

Presymtomatisk diagnostik av ärftlig bröstcancer

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 00-02-02
Reviderad 00-04-10
Version 2

Alerts bedömning

Upptäckten av att förändringar (mutationer) i två bestämda gener innebär en ökad risk för bröstcancer och cancer i äggstockarna (ovarialcancer) har skapat nya möjligheter att förebygga ärftlig cancer. Särskilda program för identifiering, utredning, uppföljning och behandling av personer med ärftlig bröstcancer är under utveckling i Sverige.

Det finns god* kunskap om sambandet mellan vissa arvsanlag och risken att utveckla cancer. Det finns viss* kunskap om effekten av förebyggande insatser för kvinnor med hög risk att utveckla cancer. Emellertid saknas studier av effekten på sjuklighet, dödlighet samt kostnadseffektivitet av hela program.

Möjligheterna att utvärdera program för genetisk screening i randomiserade kliniska försök är små. Det är dock angeläget att de samlade effekterna på dödlighet och de ekonomiska konsekvenserna av olika strategier och hela program analyseras med hjälp av retrospektiva data och modellanalyser.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

En stark genetisk predisposition för bröstcancer har associerats med två gener, BRCA1 och BRCA2. Mutationer i BRCA1 har även visat sig medföra en ökad risk för att drabbas av cancer i äggstockarna. Kvinnor med hög risk att utveckla cancer kan i första hand erbjudas kontroller i förebyggande syfte, men i vissa situationer kan även förebyggande operativt avlägsnande av bröst och äggstockar övervägas. I familjer med många fall av bröstcancer kan mutationsanalys erbjudas. Om utredningen leder till att man finner en mutation hos en person i familjen kan friska släktingar erbjudas information om utredningsresultatets betydelse för deras egen cancerrisk och om möjligheterna till undersökning.

Genom familjeutredning med upprättande av ett släktträd (pedigreeanalys) identifieras släkter med autosomt dominant nedärvning (dvs lika för båda könen) av anlag för bröstcancer. Risken för enskilda släktmedlemmar kan sedan beräknas och individer med hög risk identifieras. Riskbedömningar kan även göras genom genetiskt epidemiologiska studier [1–3].

De kriterier som används för att identifiera personer tillhörande släkter med hög risk att drabbas av bröstcancer eller äggstockscancer inkluderar;

- tre eller fler fall av föräldrar, syskon, barn (förstegradssläktingar) i minst två generationer där åtminstone en person insjuknat före 50 års ålder (för äggstockscancer 60 år)
- två fall hos förstegradssläktingar där åtminstone en insjuknat före 40 års ålder (för äggstockscancer 50 år)
- man med bröstcancer
- påvisad mutation i en bröstcancerassocierad gen.

Indikationen stärks ytterligare av förekomst av bilateral bröstsjukdom eller multipla primärtumörer i samma bröst.

Utöver familjeutredning kan personer som uppfyller ovan nämnda kriterier erbjudas molekyलगenetisk utredning av BRCA1 och BRCA2 för att utröna om en mutation i någon av dessa gener kan förklara ansamlingen av bröst- och ovarialcancerfall i släkten. DNA isoleras från ett blodprov och analyseras avseende mutationer i de två nämnda generna. Metoden som används bedöms kunna upptäcka omkring 80 procent av mutationerna. Om en mutation påvisas i en släkt kan samma analys erbjudas övriga familjemedlemmar för att fastställa om de är mutationsbärare eller ej.

Mutationsbärare och kvinnor i familjer där mutation inte kunnat påvisas men där släktutredning (pedigree analys) påvisat hög risk för tumörsjukdom, erbjuds hälsokontroller eller i vissa situationer ett förebyggande kirurgiskt ingrepp. Ingreppet innebär att man tar bort båda brösten med efterföljande plastikkirurgisk rekonstruktion. Även borttagande av äggstockarna kan vara aktuellt.

Målgrupp

Förekomsten av BRCA1- och BRCA2-mutationer i den svenska populationen är inte känd, och kan inte med säkerhet beräknas utan en befolkningsundersökning (screening) där man kartlägger förekomsten av arvsanlaget.

