

Viktig å vite om arvelig kreft

Omtrent 5-10 prosent av krefttilfellene skyldes arvelig kreft. Ved mistanke om arvelig kreft bør pasienten og familien tilbys utredning.



Av Hildegunn Høberg Vetti, overlege ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin og leder av Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft Haukeland Universitetssjukehus

De fleste krefttilfeller er ikke arvelig betinget, men forekommer sporadisk og oftest tilfeldig. En mindre andel av kreftpasientene, cirka 5-10 prosent, har imidlertid nære slektninger med samme kreftsykdom. Forståelse av om en persons kreftsykdom er arvelig eller sporadisk kan ha betydning for valg av behandling, prognose, risiko for ny kreftsykdom og risiko for at andre i familien kan bli rammet av kreft.

Arvelig kreft defineres hovedsaklig som kreftsykdom forårsaket av en nedarvet genfeil i et kreftgen med høy penetrans (de fleste med genfeilen utvikler sykdom) og autosomt dominant arvemønster. Men det finnes unntak, blant annet autosomal recessiv arvelig kreft.

Familier med arvelig kreft kjennetegnes gjerne ved:

- 1) Flere tilfeller av samme kreftform i familien (eller assosierte kreftformer, for eksempel bryst- og eggstokkreft), eller flere primære kreftsykdommer hos én person.
- 2) At sykdommen debuterer i ung alder.
- 3) At fordelingen av syke i familien passer med autosomal dominant arvegang.

Jo flere affiserte familiemedlemmer med gitte kreftformer og jo tidligere sykdomsdebut, jo mer sannsynlig er det at det dreier seg om en arvelig tilstand.

Et «løser» begrep, **familiær kreft**, brukes om familier med mer kreftsykdom enn det som er forenlig med ren tilfeldighet, men hvor ingen høypenetrant genfeil lar seg påvise. Det er i slike tilfeller ofte snakk om multifaktoriell arv, der lavpenetrante genvarianter og miljøfaktorer samlet gir en økt risiko for kreft.

All kreft er genetisk

Noe som ofte fører til forvirring når det gjelder kreft og arv, er det faktum at all kreft, både den sporadiske og den arvelige formen, skyldes genetiske endringer i den cellen som er utgangspunktet for kreftsvulsten. Disse endringene kan for eksempel være mutasjoner, tap av genkopier, endret funksjon av gener eller epigenetiske endringer. For at en celle skal få en kreftcelles egenskaper, regner man at slike endringer må oppstå i tre til sju ulike kreftgener. Når og hvor disse endringene oppstår ved sporadisk kreft, er vanligvis tilfeldig, men kan også påvirkes av ytre faktorer som ioniserende stråling. Ved arvelig kreft er den første genetiske endringen til stede allerede ved befruktningen og finnes derfor i alle kroppens celler. Dette er forklaringen på at personer med nedarvet genfeil i et kreftgen gjerne får kreft i yngre alder og oftere får kreft flere ganger (flere primære kreftsykdommer).



RAMMER GENERASJONER: Arvelig kreft påvirker flere slektsledd. De hyppigste kreftformene er arvelig tykktarmskreft, bryst-/eggstokkreft og føflekkreft. Illustrasjonsfoto: Colourbox

Risikoreducerende tiltak

Familier med arvelig kreft består både av pasienter som har eller har hatt kreft, og friske slektninger med risiko for kreftsykdom. Man vil ofte anbefale risikoreducerende tiltak i form av spesielle kontrollopplegg og eventuelt fjerning av friske organer. Det er viktig å huske på at de som allerede har hatt en kreftsykdom også har risiko for ny kreftsykdom, og i de fleste tilfeller vil ha nytte av slike tiltak. Kontrolloppleggene er langvarige, ofte livslange, og ressurskrevende både for den enkelte og for samfunnet. Det er derfor helt vesentlig at en grundig genetisk utredning ligger til grunn når man initierer disse tiltakene. Da unngår man unødvendige undersøkelser eller inngrep hos personer med lav risiko og sikrer at de som virkelig har en høy risiko får et adekvat tilbud.

