
Gentesting i forebygging og behandling av kreft

KRONIKK

PÅL MØLLER

moller.pal@gmail.com

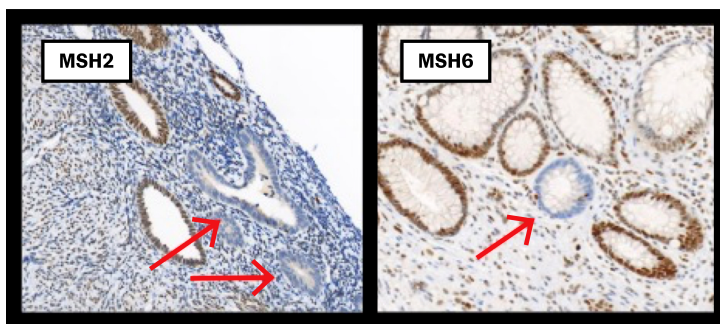
Pål Møller er dr.med., spesialist i medisinsk genetikk og seniorforsker ved Avdeling for tumorbiologi, Institutt for kreftforskning, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt tilskudd fra Kreftforeningen og har interesse i InSiGHT variant databases. Han initierte og ledet The Prospective Lynch Syndromes Database (PLSD) inntil 2023 og er æresmedlem i European Hereditary Tumour Group (EHTG).

EIVIND HOVIG

Eivind Hovig er forsker og gruppeleder ved Avdeling for tumorbiologi, Institutt for kreftforskning, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet og professor emeritus ved Institutt for informatikk, Universitetet i Oslo. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Tidligdiagnostikk kan ikke alltid forebygge kreft, men tidlig behandling kan gi bedret prognose. Ny kunnskap tilsier at alle kreftsvulster bør gentestes for å gi riktig behandling, uavhengig av mistanke om arvelig sykdom.



Immunohistokjemisk påvisning av tarmkrypter som mangler genproduktet (dMMR-celler) av henholdsvis *MSH2* og *MSH6* hos bærere av genfeil i henholdsvis *MSH2* og *MSH6*.

dMMR gir mikrosatellittinstabilitet, som fører til tarmkreft. Slik tarmkreft har prognosebedring ved immunterapi. All tarmkreft bør undersøkes for slik årsak for å kunne velge best mulig behandling. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, Sveits / CC BY 4.0 / Tilpasset av Tidsskriftet

De fleste tilfeller av mikrosatellittinstabil kreft (MSI) er ikke arvelige. Samtidig er arvelig mikrosatellittinstabil kreft, eller de fire Lynch-syndromene, den hyppigste årsaken til arvelig kreft. Disse kreftformene skyldes arvede DNA-varianter i *MMR (mismatch repair)*-genene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* og *PMS2*. Dette medfører ulike sykdomsbilder, og immunterapi kan være indisert både ved arvelig og ikke-arvelig mikrosatellittinstabil kreft. Kreftsvulster bør nå gentestes for å gi pasientene riktig behandling, uavhengig av mistanke om arvelig sykdom.

Hvordan oppstår kreft?

Det vanlige paradigmet (tenkemåten) er at kreft starter med en genforandring (mutasjon) i en celle som derved unnslipper normal kontroll. Økt celledeling fører til flere mutasjoner. Dette gir opphav til flere nye cellegrupper, med nye mutasjoner, som ytterligere unnslipper kontroll og blir til lokal invasiv kreft. Dette er kjent som adenom-karsinom-paradigmet. Ved arvelig anlegg for kreft skjer kreftdannelse oftere og raskere enn ved ikke-arvelige kreftformer. Videre celledeling og mutasjoner kan føre til at svulsten sprer seg. Ved et ikke-infiltrerende forstadium til kreft vil påvisning ved screening kunne forebygge kreft ved å fjerne forstadiet. Tidlig påvisning av en kreftsvulst vil kunne bedre prognosen ved at man kan hindre at svulsten sprer seg.

