

Diagnostikk og behandling av arvelig brystkreft.

Dette kapittel er gjeldende fra 01.01.12 og baserer seg på konsensusrapport fra 16. juni 2006*, bekreftet av NBCG og NGAK november 2006, men med endringer som følge av Helsedirektoratets gjennomgang og vedtak#

*Konsensusrapporten har ligget som NBCGs anbefaling på nettsiden i perioden 2007-2011. Forfattere av konsensusrapporten: Pål Møller¹, Turid Aass², Bjørn Hagen³, Jaran Apold¹, Lovise Mæhle¹, Tone Ikdahl² på vegne av ¹Norsk gruppe for arvelig kreft, ²Norsk brystkreftgruppe og ³Norsk forum for gynekologisk onkologi

Helsedirektoratets kriterier for tilbud om gentesting finnes til slutt i kapitlet.

Sammendrag [bevisgruppe A –D i parentes]

1. Pasienter / familier med mistanke om arvelig sykdom henvises klinisk genetiker til utredning.
2. Behandlende kirurg/onkolog/gynekolog kan tilby alle pasienter <50 år med brystkreft eller eggstokk-kreft gentest for å påvise de hyppigste norske *BRCA* genfeil. Behandlende lege gir informasjonsskriv, sørger for skriftlig informert samtykke, sender blodprøve til laboratoriet, og gir svaret til pasienten. Ved påvist genfeil henvises pasienten til klinisk genetiker.
3. Klinisk genetiker tilbyr slekten prediktiv gentesting og sørger for henvisning til avtalt helsetilbud.
4. Klinisk genetiker sørger for løpende oversikt over tiltakene med tanke på evaluering av virksomheten.
5. Sekundærprofylakse:
 - a. Friske mutasjonsbærere skal følges med årlig MR av bryst fra 25 års alder. [D] Konsensus i NBCG's radiologi ansvarsgruppe november 2011 er at "MR kan benyttes frem til 70 år. Mellom 70 og 80 år vil mammografitetthet BIRADS I ikke gi grunnlag for MR screening, mens tetthet BIRADS 2-4 gir grunnlag for MR screening. Ingen MR etter 80 år".
 - b. Andre risikokvinner (vurdert av klinisk genetiker etter familiehistorie) følges med årlig mammografi fra 30 til 60 års alder. [B]
 - c. Kontroll mot eggstokk-kreft anbefales ikke. [B]
6. Primærprofylakse:
 - a. *BRCA1/2* mutasjonsbærere anbefales profylaktisk oophorektomi ved/etter 35 års alder. Hormonsubstitusjon til 50 års alder. [B]
 - b. *BRCA1* mutasjonsbærere tilbys profylaktisk mastektomi som alternativ til årlig MR. [C]
7. Behandling ved påvist brystkreft eller eggstokk-kreft følger retningslinjer som gis annet sted.
8. Det utarbeides retningslinjer for metode for profylaktisk mastektomi og rekonstruksjon.

Årsak til arvelig brystkreft

Det angis ofte at minst 5% av all bryst og eggstokk-kreft er arvelig, men dette tallet er usikkert og er ikke bekreftet i den norske befolkningen. I familier med bryst- og eggstokk-kreft finner en vanligvis feil i ett av *BRCA* genene. De fleste familier med opphopning av brystkreft har ikke samtidig eggstokk-kreft, og en finner vanligvis ikke *BRCA* genfeil. Årsaken til opphopning i disse familiene er ikke kjent, men de fortsetter å produsere nye tilfeller av brystkreft og en antar at det er hittil ukjente gen som er årsaken. Helsetilbud ved arvelig brystkreft vil derfor i langt tid fremover ta utgangspunkt i familiehistorie som risikofaktor, selv om gentesting nå er blitt bedre og tas i bruk slik det fremgår nedenfor (1) Ulike årsaker til arvelig brystkreft gir ulike former for brystkreft som trenger ulike forebyggende helsetiltak slik det fremgår nedenfor. De ulike formene for arvelig brystkreft avspeiles av de markørene som brukes for behandlingsvalg ved diagnose. Disse gir grunnlag for behandlingsvalg ved alle former for brystkreft, og de ulike formene for arvelig brystkreft får slik ulik behandling. (1-2) Påvist genfeil som årsak til sykdom gir ikke grunn til annen

behandling av påvist svulst utover at ved *BRCA1* genfeil vil det ikke være naturlig å bruke brystbevarende kirurgi på det syke brystet.

