rogaland, og nesten alle slekter med slike genfeil kan beskrive at sykdommen kommer derfra. BRCA1 1135insA er spredd fra gamle Viken (Øst- og Vestfold) opp dalførene på Østlandet over Dovre til Trøndelag og ut til kysten, nøyaktig svarende til den østnorske dialekten som oppstod etter Svartedauden. Det er tilsvarende situasjon, men med færre mutasjonsbærere, for mutasjoner som er særegne for Sørlandet og for den gamle befolkning i Nord-Norge. Utbredelsene samsvarer nøyaktig med det man kan forvente ut fra kunnskap om norsk historie og populasjonsgenetiske prinsipper.

BRCA2-genfeil er mindre hyppige enn i BRCA1-feil og er derfor dårligere beskrevet. I Norge er fordelingen mindre kjent.

Arvelige syndromer med brystkreft *BRCA1-genfeil*

Sykdommen rammer bare kvinner. Mutasjonsbærerne blir sjelden syke før 30 års alder. Fra den tid øker risikoen for brystkreft. Den er 2–3 % per år fra 35 års alder, kanskje noe lavere etter fylte 60 år. Fra 35–40 års alder øker risikoen for eggstokkreft og blir raskt om lag like høy som for brystkreft. Ved 50 års alder vil nær halvparten ha fått bryst- eller eggstokkreft, ved 70 års alder vil om lag 70 % ha fått slik kreft (8). Brystkreftsvulstene er vanligvis histologisk høygradige og østrogenreseptornegative. De har relativt dårlig prognose med dagens behandling, også når de påvises før spredning til lokale lymfeknuter (9).

Svulstene ses ikke alltid ved mammografi, og mutasjonsbærere tilbys derfor nå MR ved årlig oppfølging. Eggstokkreften er epitelial, og man har ikke ved hjelp av tidligdiagnostikk lyktes å påvise slik kreft før spredning (10). De fleste mutasjonsbærerne velger nå derfor å fjerne eggstokkene før 40 års alder. Dette gir også nedsatt risiko for brystkreft, sannsynligvis er brystkreftrisiko mindre også om kvinnene får hormonbehandling inntil forventet biologisk menopause. Disse forhold er gjenstand for omfat-

tende forskning i internasjonale nettverk. Samlet effekt av å fjerne eggstokkene rundt 40 års alder og MR for tidligdiagnostikk av brystkreft antas å være at mortaliteten mer enn halveres (11). Norske kvinner har i liten grad valgt å fjerne brystene profylaktisk. Kjemoprevensjon er ikke godkjent her i landet.

