

ARVELIG TARMKRÆFT

Ætiologien ved tarmkræft er heterogen og muligvis har arvelige faktorer en medvirkende betydning for udviklingen af kolorektalcancer (KRC) i op mod 35 % af alle tilfældene (*Lichtenstein (a) 2000 III*). Ved at identificere personer, der er arveligt disponeret for KRC og etablere forebyggende undersøgelser i denne gruppe kan forekomsten af KRC reduceres og overlevelsen forbedres.

Langt fra alle arvelige faktorer er identificeret på nuværende tidspunkt. Den hyppigste arvelige form for KRC ses ved Hereditær Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC), mens Familiær Adenomatøs Polypose (FAP) udgør en mindre del. Udover klassisk HNPCC og FAP findes der i mange familier en moderat øget risiko for udvikling af KRC på baggrund af en familiær disposition til KRC. I både HNPCC og FAP har man identificeret nogle af de sygdomsfremkaldende gener, men i langt de fleste familier er det ikke muligt at påvise den genfejl (mutation), der er ansvarlig for ophobningen af KRC i familien.

Hereditær non-polyposis kolorektalcancer – HNPCC

HNPCC er et arveligt kræftsyndrom, der primært disponerer til KRC men også til endometrie-cancer og visse andre ekstrakoloniske cancere (*Lynch (a) 2003 IV*). Arvegangen er autosomal dominant, hvorfor 1. gradsslæggtninge til en HNPCC-patient har 50% risiko for at arve den sygdomsdisponerende mutation. I litteraturen varierer livstidsrisikoen for KRC, men tidligere estimater på 80-90% for risikopersoner er for høje. Af tabel I fremgår livstidsrisiko for HNPCC-relaterede cancere, hvor de højeste risici er fundet hos personer med påvist mutation (*Vasen (a) 2007 IV, Watson 2008 IIb, Barrow 2008 IIb, Lindor 2005 IIb*).

KRC optræder ofte 20-30 år tidligere end sporadisk KRC (*Lynch (b) 2003 IV*) og der er en høj forekomst af synkron (7-23%) og metakron KRC (17-26% og 33-50% efter henholdsvis 10 og 20 år) (*Myrhøj 1997 IIb, Bernstein (a) 2004 III*).

Livstidsrisiko for udvikling af HNPCC-relaterede cancere hos risikopersoner	
Kolorektalcancer	24-75%
Endometrie cancer	27-71%
Ovrie cancer	3-13%
Øvre urinveje (urothelcelle tumorer)	1-12%
Ventrikel	2-13%
Tyndtarm	4-7%
Galdeveje/galdeblære	2%
Hjerne	1-4%

Hyppigheden af HNPCC varierer fra 2- 5% af alle KRC-patienter afhængig af hvor snævert man definerer kriterierne for diagnosen (*Katballe 2001 IIa, Winawer (a) 2003 IV, Salovaara 2000 IIa*). Den klassiske form for HNPCC karakteriseres ved enten 1) Amsterdam I – kriterierne: **3** verificerede tilfælde af KRC i **2** generationer (én er 1. gradsslægning til de to andre) og mindst **1** tilfælde diagnosticeret før 50 års alderen, eller ved 2) Amsterdam II – kriterierne, hvor KRC kan erstattes af cancer i endometriet, øvre urinveje (urothelcelle) eller tyndtarmen (*Vasen 1999 IV*). I mange familier er HNPCC sandsynlig, selvom Amsterdam-kriterier ikke er opfyldte (små familier, HNPCC-relateret cancer ikke inkluderet i Amsterdam-kriterierne, sen aldersdebut – Late onset, manglende dokumentation, ny-mutationer etc.).

