
Ärftlig benägenhet för bröstcancer

HANNALEENA EEROLA OCH HELI NEVANLINNA

Man känner för närvarande till två gener, BRCA1 och BRCA2, i vilka mutationer leder till en stor risk för bröst- och ovariecancer samt eventuellt också för andra former av cancer. Bärare av dessa skadliga mutationer kan identifieras med diagnostiska laborietest. Preventiva åtgärder har visat sig vara mycket lovande för att minska incidensen av bröstcancer i högrisksläkter och hos bärare av genmutationer. För behandlingen av bröstcancer är det därför viktigt att man kan identifiera sådana släkter och personer eftersom genetisk diagnostik, klinisk rådgivning och behandling har stor klinisk betydelse. I denna översikt presenteras grundläggande fakta om generna för ökad cancerbenägenhet, deras kliniska signifikans och mer specifikt vad det innebär för finländska bröstcancerpatienter och -släkter.

Bröstcancer är en heterogen sjukdom vars etiologi för det mesta är okänd. Släkthanamnesen bedöms som en av de viktigaste riskfaktorerna eftersom 7 procent orsakas av ärftliga genmutationer som leder till en kraftigt ökad cancerisk. Ärftliga faktorer kan påverka uppkomsten av bröstcancer i 27 procent av alla fall [1] och omkring 30 procent av alla patienter har en eller flera släktingar med bröstcancer [2]. Sjukdomen är också vanlig; omkring en av tio kvinnor kommer att insjukna under sin livstid [3]. Det är möjligt att sjukdomen av en tillfällighet kan uppträda hos flera personer i samma släkt, varför man borde kunna urskilja fall med verklig genetisk benägenhet för cancer för vilka rådgivning och uppföljning därför är till nytta. Följande drag är förknippade med genetisk bakgrund: många patienter förekommer i flera generationer av samma släkt, patienterna är förhållandevis unga när diagnosen ställs och tumören uppträder bilateralt eller som multipla härdar. Vidare är genetisk benägenhet för bröstcancer nära förknippad med benägenhet för ovariecancer. Om både bröst- och ovariecancer

uppträder i en släkt tyder det på att någondera av bröstcancer generna BRCA1 eller BRCA2 är involverad. Dessa två gener är de hittills kända viktiga generna som predisponerar för bröst- och ovariecancer.

SÅRBARHETSGENER

Man uppskattar att omkring 7 procent av alla bröstcancerfall beror på mutationer som medför en ökad benägenhet att insjukna [4]. Ursprungligen ansåg man att omkring 80 procent av alla fall av ärftlig bröstcancer berodde på de två viktigaste bröstcancer generna BRCA1 och BRCA2 [5, 6]. Nyare rön visar emellertid

FÖRFATTARNA

Heli Nevanlinna är docent i genetik och arbetar som genetiker på Kvinnokliniken vid HUCS och MKD Hannaleena Eerola är forskare vid samma klinik och vid Kliniken för cancersjukdomar.

att dessa gener i alla undersökta populationer är involverade hos ca 30 procent av de släkter som har en hög förekomst av bröstcancer [7]. Andra, än så länge oidentifierade gener kan ligga bakom uppkomsten av en stor del av de maligna brösttumörerna [8, 9], och intensiva undersökningar görs av nya gener [10]. Det har också föreslagits att benägenheten för bröstcancer kan nedärvas recessivt [11]. En ringa andel, mindre än en procent, av bröstcancerfallen uppträder på grund av sällsynta mutationer i könscellerna som orsakar andra syndrom med hög cancer-risk, såsom p53 vid Li-Fraumeni syndromet, PTEN vid Cowdens syndrom och STK11 (eller LKB1) vid Peutz-Jeghers syndrom [12].

Man har föreslagit många gener som sårbarhetsgener för bröstcancer. Mutationer i CHK2, p16, androgenreceptorgen och östrogenreceptorgen kan i vissa släkter leda till predisposition för bröstcancer [13, 14]. Andra, kanske vanligare mutationer kan leda till en mindre markant ökning av risken. Till exempel mutationer i ATM-genen [15], som orsakar den recessiva neurologiska sjukdomen ataxia-teleangiectasia, förmodas leda till en 4,7-faldig risk för bröstcancer hos mutationsbärare vars populationsfrekvens är 0,2–1 procent. Ett antal gener med låg penetrans men med additiva effekter kan också ligga bakom en del av den familjära anhopningen av bröstcancer [11]. Det är emellertid de gener som leder till en kraftig ökning av risken för cancer och som har en klar nedärvning som har den största betydelsen i bröstcancerfamiljer samt för diagnostiken och den kliniska handläggningen av dessa patienter. Generna BRCA1 och BRCA2 skall diskuteras här.

