

## Nya rön om ärftlighet för PROSTATACANCER

Den utbredda PSA-testningen påverkar kraftigt risken att få diagnosen prostatacancer. Med hjälp av de unika svenska registren har vi studerat hur PSA-testningen påverkar ärftlighet som riskfaktor för prostatacancer. Resultaten är delvis överraskande, skriver **Ola Bratt**, docent i urologi vid Lunds universitet.

**D**et är väl känt att män med prostatacancer i släkten har en ökad risk att drabbas av sjukdomen. Man räknar till exempel med att bröder till män med prostatacancer har en dubblerad risk. Men vad innebär egentligen en dubblerad risk? Prostatacancer är många gånger en beskedlig åkomma som inte behöver behandlas, andra gånger är det en dödlig sjukdom. Det är naturligtvis en viktig skillnad om en man har ökad risk att drabbas av den ena eller den andra formen, men det har fram till nu inte funnits någon kunskap om hur stora dessa risker är.

Redan 1960 publicerades en amerikansk studie där man visade att män som avlidit av prostatacancer hade större sannolikhet än män utan prostatacancer att ha bröder och fäder med prostatacancer<sup>1</sup>. Metodiken på den tiden var omständlig: forskarna identifierade familjemedlemmar till patienter som dött av prostatacancer genom att läsa dödsrunor i dagstidningarna. När jag skrev min avhandling om ärftlighet och prostatacancer på 1990-talet var det bara aningen lättare. Via cancerregistret kunde vi identifiera män med nydiagnostiserad prostatacancer, men släktingarna spårades i kyrkoböckerna i den församling som mannen var folkbokförd i. Om mannen hade flyttat, fick vi skicka brevet vidare till nästa församling. I en annan studie skrev vi brev till den patientansvarige läkaren, som i





## ***”Viktigt forskningsresultat som bör spridas till allmänheten”***

sin tur lämnade ut ett frågeformulär om cancer i släkten. Många liknande epidemiologiska studier publicerades under 1990-talet och resultaten var anmärkningsvärt samstämmiga: Söner till män med prostatacancer hade ungefär dubblerad och bröder en trefaldig risk; män med flera fall av prostatacancer i familjen hade ännu högre risk, särskilt om familjemedlemmarna hade diagnostiserats i förhållandevis unga år<sup>2</sup>.

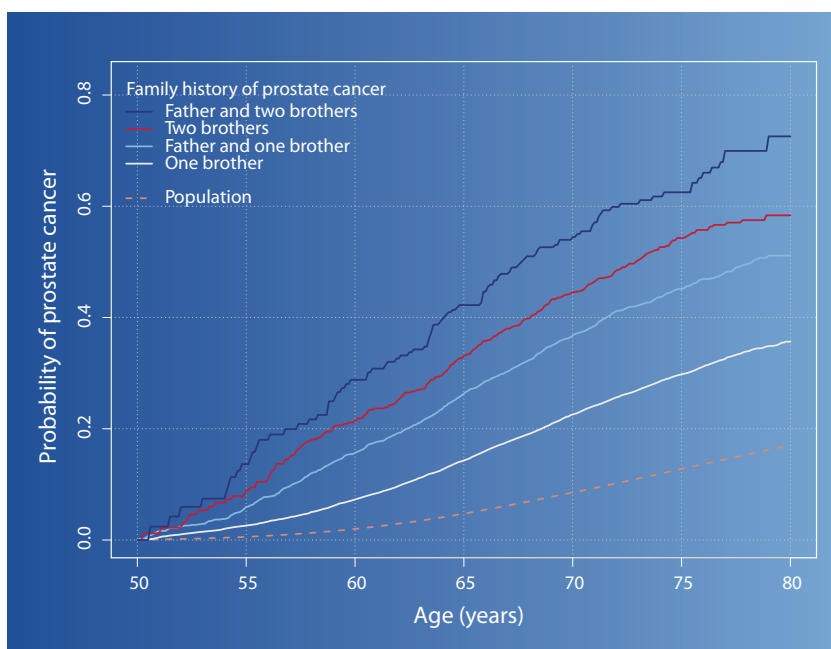
I slutet av 1990-talet räknade vi med att forskningen skulle leda till att autosomt dominant högriskgener för prostatacancer skulle identifieras, liknande de då nyligen identifierade bröst- och ovarialcancer genererna BRCA1 och BRCA2. Trots en tidig, hoppigivande kopplingsanalys med bidrag från en forskargrupp i Umeå<sup>3</sup>, har dessa förhoppningar grusats. Trots ett stort antal publikationer som talat för att en sådan gen skulle kunna finnas i en viss del av en kromosom, har man inte lyckats identifiera någon kliniskt betydelsefull gen som motsvarar BRCA1 och BRCA2<sup>4</sup>. Faktum är att den kliniskt viktigaste riskökande genen för prostatacancer är BRCA2<sup>5,6</sup>, men mutationer i denna gen orsakar bara en liten andel av familjär prostatacancer. Analys av cancerförekomst i släkten och statistik baserad på epidemiologiska studier är därför fortfarande de enda redskap vi kan använda oss av för att uppskatta en enskild mans risk att drabbas av prostatacancer.