Genetisk utredning og genetisk veiledning

Genetisk utredning er en omfattende prosess som består av tre hovedkomponenter:

- 1) En grundig familieanamnese (over minst tre generasjoner). Aktuelle diagnoser i familien verifiseres der det er mulig, slik at histologisk diagnose og alder ved debut av kreftsykdom er mest mulig korrekt.
- 2) Pasientens egen sykehistorie, eventuelt supplert med klinisk undersøkelse og tilleggsundersøkelser.
- 3) Molekylærgenetiske analyser. Gentest utføres vanligvis i blodprøve fra den kreftsyke. Det er derfor

Hvem bør utredes?

Pasienter med:

- Kreft i ung alder.
- Flere primære kreftsykdommer.
- Kjent kreftpredisponerende genfeil eller kreftsyndrom i familien.

Familier med:

- Minst tre nære slektninger med samme kreftform, eller kreftformer som er kjent forbundet med hverandre (f.eks bryst- og eggstokkreft, tykktarms- og livmorkreft, føflekk og pankreaskreft).
- Minst to nære slektninger med kreft som skissert over, men hvor minst én av de syke er under 50 år.
- To slektninger med en sjelden kreftform.

Disse kriteriene er veiledende. Generelt bør man ha lav terskel for å kontakte medisinsk genetisk avdeling og diskutere om genetisk utredning kan være indisert hos aktuelle pasient.

viktig at det sikres blodprøve til lagring av DNA fra de syke i familien dersom det kan bli aktuelt med genetisk utredning for arvelig kreft. Noen indirekte genetiske analyser gjøres også i svulstvevet fra den syke, for eksempel ved utredning for Lynch syndrom (se nedenfor), men dette er vanligvis et supplement til blodprøven, ikke en fullgod erstatning.



BRYSTKREFT: Av de cirka 2700 tilfellene av brystkreft i Norge hvert år forekommer mellom 5 og 10 prosent familiært. Illustrasjonsfoto: Colourbox

Genetisk utredning for arvelig kreft er en spesialoppgave som ivaretas av de medisinske genetiske avdelingene ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, St. Olavs Hospital, Haukeland Universitetssjukehus og Oslo Universitetssykehus. Genetisk veiledning er en integrert og nødvendig del av tilbudet, og dette er nærmere beskrevet i en egen artikkel i denne utgaven av Kreftsykepleien.

De langt hyppigste problemstillingene i familiene som kommer til utredning for arvelig kreft, er arvelig tykktarmskreft, arvelig bryst-/eggstokkreft og arvelig føflekkreft. Disse vil bli gjennomgått nærmere nedenfor. Det finnes også en rekke sjeldne arvelige kreftsyndromer, men gjennomgang av disse faller utenfor rammen for denne artikkelen.

Arvelig tykktarmskreft

Kreft i tykktarm og endetarm (colorectal cirkancer – CRC) rammer hvert år cirka 3500 norske menn og kvinner (1). Av disse forekommer 15-30 prosent familiært, hvorav 5 prosent skyldes genfeil i kjente høypenetrante kreftgener (2).

Familiær adenomatøs polypose

Familiær adenomatøs polypose (FAP) defineres klinisk som tilstedeværelse av minst 100 adenomatøse polypper i tykktarm/endetarm. Sykdommen skyldes medfødt genfeil i APC-genet, et viktig kreftgen som også ofte er involvert ved sporadisk tykktarmskreft.

Mindre enn 1 prosent av alle CRC pasienter har FAP. I 80 prosent av tilfellene er APC-genfeilen nedarvet fra en av foreldrene. I 20 prosent av tilfellene er den nyoppstått, det vil si at ingen av foreldrene har samme sykdom (2). Når genfeilen først har oppstått kan den imidlertid føres videre til neste generasjon.