GENERNA BRCA1 OCH BRCA2

BRCA1 och BRCA2 är så kallade tumörsuppressorgener. Enligt Knudsons "two hit-modell" predisponerar en nedärvd mutation i könscellerna för uppkomsten av cancer. Denna mutation finns i den ena genallelen i kroppens alla celler. För att en tumör skall uppstå krävs det emellertid att också den normala andra allelen skadas i en bröstepitelcell. Oftast sker detta genom deletion.

Det protein som kodas av BRCA1 och BRCA2 förefaller att ha flera funktioner [översikt i referens 16]. Båda proteinerna tycks vara väsentliga för bevarandet av kromosomernas stabilitet och är involverade i DNA-reparationen. Experimentella data tyder på att dessa

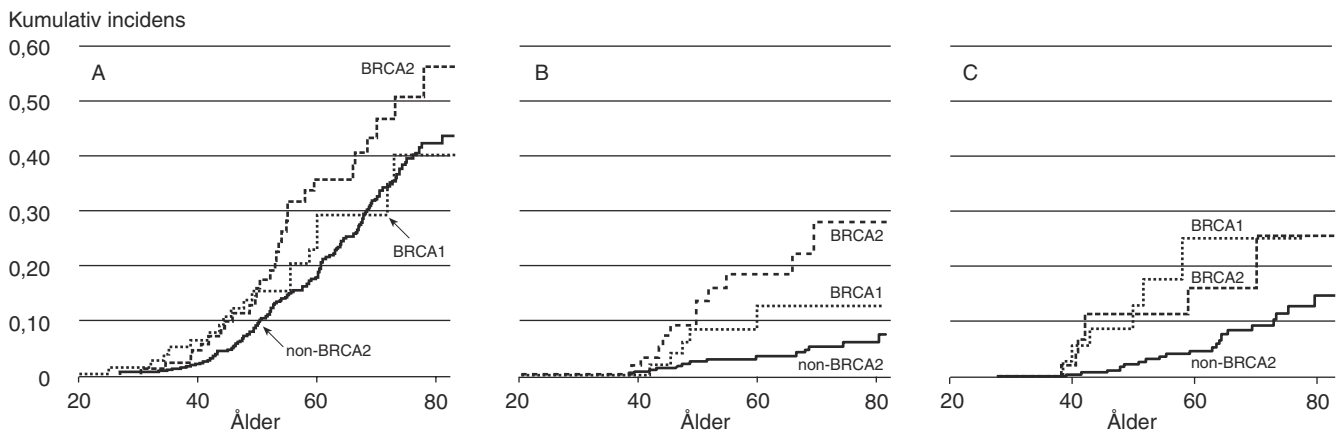
gener reglerar funktionen av andra gener. Det verkar dessutom som om de behövs för den normala proliferationsspurten under den tidiga embryogenesen, och genaktiviteten är högre i prolifererande bröstepitelceller under puberteten samt vid graviditet och laktation.

BRCA1-genen befinner sig i regionen q21 i den långa armen på kromosom 17. Genen är stor, och 22 exoner i den kodar för ett protein som består av 1863 aminosyror [6]. BRCA2-genen finns i den långa armen, region q12-13, av kromosom 13 [17]. Den är ännu större än BRCA1, och 26 exoner kodar för ett protein med hela 3418 aminosyror. Närmare 900 olika mutationer och sekvensvariationer har rapporterats i vardera genen. De flesta mutationerna har konstaterats en gång och endast i en släkt. Mutationerna är dessutom belägna var som helst i de stora generna vilket gör sällning besvärligt. De flesta mutationerna leder till uppkomsten av ett protein som har en förkortad peptidkedja. De så kallade missense-mutationerna resulterar i att endast en nukleotid och aminosyra byts ut, och det är inte alltid uppenbart hur detta kan kopplas till cancer-risken. Det krävs omfattande studier för att påvisa den kliniska betydelsen av dessa mutationer.

PREVALENSEN AV MUTATIONER I BRCA1 OCH BRCA2

Andelen mutationer i BRCA1 och BRCA2 tycks variera i olika släkter och populationer. I de flesta släkter med ovariecancer är BRCA1 involverad, medan mutationen oftast finns i BRCA2 i släkter där det förekommer bröstcancer hos män [8]. I en stor studie omfattande flera centra (Breast Cancer Linkage Consortium) fann man dock ingen koppling till BRCA1 eller BRCA2 hos hela 67 procent av de släkter där det förekom fyra eller fem kvinnor med fyra bröstcancertumörer som hade konstaterats innan patienten fyllt sextio år [8].