Relevante mutationer i HNPCC-familier er påvist i de såkaldte MMR-gener (mismatch repair) og betegnelsen Lynch-familier er genintroduceret for familier med en identificeret sygdomsdisponerende mutation. Aktuelt kendes 164 danske Lynch-familier med en mutation i et af MMR-generne (40% i *MSH2*, 29% i *MLH1* og 22% i *MSH6*). Hermed er frekvensen af *MSH6*-mutationer væsentligt hyppigere i Danmark end rapporteret fra andre lande (*Nilbert 2008 IIa*). I ca. 1/3 af de oplagte HNPCC-familier kan man identificere en sygdomsdisponerende mutation og kun i disse familier kan man tilbyde gentest til øvrige familiemedlemmer. Det lave antal familier med en identificeret mutation skyldes formentlig både begrænsninger i de anvendte analysemetoder og at andre endnu ikke erkendte gener er ansvarlige for KRC-udviklingen. Ca.1/3 af de danske Lynch-familier opfylder ikke Amsterdam-kriterierne, og disse kriterier bør ikke være begrænsende for om mutationsanalyse skal etableres (*Bernstein (b) 2004 III*). I familier, hvor den tilgrundliggende mutation ikke kan identificeres baseres beslutningen om screening på en vurdering af familiens stamtræ.

HNPCC-tumorer udviser mikrosatellit instabilitet (MSI) hos > 90% i Lynch-familier, sammenlignet med omkring 15% af sporadiske KRC (*Jenkins 2007 IIb, Jensen 2008 IIb*). Effekten af adjuverende kemobehandling til patienter med MSI- eller HNPCC-tumores er kun analyseret i få studier og det er ventileret at disse er resistente overfor 5-FU baseret kemoterapi, men effekten af behandlingen er fortsat uafklaret (*Vasen (b) 2007 IV*). Der er god overensstemmelse mellem MSI-analyse og immunohistokemisk (IHC) analyse for MMR-proteiner (*Engel 2006 IIb, Hampel (a) 2005 IIb*). IHC for MMR-proteiner er en hurtig og billig analyse, der efterhånden er implementeret på de fleste patologiske afdelinger. Manglende ekspression af et eller flere MMR-proteiner kan skyldes en tilgrundliggende MMR-mutation eller ændringer lokalt i tumorvæv. Den positive prædiktive værdi af manglende *MLH1*-protein for at identificere sygdomsdisponerende MMR-mutation er ca. 20% og tilsvarende værdi for *MSH2*-proteinet er ca. 70% (*Ewald 2007 IIb*). Ved manglende ekspression af MMR-proteiner bør patienten henvises til genetisk udredning. Denne foregår på de genetiske afdelinger i Århus, Vejle, Odense samt på HNPCC-registret i Hvidovre Hospital, hvor også det nationale register for HNPCC er placeret.

Det er relevant at tilbyde screening til HNPCC-patienter med KRC eller anden HNPCC-relateret tumor, deres 1. gradsslægninge samt verificerede genbærere. Screeningsprogrammet omfatter koloskopi hvert andet år fra 25 års alderen (dog først fra 45 års alderen i Late Onset familier). Hermed kan forekomsten af KRC reduceres med 62% og mortaliteten reduceres (*Järvinen 2000 IIb*). Det er ikke essentielt, at Amsterdam-kriterierne er opfyldte for at opnå udbytte af screening (*Bernstein 2003 IIb*) og cost-effectiveness

analyser viser at udredning og screening er relevant i familier med både høj og moderat risiko. Udgifterne for et vundet leveår er meget beskedne og varierer mellem 4.000-12.000 kr alt efter familietype (*Olsen 2007 III*). Koloskopi er fortsat den anbefalede undersøgelsesmetode, som er CT-kolografi overlegen til påvisning af polypper under 10 mm (*Renkonen-Sinisalo 2007 IIb*).

Ved fund af coloncancer anbefales subtotal kolektomi med ileorektal eller ileosigmoideal anastomose, ved rectumcancer proktokolektomi med – afhængig af bl.a. fysiologisk alder - enten ileoanal J-Pouch eller permanent ileostomi (*Bojesen (a) 2007 IV, Van Dalen 2003 IIb*). Profylaktisk kolektomi anbefales ikke generelt, men kan være relevant hos udvalgte genbærere, hvis endoskopisk screening ikke er mulig. Kirurgisk behandling og postoperativ kontrol af HNPCC patienter er en lands-/landsdelsfunktion, som varetages i Hvidovre, Odense, Århus og Ålborg.

Der er ikke evidens for at tilråde gastroskopi af HNPCC-patienter, men det kan være relevant i enkelte familier med ophobning af ventrikelcancer (mindst to ventrikelcancer diagnosticeret efter 1960 – én før 50 årsalderen) (*Bojesen (b) 2007 IV*).