Årligen upptäcks cirka 4 000 fall av bröstcancer i Sverige. Mellan 200 och 400 av fallen antas bero på genetiska faktorer med hög genomslagskraft (penetrans). Om man hos hälften av dessa kvinnor finner en mutation i något av deras anlag och utgår från att alla har ett syskon och två barn så kan 300 – 600 förstegradssläktingar vara aktuella för molekyलगenetisk diagnostik och förebyggande åtgärder. Man kan även förvänta önskemål om utvidgad släktutredning från andra- och tredjegradssläktingar vilket möjligen kan fördubbla behovet av genetiska informationssamtal och eventuell ytterligare utredning. Den primära målgruppens storlek kan med ökad kunskap om sambandet mellan tumörsjukdom och ärftliga faktorer och nya undersökningsmetoder förväntas öka i framtiden.

Det är troligt att framtida upptäckter av ytterligare bröstcancerassocierade gener leder till att nya mutationer kommer att kunna kartläggas.

Relation till andra metoder

Syftet med program för att förebygga ärftlig bröstcancer är att minska sjuklighet och dödlighet i sjukdomen. Ett sätt att minska dödligheten i bröstcancer är screening för bröstcancer med hjälp av mammografi. Detta screeningprogram, som sedan länge är utbyggt i stora delar av Sverige, riktar sig till kvinnor som är mellan 40 och 74 år. De kvinnor som är målgrupp för presymtomatisk diagnostik av ärftlig bröstcancer är ofta yngre. Dessutom är inte screening med mammografi utvärderad i de yngre åldersgrupperna som ofta är aktuella för övervakning vid ärftlig tumörsjukdom.

Det finns för närvarande inga andra metoder än släktutredning och genetiskt epidemiologiska metoder för att identifiera och bedöma en enskild persons risk att på grundval av ärftlighet insjukna i bröstcancer.

Patientnytta

Det saknas utvärderingar av patientnyttan av hela program för identifiering och förebyggande av ärftlig bröstcancer. Indirekta resultat genom uppföljning av historiska material visar på en kraftig riskreduktion för både bröst- och äggstockscancer efter profylaktiska operationer. Bland dessa studier ingår utvärdering av profylaktiska åtgärder på kvinnor med genetiskt bestämd hög risk.

I en amerikansk retrospektiv studie mellan 1960 och 1993, ingick 639 kvinnor som i profylaktiskt syfte fått båda brösten bortopererade (bilateral mastektomi). Kvinnorna var i genomsnitt 42 år då ingreppet utfördes och medianuppföljningstiden var 14 år. Utifrån förekomst av bröstcancer i familjen bedömdes 214 av kvinnorna tillhöra en högriskgrupp för att utveckla bröstcancer. Bl a jämfördes incidensen av bröstcancer för denna högriskgrupp med incidensen hos deras systrar som inte genomgått bilateral mastektomi. Resultaten visade att 1,8 procent av de profylaktiskt opererade kvinnorna och 38,7 procent av deras icke profylaktiskt opererade systrar hade utvecklat bröstcancersjukdom. Resultatet tyder på att riskreduktionen hos denna högriskgrupp av kvinnor var 90 procent [6].

I en beslutsmodell [8] har man studerat effekten på förväntad livslängd av borttagande av bröst och äggstockar hos mutationsbärare. För en 30-årig kvinna ökar överlevnaden mellan 2,9 och 5,3 år efter mastektomi beroende på den ackumulerade cancerrisken, och mellan 0,3 och 1,7 år efter operativt borttagande av äggstockarna (ooforektomi). Överlevnadsvinsten avtar med åldern men ger en avsevärd ökning av förväntad återstående livslängd för yngre kvinnor. I modellen har man utgått från att profylaktisk mastektomi gav 85 procent reduktion av bröstcancerrisken och ooforektomi 50 procent reduktion av risken för äggstockscancer.

I en studie utvecklades en Markovmodell för att undersöka överlevnad, livskvalitet och kostnadseffektivitet i en judisk population [4]. Resultatet visar att de kvinnor som var anlagsbärare av de i denna population vanligt förekommande BRCA-mutationerna och som genomgått profylaktisk kirurgi i ung ålder uppvisade kraftigt ökad överlevnad, även om livskvaliteten inte påverkades.