Även om de flesta mutationerna i BRCA1 och BRCA2 är unika till och med för en enda släkt, finns det isolerade populationer där enskilda mutationer uppträder med hög frekvens. Till och med 2,5 procent av Ashkenazijudarna bär någon av de tre mutationerna BRCA1 185delAG (1,1 %), BRCA2 617delT (1,4 %) och BRCA1 538insC (0,1 %) [19]. Omkring 12 procent av oselekterade bröstcancerpatienter [20] och 45 procent av ovariecancerpatienterna bär någon av dessa [21]. Mutationen BRCA2 999del5 konstateras hos



FIGUR 1. Den kumulativa incidensen av bröstcancer hos första gradens släktingar (föräldrar, syskon och döttrar) till bröstcancerpatienter i det finländska materialet. I den vänstra figuren (A) är alla cancerpatienter inkluderade utom indexpatienten. Standardiserade incidenskvoten (SIR) för första gradens släktingar var 12 för BRCA1-släkter, 11 för BRCA2-släkter och 8,4 för non-BRCA1/2-släkter. I den mittersta figuren (B) är sådana cancerpatienter uteslutna som rapporterats av indexpatienten. SIR för första gradens släktingar var 6,3 för BRCA1-släkter, 5,4 för BRCA2-släkter och 1,7 för non-BRCA1/2-släkter. I den högra figuren (C) visas den kumulativa incidensen av en ny bröstcancer hos patienter som tidigare insjuknat i sin första bröstcancer. SIR var 11 för patienter med BRCA1-mutationer, 10 för patienter med BRCA2-mutationer och 3,7 för patienter i bröstcancersläkter utan BRCA1- och BRCA2-mutationer.

8,5 procent av isländska kvinnor med bröstcancer och hos 7,5 procent med ovariecancer [22]. I andra populationer är mutationer i BRCA1 och BRCA2 betydligt mindre vanliga med frekvenser hos bröstcancerpatienter på 0,4–3,4 procent för BRCA1 och 0,1–1,4 procent för BRCA2. Bland patienter under 35 år har en högre frekvens rapporterats: 3,5–12,0 procent för BRCA1 och 2,7–10,7 procent för BRCA2 [9, 23–25].

MUTATIONER I FINLAND

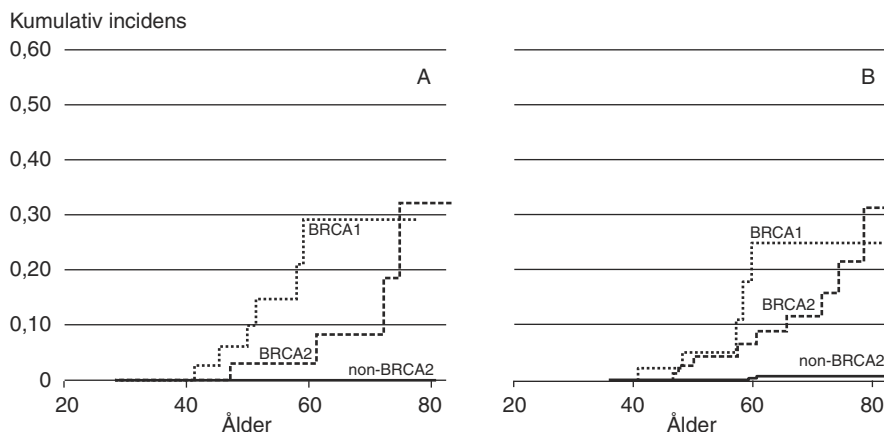
I Finland har man hittills identifierat 18 olika mutationer i BRCA1-genen och 10 i BRCA2-genen. Några av dessa mutationer är unika för Finland medan andra har beskrivits också annanstans. Sju mutationer i vardera genen uppträder i flera släkter och har identifierats i sgs. alla de kända finländska BRCA1- och BRCA2-släkterna [26–32]. I släkter med samma s.k. basmutation (founder mutations) har man gemensamma anfäder i 7–36 generationer, 150–800 år tillbaka i tiden. Släkterna kommer från bestämda regioner. I vissa delar av landet är mutationsspektrumet därför mycket smalt och specifikt, medan det i Helsingforsregionen är bredast. Man har där påträffat alla beskrivna finländska mutationer [27].

Bland 1035 oselektade bröstcancerpatienter i Helsingfors och Tammerfors sjukvårdsdistrikt fann man BRCA1 och BRCA2 basmuta-

tioner hos 1,8 procent av alla patienter och hos 9,9 procent av de patienter vars diagnos ställdes innan de fyllt 40 år [25]. BRCA2-mutationer tycks vara vanligare bland finländska bröstcancerpatienter. Prevalensen är 1,4 procent mot 0,4 procent för BRCA1-mutationer. Basmutationer i BRCA1 är däremot vanligare vid ovariecancer, och i ett material på 233 oselektade patienter var prevalensen 4,7 procent mot 0,9 procent för BRCA2 [33]. I bröstcancersläkter är sannolikheten för att en mutation skall upptäckas störst om också ovariecancer förekommer eller om sjukdomen debuterar tidigt [29–31]. Man har kunnat identifiera en mutation i endast 20 procent av de släkter som har en anhopning av bröstcancer eller bröst- och äggstockscancer, vilket tyder på att det finns andra hittills upptäckta gener i Finland som ökar risken för bröstcancer [10, 29–31].