Et annet paradigme er at kreft oppstår ved tilfeldige sammentreff av begivenheter og at arvelig kreft gir økt risiko for dette. Slike begivenheter kan oppstå i tilfeldig rekkefølge. Det må da ikke nødvendigvis være et forstadium med adenom før kreftsykdommen, og et adenom må ikke nødvendigvis bli til kreft. Betydningen av ulike risikofaktorer og hvor ofte kreft utvikler seg slik, er kjent på gruppenivå, men vil for den enkelte pasient være usikkert. Uten et ikke-infiltrerende forstadium til kreft vil ikke screening eller andre mekanismer for tidligdiagnostikk kunne forebygge kreft. Tidlig behandling vil imidlertid kunne bedre prognosen. Hyppigheten av kreftsykdom kan derfor være en dårlig surrogatmarkør for effekt av screening.

Begge paradigmenes kan være riktige samtidig. Én og samme person kan ha to (eller flere) svulster som følger ulik utvikling, og to deler av samme svulst kan følge ulike utviklingsveier. Spørsmålet blir da i hvilken grad hvilke av paradigmenes er riktige – og når? Det berører forventningene ved for eksempel mammografiscreening for brystkreft og koloskopiscreening for tarmkreft. Begge screeningprogrammene bygger på paradigmet om at det først finnes en lokal svulst som kan fjernes før den blir til kreft, at en kreftsvulst kan påvises og fjernes før den sprer seg, og/eller at en kreftsvulst kan påvises før den blir motstandsdyktig mot medikamentell behandling.

«Utfallet av kreftscreeningprogrammene har som kjent hverken ført til at all kreft forebygges eller at all kreft helbreddes. Det stiller spørsmål ved om adenom-karsinom-paradigmet vanligvis er dominerende ved utviklingen av kreft»

Utfallet av kreftscreeningprogrammene har som kjent hverken ført til at all kreft forebygges eller at all kreft helbreddes. Det stiller spørsmål ved om adenom-karsinom-paradigmet vanligvis er dominerende ved utviklingen av kreft. Videre har overdiagnostikk ved screening for kreft gjort nytten vanskelig å vurdere. Dersom hensikten med screening er å bedre overlevelsen, bør man måle overlevelse.

Epidemiologi

The Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD) var et norsk initiativ til europeisk samarbeid, og det er nå verdensomspennende [\(1\)](#). Gruppen har beskrevet kreftinsidens påvist ved koloskopi (kreft i ende- og tykktarm) og prognose etter kreftdiagnose i ethvert organ forutsatt at dagens retningslinjer for helsetiltak følges [\(1\)](#). I InSiGHT-variantdatabasen [\(2\)](#) kategoriseres alle kjente MMR-varianter som sykdomsassosierte eller ikke sykdomsassosierte (se også «MMR CANCER RISK» i databasen eller direkte på www.plsd.eu).

De fire mikrosatellittinstabil kreft-syndromene er ulike på gruppenivå med henblikk på penetrans (hyppighet av sykdom), ekspressivitet (hvilken sykdom), dødelighet og kjønn [\(1\)](#). Ingen har et «gjennomsnittlig kjønn» og/eller feil i et «gjennomsnittlig gen». Gjennomsnitt for insidens og dødelighet i de fire ulike formene for dominant arvelig mikrosatellittinstabil kreft og uten å hensynta kjønn er derfor ikke gyldige for noen. Syndromene har i ulik grad økt risiko for kreft i 13 ulike organer: tykktarm, endetarm, tynntarm, magesekk, galleveier, bukspyttkjertel, prostata, livmor, eggstokker, urinblære, ureter, hjerne og for osteosarkom. Tarmkreft er ikke den hyppigste dødsårsaken, og det er en misforståelse å benevne gruppen som *arvelig tarmkreft*. Gynekologisk kreft er hyppig hos kvinner, mens urinveis-/prostatakreft er hyppig hos menn. Eggstokkreft synes å være en variant av endometriekreft.

