
Europeiske retningslinjer for helsetilbud ved arvelig brystkreft

KOMMENTAR

PÅL MØLLER

Email: pal.moller@klinmed.uio.no
Seksjon for medisinsk genetikk
Det Norske Radiumhospital
0310 Oslo

JARAN APOLD

Avdeling for medisinsk genetikk
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

LOVISE MÆHLE

KETIL HEIMDAL

Seksjon for medisinsk genetikk
Det Norske Radiumhospital
0310 Oslo

Et EU-demonstrasjonsprogram har redegjort for europeiske tiltak rettet mot arvelig brystkreft. Disse ble summert og diskutert mot tilgjengelige forskningsresultater i et møte der det var representanter for 34 europeiske land til stede. Møtet foregikk i mai 1999 i Heidelberg, Tyskland. De 14 samarbeidende sentre som har bidratt til de faglige delrapporter, har summert erfaringene til en konsensusrapport med forslag til felles europeiske retningslinjer. Forslaget er i samsvar med dagens norske retningslinjer og de erfaringer vi har gjort med dem.

De foreslåtte retningslinjer inneholder kriterier for risikovurderinger, retningslinjer for genetisk veiledning, oppfølgingsprogram, vurdering av forebyggende tiltak og evaluering. Forslagene begrunnes. Felles retningslinjer vil muliggjøre samlet europeisk

evaluering, og gjennom det vil man kunne bygge videre helsetiltak på dokumentert effekt av tiltak. Dette vil også gi et grunnlag for de forestående utprøvnings med kjemoprevensjon.

Ved BRCA1-mutasjon blir brystkreft i hovedsak påvist som infiltrerende, østrogenreseptornegativ cancer med dårlig prognose etter histopatologisk vurdering (10, 14 – 16). Det er alminnelig antatt, men ikke vist, at denne gruppen pasienter kan ha nytte av kontrollundersøkelser hyppigere enn én gang i året.

Profylaktisk mastektomi er vurdert, men det er ikke grunnlag for klare anbefalinger (17). Bruk av tamoksifen som forebyggende behandling har ikke gitt entydige resultater. Profylaktisk ooforektomi kan redusere brystkreftrisikoen også hos kvinner med BRCA1-mutasjon, substitusjonsbehandling med østrogen synes ikke å oppheve denne effekten (18). Pågående undersøkelser vedrørende frekvens av brystkreft også i det andre brystet vil avklare om tamoksifen eller annen behandling for den første svulsten også forebygger risikoen for ny, kontralateral svulst. Oral antikonsepsjon reduserer risiko for arvelig eggstokkreft (19), men kan ikke anbefales til profylaktisk bruk før risikoen for brystkreft som følge av slik behandling er nærmere avklart. Det er ikke endelig avklart om det ved arvelig brystkreft bør gis samme behandling som ved brystkreft med annen årsak (20).

Mutasjon i BRCA1 og BRCA2 gir vesentlig økt risiko for eggstokkreft. Retrospektive undersøkelser har vist at BRCA1-mutasjon gir eggstokkreft fra 40 års alder (4, 6), mens risikoen for eggstokkreft ved BRCA2-mutasjon er lavere, og sykdommen kommer senere i livet (5). Prospektive undersøkelser bekrefter at risiko for eggstokkreft er størst i slekter der det er minst to tilfeller av eggstokkreft i tillegg til opphopning av brystkreft og/eller én kvinne med både bryst- og eggstokkreft. Nesten alle som får eggstokkreft i slike familier har BRCA1-mutasjon. Prospektivt påvist eggstokkreft i slike familier sees sjelden før 40 års alder (10, 21). Ingen oppfølgingsundersøkelser i høyrisikogruppen for eggstokkreft har vist sikkerhet mot kreft med spredning ved diagnosetidspunkt og histopatologisk klassifikasjon av svulstene indikerer dårlig prognose. Overlevelsesundersøkelser etter eggstokkreft prospektivt påvist i oppfølgingsprogram er ikke rapportert. Infiltrerende kreft er påvist i eggstokker som er fjernet profylaktisk og vurdert å være normale av operatøren (22). Selv om et begrenset antall tilfeller av eggstokkreft med generell spredning er rapportert også etter profylaktisk ooforektomi, er den forebyggende effekt av ooforektomi vurdert å være god.