***”Dagens möjligheter att göra epidemiologiska studier om ärftlighetens betydelse för risken att utveckla prostatacancer är oerhört mycket bättre än tidigare, åtminstone i Sverige.”***

### **REGISTERFORSKNING I PCBASE**

Dagens möjligheter att göra epidemiologiska studier om ärftlighetens betydelse för risken





Figur 1: Sannolikhet för prostatacancerdiagnos beroende på ärftlighet för prostatacancer.

att utveckla prostatacancer är oerhört mycket bättre än tidigare, åtminstone i Sverige. I kvalitetsregistret Nationella prostatacancerregistret (NPCR) finns detaljerade kliniska uppgifter om alla nya fall av prostatacancer i Sverige sedan 1998 ([www.npcr.se](http://www.npcr.se)). Dessa uppgifter ligger till grund för forskningsdatabasen PCBaSe, som leds av Pär Stattin, professor vid såväl Umeå som Uppsala universitet. I PCBaSe finns, förutom alla data i NPCR, även uppgifter från ett antal nationella register som Cancerregistret, Dödsorsaksregistret, Slutenvårdsregistret, Förskrivningsregistret, LISA (en socioekonomisk databas) och Multigenerationsregistret. PCBaSe innehåller även motsvarande registeruppgifter för fem kontroller per prostatacancerfall, matchade för ålder och bostadsort. För närvarande finns uppgifter för nästan 180 000 prostatacancerfall och 900 000 kontroller i PCBaSe.

Den första studien från PCBaSe om ärftlighet och prostatacancer publicerades 2010<sup>7</sup>. Vi undersökte då hur PSA-testning påverkade de relativa riskerna för prostatacancer hos bröder till män med nydiagnostiserad prostatacancer. Inte oväntat var den relativa risken för en "PSA-upptäckt" cancer hos bröderna

betydligt högre än för avancerad cancer, särskilt det första året efter indexfallens diagnos. Detta talar för att män med ärftlig belastning för prostatacancer är mer benägna än andra män att få ett PSA-prov taget, vilket gör moderna epidemiologiska och genetiska studier av ärftlighetens betydelse för prostatacancer svårtolkade.

Ett par år senare följde vi upp med en studie om ärftligheten av histologiska grader av prostatacancer (Gleasonsumman). Det visade sig att den relativa risken för lågt differentierad cancer (Gleasonsumma 8-10) var särskilt hög hos män vars bror hade haft en sådan, aggressiv cancer, och att den relativa risken ökade med tiden hos dessa män<sup>8</sup>. Män vars bror hade haft en beskedlig prostatacancer (Gleasonsumma 6) hade kraftigt ökad risk för att själva få en beskedlig cancer, men denna risk avtog med tiden (vilket stämmer överens med den tidigare studien från 2010).

#### SVENSKA REGISTER VÄRLDSUNIKA

De heltäckande svenska registren och PCBaSe har gett oss världsunika förutsättningar att studera hur ärftligheten ser ut för olika former av prostatacancer. I de tidigare studierna har vi beräknat

relativa risker, i likhet med nästan alla andra studier om ärftlighet och prostatacancer<sup>2</sup>. Undantaget är en svensk studie som baseras på tiden före PSA-testningen<sup>9</sup>, vars resultat därför är svåra att översätta till dagens verklighet där över hälften av svenska män över 70 år har PSA-testats.

I den aktuella studien beräknade våra eminenta statistiker Linda Drevin och Hans Garmo sannolikheten (den absoluta risken) för prostatacancer hos 52 000 bröder till 33 000 män med prostatacancer och delade upp den på cancers allvarlighetsgrad<sup>10</sup>. Vi beräknade såväl den totala sannolikheten för att bröderna skulle få en prostatacancerdiagnos som sannolikheten för "icke lågriskcancer" (Gleasonsumma 7-10 och/eller PSA > 10 µg/l och/eller T3-4 och/eller N1 och/eller M1) och "högriskcancer" (Gleasonsumma 8-10 och/eller PSA > 20 µg/l och/eller T3-4 / N1/M1). Sannolikheten för "lågriskcancer" (Gleasonsumma 6, PSA < 10 µg/l, T1-2, Nx-0, M0) kan förstås lätt beräknas i efterhand genom att subtrahera den totala sannolikheten med sannolikheten för "icke lågriskcancer".