CANCERRISKEN I BRÖSTCANCERSLÄKTER

Risken för bröstcancer förknippad med mutationer i BRCA1 och BRCA2 varierar kraftigt. Enligt bedömningar är risken för BRCA1-bärrare 85–87 procent att före 70 års ålder insjukna i bröstcancer och 44–63 procent att få ovariecancer. Motsvarande risker när mutationen finns i BRCA2 är 77–84 procent respektive 16–27 procent [8, 34–35]. Risken för ovariecancer varierar beroende på var i



FIGUR 2. Kumulativa incidensen av ovariecancer i finländska bröstcancerläkter. I figur A visas kumulativa incidensen hos bröstcancerpatienter. SIR = 61 för patienter i BRCA1-släkter, 38 för patienter i BRCA2-släkter och 0,0 för patienter i släkter utan mutationer. I figur B visas kumulativa incidensen av ovariecancer hos första gradens släktingar till bröstcancerpatienter. SIR = 29 i BRCA1-släkter, 18 i BRCA2-släkter och 1,0 i släkter utan BRCA1- och BRCA2-mutationer.

genen mutationen sitter, den högsta risken är förknippad med mutationer i den första halvan av BRCA1 och i den mellersta delen av BRCA2 [36, 37].

Bedömningar som baserar sig på populationsstudier ger lägre risk som resultat [38, 39]. Hos Ashkenazijudar som bär någon av de tre basmutationerna i BRCA1 och BRCA2 är den kumulativa risken att insjukna före 70 års ålder 28–57 procent för bröstcancer [20, 28] och 16 procent för ovariecancer [38]. För isländska kvinnor med basmutationen BRCA2 999del5 uppskattas den kumulativa risken för bröstcancer före 70 års ålder till 37 procent [39].

I Finland har man undersökt släkter med mutationer i BRCA1 eller BRCA2 och bröstcancerläkter som inte har mutationer i någondera genen. Risken för bröstcancer är hög i i alla tre grupperna. Bröstcancer uppträder i en lägre ålder i släkter med mutationer i BRCA1 och BRCA2 än i släkter där dessa mutationer inte har upptäckts. Risken är emellertid hög också i de senare släkterna när hela livstiden beaktas (Figur 1) [32]. I undersökningar som gjorts av the Breast Cancer Linkage Consortium har BRCA1- eller BRCA2-mutationsbärare som redan haft bröstcancer mer än 50 procent risk för en ny bröstcancer innan de fyllt 70 år, medan den är 44 procent för en ny ovariecancer bland bärare av BRCA1-mutationer och 16 procent vid mutationer i BRCA2. Också i finländska släkter är risken hög för att få cancer en gång till (Figur 1) såväl i släkter med BRCA1- och BRCA2-mutationer som i släkter som inte har dessa. Risken för ovariecancer var hög i finländska BRCA1- och BRCA2-släkter (Figur 2). Den standardiserade incidenskvoten (standardized incidence ratio, SIR) är högre i BRCA1-

släkter, vilket förknippats med att ovariecancer hos dem uppträder vid en lägre ålder. I släkter som inte hade BRCA1- eller BRCA2-mutationer var risken för ovariecancer inte stegrad. Det faktum att dessa släkter har en ökad risk för bröstcancer tyder på att det finns oidentifierade gener som leder till predisposition för denna cancerform utan koppling till ökad risk för ovariecancer [32].

Ökad risk för bröstcancer har dokumenterats bland manliga bärare av BRCA2-mutationer. Till exempel på Island uppträder multipla fall av cancer i släkter som bär basmutationen BRCA2 999del5 [40]. Det är intressant att man har upptäckt endast några fall av manlig bröstcancer i finländska släkter med BRCA2-mutationer. Detta tyder på att det finns andra genetiska faktorer eller miljöfaktorer som påverkar risken för specifika cancerformer i olika populationer.

I släkter med BRCA1-mutationer har det rapporterats en ökad risk för koloncancer [41], magcancer bland kvinnor och invasiv skivepitelcancer bland män [41]. I BRCA2-släkter tycks det också föreligga en ökad risk för cancer i livmoderhalsen [41], pancreas, gallblåsan och gallgångarna, magsäcken samt för melanom [35]. BRCA1- och BRCA2-mutationer medför också en större risk för prostatacancer. Också i finländska BRCA2-släkter ses en ökad incidens av prostatacancer (SIR = 4,9) och risken är högre redan i åldersgruppen 45–59 år (SIR 12,3, 95 % konfidensintervall, CI, = 0,3–68,3).