Screening med urincytologi for øvre urotelcelletumor er uanvendelig, idet er kun påvises tumor hos 0,1% og der desuden er mange falsk positive resultater. Screening af urinvejene anbefales derfor kun i de ca. 10 danske familier med to eller flere personer med ureter- eller pelvistumor. Programmet omfatter urincytologi, urinanalyse for blod og UL-skanning af nyrene (*Myrhøj 2008 IIb*).

Moderat risiko for arvelig KRC

Både miljø og arv spiller en rolle ved udviklingen af KRC og skandinaviske tvillingestudier viser, at arvelige faktorer er en medvirkende årsag til udvikling af formentlig 1/3 af alle KRC (*Lichtenstein (b) 2000 III*). Livstidsrisikoen for KRC er i baggrundsbefolkningen 4-6% og jo flere KRC-tilfælde, der forekommer i en familie, jo større risiko har de øvrige familiemedlemmer for at få KRC. I familier med ét KRC-tilfælde er livstidsrisikoen for de øvrige familiemedlemmer let forøget og den stiger til 15-20% i familier med to 1. gradsslægtninge med KRC (*Burt 2000 IV, Winawer (b) 2003 IV*). Risiko for recidiv og død af KRC reduceres med stigende antal afficerede familiemedlemmer (*Chan 2008 IIb*).

Der er klar evidens for gevinst ved screening i HNPCC-familier, også selvom Amsterdam-kriterierne ikke er opfyldt. Udbyttet ved screening i familier med moderat risiko for KRC er mindre evident, og det er fortsat uklart, hvem der skal screenes, fra hvilket tidspunkt og med hvilke intervaller. Et begyndelsestidspunkt omkring 45-årsalderen er formentligt sufficient (*Dove-Edwin 2005 IIb*). I Storbritannien defineres en familie som værende i højrisiko, hvis der er én ung KRC-patient (diagnosealder < 45 år) eller to direkte beslægtede med KRC i samme gren af familien, og screening anbefales til 1. gradsslægtninge til disse KRC-patienter (*Dunlop 2002 IV*). I USA er anbefalingerne mere liberale og screening anbefales i familier med én KRC-patient under 60 år og familier med to KRC i samme gren af familien (*Winawer (c) 2003 IV*).

Det skønnes rimeligt at anbefale screening til 1. gradsslægtninge til KRC-patienter i familier med én ung KRC-patient (diagnosealder < 50 år) og i familier med to direkte beslægtede med KRC i samme gren af familien uanset diagnosealder. Programmet bør omfatte koloskopi alternativt sigmoideoskopi + Hemocult Sensa® hvert 5. år med start 10 år før diagnosealder for yngste KRC-person, dog senest fra 50-årsalderen.

HNPCC-registret

HNPCC-registret har siden 1991 fungeret som nationalt register for familier med arvelig kolorektalcancer og fik i 1995 status som et offentligt register. Region Hovedstaden er registeransvarlig myndighed og Hvidovre Hospital er systemansvarlig. Registret har forankring i DCCG. Antallet af registrerede familier er stigende og kontrol er anbefalet i >1.300 familier omfattende ca. 7.000 risikopersoner. Indberetning til registret er desværre mangelfuld og hidtil sket ved fremsendelse af journal kopi med efterfølgende dataindtastning i registret. Siden 2004 har HNPCC-registret derfor i samarbejde med 13 danske pilotafdelinger været del af EU-projektet INFOBIOMED med det formål at udvikle og implementere et elektronisk indberetningssystem. Brugen af systemet har haft størst succes på de kirurgiske afdelinger, der modtager feed-back i form af risikoestimer på egne patienter. Der arbejdes fremover med implementering af systemet i alle afdelinger, der varetager behandling og screening for arvelig tarmkræft. HNPCC-Registret koordinerer rådgivning og screening i samarbejde med de genetiske afdelinger og evaluerer udbyttet i samarbejde med diagnosticerende og behandlende afdelinger. Alle resultater af udredning, behandling og screening bør derfor indberettes. Man er altid velkommen til at kontakte HNPCC-registret for rekvirering af informationsbrochurer, behandlingsmæssig patientrådgivning eller lægefaglig problemstillinger eller med ønske om opkobling til elektronisk indberetningssystem. Tlf: 3632 2470, Mail: hnpcc-registret@hvh.regionh.dk, hjemmeside: www.hnpcc.dk.