Som väntat var den totala sannolikheten för prostatacancer kraftigt förhöjd hos bröderna, särskilt hos dem som hade mer än en bror med prostatacancer (Figur 1). För män med både en far och två bröder som tidigare hade diagnostiserats med prostatacancer var sannolikheten så hög som 64 procent fram till 75 års ålder. Poängen med denna studie är att den kliniskt mer väsentliga sannolikheten att drabbas av en högriskcancer också beräknades (Figur 2). Den var i allmänhet från drygt hälften till en fjärdedel av sannolikheten för en ospecificerad prostatacancerdiagnos vid 65 och 75 års ålder.

Vi undersökte också hur sannolikheten påverkades av faderns ålder vid diagnos. Som väntat var den högre om fadern hade diagnostiserats före jämfört med efter 75 års ålder. Effekten av en brors ålder vid diagnos är ännu starkare, men vi avstod från att beräkna den eftersom sannolikheten också påverkas kraftigt av att två bröder vanligen är ganska nära



varandra i ålder (om en i ett brödrapar får diagnosen vid 75 års ålder är det osannolikt att han har en bror som är i femtioårsåldern och om en yngre bror hade fått diagnosen före honom hade "orsakskedjan" vänts så att den yngre brodern blivit indexfall).

#### NY INFORMATION BÖR SPRIDAS

Slutligen till ett något överraskande resultat. Vi hade förväntat oss att bröder till ett indexfall med lågriskcancer (oftast diagnostiserad efter PSA-testning och med stor sannolikhet "kliniskt insignifikant") inte skulle ha påtagligt ökad sannolikhet att drabbas av en högriskcancer, men det visade sig vara fel. Exempel: Brodern till en man med högriskcancer hade 9,3 procent sannolikhet att diagnostiseras med högriskcancer fram till 75 års ålder (95 % konfidensintervall 8,2-10,4 procent); brodern till en man med lågriskcancer hade 8,0 procent motsvarande sannolikhet (95 % konfidensintervall 8,2-9,5 procent). Sannolikheten för män i hela den svenska populationen är 5,2 procent. Detta är ett viktigt forskningsresultat, som behöver spridas till allmänheten och inom sjukvården. Män vars far eller bror har en lindrig, obehandlad prostatacancer tror kanske inte att detta ökar deras egen

risk för en allvarlig prostatacancer. De kanske inte ens vet om att de har prostatacancer i familjen. Vi som träffar män med prostatacancer måste alltså höra efter om det finns ytterligare fall i släkten och rekommendera männen att diskutera den ärftligt ökade risken med sina söner och bröder.

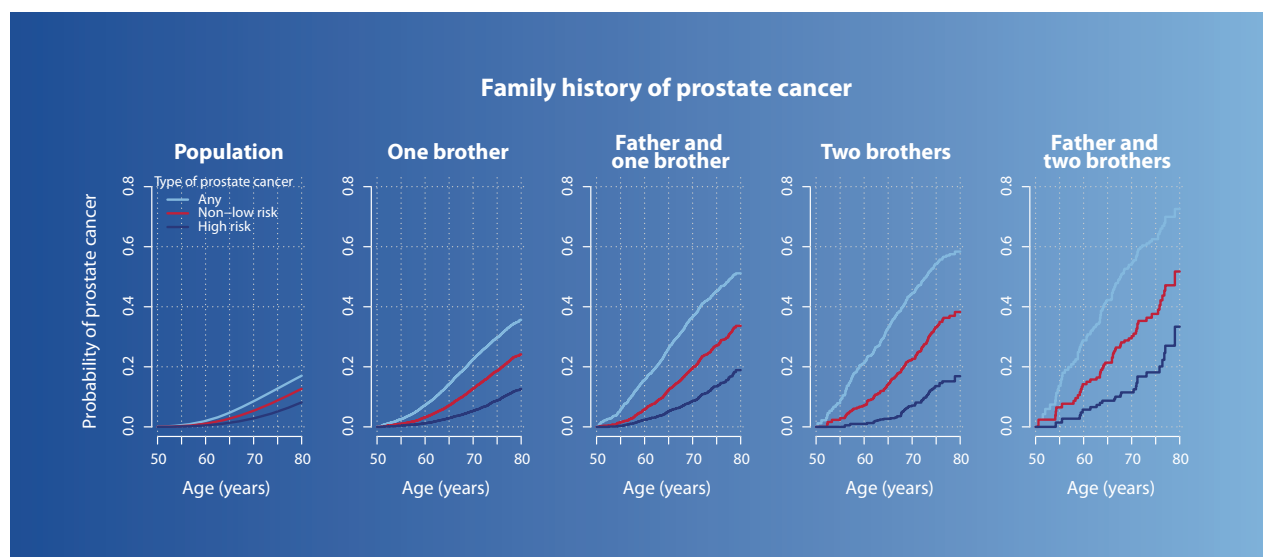
Studien har en del begränsningar. De absoluta sannolikheterna gäller förstas bara i populationer med hög incidens av prostatacancer och utbredd PSA-testning. Vi kunde inte beräkna sannolikheterna för cancer för söner till män med prostatacancer, eftersom Multigenerationsregistret bara innehåller släktinformation för män födda efter 1938 (nästan alla deras söner är ännu för unga för att ha fått prostatacancer). Man får också tänka på att omkring en tredjedel av män som diagnostiseras med lågriskcancer har en icke detekterad, mer allvarlig cancer i delar av prostatakörteln som inte nåddes av biopsierna.