BRCA2-genfeil

Denne gir om lag samme sykdomsrisiko som BRCA1-feil, men BRCA2-genfeil gir

Ramme 1

Utredning og håndtering av risikopersoner

- Ved mistanke om arvelig sykdom eller arvelig sykdom i slekten henvises til klinisk genetiker
- Genetisk utredning inkluderer full slektshistorie, kvalitetssikring av alle opplysninger, diagnose (bekreftet av histologi) av alle svulster i slekten og aktivt søk etter opplysninger som kan avklare hvilket arvelig syndrom som foreligger
- Alle opplysninger som innhentes, er basert på skriftlig informert samtykke fra hver enkelt levende i slekten og skriftlig informert samtykke fra etterlatte etter døde
- Identifisering av alle levende syke og obligate bærere og innhenting av blodprøver fra disse for mutasjonsanalyse. Krever skriftlig samtykke
- Samtale hvor alle fakta og sannsynlig(e) forklaring(er) gjennomgås. Identifisering av alle risikopersoner i nær slekt som har behov for helsetilbud, med anbefaling til pasienten om å overbringe invitasjon til den enkelte om å kontakte genetikeren for helsetilbud
- Avtale med hver enkelt person i slekten om at alle opplysninger kan arkiveres og brukes til å hjelpe alle slektinger som trenger det. Nøyaktig avtale om hvem (undersøkende lege, henvisende lege eller andre) som skal ha informasjon, og informasjon om at alle risikopersoner som henvises til helsetiltak, uoppfordret bør gi alle nødvendige opplysninger til undersøkende lege
- Henvisning av hver enkelt risikoperson til forhåndsavtalte helsetilbud. Hver henvisning skal inneholde bekreftelse på at pasienten faller innenfor den forhåndsavtalte indikasjon for det helsetilbud det henvises til. Opplysninger som identifiserer slektinger, bør i utgangspunkt ikke gis. Resultat av gentester gis alltid skriftlig til pasienten, med anmodning om uoppfordret å informere undersøkende lege. Alternativt kan resultat av gentest gis direkte til undersøkende lege med pasientens skriftlige samtykke
- Epikrise til henvisende genetiker for hver enkelt undersøkelse
- Klinisk genetiker henviser pasienten til nødvendige tiltak, og bør kontrollere at pasienten får det avtalte helsetilbudet over tid
- Pasienten bør ha skriftlig sammendrag av informasjon som er gitt ved genetisk veiledning, og skal ha kopi av samtykker som er undertegnet. Pasienten skal ha en klar forståelse av tiltak, og invitasjon til å ta kontakt med veileder dersom tiltakene ikke fungerer som forutsatt
- Undersøkende lege har ansvaret for å avklare og behandle alle unormale funn
- Ved påvist kreft har behandlende lege alt ansvar for hele pasienten. Når pasienten eventuelt er helbredet, må det avtales konkret i hvert enkelt tilfelle når den kliniske genetiker skal overta ansvaret for oppfølgingen (stor fare for at omsorg glipper når kontroll etter helbredet kreft avsluttes). Mens behandling for kreft pågår, må det avtales konkret i hvert enkelt tilfelle om det er rimelig å fortsette, og hvem som eventuelt har ansvaret for å opprettholde program for tidligdiagnostikk av nye svulster i andre organer
- Arvelig brystkreft er en heterogen gruppe svulster som synes å kreve ulik behandling i henhold til årsak. Dette fanges opp av de prognostiske markører som brukes til å velge behandling for all brystkreft (histologisk grad, østrogenreseptorstatus etc.), og arvelig brystkreft er så langt derfor behandlet likt med annen brystkreft etter disse retningslinjene, men det vil kunne endres og omtales ikke her. Ooforektomi kan også vurderes ved behandling av BRCA1-brystkreft. På grunn av mulighet for flere primærcancere vurderes også ofte kontralateral mastektomi

også en begrenset risiko for prostatakreft og pancreaskreft, og kan dessuten gi brystkreft hos menn. Samlet kreftrisiko for menn er imidlertid begrenset – en kvinne uten genfeil har høyere risiko for brystkreft enn en mann med BRCA2-genfeil. I hovedsak gir BRCA2-brystkreft med samme aldersbetingede penetrans som BRCA1, men svulstene er oftest histopatologisk lav-/mediumgradige og østrogenreseptorpositive. De fremtrer i det hele som vanlig aldersbetinget/postmenopausal brystkreft, men med tidligere sykdomsstart (12). Ifølge litteraturen ses eggstokkreft fra 50 års alder av, sjeldnere enn ved BRCA1-genfeil, men vi har i Norge sett eggstokkreft før 40 års alder. BRCA2-mutasjonsbærende kvinner får i de fleste land samme tilbud som ved BRCA1-genfeil. Kjemoprevensjon er ikke godkjent i Norge.

PTEN-genfeil

PTEN-genfeil (Cowdens syndrom) er et multiorgansyndrom med hamartomatøse neoplasier i svært ung alder, og thyreoidea-kreft, brystkreft og andre kreftformer i ung voksen alder (4).

P53-genfeil

P53-genfeil (SBLA-syndrom, Li-Fraumenis syndrom) er et multiorgansyndrom som medfører risiko for sarkom, brystkreft, hjernevulst, leukemi og binyresvulst i svært ung alder (5).

CHEK2-genfeil

CHEK2-genfeil er nylig beskrevet og mindre godt kjent. Den antas å gi lett økt risiko for brystkreft og tarmkreft (13).

Arvelig brystkreft forårsaket av ukjente gener

I om lag halvparten av familiene med tilsynelatende dominant arvelig brystkreft i Norge har man ikke funnet genfeil som blir påvist ved undersøkelse av ovenstående gener. Det er en løpende diskusjon om brystkreft kan være sjelden uttrykksform ved feil i andre kjente kreftgener.

Primærprofylakse

Kjemoprevensjon er under forskningsmessig utprøving. I praksis dreier det seg om bruk av østrogenblokkere (reseptorblokkere eller produksjonsblokkere). Profylaktisk kirurgi er mye brukt – man fjerner eggstokkene etter at fertil periode er over. Profylaktisk mastektomi er i varierende grad brukt ved utenlandske sentre, men i mindre grad i Norge. Profylaktisk fjerning av friske organer reduserer kreftrisikoen vesentlig, men fjerner den ikke helt. Profylaktisk ooforektomi reduserer også risikoen for brystkreft (11).

