

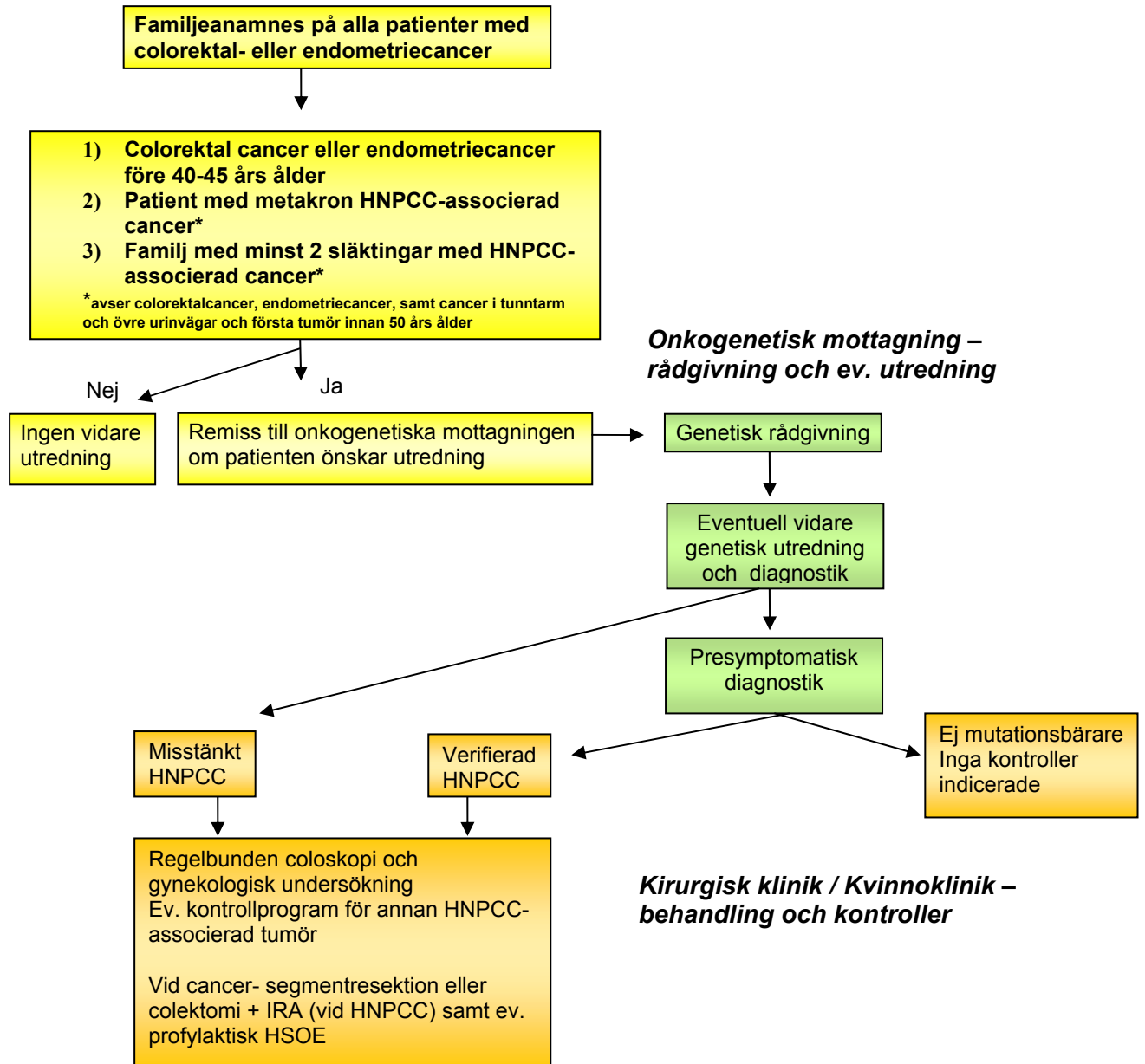
Vårdprogram
för
Hereditär Nonpolyposis
Colorectal Cancer
(HNPCC)

ONKOLOGISKT CENTRUM
Södra sjukvårdsregionen

2005

ISBN 91-85738-66-2©
Onkologiskt centrum, Lund 2005

Översikt över den genetiska utredningen vid misstänkt HNPCC



INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Översikt över den genetiska utredningen vid misstänkt HNPCC	3
Innehållsförteckning.....	5
Förkortningar, definitioner	6
Förord.....	7
Introduktion.....	9
Historik.....	9
Definition och epidemiologi.....	9
Kliniskt diagnostiska kriterier	10
Differentialdiagnoser.....	11
Histopatologi	12
Utredning vid misstanke om HNPCC	12
Risken för tumörsjukdom vid HNPCC	16
Behandling	16
Uppföljning	17
Handläggning vid den Onkogenetiska mottagningen	18
Psykosociala- och omvårdnadsaspekter	19
Ekonomiska konsekvenser	20
Appendix: Informerat samtycke.....	21
Referenser.....	23

Förkortningar och definitioner

Andragradssläkting	mor- och farföräldrar, föräldrars syskon
APC	adenomatosis polyposis coli, gen som muterad orsakar FAP
CRC	colorektal cancer
EC	endometrie cancer
FAP	familjär adenomatös polypos (familjär colonpolypos)
Förstegradssläkting	föräldrar, syskon
HNPCC	hereditär nonpolyposis colorektal cancer
HSG	hysterosalpingooforectomi
IRA	ileorektal anastomos
MLH1	mut L homolog 1, gen muterad vid HNPCC
MMR	mismatch repair, DNA-reparationsmekanism som är defekt vid HNPCC
MSI	mikrosatellitinstabilitet
MSH2/6	mut S homolog 2/6, gen muterad vid HNPCC
PMS2	postmeiotic segregation 2, gen som i ovanliga fall muteras vid HNPCC
SFOG	Svensk förening för obstetrik och gynekologi

Adresser

Frågor om den genetiska utredningen och/eller remiss för ställningstagande till familjeutredning skickas till:

Onkogenetiska mottagningen
Genetiska kliniken
Universitetssjukhuset i Lund
221 85 Lund
tfn 046 – 17 33 62 (sekr)
ulf.kristoffersson@klingen.lu.se