Polypputviklingen starter vanligvis i tenårene, og ubehandlet er risikoen for CRC >90 prosent. Anbefalt behandling er å fjerne tykktarm og eventuelt endertarm når polyppetallet overstiger cirka 20, vanligvis ved 15-25 års alder. Etter operasjonen bør pasienten fortsette med årlig skopikontroll av rektumstump, og fra 25 års alder bør det også gjøres regelmessig gastroduodenoskopi på grunn av risiko for utvikling av polypper i magesekk og tolvfingertarm. Andre manifestasjoner som kan forekomme ved FAP er desmoid (sterkt vaskularisert bindevev), osteomer, overtallige tenner og andre tann-avvik, epidermoidcyster, exostoser og medfødt hypertrofi av det retinale pigmentepitelet.

Noen pasienter har et mindre antall polypper (3-99) og senere debut av sykdommen, såkalt attenuert familiær adenomatøs polypose (AFAP). Årsaken hos disse er vanligvis genfeil i spesielle deler av APC-genet, men noen kan også skyldes genfeil i MUTYH-genet. MUTYH-assosiert polypose er en av de få arvelige krefttilstandene som følger autosomal recessiv arvegang.

Lynch syndrom (HNPCC)

Arvelig tykktarmskreft uten polypose – Hereditær Non-Polypos Colorectal Cirkancer (HNPCC) er langt hyppigere enn FAP, og utgjør cirka 2-3 prosent av alle CRC-tilfeller. Tilstanden er autosomalt dominant arvelig og skyldes nedarvet genfeil i et DNA-reparasjonsgen av gruppen mismatch repair (MMR)-gener (MLH1, MSH2, MSH6 og PMS2). Pasienter med Lynch syndrom har høy risiko for å få CRC, og kvinner har også høy risiko for kreft i livmor (endometriet). Flere andre kreftformer (bl.a. kreft i magesekk, tynntarm, urinveier, eggstokker) er assosiert med Lynch syndrom (3). Det ser ut til at de ulike MMR-gene gir noe ulik kreftrisiko.

Ved mistanke om Lynch syndrom er det mulig å gjøre indirekte genetisk diagnostikk i form av analyse for mikrosatellittinstabilitet (MSI) og immunhistokjemi for MMR-gener. De fleste svulster ved Lynch syndrom vil vise høy grad av mikrosatellittinstabilitet, og IH vil kunne gi en indikasjon på hvilket MMR-gen som er involvert. Helsedirektoratet anbefaler at det utføres MSI/IH i svulstvev fra alle CRC-

pasienter < 60 år, og videre henvisning av pasienten til medisinsk genetisk avdeling dersom funn (4). Det finnes også kliniske familiekriterier som kan være nyttige for å vurdere henvisning til utredning for Lynch syndrom, de såkalte Amsterdamkriteriene (3, 4).

Anbefalt kontrolløpplagg ved Lynch syndrom er koloskopi hvert annet år fra 25 års alder, som er dokumentert å redusere forekomsten av CRC betydelig (3). Kvinner får i tillegg tilbud om regelmessige kontroller hos gynekolog fra 30-35 års alder. Avhengig av kreftforekomsten i familien, og etter hvert avhengig av hvilket av MMR-genene som er involvert, vil man også i noen familier anbefale ytterligere kontroller, for eksempel med tanke på kreft i magesekken/tolvfingertarmen eller i urinveiene.

Familiær tykktarmskreft

I familier hvor det er økt forekomst av CRC uten at genetisk diagnostikk gir holdepunkter for MMR-genfeil, sier man gjerne at det foreligger familiær CRC. Det er ingen kjente gener for denne tilstanden, trolig er det snakk om multifaktoriell arv hvor en kombinasjon av miljømessige og genetiske faktorer spiller inn. Dersom Amsterdamkriteriene heller ikke er oppfylt, vil man i slike familier vanligvis anbefale kontroller med koloskopi hvert 5. år fra 40 års alder til risikopersoner (personer som har gjennomgått CRC og førstegradsslektninger til disse)(4).

