
Rådgivning om ärftlig cancer

KRISTIINA AITTO MÄKI

Genetisk rådgivning vid ökad benägenhet för cancer är en omfattande procedur för att hjälpa en familj som misstänks ha en ärftlig cancersårbarhet. Uppgifter om cancerfall i slakten ligger till grund för fastställandet av den genetiska risken för cancer. Hos en del släkter kan man säkerställa den genetiska cancersårbarheten genom att påvisa ett specifikt genfel. Även om detta inte alltid är möjligt kan man remittera en person med hög risk till sakkunnig uppföljning. Det förefaller inte som om genetisk testning av cancersårbarheten skulle öka de testade personernas rädsla eller ångest.

Undersökningar av vilka faktorer som förutsäger risken för olika cancerformer har visat att förekomst av cancer hos nära släktingar är en betydande riskfaktor, kanhända den viktigaste. Det har visat sig att det ofta ligger en ärftlig benägenhet för cancer bakom sådana former som uppträder i en släkt, så kallad familjär cancer. Med molekylgenetiska undersökningar har man också kunnat identifiera gener som ligger till grund för cancersårbarheten och de mutationer som leder till att cancer lättare uppstår. I vissa släkter har man tack vare dylika genundersökningar kunnat fastställa eller utesluta en hög cancerrisk. Det intresse detta väckt såväl inom medicinen som i medierna har lett till att både läkare som behandlar cancerpatienter samt patienterna själva och deras anhöriga har blivit medvetna om dessa möjligheter. Allt oftare önskar man därför utreda huruvida en diagnostiserad cancer kan ha genetisk bakgrund. Avsikten med denna artikel är att ge läsaren en uppfattning om hur man bedriver den genetiska rådgivningen vid ärftlig cancer, vilka frågor man försöker besvara och vad som händer under själva rådgivningen.

HUR ÄRFTLIG BENÄGENHET FÖR CANCER FASTSTÄLLS

Utredning av en eventuell ärftlig cancersårbarhet påbörjas på initiativ av antingen den som insjuknat, en släkting till patienten eller av den behandlande läkaren. Tecken på att det kan röra sig om en ärftlig form av cancersårbarhet är att likadana tumörer förekommer i slakten, att patienten är osedvanligt ung och att samma patient har flera primärtumörer. Om t.ex. samma patient har såväl bröst- som äggstockscancer utgör detta starka indicier på ärftlig benägenhet för dessa cancerformer. Om patienten har flera maligna primärtumörer i kolon eller både kolon- och livmodercancer, tyder detta starkt på ärftligt nonpolypöst kolorektalcancersyndrom (hereditary nonpolypo-

FÖRFATTAREN

MKD Kristiina Aittomäki är specialläkare vid Enheten för medicinsk genetik vid Helsingfors universitetscentralsjukhus.

sis colorectal cancer, HNPCC). Ibland kan det finnas flera cancerpatienter i samma släkt, men de har alla olika tumörer. Också då kan en ärftlig benägenhet ligga i bakgrunden, om en del eller många av dem som insjuknat är unga, eller om tumörerna är ovanliga.

Då släktanamnesen ger ett klart stöd för att det rör sig om ärftlig benägenhet för cancer, kan man remittera patienten direkt till genetisk rådgivning vid universitetssjukhusens enheter för medicinsk genetik eller vid Väestöliittos och Folkhälsans genetiska kliniker. Om släktbelastningen inte förfaller speciellt grav men om man ändå önskar utreda saken, får man hjälp vid Cancerorganisationernas polikliniker där speciellt utbildade sjukskötare ger råd efter att genom intervju ha utrett den ärftliga bakgrunden. Om släktanamnesen tyder på ärftlig benägenhet, hänvisas patienten till enheterna för medicinsk genetik.

Den genetiska rådgivningen vid misstanke om genetisk cancersårbarhet är en mångskiftande process. Hit hör att utreda och fastställa släktanamnesen, att bedöma risken för genetisk cancersårbarhet, att mångsidigt evaluera situationen tillsammans med patienten samt att vid behov ordna om att gen tester utförs och att ordna uppföljningen.