Screeningsprogrammer ved arvelig disposition til KRC excl. FAP Risikopersoner omfatter afficerede og deres 1. gradsslægtninge, dvs. direkte beslægtede			
Program	Organ	Undersøgelse	Tidspunkt
Almindeligt HNPCC-program	Colon-rectum Endometrium <i>Andre organer*</i>	Koloskopi GU + vaginal UL	Hvert 2. år fra 25. år
Late onset HNPCC-program	Colon-rectum	Koloskopi	Hvert 2. år fra 45. år
Moderat risiko	Colon-rectum	Koloskopi	Hvert 5. år fra 10 år før diagnosealder for yngste KRC

* I få udvalgte familier er screening relevant for øvre urothelcelle tumorer (UL-skanning af øvre urinveje, urin-cytologi og urin-Hb) eller ventrikelcancer (gastroskopi med biopsi).

Omhyggelig familieanamnese og immunhistokemisk analyse for defekt mismatch-repair system bør udføres på alle KRC-patienter mhp. identifikation af højrisikogrupper	B
Verificerede eller klinisk mistænkte tilfælde af HNPCC bør henvises til genetisk rådgivning	B
Risikopersoner i HNPCC-familier og i familier med moderat risiko for KRC bør tilbydes screening	B
Alle resultater af udredning, behandling og screening bør indberettes til HNPCC-Registret	B

Familiær adenomatøs polypose - FAP

FAP er en autosomt dominant arvelig sygdom med påvist defekt i *apc*-genet i kromosom 5. Den medfører udvikling af flere tusinde kolorektale adenomer, duodenale adenomer og evt. desmoider, og uden behandling udvikles kolorektalcancer hos alle i 40-50 års alderen. Prognosen ved FAP er bedret væsentligt siden oprettelsen af Polyposeregistret, og nutildags udgør KRC på baggrund af FAP under 0,1 % af alle tilfælde af KRC i Danmark (*Bülow (a) 2003 IIb*). Registret rummer data vedr. de ca. 200 danske familier og koordinerer profylaktisk molekylærgenetisk og klinisk undersøgelse af risikopersoner (1^o slægtninge til afficerede) fra omkring 10 års alderen.

Verificerede genbærere følges endoskopisk til udvikling af adenomer, og i familier uden påvist mutation i *apc*-genet udføres sigmoideoskopi hver andet år i aldersgruppen 10-40 år. Ved påvist adenomatose foretages udredning med koloskopi, og cancerprofylaktisk kolektomi anbefales i 15-20 års alderen. Proktokolektomi med ileoanal pouch anbefales ved rectumcancer, mange rektale polypper eller en aggressiv geno- eller fænotype i familien, medens alle andre kan behandles med ileorektal anastomose. Sidstnævnte følges på grund af risiko for rectumcancer livslangt med regelmæssig sigmoideoskopi og evt. polypektomi (*Bülow (a) 2008 III*). Desuden anbefales profylaktisk gastroduodenoskopi hos alle afficerede > 25 år på grund af duodenale adenomer og risiko for duodenalcancer (*Bülow 2004 IIb*).

Polyposeregistret har udgivet en patientbrochure (*Bülow 2007 IV*) samt lægelige retningslinier for udredning, behandling og kontrol (*Bülow (b) 2003 IV*). Begge brochurer kan rekvireres i registret på tlf. 3632 2236 og downloades fra www.dccg.dk.

Risikopersoner i familier med FAP bør tilbydes molekylærgenetisk undersøgelse fra 10 års alderen. Hvis der i familien ikke kan påvises en mutationsdefekt bør risikopersonerne tilbydes sigmoideoskopi hvert 2. år i aldersklassen 10-40 år	B
Ved negativ gentest hos en risikoperson kan klinisk endoskopisk screening ophøre	B
Polyposepatienter bør tilbydes profylaktisk kolektomi i 15-20 års alderen	B
Polyposepatienter bør tilbydes profylaktisk regelmæssig gastroduodenoskopi fra 25 års alderen	
Alle nye tilfælde af FAP bør anmeldes til Polyposeregistret	B