Frågor kring den kliniska handläggningen och kirurgi vid HNPCC skickas till:

Dr. Peter Mangell
Kirurgiska kliniken
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö
tfn 040-331000 (växel)
peter.mangell@skane.se

Vid frågor kring den molekylärgenetiska utredningen kontakta:

Onkologiska klinikkens forskningsavd., attn. Mef Nilbert
Universitetssjukhuset i Lund
221 85 Lund
tfn: 046-177501
mef.nilbert@onk.lu.se

FÖRORD

Kunskapen om ärftliga sjukdomar har ökat kraftigt under det senaste decenniet. Nya molekylärgenetiska metoder har introducerats och sjukdomsassocierade mutationer i ett ökande antal gener har identifierats. I takt med sjukvårdens förbättrade möjligheter till genetisk utredning har följt en ökad medvetenhet hos allmänheten om att vissa sjukdomar kan vara ärftliga. Detta ställer krav på hälso- och sjukvården att på ett likartat sätt erbjuda diagnostik och uppföljning för de familjer som riskerar att bära på sjukdomsassocierade anlag. Då de sjukdomar som man för närvarande vet är ärftligt betingade trots allt är ovanliga kan det vara svårt för den enskilde läkaren att upptäcka tillstånden och att handlägga dessa patienter.

För att underlätta för klinikerna, och i ett försök att samordna handläggandet av patienter med hereditär nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) i Södra Sjukvårdsregionen, utarbetades år 2002 på uppdrag av det Regionala Genetiska Rådet ett vårdprogram för HNPCC. Då den kliniska erfarenheten av familjer med HNPCC liksom kunskapen inom forskningsområdet ökat sedan den första upplagan av vårdprogrammet har denna nya, reviderade utgåva utarbetats. Regionala medicinska rådet för tumörsjukdomar har bidragit med läkartimmar till arbetet.

Februari 2005

Följande representanter från de olika verksamheterna har bidragit:

Onkogenetik

Mef Nilbert, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund

Ulf Kristoffersson, Genetiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund

Kirurgi

Peter Mangell, Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Måns Bohe, Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Staffan Weiber, Kirurgiska kliniken, Länssjukhuset, Halmstad

Gynekologi

Lena Clementson, Kvinnokliniken, Centralsjukhuset, Kristianstad

Christer Borgfeldt, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, Lund

Lil Valentin, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Patologi

Britta Halvarsson, Patologiska kliniken, Lasarettet, Helsingborg

Introduktion

Drygt 5000 colorektala cancrar (CRC) diagnostiseras årligen i Sverige och ca. 1100 av dessa fall uppkommer hos patienter i Södra sjukvårdsregionen. Kumulativa livstidsrisken att drabbas av colorektal cancer är ca 5%. Trots att 80% av patienterna behandlas med kurativ intention avlider nästan hälften i sin tumörsjukdom.

Minst 80% av all CRC är sporadisk och majoriteten av dessa patienter är över 65 år vid diagnos. Ett flertal kost- och levnadsvanor har i epidemiologiska studier identifierats som möjliga riskfaktorer, men dessa yttre faktorer bidrag till utveckling av CRC är ringa jämfört med de ökade risker en ärftlig benägenhet för sjukdomen medför. Minst 10% av all CRC beräknas vara ärftlig. Majoriteten orsakas av idag okända familjära orsaker, medan hereditär nonpolyposis colorektal cancer (HNPCC) utgör 2-4% och familjär colonpolypos (FAP) <1% av CRC [1,19].

Endometrie-cancer (EC) drabbar 2% av svenska kvinnor, vanligen efter 50 års ålder. Flera av de riskfaktorer som identifierats för colorektal cancer ger också ökad risk för EC. Vid HNPCC uppträder EC i knappt hälften av familjerna; risken för en kvinna med HNPCC-orsakande mutation beräknas till 40-60% [2,3,28].

Historik

Första rapporten om ärftlig CRC kom 1913 från den amerikanske patologen Aldred Warthin, vars sömmerska berättade att hon var övertygad om att avlida av cancer i underlivet eller tarmarna eftersom så många i hennes familj gjort så [25]. Hon avled också senare i ung ålder i endometrie-cancer. Warthin kartlade familjen, påvisade flera fall av colorektal- och endometrie-cancer och rapporterade fyndet under beteckningen "Cancer Family Syndrome". Henry Lynch utvidgade på 60-talet den ursprungliga familjen och beskrev ytterligare familjer med misstänkt ärftliga gynekologiska och colorektala tumörer, varefter tillståndet benämndes Lynch syndrom. Benämningen HNPCC myntades på 1980-talet och de sk. Amsterdam-kriterierna skapades 1991 med syftet att definiera syndromet och lägga upp riktlinjer för vetenskapliga studier och klinisk handläggning [26].

Definition och epidemiologi

HNPCC är en autosomalt dominant ärftlig sjukdom som beräknas drabba 1/1000-1/2000 individer. Syndromet orsakar 2-4% av CRC och 1-5% av EC. Dock finns regionala skillnader i förekomst. Barnen till en sjuk person löper 50% risk att arva det muterade anlaget och sjukdoms-penetransen är 80-90%. För närvarande känner man till drygt 100 familjer i Sverige med HNPCC där den sjukdoms-orsakande mutationen har identifierats [15].