ÖVERLEVAD BLAND BRÖSTCANCERPATIENTER

Flera studier har gjorts av överlevnaden bland patienter med familjär eller ärftlig bröstcancer men resultaten är inte sinsemellan överens-

stämmande. För bärare av BRCA1-mutationer har oförändrad eller försämrad överlevnad rapporterats [42]. I finländska släkter har man noterat en relativ mortalitet på 1,30 (CI = 0,63–2,70). Endast enstaka studier finns av överlevnaden i BRCA2-mutationsbärare och ingen skillnad har påvisats. I det finländska materialet hade BRCA2-patienterna en längre framskriden tumörsjukdom än patienter utan denna mutation, och efter korrigering för tumörstadiet var den relativa risken 0,78 (CI = 0,39–1,57) vilket är insignifikant lägre än i jämförelsegruppen. Material av patienter med familjär cancer men utan BRCA1- eller BRCA2-mutationer har undersökts endast i Finland där överlevnaden var densamma som i jämförelsegruppen som bestod av patienter utan känd genetisk belastning [43]. Om de observerade små men kliniskt relevanta skillnaderna mellan BRCA1- samt BRCA2-släkterna och jämförelsegrupperna kan verifieras i studier av större populationer kan detta få betydelse för genetisk rådgivning och för framtida målinriktad behandling av sjukdomen. Det kräver emellertid mycket omfattande studier eller metaanalyser.

DIAGNOSTISKA TEST FÖR BRCA1- OCH BRCA2-MUTATIONER

Kloningen av BRCA1- och BRCA2-generna har gjort det möjligt att göra prediktiva diagnostiska tester av cancerbenägenheten i vissa släkter. Båda generna är emellertid mycket stora och kan innehålla synnerligen många mutationer spridda över de omfattande kodande delarna av genomet. Dessutom är de flesta mutationerna unika och uppträder endast i någon enda släkt [44]. Eftersom det fortfarande finns tekniska begränsningar då det gäller att söka okända mutationer och eftersom en del av BRCA1- och BRCA2-mutationerna uppträder i regioner som inte kan undersökas med dagens rutinteknik, är känsligheten för att upptäcka mutationer inte fullständig även om man skulle analysera de stora generna i sin helhet. Detta kräver också en stor arbetsinsats och mycket tid samtidigt som det är dyrt. Det är mindre arbetsamt att sälla endast för basmutationerna, men det innebär att en större andel av de släkter som bär en mutation inte blir upptäckta.

Genetisk diagnostik kan också innebära en belastning för patienter och släkter, och det är viktigt att bedöma sannolikheten för att man skall kunna upptäcka BRCA1- och

BRCA2-mutationer i en släkt så att man skall kunna erbjuda test till dem som har den största nyttan av dem. I en färsk finländsk studie undersökte man vilka kliniska riskfaktorer som bäst förutsäger förekomsten av mutationer i BRCA1- och BRCA2-generna. Låg ålder när diagnosen ställs (under 40 år) och antalet fall av ovariecancer i en släkt var oberoende faktorer som talade för en mutation (Tabell 1) [31]. I finländska släkter är medelåldern när bröstcancerdiagnosen ställs 46 år i BRCA1- och 48 år i BRCA2-släkter. Motsvarande tal för ovariecancer är 51 och 61 år [27]. Om en patient hade både bröst- och ovariecancer talar detta kraftigt för en BRCA1-mutation [45], och manlig bröstcancer tyder på en eventuell BRCA2-mutation. Man har även utvecklat logistiska modeller och dataprogram för att bedöma sannolikheten för mutationer i en släkt [31, 45, 46].

Det bör noteras att man har upptäckt mutationer också hos patienter som inte har någon positiv släktanamnes [25]. Tumörens histologiska särdrag kan vara till hjälp vid bedömningen av sannolikheten för en mutation. Hos bärare av BRCA1-mutationer är tumören i allmänhet av en högre histologisk malignitetsgrad (III), saknar östrogenreceptorer och har en överexpression av p53. Medullära karcinom är vanligare hos bärare av BRCA1-mutationer (13 procent mot 1 procent i jämförelsegruppen) [översikt i referens 47]. Det är inte klarlagt om det finns skillnader mellan tumörer med BRCA2-mutationer och tumörer utan kända mutationer. Nya metoder som utnyttjar cDNA-teknik visar emellertid att man kan särskilja tumörer från BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare samt även skilja mellan dem och andra bröstcancertumörer [48].

När man överväger att utföra genetiska tester bör man beakta såväl kostnadseffektiviteten som den psykologiska inverkan detta kan ha. Lämplig genetisk rådgivning bör kunna erbjudas såväl före som efter testningen. I Finland kan genetisk rådgivning om ärftlig cancer ges vid universitetssjukhusen. Utan remiss kan patienter få rådgivning av speciellt utbildade sköterskor vid Finlands cancerförenings polikliniker, och vid behov hänvisas patienterna till något universitetssjukhus. Patienten bör själv fatta beslut om test skall utföras eller inte, men all tillgänglig information om konsekvenserna bör erbjudas henne. Om testet utfaller positivt är en kvinna tvungen att leva med medvetandet om den stora cancerrisken vilket i

TABELL 1. Förekomsten av mutationer i finländska bröstcancersläkter [31]