UTREDNING OCH VERIFIERING AV SLÄKTANAMNESEN

När benägenheten för att insjukna i cancer skall utredas inleder man med släktanamnesen. Även om misstanken grundar sig på de uppgifter patienten gett om cancerfall i släkten, utgör detta inte tillräcklig grund för riskbedömning och beslut om att utföra genetiska tester. Visserligen är bröstcanceranamnesen mycket tillförlitlig [1], men beträffande tumörer i abdominalregionen är läget det rakt motsatta. Man bör därför kontrollera uppgifterna om patienternas kliniska och patologisk-anatomiska diagnoser samt uppgifter om behandlingen i journaler.

BEDÖMNING AV RISKEN FÖR CANCERSÅRBARHET

Det är möjligt att bedöma sannolikheten för att en släkt har ökad risk för insjukna i cancer när man känner tumörernas histologiska typ och i viken ålder släktmedlemmar insjuknat. Risken bör alltid först bedömas för hela släkten utifrån anamnesen, och därefter kan man ta ställning till risken för en enskild medlem. För vissa cancerformer finns det internatio-

nell fastställda kriterier med vars hjälp man kan identifiera släkter med hög risk, t.ex. Amsterdamkriterierna för HNPCC [2]. I praktiken indelas släkter i tre grupper. 1) Låg risk, där risken inte är märkbart högre än hos den övriga befolkningen. 2) Måttligt ökad risk, där släktanamnesen tyder på att risken att insjukna är högre än hos den övriga befolkningen men i alla fall lägre än i släkter som har en ärftlig cancersårbarhet. 3) Hög insjukningsrisk. Patienter som hör till den sista gruppen bör remitteras till genetisk rådgivning, där man överväger om gen tester bör utföras. Det anses såväl befogat som tillräckligt att följa personer som har en hög risk. Det gäller dock att vara medveten om att risken för olika individer i samma släkt ligger mellan hög risk och den risk som befolkningen i övrigt har.

GENETISK RÅDGIVNING

Genetisk rådgivning innebär att man klarlägger förekomsten av cancer i patientens släkt. Utifrån detta redogör man för vilken risk det finns för ärftlig benägenhet att insjukna i cancer. Den absoluta majoriteten av alla genetiskt betingade cancersyndrom har autosomal dominant arvsång. Detta medför att barnen till varje bärare av en muterad gen löper en femtio procents risk att ärva den skadade genen. Risken för att en mutationsbärare skall insjukna i cancer varierar ändå avsevärt vid de olika syndromen. Vid genetisk rådgivning förklarar man på ett lättfattligt sätt för patienten hur sjukdomsbenägenheten nedärvs och hur detta inverkar på risken för cancersårbarhet. Varje syndrom medför en hög risk att insjukna i en typ av cancer men inte i alla former av maligna sjukdomar. Därför kan man oftast rekommendera en selektiv klinisk uppföljning av patienter som är bärare av en sårbarhetsgen. För patienten är det naturligtvis viktigt att fastställa huruvida risken att insjukna är hög, men också att eventuell cancer förebyggs och att de alternativ som står till buds för en tidigt cancerdiagnos diskuteras.

GENETISKT TEST FÖR CANCERSÅRBARHET

Det är möjligt att utföra genetiska tester i släkter som har en hög risk i de fall där den involverade sårbarhetsgenen är känd. Rådgivning är en viktig del av testningen [3]. För närvarande inleds den genetiska undersökningen med att man först testar en patient som insjuknat i cancer (diagnostiskt test) i

varje enskild familj. Om man hos patienten kan påvisa en mutation i en sårbarhetsgen, kan man erbjuda också andra medlemmar av släkten ett genetiskt test. Då det gäller friska klienter kallas detta prediktiv gentestning.