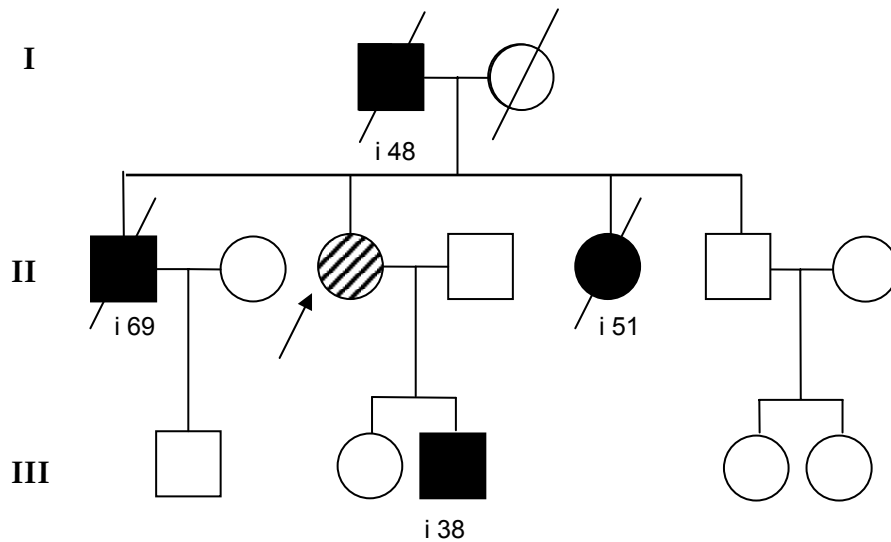


Fig. 2 Exempel på familjetråd (pedigree) från en familj med HNPCC. Probanden är kvinnan som pilen pekar på. Hennes far, bror och son har utvecklat colorektal cancer medan hennes syster har utvecklat endometrie cancer. En sjukdomsorsakande mutation i *MLH1*-genen har påvisats i blodprov från sonen som insjuknat vid 38 års ålder. Kvinnan som sökt genetisk rådgivning visas vara en frisk bärare av detta förändrade anlag i *MLH1*-genen.

Kliniskt-diagnostiska kriterier

Riktlinjer för HNPCC-diagnos finns i form av de sk. Amsterdamkriterierna som med stor sannolikhet diagnostiserar HNPCC [26]. Bredare kriterier, de sk. Bethesda-riktlinjerna, är avsedda användas för att mer liberalt misstänka HNPCC och initiera analys av defekt DNA-reparation i tumörvävnad [23]. Det är svårt att ge exakta riktlinjer för vilka patienter som skall erbjudas HNPCC-diagnostik. Man bör komma ihåg att familjeanamnesen är det viktigaste instrumentet och att Bethesda-riktlinjerna och Amsterdamkriterierna utgör hjälpmedel för den läkare som möter patienten. Kriterierna är inte avsedda att exkludera patienter med misstänkt HNPCC från genetisk diagnostik [24]. 5% av CRC uppkommer före 50 års ålder. Eftersom en ung patient som utvecklar HNPCC-associerad cancer kan vara den första i familjen, dvs den HNPCC-orsakande mutationen har uppkommit hos denna individ, kan familjeanamnes på tumörsjukdom saknas i dessa fall. Risken för HNPCC är större ju tidigare tumören uppträder och har beräknats till 20-40% hos unga patienter med de största riskerna hos patienter med högersidiga tumörer före 40 års ålder. För att identifiera så många HNPCC-familjer som möjligt med så hög grad av träffsäkerhet som möjligt rekommenderar vi att patienter med familjehistoria enligt tabell 1 erbjuds onkogenetisk utredning avseende HNPCC.

Tabell 1. Rekommendationer för genetisk utredning vid onkogenetisk mottagning.

1. Individer med CRC eller EC före 40-45 års ålder.
2. Individer med metakron CRC eller annan HNPCC-associerad cancer* med första tumör före 50 års ålder.
3. Familjer med 2 första- eller andragradssläktingar med CRC eller annan HNPCC-associerad cancer där en individ insjuknat före 50 års ålder.

*Som HNPCC-associerad cancer räknas CRC, EC, tunntarmscancer och uroepitelial cancer i de övre urinvägarna.

På hemsidan www.insight-group.org finns kliniska riktlinjer liksom mutationsdatabas och länkar till informationsplatser för ärftlig colorektal cancer.

HNPCC-varianter

En del av de tumörsjukdomar som är ovanligt förekommande vid HNPCC har tillsammans med CRC beskrivits i speciella kliniska konstellationer.

- Muir-Torres syndrom orsakas av mutationer i de HNPCC-associerade generna, vanligast i *MSH2*. Hos dessa individer uppträder i tillägg till övriga HNPCC-associerade tumörer keratoacanthom och talgkörteladenom/talgkörtelcancer [7].
- Turcot's syndrom definieras som HNPCC med förekomst av hjärntumörer, oftast i form av gliom/glioblastom. Syndromet kan ibland också orsakas av mutationer i *APC*-genen, i vilket fall hjärntumörerna vanligen är av typen medulloblastom.

Differentialdiagnoser

De klassiska HNPCC-familjerna med tumörsjukdom – CRC och EC – i flera generationer är lättast att känna igen, medan små familjer och högre insjuknandeåldrar kan göra diagnosen svårare att misstänka. Sannolikt finns flera ärftliga syndrom kopplade till ärftlig colorektal cancer där vi idag inte identifierat de bakomliggande genetiska avvikelserna. Dock kan även kända genetiska syndrom likna HNPCC och exempel på sådana ges nedan. Familjär adenomatös polypos (FAP) orsakas av mutationer i genen *APC* och utgör <1 % av all CRC och karakteriseras av hundratals till tusentals polyper i colon. Cancer utvecklas i medeltal vid 44 års ålder hos nästan 100% av obehandlade patienter. En attenuerad form av sjukdomen finns där antalet polyper är lägre (vanligen 50-100) och insjuknandeåldern högre. Nyupptäckta familjer med polypos bör remitteras till onkogenetisk mottagning för utredning. Gardner's syndrom är en variant av FAP med tillägg av osteom/exostoser i mandibel och skallben samt epidermoid- och talgkörtelcystor. Bland polyposyndromen finns också hereditary flat adenoma syndrome, juvenil colonpolypos och multipla adenom med autosomal recessiv ärftlighet och sjukdomsorsakande mutationer i genen *MYH* [21]. Cowdens syndrom orsakas av mutationer i genen *MMAC1*[20] och kopplas till multipla colrektala hamartom samt ökad risk för bröstcancer, thyroideacancer, EC och hudtumörer. Bannayan-Ruvalcaba-Riley är ett sällsynt syndrom med juvenila hamartomatösa polyper och utvecklingsförsening [20]. Peutz-Jeghers syndrom karakteriseras av hamartom och ökad risk för gastrointestinal cancer, bröstcancer, ovarialcancer och testikelcancer.