PLSD har beskrevet at overlevelse ved de arvelige mikrosatellittinstabile kreftformene som kommer relativt tidlig i livet, som kreft i tykktarm, endometrium og eggstokker, er blitt bedre takket være tidlig diagnostikk og

bedre behandling. I tillegg kommer nå immunterapi. De som blir helbredet kan leve videre – og få kreft i andre organer. Slik senere kreft i andre organer gir hos disse pasientene ofte dårligere overlevelse enn hos tidligere kreftfrie, og i sum fører dette til at de fleste dødsfall ved arvelig mikrosatellittinstabil kreft sees i andre organer enn tykktarm, endometrium og eggstokker (1). I hovedsak vil kreft hos personer med *MMR*-genfeil innebære stokastiske tilfældigheter (1): De som har hatt kreft tidligere, synes ikke å ha vesentlig økt risiko for ny kreftsykdom, hverken i samme eller andre organer.

«I hovedsak vil kreft hos personer med *MMR*-genfeil innebære stokastiske tilfældigheter: De som har hatt kreft tidligere, synes ikke å ha vesentlig økt risiko for ny kreftsykdom, hverken i samme eller andre organer»

Koloskopi har ikke redusert forekomsten av arvelig mikrosatellittinstabil kreft vesentlig. Dersom adenom-karsinom-paradigmet var riktig, skulle fjerning av adenomer påvist ved koloskopi føre til redusert insidens av tykktarmskreft i risikogruppene. Slik er det ved sykdomsgivende variant av *PMS2*-genet, men ikke ved sykdomsgivende varianter av genene *MLH1*, *MSH2* og *MSH6* (1, 3). En forklaring på dette er at friske bærere har mikroskopiske forstadier til mikrosatellittinstabil kreft i tarmkryptene. Disse forstadiene produserer neopeptider som tiltrekker seg immunceller, og med immunresponsen fjernes forstadiet. Mikrosatellittinstabil kreft gir derimot opphav til neopeptider som hindrer HLA-systemet og immuncellene i å «se» svulsten. Med moderne immunterapi kan «ugunstige» neopeptider fra de mikrosatellittinstabile kreftsvulstene hemmes, slik at HLA-systemet ikke hindres i å fjerne svulsten. At immunsystemet eventuelt også kan fjerne etablert tarmkreft, kan være en forklaring på hvorfor koloskopi i noen grupper ikke fører til nedsatt insidens av tarmkreft. Enkelte av tilfellene påvist ved screening kunne ha blitt fjernet av pasientens eget immunsystem før svulsten førte til kliniske symptomer dersom de ikke var blitt fjernet. Det kunne ha oppveiet den forebyggende effekten av å fjerne enkelte forstadier til kreft. Immunterapi hjelper vertens immunsystem å fjerne mikrosatellittinstabile svulster, og forskningen fokuserer nå på hvordan HLA-systemet medvirker til dette med tanke på å utvikle vaksiner mot arvelig mikrosatellittinstabil kreft.

Ny forskning tyder på at koloskopi hvert tredje år, eller oftere, forebygger kreft som utvikles gjennom et påvisbart adenom i tarmmukosa. Imidlertid har ikke alle kreftsvulster et makroskopisk påvisbart forstadium uten infiltrerende cellevekst, og dette kan forklare hvorfor ikke all kreft kan forebygges med screening. Når forekomst av kreft ikke reduseres ved koloskopi, kan årsaken være at noen av de kreftsvulstene som man fjerner ved koloskopi, ville blitt fjernet av pasientens immunsystem senere uten at pasienten merket noe.

Gentesting som helsetiltak

Gentesting for diagnose og behandlingsvalg ved kreft har vært et helsetiltak i Norge siden 1988 (4–6). Anbefalte helsetilbud ved arvelig mikrosatellittinstabil kreft finnes i de europeiske retningslinjene fra 2021 (7). Fra starten av hadde man ikke funnet genfeilene som ga arvelig kreft, og utgangspunktet var kreftsykdom i en familie og/eller tidlig kreft i særskilte organer hos én pasient. Begge disse utgangspunktene er suboptimale, da de hverken gir høy positiv eller høy negativ prediktiv verdi for å påvise arvelig kreft (8). Familiehistorien er ikke nok til å velge ut hvilke typer kreftsvulster som bør undersøkes for hva. I tillegg er det ressurskrevende å samle inn opplysningene, herunder ivareta personvernet, krav om informert samtykke og god journalføring. Det er neppe fagfolk nok til å øke kapasiteten for dette i vesentlig grad.