Antal cancerpatienter i släkten och förekomsten av olika slags cancer enligt patienternas ålder	Antal släkter	Muterad gen och antal patienter			Mutationsfrekvens (%)
		BRCA1	BRCA2	Non-BRCA1/2	
<i>3 patienter</i>	74	6	2	66	10,8
Endast bröst, ingen under 40 år	47	0	1	46	2,1
Endast bröst, också yngre än 40 år	15	1	0	14	6,7
Bröst och ovarier ingen under 40 år	9	3	0	6	33,3
Bröst och ovarier, också yngre än 40 år	3	2	1	0	100,0
<i>4 patienter</i>	35	5	3	27	22,9
Endast bröst, ingen under 40 år	15	0	0	15	0
Endast bröst, också yngre än 40 år	7	1	0	6	14,3
Bröst och ovarier ingen under 40 år	11	3	1	7	36,4
Bröst och ovarier, också yngre än 40 år	3	1	2	0	100,0
<i>Flera än 5 patienter</i>	39	5	8	26	33,3
Endast bröst, ingen under 40 år	6	0	0	6	0
Endast bröst, också yngre än 40 år	10	0	2	8	20,0
Bröst och ovarier ingen under 40 år	9	1	0	8	11,1
Bröst och ovarier, också yngre än 40 år	14	4	6	4	71,4
<i>Alla släkter</i>	148	16	13	119	19,6
Endast bröst, ingen under 40 år	68	0	1	67	1,5
Endast bröst, också yngre än 40 år	32	2	2	28	12,5
Bröst och ovarier ingen under 40 år	28	7	1	20	28,6
Bröst och ovarier, också yngre än 40 år	20	7	9	4	80,0

hög grad kan påverka hennes framtidsplaner. Testet påverkar inte enbart den berörda individen utan dessutom släktingar som kan hända får kännedom om att det finns en mutation i släkten. I praktiken skall man först testa den som har en tumör eftersom sannolikheten är störst att hon är bärare av en eventuell mutation som undergår utklyvning i släkten. Det behövs rådgivning när testresultaten tolkas och när en eventuell uppföljning och behandling planeras.

Om man inte kan påvisa en mutation i en släkt kan detta bero på att den använda metoden inte kan upptäcka den, att den testade individen inte har ärvt den mutation som utklyvs i släkten eller att en än så länge okänd gen ligger bakom den predisposition för cancer som släkten eventuellt har. Ett negativt resultat utesluter därför inte möjligheten av en mutation som orsakar cancer, och riskbedömningen kan då göras endast utgående från släktanamnesen. Om man kan identifiera en mutation är det möjligt att upptäcka anlagsbärare och att göra prediktiva tester också på friska släktingar. Ett negativt testresultat är av stor betydelse för en

individ som hör till en släkt där en mutation upptäckts, eftersom detta befriar henne från bördan av den stora cancerrisken och den intensiva uppföljning som annars hade varit av nöden. Ett positivt resultat kräver uppföljning och en etablerad beslutsgång.

UPPFÖLJNING OCH HANDLÄGGNING

I de flesta europeiska länder liksom vid Helsingfors universitetscentralsjukhus rekommenderas uppföljning för högrisksläkter [49]. Detta inkluderar att patienten själv undersöker bröstet en gång i månaden, en klinisk undersökning av specialistläkare var sjätte månad och årlig mammografi från 30–35 års ålder eller vid en ålder som är fem år lägre än den vid vilken den yngsta cancerpatienten i släkten insjuknade. Ultraljudsundersökning görs av misstänkta fynd. MRI, som har den sensitivitet som krävs för sällning av högriskpatienter, är än så länge endast i vetenskapligt bruk. Uppföljning av ovariernas tillstånd rekommenderas för bärare av mutationer i BRCA1 och BRCA2 eller i släkter där ovariecancer förekommit. Här rekommenderas klinisk

kontroll och ultraljudsundersökning årligen samt bestämning av CA-125 i serum från 30–35 års ålder. Man vet ändå inte hur ändamålsenlig sådan uppföljning är.

Prevention med läkemedel undersöks och är ännu inte i rutinmässigt bruk. Färskare preliminära resultat [50] tyder på att tamoxifen minskar risken för kontralateral cancer med hälften hos bärare av BRCA1- och BRCA2-mutationer. Behandlingen kunde också minska risken för den första primärtumören. Profylaktisk mastektomi och ovariectomi diskuteras med kvinnor som har en avsevärt ökad risk. Hartmann och medarbetare visade nyligen [51] att profylaktisk mastektomi minskade incidensen av bröstcancer med 90 procent i släkter med bröstcancer. Denna profylaktiska behandling leder också till en mycket signifikant minskning av risken hos bärare av BRCA1- och BRCA2-mutationer. Om en patient har cancer, överväger man i allmänhet radikal kirurgisk behandling. I de flesta europeiska länder görs uni- eller bilateral mastektomi i sådana fall där bröstbevarande kirurgi annars vore riktig [49].