#### BÄTTRE UNDERLAG FÖR RÅDGIVNING

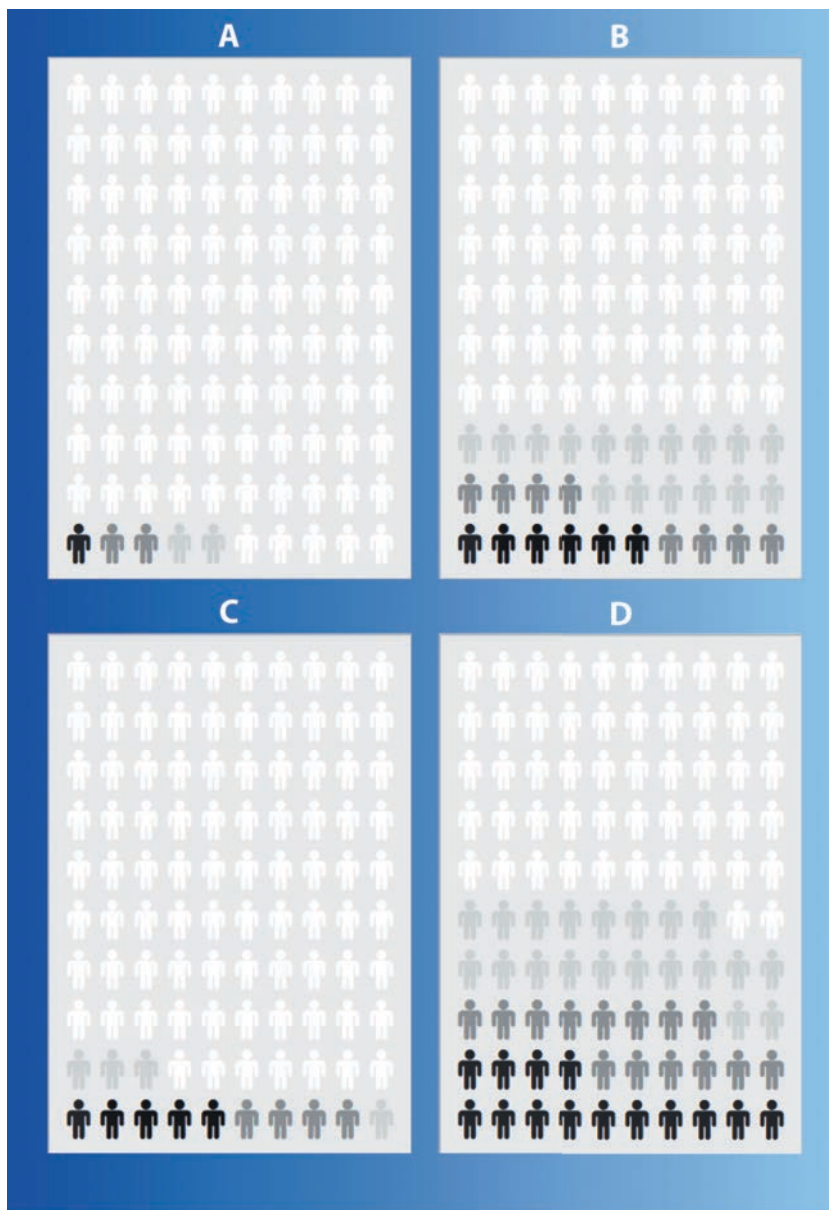
Förutom det viktiga resultatet att bröder till män med en beskedlig lågrisk prostatacancer har en påtagligt ökad risk att drabbas av allvarlig prostatacancer, ger de beräknade absoluta, allvarlighetsdiferentierade riskerna ett betydligt för-