BRCA genfeil gir risiko for både brystkreft og eggstokk-kreft. *BRCA1* brystkreft er gjennomgående østrogen receptor negativ og histologisk høy grad og påvises bare sjelden som carcinoma in situ (CIS) ved mammografi. *BRCA2* genfeil og familiær brystkreft hvor *BRCA* genfeil ikke kan påvises, er ofte østrogen receptor positiv og av lav eller middels histologisk grad, og ved årlig mammografi vil om lag en firedel påvises som CIS. Hormonell antikonsepsjon reduserer risiko for eggstokk-kreft men kan øke risiko for brystkreft. Hormonell antikonsepsjon anbefales ikke som kjemoprevensjon mot arvelig eggstokk-kreft, men en har heller ikke motforestillinger mot at kvinner med *BRCA* genfeil bruker slik prevensjon. Kjemoprevensjon mot brystkreft brukes ikke utenom forsknings-studier, og ingen slike foregår for tiden i Norge.

BRCA genene går sjelden i stykker. Genene er store, når de går i stykker (muterer) oppstår vanligvis en feil som ingen andre har maken til. Nesten alle med genfeil er i familier som har hatt genfeilen i svært lang tid. (3) De fleste nordmenn med genfeil har én av et fåtall hyppige genfeil. Disse genfeilene er funnet, og det er utviklet én hurtigtest som vil påvise dem. Denne gentesten vil påvise minst 50% av alle med *BRCA* genfeil i Norge – kanskje så mye som 75%. NBCG og NGAK har i utgangspunktet ment at alle pasienter med bryst- eller eggstokk-kreft bør gentestes for å påvise/avkrefte om de har en av disse hyppige norske genfeilene. NBCG har hevdet at dette bør organiseres som prosjekt. En har regnet med at dette kunne føre til oppdagelse av opp mot 75 med genfeil hvert år, og disse vil i stor grad representere nye familier som da kan få helsetilbud. Etter lengre tids utredninger i Helsedirektoratet er det besluttet derfra at kun pasienter <50 år med incident brystkreft kan henvises til gentesting (hurtigtest). Øvrige deler av SHDir's vedtak om tilbud om gentesting av kvinner med påvist brystkreft, ligger til slutt i dette kapitlet. Det er utarbeidet informasjonsskriv og skjema for skriftlig samtykke til gentesting som bør brukes – samtykket skal inneholde at resultatet kan brukes til å gi helsehjelp til slektninger og at for dette formålet vil pasienten bli henvist til genetisk veiledning dersom genfeil påvises. Informasjonen skal inneholde at påvist genfeil kan endre behandlingen av den syke (oophorektomi og kontralateral mastektomi – uten at det spesifiseres), og at det er behov for å genteste alle syke for å avklare hvordan behandlingen som gis virker hos syke med ulik sykdomsårsak. Rikshospitalet-Radiuhospitalet og Haukeland Universitetssykehus tilbyr gentest for de hyppigste norske *BRCA* mutasjoner.

I tillegg til de få hyppige *BRCA* genfeilene, finnes det en rekke sjeldnere *BRCA* genfeil i Norge. Normalt svar på hurtigtest for hyppige genfeil utelukker derfor ikke arvelig kreft og utelukker heller ikke *BRCA* genfeil, og alle med familiær brystkreft eller familiær bryst-eggstokk kreft skal henvises klinisk genetiker til utredning selv om hurtigtesten er normal (se nedstående kliniske kriterier for henvisning). Om lag en tredel av familiær brystkreft har påvisbar *BRCA* genfeil dersom en undersøker begge genene fullstendig, mens nær alle familier med opphopning av bryst og eggstokk-kreft har påvisbar *BRCA* genfeil. Om lag 6% av eggstokk-kreft har *BRCA* genfeil, hyppigst hos unge pasienter (4). Tilsvarende antas det at om lag 2% av brystkreft har *BRCA* genfeil. Det foreligger en rekke syndromer med ulike former for arvelig kreft. Noen av disse inkluderer brystkreft, noen av assosiasjonene til brystkreft er omdiskutert (genfeil i *TP53*, *CHEK2*, *PTEN*, *BARD1*, *ATM*). Et lite antall arvelig eggstokk-kreft skyldes *MSH2* genfeil.