Arvelig bryst-/eggstokkreft

Av de cirka 2700 tilfellene av brystkreft i Norge hvert år (1) forekommer mellom 5 og 10 prosent familiært. Som ved andre kreftformer er det likevel en betydelig lavere andel, cirka 2 prosent, som skyldes medfødt genfeil i et kjent høypenetrant kreftgen (5), hovedsaklig BRCA1-genet eller BRCA2-genet. Blant kvinner med eggstokkreft er andelen med genfeil i BRCA1- eller BRCA2-genene høyere, totalt kanskje 10 prosent (6). Forekomsten av BRCA1- og BRCA2-genfeil varierer imidlertid mye fra populasjon til populasjon. I Norge ser vi for eksempel en høy prevalens av BRCA1-genfeil på Sør-Vestlandet (7). Det har de siste årene vært en pågående debatt om alle norske kvinner med bryst- eller eggstokkreft burde få tilbud om testing for hyppige norske genfeil i BRCA1 og BRCA2. Helseinspektorens siste forslag er at slik test bør tilbys til alle kvinner som får brystkreft før fylte 50 år og alle kvinner som får eggstokkreft før fylte 70 år, i tillegg til at kvinner som kommer fra familier med ytterligere tilfeller av bryst-/eggstokkreft henvises til genetisk utredning på vanlig måte.

Kvinner med genfeil i BRCA1-genet har høy risiko for utvikling av brystkreft og eggstokkreft. Hvis en ikke tar hensyn til familiehistorien, er gjennomsnittlig risiko for å utvikle brystkreft innen 70 års alder hos en kvinne med BRCA1-genfeil cirka 65 prosent. Tilsvarende risiko for eggstokkreft er cirka 40 prosent. Ved genfeil i BRCA2-genet er risikoen noe lavere, hhv cirka 45 prosent og 11 prosent (6). Imidlertid er det også økt risiko for kreft hos menn med BRCA2-genfeil, spesielt prostatakreft og kreft i bryst. Det er også rapportert at BRCA2-genfeil kan være forbundet med kreft i pankreas og føflekkreft (8). Kreftrisikoen for menn med BRCA1-genfeil regnes for å være lav, selv om nyere studier tyder på at de har en lett økt risiko for prostatakreft i høy alder (9).

Anbefalte tiltak for kvinner med påvist BRCA1 eller BRCA2 genfeil er årlig mammografi og MR mammae fra 25 års alder. I tillegg anbefales risikoreducerende fjerning av eggstokker og eggledere rundt 40 års alder (35-40 år ved BRCA1-genfeil, 40-45 år ved BRCA2-genfeil), når kvinnen har fått de barna hun ønsker. Dette gir en brått innsettende menopause, og for kvinner som selv ikke har hatt brystkreft gis det derfor hormonerstatning fram til cirka 50 års alder. Kvinnene har også mulighet for å velge risikoreducerende fjerning av kjertelvev i brystene, for å redusere risikoen for kreft mest mulig. Dette er kanskje særlig aktuelt ved BRCA1-genfeil, fordi brystkreften hos BRCA1-mutasjonsbærere ofte er høygradig malign, trippel negativ (negativ for østrogenreseptor, progesteronreseptor og HER2) og metastaserer tidlig. Menn med BRCA2-genfeil bør få utført rektal eksplorasjon av prostata og måling av PSA (prostata spesifikt antigen) årlig fra 40 års alder. De må også gjøres oppmerksom på at menn kan få kreft i brystet, selv om den absolutte risikoen for dette

«Kvinnene har også mulighet for å velge risikoreducerende fjerning av kjertelvev i brystene.»

er lav. Det anbefales p.t. ingen spesielle tiltak for menn med BRCA1-genfeil.