Gentesting omtales gjerne som persontilpasset medisin og gjøres av maskiner der kapasitet kan økes (og presisjonen bedres) uten økt bruk av spesialisert personell og arbeidstid. På samme måte som blodprøver i sykehus nå er robotisert og maskinene skriver ut svarene, tilsier utviklingen at det samme blir vanlig ved gentesting av kreftsvulster.

Tidligere er det vist at kreft med utgangspunkt i feil i genene *BRCA1* og *BRCA2* kan være både arvet og ikke arvet, mens begge typer har nytte av såkalte PARP-hemmere. Den senere tids økte kunnskap har vist at mikrosatellittinstabil kreft, som er den hyppigst arvelige kreftformen, oftest ikke er arvelig og all mikrosatellittinstabil kreft har prognosebedring ved immunterapi. Derfor gentestes i raskt økende grad flere kreftsvulster for å kunne gi kreftpasienter best mulig behandling. Når svulster har avvik som kan være arvelige, tas også blodprøver med tanke på risiko for nye svulster i andre organer. Ved funn av arvelig årsak til kreft på denne måten, vil pasienten kunne anbefales genetisk veiledning for dette samt få tilbud om kaskadetesting av slektninger for å gi også disse et forsvarlig helsetilbud.

«Det er ikke faglig riktig å velge ut bare ett gen som bør undersøkes, eller be om å teste ett og ett gen av gangen. I tillegg til uriktig ressursbruk av høyspesialisert personell og utstyr, vil flere separate enkeltgentester innebære økt risiko for feiltolkning og teknisk feilrapportering»

Det er ikke faglig riktig å velge ut bare ett gen som bør undersøkes, eller be om å teste ett og ett gen av gangen. I tillegg til uriktig ressursbruk av høyspesialisert personell og utstyr, vil flere separate enkeltgentester innebære økt risiko for feiltolkning og teknisk feilrapportering. Laboratoriemaskinene kan nå teste mange gener samtidig, og grunnet kvalitet og kostnadseffektivitet utvikles derfor to test-tilbud ved kreft: Én testpakke for å teste svulsten for alle aktuelle gener for samtlige behandlingsvalg (9), og én for å teste blodet for arvelige genvarianter, som kan føre til at også slektninger skal tilbys helsetiltak (10) der resultatet av svulstundersøkelsen tilsier det. Maskinene analyserer og

rapporterer testsvarene automatisk ved at resultatene vurderes opp mot åpne internasjonale databaser utviklet for formålet (11–13). Analysesvar gis ofte skriftlig i én versjon for fagfolk og én for pasienten. Spesialist(er) i medisinsk genetikkk bidrar primært ved funn av nye, ukjente genvarianter. Utredning av hittil ukjente varianter vil avhenge av fortsatt forskning. Helsetilbud til den enkelte og familiene var i starten forskningsbasert, men er nå kunnskapsbasert og med konsensusbaserte metoder for påvisning av arvelige varianter som gir sykdom (2).

«På samme måte som ved BRCA1/BRCA2-assosiert kreft, har screening for arvelig tarm- og livmorkreft vesentlig bedret overlevelsen ved kreft, men har ikke vesentlig redusert forekomsten av kreft i høyrisikogruppene. Bedret prognose ved kreft bør derfor være begrunnelsen for å anbefale screening for kreft i disse risikogruppene»

Konklusjon

På samme måte som ved *BRCA1/BRCA2*-assosiert kreft, har screening for arvelig tarm- og livmorkreft vesentlig bedret overlevelsen ved kreft, men har ikke vesentlig redusert forekomsten av kreft i høyrisikogruppene. Bedret prognose ved kreft bør derfor være begrunnelsen for å anbefale screening for kreft i disse risikogruppene.