Kriterier for henvisning til klinisk genetiker

- Påvist genfeil hos syk pasient, eller
- Opphopning av kreft i slekten:
 - to søstre eller mor-datter med brystkreft før 50 år, eller
 - flere tilfeller av brystkreft i slekten, eller
 - både bryst og eggstokk-kreft i slekten.
 - En bør være oppmerksom på bryst og eggstokk-kreft hvor slektskapet går gjennom menn (som ikke blir syke og som derfor 'fjernes' før en vurderer slektskapet).

Klinisk genetiker utreder slekter med mistanke om arvelig kreft – se (5) for detaljer vedrørende genetisk utredning og genetisk veiledning ved arvelig brystkreft.

Obligatorisk genetisk veiledning

Gentesting av friske (prediktiv gentesting) inkluderer obligatorisk genetisk veiledning av spesialist i medisinsk genetikk eller genetisk veileder som samarbeider med slik spesialist. Kvinner som ansees helbredet for bryst- eller eggstokk-kreft skal i utgangspunkt håndteres som friske. Informert samtykke betyr at veiledning er gitt før samtykket underskrives, og resultatet skal gis ved ny samtale. All virksomhet skal følge Bioteknologilovens bestemmelser. (6) En venter at en rekke pasienter som får påvist genfeil tilsynelatende er sporadiske tilfeller uten opphopning i slekten, og at dette skyldes at genfeilen er arvet gjennom friske menn og at det vil kreves omfattende klinisk genetisk utredning å finne frem til de kvinnelige slektningene som har behov for helsehjelp. I tillegg er det slik at dagens familiestruktur er at kvinner vanligvis ikke har en søster, og dersom én er syk vil en søster vanligvis ikke ha genfeil (bare halvparten av barna arver genfeilen). I alminnelighet vil syke kvinner med *BRCA* genfeil ikke ha syk søster, og halvparten av dem vil ha arvet genfeilen fra far – mor er frisk. De fleste med *BRCA* genfeil er over 50 år når de blir syke. Hovedhensikten med å genteste alle syke, er å finne de tilsynelatende sporadiske tilfellene for å kunne nå deres friske kvinnelige slektninger med livreddende helsetilbud. Selv om *BRCA* genfeil oftere fører til tidlig sykdom, er det også slik at de fleste syke er over 50 år – til dels eldre. Det skal derfor ikke foretas noen aldersvurdering av om pasient bør gentestes, og det skal ikke foretas noen aldersvurdering om pasient med påvist genfeil har behov for genetisk veiledning. Alle med genfeil skal henvises klinisk genetiker for fullstendig utredning av slekten.

Effekt av tiltak

Ved familiær brystkreft uten påvist genfeil, er erfaringen over 80% langtidsoverlevelse ved årlig mammografi og dagens behandling.(2) Ved påvist *BRCA1* genfeil er samlet effekt av oophorektomi + hormonsubstitusjon om lag 90% redusert risiko for eggstokk-kreft og 50% redusert risiko for brystkreft, samlet redusert sykkelighet/dødelighet blir da 50% - 75% (7-8) men det gjenstår å bekrefte dette prospektivt. Ved *BRCA2* genfeil antas effekten mot brystkreft bedre enn ved *BRCA1*, mens forholdene er like for eggstokk-kreft. Tallene for sikkerhet ved hormonsubstitusjon er usikre. I tillegg kommer effekt av MR mot brystkreft, den kan være god men observasjonstiden er foreløpig for kort til å mene noe om det. Profylaktisk mastektomi vil kunne forebygge minst 90% av all brystkreft.(9) Tidligdiagnostikk mot arvelig eggstokk-kreft med ultralyd og CA125 er utprøvd, men

gevinsten er så liten at den knapt har vært målbar på samme måte som mammografi hos *BRCA1* mutasjonsbærere. Tiltak uten målbar effekt anbefales ikke.