Före gentestningen bör man redogöra för patienten vilket resultatet av ett prediktivt test betyder för hälsorisken och behovet av klinisk uppföljning. Däremot är det vanskligt att på förhand bedöma vilken inverkan resultatet kan ha i stort, i synnerhet är det svårt att förutsäga den individuella psykosociala betydelsen av resultatet. Det är därför speciellt betydelsefullt att man vid prediktiv testning först ger genetisk rådgivning. All forskning visar emellertid att en betydande del av de personer som har en ökad risk, vill få den utredd med hjälp av genetiska tester och att de undersökta klienterna under uppföljningen har varit tillfreds med det beslut som fattats [4, 5].

UPPFÖLJNING

Det har givits internationella rekommendationer för hur bärare av sårbarhetsgener skall följas upp [6, 7]. För ett flertal cancerformer har man fortfarande ändå inte tillräcklig kunskap om vilken betydelse detta har. När man avlägsnar polyper, som vid HNPCC-syndrom senare möjligen skulle bli maligna, kan man verkligen tala om cancerprevention; det har påvisats att risken för cancer minskar avsevärt [8]. Då det gäller sårbarheten för bröst- och äggstockscancer förefaller resultaten av uppföljningen i den första prospektiva undersökningen vara skrall. [9]. Man får nog en betydande minskning av cancerrisken med profylaktisk bilateral mastektomi och ooforektomi vid rätt tidpunkt. Mastektomi är emellertid en svårt traumatiserande åtgärd och ooforektomi medför svårigheter pga. att det kräver hormonbehandling även om det inte är aktuellt för patienten att fertiliteten bevaras. I alla fall kan man med bilateral mastektomi uppnå en rentav nittioprocentig reduktion av risken för bröstcancer [10]. Det är därför befogat att skrida till denna åtgärd om patienten så vill sedan hon först har fått uttömmande genetisk rådgivning. Det är också skäl att följa kvinnor som har en hög risk för cancer fastän man inte kan identifiera den specifika genen bakom cancersårbarheten, eftersom de har en flerfaldig risk att få bröstcancer i jämförelse med kvinnor som på grund av åldern har rätt att delta i sållnings-

undersökningar. På grund av problemen med uppföljning av patienter med ökad cancersårbarhet, har man stora förväntningar då det gäller utvecklingen av målsökande cancerprevention och -terapi.

Den snabba utvecklingen av cancerteogenetiken har lett till att utredning av ärftlig cancersårbarhet har övergått från en vetenskaplig aktivitet till en procedur som gör det möjligt att erbjuda patienten adekvat behandling och uppföljning. Genetisk rådgivning vid ökad cancersårbarhet är en tidsödande och ibland tung process. Den sakkunskap som kliniska genetiker och enheterna för klinisk genetik har, bör därför stå till buds för dessa klienter.

TACK

Docent Mirja Somer och MD Minna Pöyhönen tackas för värdefulla kommentarer.

MKD KRISTINA AITTO MÄKI, KLINISK GENETIKER
INSTITUTIONEN FÖR KLINISK GENETIK
HELSINGFORS UNIVERSITETSCENTRALSJUKHUS
PB 140 (HAARTMANGATAN 2 B)
00029 HUS

LITTERATUR

1. Eerola H, Blomqvist C, Pukkala E, Pylhonen S, Nevanlinna H. Familial breast cancer in southern Finland: how prevalent are breast cancer families and can we trust the family history reported by patients? *Eur J Cancer* 2000; 36: 1143-8.
2. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-6.
3. Council of Europe, European Treaty Series no. 164: Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine.
4. Aktan-Collan K, Mecklin JP, Jarvinen H, Nystrom-Lahti M, Peltomaki P, Soderling I et al. Predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: uptake and long-term satisfaction. *Int J Cancer* 2000; 89: 44-50.
5. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Tilanus-Linthorst MM, Wagner A et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet* 2000; 355: 2015-20.
6. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. *Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA* 1997; 277: 997-1003. <http://www.nfdht.nl>.
7. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-34.
8. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159-64.
10. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999; 340: 77-84.