Komplikationer och biverkningar

Kvinnor med ärftlig cancer erbjuds en förebyggande behandling eller upprepade mammografikontroller, som medför ökad exponering för strålning. Denna riskökning torde inte, med den höga basrisk att insjukna som finns, påverka den totala livstidsrisken att få bröstcancer. Emellertid är mammografi oprövat som uppföljningsinstrument i unga åldersgrupper och det finns en risk att man inte får samma goda resultat som vid screening av äldre kvinnor beroende på fysiologiska skillnader i det unga bröstet jämfört med det äldre. Ett alternativ som diskuteras är att göra uppföljning med upprepade MR-undersökningar.

Ett kirurgiskt ingrepp med profylaktiskt avlägsnande av bröstvävnad leder inte till att bröstcancerrisken blir helt eliminerad men man uppnår en minskning av risken att utveckla bröstcancer. Operationen sker i flera steg och kan vara besvärlig för patienten. Det finns även en risk att det kosmetiska resultatet inte uppfyller patientens förväntningar.

Då den genetiska utredningen medför att även andra personer än patienten kan beröras av utredningsresultaten kan utebliven genetisk rådgivning till familjemedlemmar orsaka psykosociala problem. Därför bör även släktingar få möjlighet att få genetisk information och utredning vid specialistmottagning.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Kostnaden för att utreda en person när misstanke om ärftlig bröstcancer föreligger beror på utfallet av undersökningen. Normalt uppgår den direkta kostnaden till 5 000–15 000 kronor per person inkluderande psykosocial uppföljning vid en specialmottagning. Den initiala molekyllär-genetiska utredningen av BRCA1- och BRCA2-generna hos den första personen i en familj kostar 15 000–20 000 kronor. När en mutation är identifierad kostar den molekyllär-genetiska utredningen av varje person ytterligare cirka 5 000 kronor; dessa kostnader kan dock förväntas sjunka. Till detta kommer kostnader för kontroller och profylaktiska operationer.

Det saknas kostnads- och effektdata för hela program i Sverige, men det finns hälsoekonomiska utvärderingar i andra länder av profylaktiska åtgärder när riskindivider identifierats. En avhandling från Manchester har visat att det är billigare för sjukvården att erbjuda cancergenetiska utredningar och profylax, än att behandla de fall av tumörsjukdom som skulle ha uppstått utan intervention [7]. Det är emellertid osäkert om resultatet kan överföras på svenska förhållanden.

I den tidigare refererade modellanalysen från USA har man beräknat effekten på livslängd och livskvalitet i en judisk population [4]. Om båda operationerna (mastektomi och ooforektomi) utförs kan en 30-årig kvinna förväntas vinna 1,9 kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). När även hänsyn tagits till kostnaderna dras slutsatsen att profylaktisk behandling av kvinnor med hög risk är kostnadseffektiv i förhållande till andra medicinska interventioner. I en senare studie har samma forskargrupp utvecklat en modell för utvärdering av genetisk screening för tre specifika mutationer i samma population men utan selektion utifrån familjehistoria [5]. Under antagande att alla kvinnor med ett positivt testresultat väljer att genomgå en profylaktisk operation av bröst och äggstockar beräknar man en genomsnittlig överlevnadsvinst på 33 dagar för varje kvinna i programmet. Kostnaden per vunnet levnadsår uppskattas då till 168 000 kronor. Författarna drar slutsatsen att metoden är kostnadseffektiv i jämförelse med t ex mammografiscreening, men modellanalysen måste konfirmeras i prospektiva observationsstudier och kliniska försök.

Sjukvårdens struktur och organisation

Identifiering och genetisk utredning av personer med misstänkt ökad risk för ärftlig bröstcancer bör tills vidare ske vid specialistmottagningar med såväl genetisk, onkologisk som psykosocial kompetens. Sådana mottagningar finns eller är under uppbyggnad vid samtliga universitetssjukhus. Det fortsatta medicinska och psykosociala omhändertagandet bör ske inom länssjukvården av läkare och annan personal med särskild kunskap om de speciella omständigheter som kan föreligga vid ärftlig bröstcancer. Nätverk för kontinuerlig utbildning av dessa personer bör finnas knutna till specialmottagningarna. Sedan 1994 finns "Arbetsgruppen för cancergenetiska mottagningar"; ett nätverk mellan de onkogenetiska mottagningarna i landet som får ekonomiskt stöd av Cancerfonden. Denna arbetsgrupp kommer i Socialstyrelsens regi att publicera ett State-of-the-art-dokument avseende utredning, uppföljning och omhändertagande av personer med misstänkt ärftligt ökad risk för tumörsjukdom. Förutom bröstcancer ingår även ärftlig koloncancer, prostatacancer, endometriecancer, ovarialcancer, malignt melanom och basaliom [10].