Samlet effekt av de anbefalte tiltak (se anbefalinger nedenfor) antas å kunne forebygge eller helbrede minst 80% i alle grupper. Effekt av profylaktisk mastektomi kommer i tillegg. Det er en forpliktelse å finne frem til alle dette gjelder slik at de kan velge om de ønsker å ta imot den anbefalte behandling.

Evaluering av effekt av tiltakene

De kliniske genetikere samarbeider aktivt for samlet evaluering av effekt av tiltakene. Hver enkelt pasient bør oppfordres til å delta for å bidra til å øke kunnskapen om effekt av behandling. Tiltak utenom det etablerte opplegget (villscreening) medfører at kunnskapen blir mangelfull og helsetilbudet dårligere og må derfor faglig frarådes. Effekten av tiltakene kan ikke utforskes ved å randomisere kvinner til ikke å få behandling, alternativet er dagens protokoll hvor vi observerer og beskriver effekt av det vi gjør.

Anbefalt helsetilbud

Basistilbudet ved påvist risiko for arvelig brystkreft ut fra familiehistorie er årlig mammografi fra 30 års alder. Ved dagens behandlingsprotokoll er den målte effekt både ved familiær brystkreft og *BRCA2* genfeil, at 80% - 90% av de som får påvist brystkreft er symptomfrie 5-10 år etterpå. Kvinner med økt risiko ut fra familiehistorie men uten påvisbar genfeil, vil hensiktsmessig kunne overføres til den generelle mammografiscreeningen (hvert annet år) fra 60 års alder.

Ved påvist *BRCA* genfeil er anbefalingen årlig MR fra 25 års alder og oophorektomi etter 35 år. Videre er mastektomi ved 40-45 års alder ved *BRCA1* genfeil anbefalt som den sikreste måten å forhindre død av brystkreft. *BRCA1* brystkreft har vist dårligere prognose ved mammografi for tidligdiagnostikk, også når stadium ved diagnose er uten lymfeknutespredning. En har derfor gått over til å følge kvinner med påvist genfeil med årlig MR. Det er allerede vist at svulstene påvises tidligere ved MR, men virksomheten har ikke pågått lenge nok til at en har erfaringstall for om prognosen er bedret. Gjennomsnittlig årlig insidens for brystkreft påvist ved MR hos kvinner med *BRCA1* genfeil vil være om lag 1% når profylaktisk oophorektomi brukes som anbefalt, om 5 år vil en ha empiriske tall for 5 års overlevelse. Selv om risiko for brystkreft er liten før 30 års alder (10), er det påvist så mange kvinner med brystkreft før 30 år som har *BRCA* genfeil, at det anbefales å starte årlig MR fra 25 års alder.

På grunn av den dårlig prognose for *BRCA1* brystkreft så langt (Møller et al 2002), og på grunn av at effekt av årlig MR ikke er vist, skal alle kvinner med påvist *BRCA1* genfeil informeres om muligheten for å velge **profylaktisk mastektomi**, - da dette er ansett som den sikreste måte å forhindre død av brystkreft. Det utarbeides anbefaling om metode for mastektomi og rekonstruksjon. Informasjon om dette skal være del av obligatorisk genetisk veiledning i forbindelse med prediktiv gentesting.

Kvinner med *BRCA* genfeil vil ha økt risiko for brystkreft hele livet. Dersom ikke mastektomi blir utført, er det derfor behov for årlig MR hele livet.