Behandling ved påvist kreft hos kvinner med genfeil i BRCA1- eller BRCA2-genet skiller seg foreløpig ikke vesentlig fra behandlingen ved sporadisk kreft. De fleste kirurger vil likevel være forsiktige med å utføre brystbevarende kirurgi hos en kvinne med påvist genfeil. Det pågår også i dag kliniske studier

på nye medikamenter, som er spesielt rettet mot BRCA1- eller BRCA2-relatert kreft (5). Informasjon om genetiske egenskaper ventes å få stadig større betydning for valg av behandling i tiden framover.

Familiær brystkreft

Betegnelsen familiær brystkreft bruker vi gjerne om familier med økt forekomst av brystkreft hvor det ikke avdekkes genfeil i BRCA1 eller BRCA2-genet. Kvinner i slike familier har også økt risiko for brystkreft, om enn ikke like høy risiko som ved påvist genfeil. Gjeldende anbefalt kontrollopplegg for disse er årlig mammografi fra 30-60 års alder.

Arvelig malignt melanom

Føflekkreft (malignt melanom) rammer omkring 1400 nordmenn årlig (1). Av disse forekommer opptil 10 prosent familiært. Lavpenetrante gener forklarer også ved melanom det meste av den familiære opphopningen, særlig gener som regulerer hudtype og hårfarge – for eksempel MC1R-genet. Mennesker med lys hud og rødlig hår har høyere risiko for å få melanom enn mennesker med mørkt hår og hud.

Men det er også identifisert et par høypenetrante gener som er forbundet med autosomalt dominant arvelig malignt melanom, CDKN2A og CDK4. Disse

genene har ingen innvirkning på hud- og hårfarge, men kan være forbundet med dysplastisk nævus syndrom (10). Ved påvist genfeil i ett av disse genene er risikoen for utvikling av malignt melanom betydelig forhøyet, men vi ser at penetrasjonen varierer avhengig av melanomforekomsten ellers i aktuelle befolkning, slik at den vil være vesentlig høyere i Australia sammenlignet med f.eks. Sør-Europa. Pasientens hudtype og solvaner vil også spille inn på den enkeltes risiko for å få melanom. I noen familier er det i tillegg økt risiko for kreft i pankreas (11).

I familier med minst to-tre tilfeller av melanom og/eller pankreaskreft hos første- eller andregrads slektninger er det indikasjon for genetisk utredning. I befolkninger med lavere melanomforekomst (f.eks. Finnmark) kan man også vurdere utredning ved kun to slike krefttilfeller i familien.

Tidlig diagnose ved malignt melanom er avgjørende for en god prognose. Personer med påvist genfeil i CDKN2A-genet eller CDK4-genet bør derfor tilbys oppfølging hos hudlege minst en gang årlig. Fotodokumentasjon av aktuelle lesjoner er et nyttig supplement ved disse kontrollene spesielt hos pasienter med mange føflekker. Utstyr for dette er tilgjengelig ved de største hudpoliklinikkene. Hos personer med arvelig økt risiko for malignt melanom men

KREFT I FAMILIEN: I mange familier er det opphopning av ulike kreftsykdommer uten at man kan gjenkjenne noen av de kjente kreftsyndromene. Kreftopphopningen kan skyldes ren tilfeldighet, økt sårbarhet for kreft eller genfeil i et hittil ukjent kreftgen. Illustrasjonsfoto: Colourbox



uten påvist genfeil, vil man også vanligvis anbefale regelmessig kontroll av huden – enten hos hudlege eller fastlege. Pasientene bør også instrueres i god egenkontroll av huden, og oppfordres til å vise god solhygiene (unngå «å sole seg» og unngå solbrenthet).

Sjeldne arvelige kreftsyndromer

Det finnes en rekke kjente autosomt dominante kreftsyndromer, eller tumorsyndromer, som gjerne gir et helt spesifikt tumorspektrum i de affiserte familiene. Noen av syndromene diagnostiseres pga spesifikke kliniske trekk hos den enkelte pasient (for eksempel Cowden syndrom), mens andre kommer til genetisk utredning på grunn av kombinasjonen av ulike kreftsykdommer i familien, for eksempel Li-Fraumeni syndrom. Disse sjeldne kreftsyndromene blir ikke nærmere omtalt her, men de som ønsker å lese mer om emnet kan slå opp i anbefalt bok om kreftgenetikk (12).