Sekundærprofylakse

For å kunne gi tidlig behandling, må man påvise tidlige sykdomstegn. Disse gir ofte

ingen symptomer. Derfor gjøres det regelmessige undersøkelser av symptomfrie risikopersoner. Målsettingen er å påvise svulstene og fjerne dem før det blir spredning. De forskjellige formene for arvelig brystkreft har ulik prognose, og effekten av sekundærprofylakse er forskjellig. Både i informasjonsprosessen under genetisk veiledning og i de kliniske undersøkelser legger man vekt på de neoplasmer som er tilgjengelige for helbredende behandling ved tidligdiagnostikk.

Tiltak

Ved påvist vesentlig økt risiko for arvelig brystkreft tilrådes årlig mammografikontrull fra 30 til 60 års alder, deretter mammografiscreening.

Ved påvist genfeil anbefales det årlig kontroll livet ut, inkludert MR-undersøkelse. MR bør så snart som mulig også tilbys søstre og døtre av syke i bryst-/eggstokkrekrefamilier uten påvist mutasjon, men dette er i dag ikke mulig av kapasitetsgrunner. Dagens situasjon med utilfredsstillende kapasitet for mutasjonsanalyser og et helsetilbud som er avhengig av påvist mutasjon, er uheldig. Man ønsker å se om MR-undersøkelse gir bedre effekt hos mutasjonsbærere før man tar stilling til om denne gruppen skal anbefales profylaktisk fjerning av brystene. Kjemoprevensjon er under utprøving i utlandet.

Ved påvist risiko for eggstokkreft anbefales det at man får fjernet eggstokkene når man har fått sine barn og når man nærmer seg 40 år.

Kompetansekrav og arbeidsfordeling

Det er ikke pasientgrunnlag for at alle genetiske avdelinger skal gjøre alt, og det er vanskelig for en enkelt genetiker å beherske alle arvelige sykdommer. Det har i praksis vokst frem en arbeidsfordeling hvor enkelte avdelinger og enkelte genetikere i større grad enn andre håndterer enkelte sykdommer. I særlig grad gjelder dette de sjeldne tilstandene hvor all annen behandling er lokalisert til ett eller noen få sykehus. Også for de hyppigere arvelige tilstandene er det forskjellig kunnskap og volum ved de ulike genetiske avdelingene. Det er ønskelig at slik arbeidsfordeling utdypes og formaliseres, og at man bygger på de kompetansemiljøene vi allerede har.

Manuskriptet ble godkjent 14.9. 2005.

Styringsgruppen i Norsk gruppe for arvelig kreft hadde i 2004, utenom forfatterne Pål Møller (leder), Lovise Mæhle og Jaran Apold, følgende medlemmer: Per Arne Andresen, Inga Bjørnevoll, Lars Fredrik Engebretsen, Eli Marie Grindedal, Ketil Heimdal, Christoffer Jonsrud og Astrid Stormorken.

Litteratur

- Møller P, Evans G, Haites N et al. Guidelines for follow-up of women at high risk for inherited breast cancer: consensus statement from the Biomed2 Demonstration Programme on Inherited Breast Cancer. *Dis Markers* 1999; 15: 207–11.
- Møller P, Apold J, Mæhle L et al. Europeiske retningslinjer for helsetilbud ved arvelig brystkreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 726–7.
- Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven). <http://www.lovdatab.no/all/hl-20031205-100.html> (14.9.2005).
- Eng C. Cowden syndrome. I: *Eeles RA, Easton DF, Ponder BA, red. Genetic predisposition to cancer*. 2. utg. New York: Oxford University Press, 2004: 155–68.
- Birch JM. The Li-Fraumeni syndrome and the role of TP53 mutations in predisposition to cancer. I: *Eeles RA, Easton DF, Ponder BA, red. Genetic predisposition to cancer*. 2. utg. New York: Oxford University Press, 2004: 141–54.
- Møller P, Heimdal K, Apold J et al. Genetic epidemiology of BRCA1 mutations in Norway. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2428–34.
- Møller P, Borg A, Heimdal K et al. The BRCA1 syndrome and other inherited breast or breast-ovarian cancers in a Norwegian prospective series. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1027–32.
- Heimdal K, Mæhle L, Apold J et al. The Norwegian founder mutations in BRCA1: high penetrance confirmed in an incident cancer series and differences observed in the risk of ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2205–13.
- Møller P, Borg A, Evans G et al. Survival in familial breast cancer patients stratified on tumour characteristics, BRCA mutations and oophorectomy. *Int J Cancer* 2002; 101: 555–9.
- Stirling D, Evans DG, Pichert G et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005; 20: 5588–96.
- Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1475–9.
- 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, Wijnen J, Vasen H et al. The CHEK2 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1308–14.