Profylaktisk oophorektomi anbefales ved påvist risiko for eggstokk-kreft fra 35 års alder og når kvinnen har fått de barn hun ønsker (begge forutsetninger må være oppfylt). Så lenge gentest-tilbudet ikke er bedre enn i dag, kan profylaktisk oophorektomi vurderes også i slekter med familiær bryst- og eggstokk-kreft der genfeilen (foreløpig) ikke er funnet. I mange tilfeller vil det da være naturlig å vurdere en høyere alder for når inngrepet skal gjøres, samtidig som den enkelte kvinnen med påvist risiko må ha anledning til å velge selv. Genetisk veiledning er obligatorisk ved mistanke om arvelig eggstokk-kreft, fordi det bør foretas utvidet søk etter genfeil med sikte på bruk av gentester i slekten. Som ledd i beslutningsprosessen om profylaktisk oophorektomi skal muligheter og begrensninger ved gentest gjennomgås i detalj. Den enkelte skal også ha en samtale med gynekolog (helst den som skal utføre inngrepet) om inngrepets art og påregnelige konsekvenser. Etter oophorektomi kan friske kvinner bruke hormonsubstitusjon til forventet menopause (50 år). Dokumentasjonen for at HRT etter oophorektomi ikke er skadelig, er svakere enn ønskelig samtidig som det i dag ikke er grunn til å motsette seg HRT – det må være kvinnens valg. Bare få får eggstokk-kreft før 40 år, men en antar at 'time in preclinical detectable stage' kan være flere år, og oophorektomi som forebyggelse må derfor anbefales noe tidligere enn forventet klinisk sykdom. Profylaktisk oophorektomi vil forebygge over 90% av all eggstokk-kreft.

Ved å forebygge og helbrede vil samlet ressursbruk ved kirurgiske, onkologiske og gynekologiske avdelinger bli redusert av tiltakene, mens informasjonsplikten og derved også ressursbehov til genetisk veiledning, vil øke. Den genetiske veiledningen må uansett gis nødvendig prioritet – informert samtykke til de anbefalte tiltak forutsetter at pasientene holdes informert. Alle anbefalte tiltak utenom profylaktisk mastektomi er over tid gjennomført i stort omfang og krever ingen forberedelse utover logistikk for gentesting av alle syke. Hverken familiene, genetikere eller kirurger har erfaring med stort volum av profylaktisk mastektomi. Dette vil derfor kreve omtanke og nødvendig tid til dialog mellom alle parter når det nå introduseres. Det er viktigere å finne rutiner alle kan akseptere, enn å innføre dette raskest mulig.

Referanser

1. Risk assessment and management in cancer genetics. Lallo F, Kerr B, Firedman J, Evans G (edit). Oxford University press, Oxford 2005. ISBN 0-19-852960-0 side 31-46, 73-102.
2. Møller P, Borg Å, Evans G, et al. Survival in familial breast cancer patients stratified on tumour characteristics, *BRCA* mutations and oophorectomy. *Int J Cancer* 2002; 101: 555-559
3. Møller P, Heimdal K, Apold J, Fredriksen Å, Borg Å, Hovig E, Hagen A, Hagen B, Pedersen JC, Mæhle L, The Norwegian Inherited Breast Cancer Group, The Norwegian Inherited Ovarian Cancer Group. Genetic epidemiology of *BRCA1* mutations in Norway. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2448-2434.
4. Kotar K, Brunet J-S, Møller P, et al :. Ratio of female to male offspring of women tested for *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *J Med Genet* 2004; 41:e103 (<http://www.jmedgenet.com/cgi/content/full/41/8/e103>)
5. Møller P, Mæhle L, Apold J. Arvelig brystkreft. *Tidsskrift for Den norske lægeforening* 22: 2005; 3136-8
6. Bioteknologiloven (<http://www.lovdatab.no/all/hl-20031205-100.html>)
7. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7804-10.
8. Eisen A, Lubinski J, Klijn J et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7491-6.
9. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HAT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 15;22(6):1055-62
10. Heimdal K, Mæhle L, Apold J, Pedersen JC, Møller P. The Norwegian founder mutations in *BRCA1*: high penetrance confirmed in an incident cancer series and differences observed in the risk of ovarian cancer. *Europ J Cancer* 2003; 39: 2205-2213

Helsedirektoratets vedtak om tilbud om gentesting til kvinner som har fått påvist brystkreft

Kriterier for tilbud om gentesting til kvinner og menn med brystkreft

Alle kriteriene gjelder kvinner som har fått påvist bryst- eller eggstokkkreft. Også kvinner som er behandlet tidligere, og som oppfyller kriteriene, bør få tilbud om gentesting dersom de ber om det.