Bilateral profylaktisk ooforektomi minskar i och för sig risken för bröstcancer före menopausen och har också en protektiv verkan hos kvinnor i släkter med bröst- och ovariecancer. Hos BRCA1-mutationsbärare minskar risken för den första maligna brösttumören med mer än 50 procent [53]. Riskminskningen är lika stor då det gäller kontralateral bröstcancer, och om behandlingen kombineras med tamoxifen, har mer än 80 procents riskminskning noterats bland bärare av mutationer i BRCA1 och BRCA2 [50]. Profylaktisk bilateral ooforektomi minskar ovariecancerincidensen med 50 procent hos BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare [53]. Nackdelen med denna behandling är risken för kvarvarande cancer i peritoneum.

Profylaktisk mastektomi anses i västvärlden vara en mycket radikal åtgärd eftersom bröstet är av stor betydelse för kvinnligheten och sexualiteten. Inverkan av ooforektomi på kroppsbilden är lindrigare. Naturligtvis påverkar individuella värderingar samt kulturell och religiös övertygelse hur acceptabel profylaktisk behandling är. I en del länder godtas profylaktisk kirurgi, t.ex. i Nederländerna valde 51 procent av mutationsbärarna profylaktisk bilateral mastektomi och 64 procent bilateral profylaktisk ooforektomi. Eftersom risken för cancer är hög redan vid låg ålder föredrog kvinnor som har barn att det görs DNA-test och pro-

fylaktisk mastektomi [54]. Valet bör alltid vara individens eget och baserat på adekvat information.

Också om resultaten ovan visar en lovande riskminskning, behövs det ytterligare prospektiva studier och det finns stort hopp om att lindrigare intervention skall kunna utvecklas, närmast preventiv läkemedelsbehandling. De nyaste framgångarna med att minska cancerincidensen visar den verkliga kliniska nyttan av att man kunnat identifiera gener som påverkar risken för bröstcancer och mutationer i dessa gener samt därigenom också släkter som bär sådana mutationer. Detta möjliggör en sakkunnig klinisk handläggning av dessa släkters situation.

DOCENT HELI NEVANLINNA
MKD HANNALEENA EEROLA
HELSINGFORS UNIVERSITETSCENTRALSJUKHUS
BIOMEDICUM (RUM B 406 b)
PB 700
00029 HNS

LITTERATUR

1. Lichtenstein P, Holm N, Verkasalo P, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 78–85.
2. 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.
3. Finnish Cancer Registry. Cancer incidence in Finland 1998. Cancer Statistics of the National Research and Development Centre for Welfare and Health. Cancer Society of Finland Publication (2000) at www.cancerregistry.fi.
4. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996; 77: 2318–24.
5. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789–92.
6. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal A, Harsman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66–71.
7. Szabo CL, King M. Population genetics of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1013–20.
8. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676–89.
9. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations in Patients With Early-Onset Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 943–9.
10. Kainu T, Juo S, Desper R, Schäffer AA, Gillanders E, Rozenblum E et al. Somatic deletions in hereditary breast cancers implicate 13q21 as a putative novel breast cancer susceptibility locus. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 9603–8.
11. Antoniou AC, Pharoah P, McMullan G, Day NE, Ponder BA, Easton DF. Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study. *Gen Epidemiol* 2001; 21: 1–18.
12. Nathanson KN, Wooster R, Weber BL. Breast cancer genetics: What we know and what we need. *Nature Med* 2001; 7: 552–6.
13. Welsh PL, Schubert EL, King MC. Inherited breast cancer: an emerging picture. *Clin Genet* 1998; 54: 447–58.
14. Bell DW, Varley JM, Szydlowski TE, Kang DH, Wahrer DCR, Sh-