Histopatologi

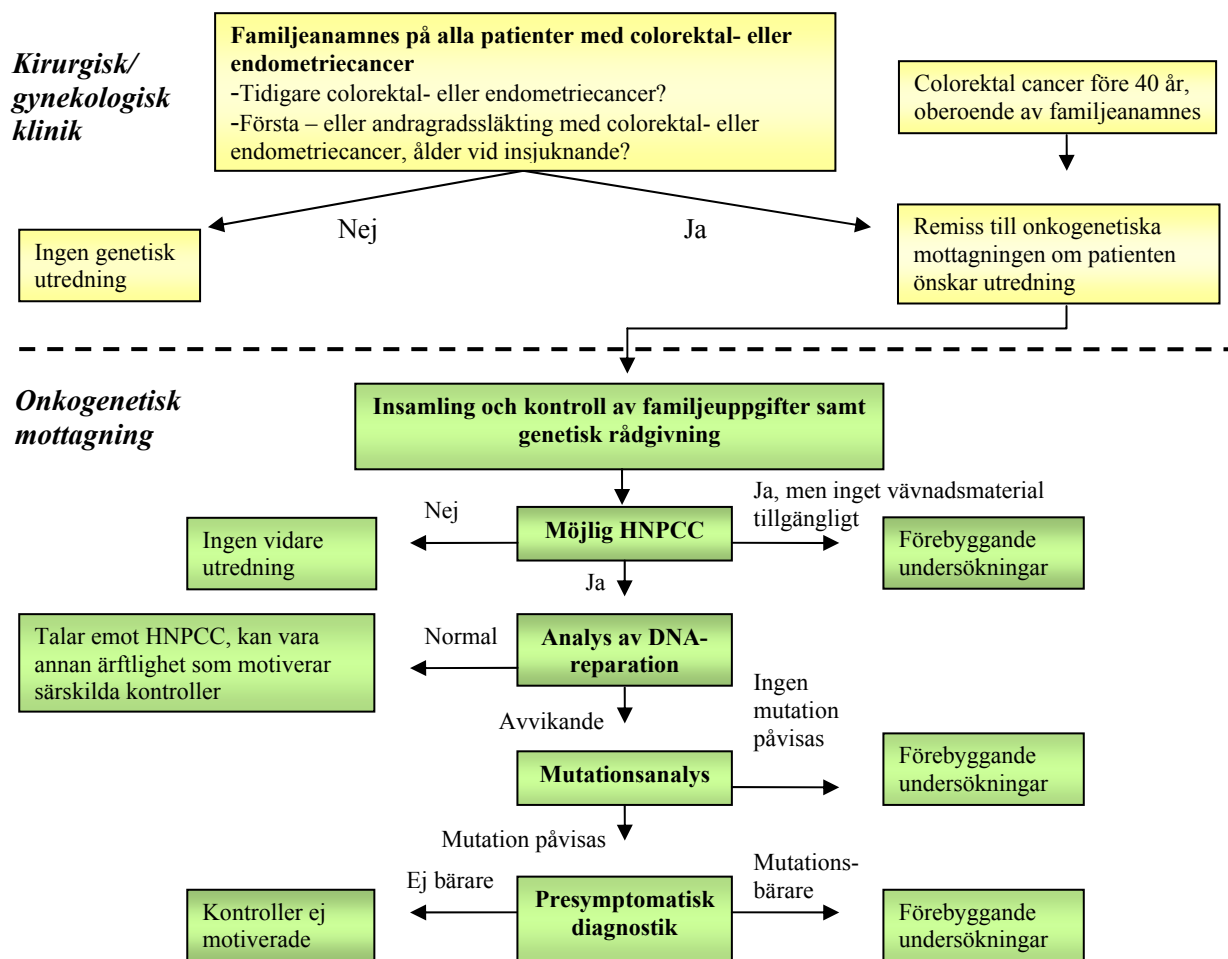
Tumörer från HNPCC-patienter är i 2/3 av fallen belägna i högercolon och uppvisar ofta låg differentieringsgrad, mucinös differentiering, signet-ring celler och påtaglig peritumoral lymfocytinfiltration [12,24]. Dessa histopatologiska särdrag är inte helt specifika, men utgör i kombination med ung ålder eller tumörlokalisering i högercolon, tecken som för den kliniske patologen kan inge misstanke på HNPCC. Det finns också data som talar för att HNPCC-tumörer har bättre prognos än sporadiska tumörer.

Colorektala adenom vid HNPCC

Hos HNPCC-patienter ses ingen uttalad ökning av antalet adenom, men de adenom som uppkommer återfinns i yngre ålder och är ofta något större, med villös differentiering och gravare atypier. Det finns också data som indikerar att HNPCC-associerade colorektala adenom genomgår en snabbare adenom-dysplasi utveckling. MMR defekter anses uppstå tidigt under adenomutvecklingen, varför analys av MMR defekter kan vara av värde i adenomvävnad vid HNPCC diagnostik. Dock är sensitiviteten för MSI-analys och immunofärgning av MMR proteiner lägre, ca. 50-70%, men är högst i stora, proximalt belägna adenom. Fynd av defekt MMR i adenom indikerar därför HNPCC, medan avsaknad av densamma inte kan utesluta att adenomet är HNPCC-associerat.

Utredning vid misstanke på HNPCC

Inledande utredning bör göras av patientansvarig läkare på patientens hemortssjukhus. Det är viktigt att patienten från början är införstådd med vad en utredning avseende HNPCC innebär eftersom andra än patienten själv kan bli indragna i utredningen. Patienten kan dessutom hamna i en situation där hon/han själv måste ta ställning till om den information som utredningen gett, skall vidarebefordras till släktingar eller ej. Den genetiska utredningen kan starta både med en proband utan känd tumörsjukdom (men med dylik hos första- eller andragsläktingar) och en proband som själv utvecklat tumörsjukdom.



Figur 3. Utredningsgång vid misstänkt HNPCC.