Alderskriterier for tilbud om BRCA1/BRCA2 gentest

- gentesting for mutasjoner eller andre feil i BRCA1 og BRCA2 tilbys alle kvinner som får brystkreft før de fyller 50 år, uavhengig av familiehistorie.
- gentesting tilbys alle kvinner som får eggstokkkreft før de fyller 70 år, uavhengig av familiehistorie.

Organisering:

Kvinner som får brystkreft før de er 35 år henvises til medisinskgenetisk veiledning. Andre kvinner får informasjon og veiledning av behandlende lege, med mindre det i tillegg er mistanke om familiær bryst- eller eggstokkkreft: da henvises kvinnen til medisinskgenetisk avdeling. Kvinner som får påvist en genfeil henvises til medisinsk genetisk avdeling.

Familiehistorie - kriterier for tilbud om BRCA1/BRCA2 gentest

- påvist mutasjon i BRCA1 eller BRCA2 hos en nær slektning
- kvinnen har en eller flere førstegradsslektninger som fikk brystkreft før 50 år
- flere tilfeller av brystkreft i familien
- både brystkreft og eggstokkkreft i familien
- flere tilfeller av bryst- eller eggstokkkreft hos andre - eller tredjegradsslektninger på farssiden

Organisering:

Kvinnene henvises til medisinskgenetisk avdeling.

Andre kriterier for tilbud om BRCA1/BRCA 2 testing

- gentesting tilbys kvinner som har eller har hatt både bryst- og eggstokkkreft
- gentesting tilbys kvinner med bilateral brystkreft på diagnosetidspunktet
- gentesting tilbys alle menn med brystkreft

Organisering:

Pasienten henvises til medisinskgenetisk avdeling.

Familiehistorie – annen arvelig brystkreft

Ved mistanke om mistanke om Li Fraumeni, Cowdens syndrom eller Peutz-Jeghers syndrom henvises pasienten til medisinskgenetisk avdeling.

Mer om organisering av tilbudet

- Kvinner som anses å ha økt risiko for arvelig sykdom skal tilbys gentest for de

vanligste mutasjonene i BRCA1 og BRCA2.

Vi ønsker at fagmiljøene i fellesskap skal bli enige om kriterier for å velge ut de vanligste mutasjonene (se vedlegg 1), og at fagmiljøene i fellesskap avgjør hvilke mutasjoner som til en hver tid er relevante. Utgangspunktet er listen fra 2009. Laboratoriene som tilbyr gentesting må ha et testbatteri som inneholder de mutasjonene som er påvist i Norge, hvor risiko forbundet med mutasjonen er godt dokumentert. Test for disse mutasjonene må tilbys over hele landet.

Ikke-etnisk norske kvinner bør få tilbud om full mutasjonsanalyse i BRCA1/BRCA2 der det er relevant.

- Kvinner med brystkreft som oppfyller kriteriene skal få tilbud om gentest før kirurgi. Dette fordi resultatet har betydning for valg av kirurgisk metode (brystbevarende versus å fjerne brystet mv). Svar fra gentest bør foreligge innen tre uker etter at kvinnen har fått diagnosen.
- For kvinner med eggstokkreft (som oppfyller kriteriene) kan gentesting utsettes til et senere tidspunkt, med mindre resultatet påvirker behandlingsvalg.
- Det må legges til rette for at alle pasienter kan få ytterligere veiledning av personell med spesialkompetanse (genetisk veileder/spesialist i medisinsk genetikk) dersom det er behov for det.

Direktoratet vil be de medisinskgenetiske avdelingene lage et forsvarlig opplegg for genetisk veiledning, samt utarbeide informasjonsmateriale til pasienter og helsepersonell.

Referanser:

Møller P, Borg Å, Evans G, et al. Survival in familial breast cancer patients stratified on tumour characteristics, *BRCA* mutations and oophorectomy. *Int J Cancer* 2002; 101: 555-559