- annon KE et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999; 286: 2528-31.
15. Olsen JH, Hahneemann JM, Borresen-Dale A, Brondum-Nielsen K, Hammaström L, Kleinerman R et al. Cancer in patients with ataxia-telangiectasia and their relatives in the nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 121-7.
 16. Welch PL, King M. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 705-13.
 17. Wooster R, S.L. N, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to Chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-90.
 18. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet* 1996; 12: 333-7.
 19. Tonin P, Weber BL, Offit K, Couch FJ, Rebbeck TR, Neuhausen S et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nature Med* 1996; 2: 1179-83.
 20. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, Meschino W, Blondal J, Paterson C et al. Prevalence and Penetrance of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations in Unselected Ashkenazi Jewish Women With Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1241-7.
 21. Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, Kaufman B, Hornreich G, Lishinsky E et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1059-67.
 22. Johannesdottir G, Gudmundsson J, Bergthorsson JT, Arason A, Agnarsson BA, Eiriksdottir G et al. High prevalence of the 999del5 mutation in icelandic breast and ovarian cancer patients. *Cancer Res* 1996; 56: 3663-5.
 23. Krainer M, Silva-Arrieta S, Fitzgerald MG, Shimada A, Ishioka C, Kanamaru R et al. Differential contributions of BRCA1 and BRCA2 to early-onset breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1416-21.
 24. Newman B, Mu H, Butler LM, Millikan RC, Moorman PG, King MC. Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. *JAMA* 1998; 279: 915-21.
 25. Syrjäkoski K, Vahteristo P, Eerola H, Tamminen A, Kivinummi K, Sarantaus L et al. Population-based study of BRCA1 and BRCA2 mutations in 1035 unselected Finnish breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1529-31.
 26. Huusko P, Pääkkönen K, Launonen V, Pöyhönen M, Blanco G, Kauppi A et al. Evidence of Founder Mutations in Finnish BRCA1 and BRCA2 Families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1544-8.
 27. Sarantaus L, Huusko P, Eerola H, Launonen V, Vehmanen P, Rapakko K et al. Multiple founder effects and geographical clustering of BRCA1 and BRCA2 families in Finland. *Eur J Hum Gen* 2000; 8: 757-63.
 28. Tapper J, Sarantaus L, Vahteristo P, Nevanlinna H, Hemmer S, Seppälä M et al. Genetic changes in inherited and sporadic ovarian carcinomas by comparative genomic hybridization: extensive similarity except for a difference at chromosome 2q24-q32. *Cancer Res* 1998; 58: 2715-9.
 29. Vehmanen P, Friedman LS, Eerola H, Sarantaus L, Pyrhönen S, Ponder BA et al. A low proportion of BRCA2 mutations in Finnish Breast cancer Families. *Am J Hum Genet* 1997 a; 60: 1050-8.
 30. Vehmanen P, Friedman LS, Eerola H, McClure M, Ward B, Sarantaus L et al. Low proportion of BRCA1 and BRCA2 mutations in Finnish breast cancer families: evidence for additional susceptibility genes. *Hum Mol Genet* 1997 b; 6: 2309-15.
 31. Vahteristo P, Eerola H, Tamminen A, Blomqvist C, Nevanlinna H. A probability model for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and breast-ovarian cancer families. *Brit J Cancer* 2001; 84: 704-8.
 32. Eerola H, Pukkala E, Pyrhönen S, Blomqvist C, Sankila R, Nevanlinna H. Risk of cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation positive and negative breast cancer families. *Cancer Causes and Control* 2001; 12: 739-46.
 33. Sarantaus L, Vahteristo P, Bloom E, Tamminen A, Unkila-Kallio L, Bütsow R et al. BRCA1 and BRCA2 mutations among 233 unselected Finnish ovarian carcinoma patients. *Eur J Hum Gen* 2001; 9: 424-30.
 34. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE, Breast Cancer Linkage Consortium. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994; 343: 692-5.
 35. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310-6.
 36. Gayther SA, Mangion J, Russel P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nature Genet* 1997; 15: 103-5.
 37. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in Cancer Risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 410-9.
 38. Struewing JP, Hartge PW, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *The New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1401-8.
 39. Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 1998; 352: 1337-9.
 40. Thorlacius S, Tryggvadottir L, Olafsdottir GH, Jonasson JG, Ogmundsdottir HM, Tulinius H et al. Linkage to BRCA2 region in hereditary male breast cancer. *Lancet* 1995; 346(8974): 544-5.
 41. Johannsson O, Loman N, Möller T, Kristoffersson U, Borg Å, Olsson H. Incidence of malignant tumours in relatives of BRCA1 and BRCA2 germ line mutation carriers. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1248-57.
 42. Chappuis PO, Rosenblatt J, Foulkes WD. The influence of familial and hereditary factors on the prognosis of breast cancer. *Annals of Oncology* 1999; 10: 1163-70.
 43. Eerola H, Vahteristo P, Sarantaus L, Kyrrönen P, Pyrhönen S, Blomqvist C et al. Survival of breast cancer patients in BRCA1, BRCA2, and non-BRCA1/2 breast cancer families: A relative survival analysis from Finland. *Int J Cancer* 2001; 93: 368-72.
 44. Breast Cancer Information Core. www.nchgr.nih.gov/Intramural_research/Lab_transfer/Bic/.
 45. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, McBride C, Gupta J, Rubano T et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997; 278: 1242-50.
 46. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 145-58.
 47. Phillips K, Andrulis IL, Goodwin PJ. Breast carcinomas arising in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2: Are they prognostically different? *J Clin Oncol* 1999; 17: 3653-63.
 48. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, Radmacher M, Bittner M, Simon R et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 539-48.
 49. Vasen HFA, Haites NE, Evans DGR, Steel CM, Moller P, Hodgson S et al. Current Policies for Surveillance and Management in Women at risk of Breast and Ovarian Cancer: A Survey among 16 European Family Cancer Clinics. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1922-6.
 50. Narod S, Brunet J-S, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen S et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet* 2000; 356: 1876-81.
 51. 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.
 52. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, Hensen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159-64.
 53. Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2000; 18: 100-3.
 54. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve C, Tilanus-Linthorst MMA, Wagner A et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in Families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet* 2000; 355: 2015-20.