Vedrørende problemstillinger knyttet til familien som enhet, rettigheter og plikter mellom familiemedlemmer og formidling av informasjon som angår familiens medlemmer, vises det til separat vurdering (23). Forhold relatert til forsikringsspørsmål er også vurdert separat (24).

Basert på foranstående argumenter anbefales det at de pågående europeiske tiltak rettet mot arvelig brystkreft bør fortsette i hovedsak slik de drives i dag (1, 25), og med de modifikasjoner som fremgår.

Forslag til retningslinjer

Identifisering av kvinner med høy risiko for arvelig brystkreft

- –Familiehistorie med to eller flere første-gradsslektninger (eller annengradslektninger gjennom menn) med brystkreft før 50 år, og/eller
- –Opphopning av brystkreft i familien som ved dominant arvelig sykdom, og/eller
- –En kombinasjon av tidlig brystkreft og eggstokkreft i familien, og/eller
- –Li-Fraumenis (SBLA) eller Cowdens syndrom i familien, og/eller
- –Påvist BRCA1/2-trunkerende mutasjon eller TP53-mutasjon eller PTEN-mutasjon.
- –Menn med påvist BRCA2-trunkerende mutasjon har også risiko

Genetisk veiledning

Kvinner med vesentlig økt risiko for arvelig brystkreft bør tilbys genetisk veiledning ved medisinsk genetiker eller samarbeidende genetisk veileder etter at familiehistorien er utredet og før risiko for sykdom fastsettes. Under den genetiske veiledningen skal behov for særlige helsetiltak vurderes. Prediktiv gentesting bør bare utføres under streng kvalitetskontroll. Det bør gis genetisk veiledning ved spesialist i medisinsk genetik eller samarbeidende genetisk veileder før og etter gentest. Konfidensialitet og den enkelte pasients individuelle behov og rettigheter må ivaretas. Påvist høy risiko for sykdom bør utløse rett til de helsetilbud som anbefales nedenfor, og med de modifikasjoner som forventes etter hvert som kunnskap om effekt av tiltak blir bedre.

Oppfølgingstiltak

- –Årlig mammografi pluss klinisk ekspertundersøkelse fra 30 års alder. Fra 55 – 60 års alder antas mammografi hvert annet år (screeningmammografi) å være tilstrekkelig. Utenfor familier med den høyeste risiko (påvist mutasjon eller klare kliniske kriterier for høy risiko) kan et mindre omfattende tilbud være godt nok.
- –BRCA1-mutasjonsbærere (påvist mutasjon eller klinisk antatt ved minst to tilfeller av eggstokkreft i brystkreftfamilie eller én kvinne med både bryst- og eggstokkreft i familien), kan dra nytte av halvårlige kontrollundersøkelser. Dette kan vurderes der det er mulig og kan være et alternativ til profylaktisk kirurgi.
- –Det anbefales månedlig selvundersøkelse av brystene.

Profylaktisk kirurgi

BRCA1-mutasjonsbærere (påvist mutasjon eller antatt på grunn av minst to tilfeller av eggstokkreft eller én kvinne med både bryst- og eggstokkreft i familien) kan ha nytte av profylaktisk ooforektomi ved 35 – 50 års alder. De som ikke ønsker dette, bør tilbys regelmessig kontroll med transvaginal ultralydundersøkelse.

- –BRCA2-mutasjonsbærere (påvist mutasjon eller antatt på grunn av mannlig brystkreft eller andre assosierte kreftformer i familien) kan ha nytte av profylaktisk ooforektomi ved menopause (45 – 50 års alder).

- – Indikasjoner for profylaktisk mastektomi må avklares før anbefalinger kan gis.

Evaluerings av effekt av tiltak

Helsetiltak bør baseres på dokumentert effekt. Det er derfor nødvendig at alle tiltak organiseres som prospektiv klinisk forskning med sammenliknbare protokoller, og at resultatene evalueres kontinuerlig. Dette er ikke bare nødvendig for å etablere effekt av pågående og anbefalte tiltak, men også for å validere de risikoestimerer som nå brukes, og for å forberede kliniske randomiserte multisenterforsøk med kjemoprevensjon i nær fremtid (13).