Remiss till Onkogenetiska mottagningen

Remiss för utredning och ställningstagande till molekylärgenetisk utredning är aktuellt för de patienter som uppfyller kriterierna i tabell 1. Utredningen vid den onkogenetiska mottagningen sker i ett flerstegsförfarande (figur 3):

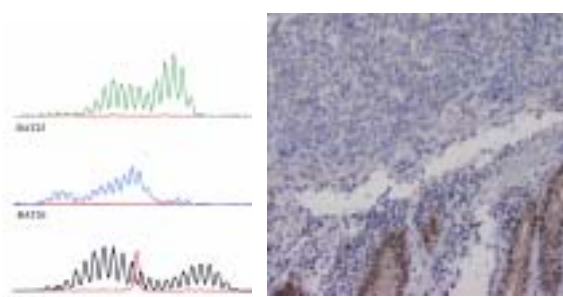
Analys av defekt mismatch-repair (MMR)

HNPCC tumörer orsakas av en felaktig DNA-reparation av typen MMR, som i sin tur orsakar mikrosatellitinstabilitet (MSI), vilket innebär förändrad längd av repeterade sekvenser i tumören [4,16,17]. Vid HNPCC är MMR-defekten medfödd och påvisas i >95% av HNPCC-associerade tumörer. Men även en andel, ca. 15%, av sporadisk CRC och 20% av EC, utvecklas via defekt MMR. Fynd av defekt MMR i tumörvävnad är därför förenligt med HNPCC, men har låg specificitet och måste kombineras med familjeanamnesen, vilken är ett viktigt arbetsredskap för att upptäcka HNPCC. Avsaknad av MSI talar starkt emot HNPCC, men det bör betonas att fyndet inte utesluter andra, ännu ej kartlagda, former av ärftlig CRC.

MSI analysen utförs genom DNA extraktion från blodprov och tumörprov (fruset eller paraffinbäddat) och längden av olika repeterade sekvenser i genomet jämförs. Vanligen undersöks minst 5 repeterade sekvenser, sk MSI-markörer. När dessa repeterade sekvenser visar storleksavvikelser klassificeras tumören som MSI (figur 4).

Immunhistokemisk analys av MMR proteiner utförs på paraffinbäddat material. Normalt uttrycks dessa proteiner i prolifererande vävnad i form av en brun kärnfärgning. I de tumörer som utvecklas via defekt MMR faller uttrycket selektivt bort i tumörcellerna, medan kärnfärgningen kvarstår i t.ex. stroma och lymfocytinfiltrat (figur 4). Rutinmässigt undersöks uttrycket av 4 antikroppar (MLH1, PMS2, MSH2 och MSH6). Dessa fungerar som heterodimerar, varför man vid avvikelse oftast finner bortfall av 2 av dessa, MLH1-PMS2 eller MSH2-MSH6. Den immunhistokemiska färgningen påvisar MSI med 90% sensitivitet (kombinerat med MSI ökar dock denna till nära 100%). Specificiteten är 100% i de flesta studier [8,10]. Analyserna utförs i första hand i en colorektal cancer från familjen, men även andra HNPCC-associerade cancrar och colorektala adenom kan användas, dock med nedsatt sensitivitet.

MSI-analysen och den immunhistokemiska färgningen för MMR proteiner kräver tumörvävnad, vanligen paraffinbäddad tumör (figur 4). För analysen krävs ett undertecknat skriftligt informerat samtycke (se appendix) från patienten .

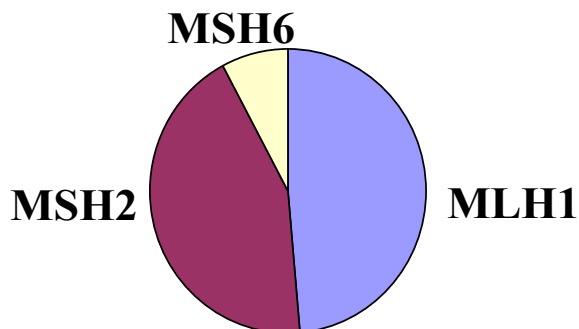


Figur 4. Analys av defekt MMR i tumörvävnad. Till vänster visas MSI-analys där alla de 3 markörerna visar avvikande mönster i form av extra toppar. Till höger immunhistokemisk färgning av DNA-reparationsproteinet MSH2 som visar bevarat uttryck i form av brunfärgning i de normala kryptorna längst ned på bilden, medan tumörvävnaden i bildens övre del saknar uttryck. Fyndet är förenligt med HNPCC-associerad tumör orsakad av mutation i MSH2-genen.

Mutationsanalys

HNPCC orsakas av en nedärvd mutation i en av flera MMR-gener. Generna *MLH1* och *MSH2* står för c:a 90%, *MSH6* för 10% av de identifierade mutationerna, medan genen *PMS2* drabbas bara i enstaka fall (figur 5) [13]. Mutationerna i dessa gener är ofta unika för familjen, men återkommande mutationer har identifierats i vissa befolkningsgrupper, bl.a. i Finland, USA och i den judiska befolkningen. Det finns idag ingen säker koppling mellan mutationen och risken för tumörsjukdom eller åldern vid insjuknande. Dock har en högre frekvens av extraintestinala tumörer rapporterats hos individer med mutationer i *MSH2*-genen medan mutation i *MSH6*-genen har associerats med en högre insjuknandeålder och en lägre sjukdomspenetrans avseende CRC och en hög risk för EC. Mutationsanalysen innebär att man med olika molekylärgenetiska metoder screenar MMR generna i ett blodprov från en person med tumörsjukdom. Vid denna analys kan den föregående immunhistokemiska färgningen vara till stor hjälp då bortfall av färgning indikerar vilken gen som skall undersökas. Sensitiviteten i dessa analyser är >90% och mutation påvisas i >80% av de familjer där familjeanamnesen indikerar HNPCC och där tumörvävnaden visar MSI och/eller immunhistokemisk förlust av MMR-proteinuttryck. Dock finns sannolikt mutationer som ej detekteras med de idag tillgängliga teknikerna och dessutom kan mutationer i andra MMR-gener orsaka en liten andel av fallen. Således kan man i ett mindre antal familjer med misstänkt HNPCC inte identifiera någon sjukdomsorsakande mutation. I dessa fall kan man dock ej utesluta HNPCC, men prediktiv diagnostik kan ej erbjudas och samtliga familjemedlemmar med risk för sjukdom får

kontrolleras med screening. Vid påvisad MMR-gen mutation bekräftas HNPCC och fynd av mutation kan ligga till grund för prediktiv testning av släktingar.



Figur 5. Andelarna HNPCC orsakad av mutationer i de olika MMR-generna.