Opphopning av andre kreftformer i en familie

I mange familier er det opphopning av ulike kreftsykdommer uten at man kan gjenkjenne noen av de kjente kreftsyndromene. Gentesting er ofte uten resultat. I noen av disse familiene kan kreftoppbygningen skyldes ren tilfeldighet (kreft er en vanlig sykdom), mens andre familier trolig har en økt sårbarhet for kreft på grunn av en kombinasjon av lavpenetrante genvarianter og miljømessige forhold. Det er også mulig at en liten andel av de hardest belastede familiene har en genfeil i et sjeldent kreftgen, som kanskje ennå ikke er kjent.

For de fleste kreftformer må man regne med at det finnes en undergruppe som er arvelig. Fokuset frem til nå har vært på de store kreftgruppene, og gentesting for arvelig brystkreft, tykktarmskreft og

«Ny teknologi er i ferd med å revolusjonere den genetiske diagnostikken.»

føflekkreft er blitt tilgjengelig i klinisk praksis. Like fullt er det viktig å være oppmerksom på familier med opphopning av andre kreftformer. Nyrekreft, hjernevulst og pankreaskreft er eksempler på sykdommer som forekommer familiært, med tilsynelatende autosomal dominant arvegang, men hvor et eventuelt årsaks-gen foreløpig er ukjent. Ny teknologi hvor man undersøker alle genene hos et menneske i én prøve, er i ferd med å revolusjonere den genetiske diagnostikken. Dette vil øke mulighetene for å påvise den genetiske årsaken i disse sjeldne familiene – forutsatt at det er tilgjengelig DNA fra en eller flere av de syke.

Oppsummering

Omtrent 5-10 prosent av krefttilfellene skyldes arvelig/familiær kreft. Ved mistanke om arvelig kreft bør pasienten/familien tilbys utredning for dette (se tekstboks for veiledende kriterier), og det er viktig å sikre prøvemateriale fra den/de syke. Blodprøve kan med fordel sendes inn til lagring på medisinsk genetisk avdeling samtidig som, eller før, pasienten henvises.

Genetisk utredning kan identifisere personer med høy risiko for å utvikle kreft, slik at helsegevinst kan oppnås med kontrollopplegg og eventuelt risikoreducerende behandling. Men genetisk utredning kan samtidig frikjenne slektninger fra familiær kreftrisiko, og føre til at unødvendige prosedyrer unngås.

Har du spørsmål om arvelig kreft kan du ta kontakt med din regionale avdeling for medisinsk genetikk. ■

Referanser

- 1) Kreftregisteret. Cancer in Norway 2009 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2011
- 2) Vasen HFA, Möslein G et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). Gut 2008 May;57(5):704-13
- 3) Vasen HFA, Möslein G et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer) J Med Genet 2007;44:353-362
- 4) Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Helsedirektoratet, 2010
- 5) Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2008;9:321-45.
- 6) Juvet LK, Norderhaug IN. Gentester for brystkreft og eggstokkreft. Rapport nr 5-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.
- 7) Møller P, Hagen AI et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations--family history detects less than 50 percent of the mutation carriers. Eur J Cancer. 2007 Jul;43(11):1713-7
- 8) Van Asperen CJ, Brohet RM et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. J Med Genet 2005;42:711-719
- 9) Mitra AV, Bancroft E et al. Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. BJU Int. 2011 Jan;107(1):28-39
- 10) Molven, Grimstvedt et al. A Large Norwegian family with Inherited Malignant Melanoma, Multiple Atypical Nevus, and CDK4 Mutation. Genes, Chromosomes and Cancer 2005;44: 10-18
- 11) The Melanoma Genetics Consortium <http://www.genomel.org/> 21.10.2011
- 12) Hodgson SV, Foulkes WD et al. A Practical Guide to Human Cancer Genetics. Third ed. Cirkambridge University Press 2007