LITTERATUR

1. Møller P, Evans G, Haites N, Vasen H, Reis MM, Anderson E 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.
2. , Vasen HF, Haites NE, Evans DG, Steel CM. Møller P, Hodgson S, European Familial Breast Cancer Collaborative Group. 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.
3. Møller P, Reis MM, Evans G, Vasen H, Haites N, Anderson E et al. Efficacy of early diagnosis and treatment in women with a family history of breast cancer. *Dis Markers* 1999; 15: 179 – 86.
4. Easton DF, Ford D, Bishop DT, Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 256 – 71.
5. Ford D, Easton DF, Stratton M, Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676 – 89.
6. Dørum A, Heimdal K, Hovig E, Inganäs M, Møller P. Penetrances of BRCA1 1675delA and 1135insA with respect to breast cancer and ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 671 – 9.
7. Møller P, Mæhle L, Heimdal K, Dørum A, Apold J, Kaurin RM et al. Prospective findings in breast cancer kindreds: annual incidence rates according to age, stage at diagnosis, mean sojourn time, and incidence rates for contralateral cancer. *The Breast* 1998; 7: 55 – 9.
8. Laloo F, Boggis CRM, Evans DGR, Shenton A, Threlfall AG, Howell A. Screening by mammography, women with a family history of breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 937 – 40.
9. Kollias J, Sibbering DM, Blamey RW, Holland PA, Gbuszko Z, Wilson AR et al. Screening women aged less than 50 years with a family history of breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 878 – 83.

10. Borg A, Dørum A, Heimdal K, Mæhle L, Hovig E, Møller P. BRCA1 1675delA and 1135insA account for one third of Norwegian familial breast-ovarian cancer and are associated with later disease onset than less frequent mutations. *Dis Markers* 1999; 15: 79 – 84.
11. Reichelt JG, Dahl AA, Heimdal K, Møller P. Uptake to genetic testing and pre-test levels of mental distress in Norwegian families with known BRCA1-mutations. *Dis Markers* 1999; 15: 139 – 43.
12. Møller P, Evans G, Anderson E, Mæhle L, Lalloo F, Heimdal K et al. Use of cytology to diagnose inherited breast cancer. *Dis Markers* 1999; 15: 206.
13. Heimdal K, Mæhle L, Møller P. Costs and benefits of diagnosing familial breast cancer for cure. *Dis Markers* 1999; 15: 167 – 73.
14. Sobol H, Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Longy M, Jacquemier J, Birnbaum D. Histoprognotic grade in hereditary breast cancer: is inheritance linked to BRCA1 a bad prognostic factor? I: Müller H, Scott RJ, Weber W, red. *Hereditary cancer*. 2nd int. res. conf. on familial cancer, Basel 1995. Basel: Karger, 1996: 11 – 8.
15. Johannsson OT, Idvall I, Anderson C, Borg A, Barkadottir RB, Egilsson V et al. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 362 – 71.
16. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson A, vdVijver MJ et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2-mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1138 – 45.
17. Evans DG, Anderson E, Lalloo F, Vasen H, Beckmann M, Eccles D et al. Utilisation of prophylactic mastectomy in 10 European centres. *Dis Markers* 1999; 15: 148 – 51.
18. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albrigh L et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1-mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1475 – 9.
19. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H et al. Oral contraceptive and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 424 – 8.
20. Eccles D, Simmonds P, Goddard J, Coultas M, Lalloo F, Evans G and the European Familial Breast Cancer Collaborative Group. Hereditary breast cancer: an investigation into the outcome of treatment for early stage disease. *Dis Markers* 1999; 15: 187 – 9.
21. Dørum A, Heimdal K, Løvslett K, Kristensen G, Hansen LJ, Sandvei R et al. Prospectively detected cancer in familial breast/ovarian cancer screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 906 – 11.
22. Chen KT, Schooley JL, Flam MS. Peritoneal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in familial ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 1985; 66 (suppl 3): 93 – 4.

23. Steel M, Smyth E, Vasen H, Eccles D, Evans G, Møller P et al. Ethical, social and economic issues in familial breast cancer: a compilation of views from the E.C. Biomed 2 demonstration project. *Dis Markers* 1999; 15: 125 – 31.
24. Morrison PJ, Steel CM, Vasen HFA, Eccles D, Evans DGR, Møller P et al. Insurance implications for individuals with a high risk of breast and ovarian cancer in Europe. *Dis Markers* 1999; 15: 159 – 65.
25. Eisinger F, Alby N, Bremond A, Dauplat J, Espie M, Janiaud P et al. Recommendations for management of hereditary breast and ovarian cancer: The French National ad hoc Committee. *Ann Oncol* 1998; 9: 939 – 50.
-

Publisert: 10. mars 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 13. september 2026.