Presymptomatisk genetisk analys

Då HNPCC-orsakande mutation har påvisats i familjen kan familjemedlemmar erbjudas genetisk testning, sk. presymptomatisk diagnostik. Analysen initieras av Onkogenetiska mottagningen. Det område (exon) av den gen där mutationen påvisats hos den sjuka släktingen undersöks med sekvensering (figur 6). Analysen ger svar på om släktingen är bärare eller icke-bärare av den mutation som identifierats i familjen. Vid bärarskap skall individen föreslås ingå ett kontrollprogram (tabell 3). Om den undersökte inte bär på mutationen finns endast den generella populationsrisken för CRC och särskild uppföljning är då ej indicerad.



Figur 6. Exempel på DNA-sekvenskurva vid presymptomatisk genetisk analys. En deletion av ett baspar i MSH2-genen påvisas. Pilen indikerar var mutationen uppstått. Notera de enkla topparna till vänster, som var och en motsvaras av ett baspar, medan man till höger om pilen ser dubbla toppar som orsakas av en förskjutning av läsramen.

Risken för tumörsjukdom vid HNPCC

Den kumulativa livstidsrisken för en individ med påvisad HNPCC-orsakande MMR-gen mutation att insjukna i någon form av HNPCC-associerad tumör är 80-90%. De högsta riskerna gäller för CRC (70-80%) och EC (40-60%) (tabell 2). En av tre HNPCC-patienter kommer dessutom att utveckla en andra HNPCC-associerad tumör så småningom.

Tabell 2. Risken för tumörsjukdom hos individer med HNPCC-associerad mutation [3,28].

Colorectal cancer	70-90%	(med den lägre risken hos kvinnor)
Endometriecancer	40-60%	
Ovarialcancer	10-15%	
Ventrikelcancer	5-10%	
Uretär/njurbäckencancer	2-4%	
Tunntarmscancer	2-4%	
Hepatobiliär cancer	1-2%	
Hjärntumör (vanligen gliom)	1%	

Behandling

Huvudprincipen vid konstaterad CRC hos kliniskt identifierad HNPCC-individ har hittills varit subtotal colectomi med ileorektal anastomos (IRA) [5,11]. Orsaken till detta är att risken för metakron cancer i kvarvarande colon efter segmentresektion är 45% inom 10 år [18]. Denna princip ifrågasätts dock nu eftersom rekommendationen baseras på historiska data från perioden före regelbunden screening med coloscopi och än finns inga prospektiva studier som jämför subtotal colectomi med segmentresektion.

Den kirurgiska behandlingen av CRC hos säkerställd HNPCC-patient bör följa en av två möjliga strategier:

1. Resektion enligt vedertagna onkologiska principer vid CRC, dvs segmentresektion (höger- eller vänstersidig hemicolectomi, transversumresektion, sigmoideumresektion) utan profylaktisk utvidgning av ingreppet. Denna behandling lämpar sig bäst för äldre patienter och förutsätter att patienten kan och vill genomgå livslång coloscopisk övervakning av kvarvarande colon och rectum pga ovannämnda risk för metakron cancer.
2. Subtotal colectomi med IRA (eller proctocolectomi med bäckenreservoar om tumören är belägen i rectum). Denna behandling lämpar sig bäst för yngre patienter. Enligt teoretiska beräkningar ökar "life expectancy" signifikant hos unga efter subtotal colectomi jämfört med segmentresektion [14]. Dessutom löper patienter under 60 år med primär CRC 20-60% risk för nytt operativt ingrepp pga metakron CRC. Även efter subtotal colectomi måste endoskopisk övervakning av kvarvarande rektum genomföras pga att det föreligger 1% risk per år att utveckla rektalcancer de första 12 åren [14].

Vid CRC hos patient med misstänkt, men ej säkerställd HNPCC, bör alternativ 1 väljas. MSI analys kan göras på såväl färsk som frusen och paraffinbäddad vävnad, men det är nödvändigt att patienten gett sitt medgivande innan preparat skickas för analys. Lämpligen

bör även diskussion med medarbetarna vid den Onkogenetiska mottagningen ha skett i förväg.

Kvinnliga HNPCC-patienter löper 40-60% risk att under sin livstid utveckla EC och 10-15% risk för ovarialcancer. Profylaktisk total hysterektomi med bilateral salpingo-ooforectomi kan därför övervägas och diskuteras med postmenopausala kvinnor samt premenopausala kvinnor som avslutat familjebildningen. Det finns dock ännu inga data på nyttan av denna profylax hos HNPCC-patienter. De som ej önskar ovan nämnda profylaktiska ingrepp rekommenderas fortsatta årliga gynekologiska undersökningar.

Val av ingrepp måste göras i samråd med patienten varvid de olika ingreppens storlek och konsekvenser måste ställas i relation till följande:

- Patientens ålder
- Co-morbiditet
- Anorektal funktion avseende kontinens
- Viljan och förmågan att genomgå coloskopisk övervakning under många år
- Livskvalitet och postoperativ tarmfunktion, oro för metakron cancer och inför återkommande coloskopier [22]

Eftersom sjukdomspenetransen är 70-90% hos bärare av mutationen är profylaktisk kirurgi före upptäckt av CRC inte indicerad. Förutom att sådan kirurgi skulle överbehandla 10-20% av HNPCC-patienterna, kvarstår behovet av övervakning av rektum. Dessutom föreligger risken för extrakolonisk cancer (i endometrium, ovarier, tunntarm, urinvägar, ventrikel). Enda tillfället profylaktisk kirurgi kan övervägas är hos HNPCC-patienter som under inga omständigheter kan eller vill genomgå coloskopisk övervakning.

Uppföljning

Uppföljning av patient med HNPCC har visats vara kostnadseffektiv och har visat sig minska risken för tumör och förlänga den förväntade överlevnaden [6,9,27]. Screeningen omfattar alltid colorektala tumörer samt gynekologiska tumörer (EC och ovarialcancer) (Tabell 3). I ett litet antal HNPCC-familjer där uroepitelial cancer eller ventikelcancer uppkommit rekommenderas dessutom kontrollprogram för dessa, men kostnadseffektiviteten i dessa undersökningar är idag ej känd.