bättrat underlag för rådgivning av män med ärftlig belastning för prostatacancer. Experter på kommunikation av risker till lekmän förespråkar tydligt att man ska diskutera absoluta risker, inte (enbart) relativa risker<sup>11,12</sup>. Man rekommenderar också att man visuellt illustrerar risker i så kallade piktogram<sup>11,12</sup>, vilket vi tog fasta på och gav exempel i artikeln (Figur 3). Många män med prostatacancer i familjen överskattar sin risk att själv drabbas<sup>13</sup>, så även om den risk man ger besked om är hög kan många män bli lugnade av att den inte är ännu högre.

I det nationella vårdprogrammet för prostatacancer finns riktlinjer för kontroller av män med ärftligt ökad risk. Våra resultat stämmer väl överens med dessa riktlinjer, där den ärftliga högriskgruppen definieras som "män med två eller fler fall av prostatacancer i den nära släkten, varav någon diagnostiserats före 75 års ålder" samt män med BRCA-mutation. Eftersom alla män inom rimliga åldersgränser har rätt att PSA-testas oberoende av ärftlighet, bör man dock upplysa även män med enbart en far eller en bror med prostatacancer att deras risk är förhöjd och att möjligheten till PSA-testning finns. De bör få Socialstyrelsens PSA-broschyr och få möjlighet



Figur 2: Sannolikhet för prostatacancer beroende på ärftlighet för prostatacancer, uppdelad på sjukdomens allvarlighetsgrad: totalt, icke lågrisk och högrisk (inkluderande spridd sjukdom).



Figur 3: Piktogram som visar sannolikheten att inte diagnostiseras med prostatacancer (vita män), samt sannolikheten att diagnostiseras med prostatacancer kategoriserad som lågrisk (ljusgrå män), mellanrisk (mörkgrå män) och högrisk eller spridd sjukdom (svarta män).  
 A) Genomsnittlig sannolikhet för svenska män vid 65 års ålder.  
 B) Sannolikhet vid 65 års ålder för män med en far och en bror med prostatacancer.  
 C) Genomsnittlig sannolikhet för svenska män vid 75 års ålder.  
 D) Sannolikhet vid 75 års ålder för män med en far och en bror med prostatacancer.

att diskutera fördelar och nackdelar med testningen. Vi bör naturligtvis ta upp en hereditär anamnes hos våra prostatacancerpatienter (även de med lågriskcancer) och föreslå att de berättar om riskökningen för sina söner och bröder.

#### REFERENSER:

1. Woolf CM, An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer*, 1960. 13: 739-44.

2. Kicinski M, Vangronsveld J, and Nawrot TS, An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One*, 2011. 6: e27130.

3. Smith JR, et al., Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science*, 1996. 274: 1371-4.

4. Eeles R, et al., The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol*, 2014. 11: 18-31.

5. Pritchard CC, et al., Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 6 July, E-publication ahead of print

6. Gleicher S, et al., Implications of high rates of metastatic prostate cancer in BRCA2 mutation carriers. *Prostate*, 2016.

7. Bratt O, Garmo H, Adolfsson J, Bill-Axelsson A, Holmberg L, Lambe M, Stattin P., Effects of prostate-specific antigen testing on familial prostate cancer risk estimates. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102: 1336-4.

8. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, and Bratt O. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 656-61.

9. Grönberg H, Wiklund F, and Damber JE, Age specific risks of familial prostate carcinoma: a basis for screening recommendations in high risk populations. *Cancer*, 1999. 86: 477-83.

10. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, and Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*, 2016. -11 July, E-publication ahead of print (Open Access).

11. Fagerlin A, et al., Helping patients decide: ten steps to better risk communication. *J Natl Cancer Inst*, 2011. 103: 1436-43.

12. Zipkin DA, et al., Evidence-based risk communication: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2014. 161: 270-80.

13. Bratt O, et al., Risk perception, screening practice and interest in genetic testing among unaffected men in families with hereditary prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2000. 36: 235-41.

OLA BRATT, DOCENT I UROLOGI, ENHETEN FÖR UROLOGISK CANCERFORSKNING, INSTITUTIONEN FÖR TRANSLATIONELL MEDICIN, LUNDS UNIVERSITET OCH CONSULTANT UROLOGICAL SURGEON VID CAMBRIDGE UNIVERSITY HOSPITAL, ENGLAND. OLA.BRATT@MED.LU.SE