Etiska aspekter

Ett program för att identifiera och förebygga ärftlig bröstcancer medför etiska konsekvenser och innehåller flera typer av komplicerade beslut [12]. De genetiska utredningarna omfattar direkt eller indirekt även nära släktingar till den som undersökts och utredningen kan inkräkta på deras integritet. Speciellt bör släktingars rätt att få ta del av utredningsresultat uppmärksammas liksom deras rätt att avstå från information. Principerna för att sprida information inom en familj har varit föremål för särskild utredning av Statens medicinetiska råd [9] och har även uppmärksamats av Socialstyrelsen som kommer att utfärda en vägledning för etiska överväganden vid genetiska utredningar inom sjukvården [11].

Ett program som syftar till att förebygga ärftligt betingad cancer innebär, i likhet med screeningprogram, att ett flertal personer utan symtom blir föremål för åtgärder och kan uppleva oro, och skadas utan att man med säkerhet vet om de har nytta av sin medverkan. Det är därför viktigt att i alla moment, inte bara i samband med den genetiska utredningen, informera kvinnorna om kunskapsläget, liksom vilka positiva respektive negativa konsekvenser som kan förväntas.

Utbredning i Sverige

Särskilda gemensamma mottagningar för utredning av misstänkt ärftlig cancer finns vid universitetssjukhusens genetiska och onkologiska enheter. Molekylärgenetiska laboratorier för mutationsanalys finns vid onkologiska kliniken i Lund, på avdelningarna för klinisk genetik vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Karolinska Sjukhuset. De olika mottagningarna har var och en årligen 350–400 nybesök där en misstänkt familjär ökad risk för bröstcancer är huvudorsaken till besöket. Antalet personer som får genetisk information är sannolikt betydligt större då släktingar i många fall följer med den registrerade patienten till läkarbesöket.

Pågående forskning

Vid de onkologiska och genetiska enheterna i Lund, Göteborg och Stockholm finns forskargrupper med molekylärgenetiska och psykosociala projekt relaterade till ärftlig bröstcancer.

Det kan i detta sammanhang påpekas att de båda gener som analyseras vid misstänkt ärftlig bröstcancer, BRCA1 och BRCA2, är patenterade av ett företag i USA, Myriad Genetics, som har meddelat att företaget kommer att hävda sina patenträttigheter inom EU.

Sakkunnig

Ulf Kristoffersson, Docent, Genetiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

Granskare

Håkan Olsson, Professor, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

Referenser

1. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varricco C, for the Cancer Genetics Studies Consortium. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. JAMA 1997;277:997-1003.
2. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Med Genet 1991;48:232-242.
3. Dörum A, Kristensen VM, Tropé CG, Möller P. Early detection of familial ovarian cancer. Eur J Cancer 1996;32A:1645-51.
4. Grann VR, Panageas KS, Whang W, Antman KH, Neugut AI. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-positive or BRCA2-positive patients. J Clin Oncol 1998;16:979-985.
5. Grann VR, Whang W, Jacobson JS, Heitjan DF, Antman KH, Neugut AI. Benefits and costs of screening Ashkenazi Jewish women for BRCA1 and BRCA2. J Clin Oncol 1999;17:494-500.
6. Hartman LC, Schad DJ, Woobs JE, Crotty TP, Myers JL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 1999;340:77-84.
7. Laloo FI. An evaluation of clinical and laboratory services for women at high risk of breast cancer. Thesis. Medical faculty, University of Manchester, UK. 1997.
8. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Decision analysis-effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. New Engl J Med 1997;336:1465-71.
9. Socialdepartementet. Synpunkter från Statens medicinetiska råd. Uppsökande genetisk verksamhet. Dnr12/98. 1999.
10. Socialstyrelsen/medicinsk faktadatabas MARS. Utredning, uppföljning och omhändertagande av personer med misstänkt ärftligt ökad risk för tumörsjukdom. 1999. Under remissbehandling.
11. Socialstyrelsen Allmänna råd. Genetik inom hälso- och sjukvården. 1999. Under remissbehandling.
12. Vasen HF, Haites NE, Evans DG, Steel CM, Möller P, et al. The European Family Cancer Clinics. 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;34:1922-26.