Tabell 3. Rekommenderat kontrollprogram vid HNPCC.

Tumörtyp	Undersökning	Intervall	Startålder
Colorektal cancer	Coloskopi	2 år*	20-25 år
Endometrie- och ovarialcancer	Gynekologisk undersökning, transvaginalt ultraljud, CA-125, ev. endometriebiopsi	1-2 år	30-35 år
<i>Om cancer i urinvägar och/ eller ventrikel förekommit i familjen rekommenderas också:</i>			
Urinvägscancer	Urincytologi, ev ultraljud	1-2 år	30-35 år
Ventrikelcancer	Gastroskopi	1-2 år	30-35 år

*Intervall 1 år om polyper upptäcks

Se även www.insight-group.org

Handläggning på Onkogenetiska mottagningen

Då en patient remitteras till Onkogenetiska mottagningen bedöms remissen först av läkare. Vid behov kompletteras informationen genom kontakt med inremitterande läkare. Remissen bör vara så utförlig som möjligt avseende *familjeanamnes, tumörsjukdom hos patienten, känd tumörsjukdom hos första- och andragradssläktingar samt debutålder*.

Onkogenetiska mottagningen skickar ett utredningsunderlag till patienten som ombeds att ange förekomst och typ av tumörsjukdomar hos sina släktingar, insjuknandeålder samt släktingars personnummer. Den information som önskas gäller såväl friska som sjuka släktingar.

Då patienten returnerat utredningsunderlaget till Onkogenetiska mottagningen bedöms det på nytt av läkare, ett släkträd upprättas och patienten kallas för ett mottagningsbesök. Närvarande vid detta besök är genetiker, onkolog samt mottagningsköterska/genetisk vägledare. Den lämnade informationen diskuteras och patienten informeras om HNPCC och eventuell ärftlighet samt om konsekvenserna av en molekylärgenetisk utredning. Patienten får också en riskbedömning baserad på epidemiologiska data. Informationen kan behöva kontrolleras i cancerregistret, i journaler eller i patolograpporter. I sådana fall måste berörda personer lämna informerat samtycke vilket införskaffas med hjälp av patienten. Om släkting som behöver undersökas är avliden, begärs tillstånd att ta del av material från en till släktingen närstående person eller genom patienten själv.

Om släkten uppfyller hereditetskriterierna kan genetisk analys initieras. Blodprov begärs då in från släkting med tumörsjukdom, såvida patienten själv inte har haft cancer och kan lämna blodprov vid mottagningsbesöket. MSI-analys och immunfärgning utförs varefter molekylärgenetisk analys eventuellt initieras. Molekylärgenetisk utredning utförs således endast på selekterade fall efter noggrann genomgång av släktanamnesen och, om patienten ej själv har någon tumörsjukdom, genom analys av blodprov från lämplig nära släkting. Efter besöket erhåller patienten alltid skriftlig sammanfattning av den information som lämnats på mottagningen.

Blodprovsanalysen kan ta upp till sex månader och om man finner en mutation, kan presymptomatisk diagnostik i familjen erbjudas. Om mutation ej kan påvisas utesluter detta inte att sjukdomen är ärftlig och den vid första besöket givna riskuppskattningen gäller som underlag för fortsatt uppföljning av patienten.

När analysen är klar kallas patienten på nytt till Onkogenetiska mottagningen för provsvar och information om konsekvenserna av dessa. Patienten får också skriftlig information och inremitterande läkare får kopia på journalen med rekommendation om fortsatt handläggning. Målsättningen är att samtliga patienter skall följas av läkare på hemortslasarettet i samarbete med den Onkogenetiska mottagningen.

Beroende på testresultaten avgörs om presymptomatisk diagnostik av släktingar är möjlig. Enligt nuvarande praxis söker Onkogenetiska mottagningen inte aktivt upp släktingar. Patienten själv måste ta kontakt med dessa och uppmana dem söka sig till Onkogenetiska mottagning eller till hemortssjukhuset för utredning.

Om patientens anamnes tyder på ärftlig CRC, men mutation ej påvisats, löper patientens släktingar 50% risk att vara anlagsbärare. Vid Onkogenetiska mottagningens återinformation uppmanas patienten att rekommendera första- och andragsläkningar att kontakta sitt hemortssjukhus för att kontrolleras och patientansvarig läkare bör följa patienten på hemorten enligt detta vårdprogram.

Psykosociala- och omvårdnadsaspekter

Den oro som uppstår när en individ blir medveten om att många släktingar drabbats av cancer leder ofta till konsultation hos läkare som redan från början måste hantera denna naturliga oro på ett medvetet och nyanserat sätt. Samtidigt som patientens oro måste bejakas får den inte förstärkas genom ett osäkert och inkonsekvent handlande. Tankar som ofta kommer upp hos patienten är:

- Har jag fört ett sjukdomsalstrande anlag vidare till mina barn?
- Vågar jag skaffa barn?
- Varför har jag fått anlaget men inte min syster/bror?
- Vågar jag berätta detta för min arbetsgivare/vänner?
- Hur skall jag kunna informera mina släktingar om sjukdomen för att få dem att låta sig undersökas?
- Kommer kontrollerna att förhindra uppkomst av cancer?

För behandlande läkares del kan ett dilemma uppstå i de fall patienten inte vill eller vågar informera släktingar som har risk att vara anlagsbärare. Sjukvården har i dagens läge inte rätt att ta kontakt med anhöriga utan patientens medgivande, vilket innebär att vissa individer i riskzon kan hamna utanför kontrollprogram och molekylärgenetisk testning.

Patienter och släktingar som är bärare av HNPCC-relaterad mutation, eller befinner sig i riskzon, kan behöva psykologiskt och socialt stöd. Kontakt med kurator eller sjuksköterska med kunskap om ärftlig cancer kan vara av stort värde och vid den onkogenetiska mottagningen finns erfarenheter av att hjälpa patienter i denna situation. En patientinformationsbroschyr om HNPCC har utarbetats (Fig. 7).