Tilpasset behandling bedrer overlevelsen både ved arvelige og ikke-arvelige genfeil i både *BRCA*-assosierte svulster og mikrosatellittinstabile svulster. Familiehistorie er ikke tilstrekkelig for å peke ut hvilke svulster som er arvelige. Spesialister i onkologi gentester i stigende grad alle svulster for å gi riktig behandling, uten hensyn til familiehistorie. Dagens testpaneler for kreftsvulster påviser hvem som kan ha arvelig kreft. Når resultatet av testingen gir mistanke om arvelig kreft, bør pasienten henvises til testing av blod for å påvise eller utelukke dette, i samsvar med retningslinjene for utredning av mulig arvelig kreft (7).

Utviklingen drives videre av økende kunnskap, bedre testtilbud, lavere testkostnader og mer persontilpasset medisin. Utviklingen lar seg ikke stoppe. Spørsmålet er når og hvordan dette skal implementeres også i Norge. Kostnadseffektiv gentesting med mål om å forebygge og/eller bedre prognosen kan nå tilbys alle voksne med og uten kreft, om man ønsker det.

REFERENCES

1. Møller P, Seppälä TT, Ahadova A et al. Dominantly inherited micro-satellite instable cancer - the four Lynch syndromes - an EHTG, PLSD position statement. *Hered Cancer Clin Pract* 2023; 21: 19. [PubMed][CrossRef]

2. InSiGHT. InSiGHT variants databases <https://www.insight-group.org/variants/databases/> Lest 15.1.2024.
 3. Møller P, Haupt S, Ahadova A et al. Incidences of colorectal adenomas and cancers under colonoscopy surveillance suggest an accelerated "Big Bang" pathway to CRC in three of the four Lynch syndromes. *Hered Cancer Clin Pract* 2024; 22: 6. [PubMed][CrossRef]
 4. Børresen AL, Brøgger A, Møller P et al. Genteknologi i bekjempelse av kreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 3430–4. [PubMed]
 5. Calmettes C, Ponder BA, Fischer JA et al. Early diagnosis of the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome: consensus statement. European Community Concerted Action: Medullary Thyroid Carcinoma. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 755–60. [PubMed][CrossRef]
 6. Møller P. Helsetilbud ved arvelig kreft. Hva står vi overfor? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 1213–4. [PubMed]
 7. Seppälä TT, Latchford A, Negoï I et al. European Hereditary Tumour Group (EHTG) and European Society of Coloproctology (ESCP). European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. *Br J Surg* 2021; 108: 484–98.
 8. Sjursen W, Haukanes BI, Grindedal EM et al. Current clinical criteria for Lynch syndrome are not sensitive enough to identify MSH6 mutation carriers. *J Med Genet* 2010; 47: 579–85. [PubMed][CrossRef]
 9. Myriad genetics. MyRisk Hereditary Cancer Test. <https://myriad.com/genetic-tests/myrisk-hereditary-cancer-risk-test/> Lest 15.1.2024.
 10. Myriad genetics. Precise Tumor Molecular Profile Test. <https://myriad.com/genetic-tests/precise-tumor/> Lest 15.1.2024.
 11. Nakken S, Saveliev V, Hofmann O et al. Cancer Predisposition Sequencing Reporter (CPSR): A flexible variant report engine for high-throughput germline screening in cancer. *Int J Cancer* 2021; 149: 1955–60. [PubMed][CrossRef]
 12. Orphanet. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> Lest 15.1.2024.
 13. Lynch Syndrome UK. <https://www.lynch-syndrome-uk.org/> Lest 15.1.2024.
-

Publisert: 21. oktober 2024. *Tidsskr Nor Lægeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.24.0434
Mottatt 17.8.2024, første revisjon innsendt 13.9.2024, godkjent 25.9.2024.
Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. mars 2026.