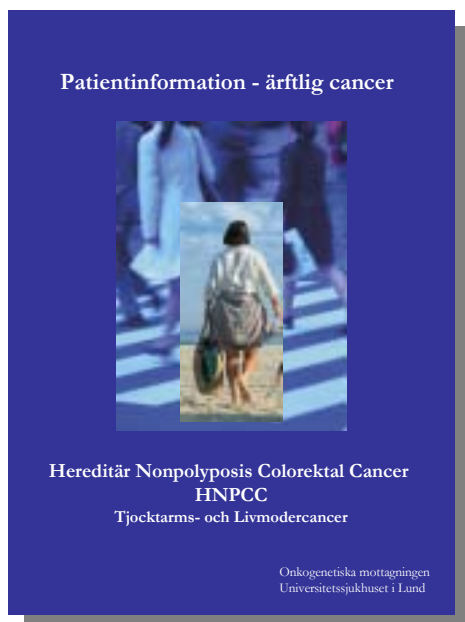


Fig 7. Patientinformation avseende HNPCC. Kan rekvideras från den Onkogenetiska mottagningen, Universitetssjukhuset i Lund och finns att elektroniskt hämta från Svensk Förening för Medicinsk Genetik.

Ekonomiska konsekvenser

En övergripande ekonomisk beräkning kring diagnostik och uppföljning av patienter med HNPCC, samt släktingar till dessa, är inte gjord. Kostnader förknippade med kontrollprogram i form av coloskopi, gastroskopi, gynekologisk undersökning etc varierar inom regionen. Den genetiska utredningen, inklusive utredning av MSI och mutationsanalys, finansieras solidariskt i regionen efter ett beslut 1999.

Med en incidens av c:a 1100 nya CRC-fall/år i Södra Sjukvårdsregionen (Cancerincidens 1999, SoS) finns det ca 50 nya CRC-patienter/år som kan bli föremål för utredning avseende HNPCC. Därtill kommer utredning av friska släktingar som är potentiella anlagsbärare. Den presymtomatiska mutationsanalysen kommer dock leda till att HNPCC kan uteslutas hos flera familjemedlemmar som inte behöver inkluderas i kontrollprogram, vilket innebär en besparing. Det antal individer som kan komma att ingå i ett fullt utbyggt kontrollprogram är nu svårt att överskåda. En besparing med det föreslagna kontrollprogrammet ligger i att cancerutveckling kan förhindras genom polypektomier samt genom att colorektalcancer upptäcks i ett tidigare stadium och därmed har bättre prognos. Kostnadseffektivitet har också visats både avseende värdet av att identifiera HNPCC-patienter och att följa dessa i särskilda kontrollprogram [9,27].

Appendix

Informerat samtycke

Godkännande för verifiering av min diagnos och för molekylärgenetisk utredning

Härmed godkänner jag att nedanstående ansvarig för genetisk utredning får verifiera och inhämta information om min diagnos och sjukdom via register eller journalhandlingar. Jag medger också att man får utnyttja arkiverade vävnadsprover för analyser relaterade till min utredning

.....
Patient, namn

.....
Personnummer:

.....
Sjukhus, klinik, vårdtid (år):

.....
Ort:

.....
Datum:

.....
Underskrift:

.....
Namn/titel/sign och klinik
Ansvarig för initiering av genetisk utredning

Referenser

1. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P *et al.* Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *The New England Journal of Medicine* 1998;338:1481-1487.
2. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M, Järvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995;64:430-433.
3. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E *et al.* Cancer risk in mutation carriers of DNA mismatch-repair genes. *International Journal of Cancer* 1999;81:214-218.
4. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR *et al.* A National Cancer Institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248-5257.
5. Box JC, Rodriguez-Bigas MA, Weber TK, Petrelli NJ. Clinical implications of multiple colorectal carcinomas in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Dis Col Rectum* 1999;42:717-721.
6. Burke W, Petersen G, Lynch P *et al.* Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 1997;277:915-919.
7. Fusaro RM, Lemon SJ, Lynch HT. The Muir-Torre syndrome: a variant of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Journal Tumor Marker Oncology* 1996;11:19-31.
8. Halvarsson B, Lindblom A, Rambech E, Nilbert M. Microsatellite instability and/or immunohistochemistry for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Virchows Archiv* 2004, 444:135-141.
9. Kievit W, de Bruin JH, Adang EM *et al.* Cost effectiveness of a strategy to identify HNPCC patients. *Gut* 2005;54:97-102.
10. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O *et al.* Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:1043-1048.
11. Lynch HT. Is there a role for prophylactic subtotal colectomy among hereditary nonpolyposis colorectal cancer germline mutation carriers? *Dis Col Rectum* 1996;39:109-110.
12. Lynch HT and de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:919-932.
13. Mitchell RJ, Farrington SM, Dunlop MG, Campbell H. Mismatch repair genes hMLH1 and hMSH2 and colorectal cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002;156:885-902.
14. Nederveen Cappel WHV, Buskens E *et al.* Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003;52:1752-1755.
15. Nilbert M, Grönberg H, Lindblom A. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer – an update. *Swedish Medical Journal* 2002;99:3296-3300.
16. Peltomäki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1174-1179.
17. Peltomäki P, Lothe RA, Aaltonen LA *et al.* Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer Res* 1993;53:5853-5855.
18. Rodriguez-Bias M, Vasen HF, Mecklin JP *et al.* Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. *International Collaborative Group on HNPCC. Ann Surg* 1997;225:202-207.
19. Samowitz WS, Curtin K, Lin HH *et al.* The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2001;121:1005-1008.
20. Schreiber IR, Baker M, Amos C *et al.* The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:476-490.

21. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M *et al.* Multiple colorectal adenoma, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:791-799.
22. Syngal S, Weeks J, Schrag D *et al.* Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998;129:787-798.
23. Umar A, Boland CR, Terdiman JP *et al.* Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-268.
24. Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC. Testing guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:153-158.
25. Warthin A. 1913. Heredity with reference to carcinoma. *Archives of Internal Medicine* 12:546-555.
26. Vasen HFA, Mecklin J-P, Khan PM *et al.* New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Gastroenterology* 1999;116:1453-1456.
27. Vasen HF, van Ballegooijen M, Buskens E *et al.* A cost-benefit analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer* 1998;82:1632-1637.
28. Watson P and Lynch HT. Cancer risk in mismatch repair gene mutation carriers. *Fam Cancer* 2001;1:57-60.