

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Arvelig tarmkræft		
Forfattere: IB	Gælder fra: 12. November 2014	Gælder til: 25. Februar 2016

Rekommandationer

HNPCC:

- Detaljeret familieanamnese og IHC-analyse for defekt MMR-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 fra både HNPCC-familier og familier med moderat risiko for KRC bør tilbydes screening B
- Alle resultater af udredning, behandling og screening hos disse patienter bør indberettes til HNPCC-Registret B

FAP:

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

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

Langt fra alle arvelige faktorer er identificeret på nuværende tidspunkt. Den hyppigste form for arvelig KRC er Hereditær non-polyposis kolorektal cancer (HNPCC). Den næsthypigste form for arvelig KRC er Familiær Adenomatøs Polypose (FAP) og herefter de sjældnere polypose-typer: Attenuated FAP (AFAP), MYH associeret Polypose (MAP), Peutz-Jeghers syndrom, Juvenil polypose, Hyperplastisk Polypose.

Udover klassisk HNPCC og FAP findes der i mange familier en moderat øget risiko for udvikling af KRC på baggrund af en familiær disposition. Ved både HNPCC og flere polyposeformer 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. Ved HNPCC findes sygdomsdisponerende mutationer i Mismatch Repair generne (MMR-gener). Terminologien for HNPCC har ændret sig

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Arvelig tarmkræft		
Forfattere: IB	Gælder fra: 12. November 2014	Gælder til: 25. Februar 2016

gennem årene, således at de fleste i dag anvender betegnelsen Lynch Syndrom for familier med en påvist MMR-mutation (*Vasen et al 2007 IV*).

Hereditær non-polyposis kolorektal cancer – HNPCC

HNPCC er et arveligt kræftsyndrom, der primært disponerer til KRC, men også til endometrie-cancer og andre ekstrakoloniske cancerer (*Lynch and De La 2003 IV*). Arvegangen er autosomal dominant, hvorfor 1. gradsslægtninge til en HNPCC-patient har 50 % risiko for at arve den sygdomsdisponerende mutation. I litteraturen varierer livstidsrisikoen for KRC, og tidligere estimater på 80-90% for alle risikopersoner er for høje, primært fordi der er selektionsbias med identifikation primært af familier med mange cancerer. I nedenstående tabel fremgår livstidsrisiko for HNPCC-relaterede cancerer, hvor de højeste risici er fundet hos personer med påvist mutation – Lynch syndrom (*Vasen et al 2007 IV, Watson et al 2008 IIb, Barrow et al 2008 IIb, Lindor et al 2005 IIb, Vasen et al 2013 IV*).

Livstidsrisiko for udvikling af HNPCC-relaterede cancerer hos risikopersoner

Kolorektal cancer	24-75%
Endometrie-cancer	27-71%
Ovarie cancer	3-13%
Øvre urinveje (urothelcelle tumorer)	1-12%
Ventrikel	2-13%
Tyndtarm	4-7%
Galdeveje/galdeblære	2%
Hjerne	1-4%

KRC optræder ofte 20-30 år tidligere end sporadisk KRC (*Lynch and De La 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) (*Myrhoj et al 1997 IIb, Bernstein and Bisgaard 2004 III*).

Prognosen efter KRC hos HNPCC-patienter angives som bedre end hos patienter med sporadisk KRC. I et dansk studie af coloncancer stadium III findes overall survival (OS) signifikant bedre hos HNPCC-patienter sammenlignet med sporadisk coloncancer: 5-års overlevelsen var 70 % for HNPCC patienter og 56% for sporadisk coloncancer (*Brixen et al 2013 IIa*)

Hyppigheden af HNPCC varierer fra 2-5 % af alle KRC-patienter afhængigt af hvor snævert man definerer kriterierne for diagnosen (*Katballe 2001 IIa, Winawer et al 2003 IV, Salovaara et al 2000 IIa*). Den klassiske form for HNPCC karakteriseres ved Amsterdam I – kriterierne med tre verificerede tilfælde af KRC i to generationer (én er 1. gradsslægtning til de to andre) og mindst et tilfælde er diagnosticeret før 50 års alderen eller Amsterdam II – kriterierne, hvor KRC kan erstattes af cancer i endometriet, øvre urinveje (urothelcellecancer) eller tyndtarmen (*Vasen et al 1999 IV*). I mange familier er HNPCC sandsynlig, selvom Amsterdam-kriterierne ikke er opfyldt (små

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Arvelig tarmkræft		
Forfattere: IB	Gælder fra: 12. November 2014	Gælder til: 25. Februar 2016

familier, HNPCC-relateret cancer ikke inkluderet i Amsterdam-kriterierne, sen aldersdebut ("Late onset"), manglende dokumentation, ny-mutationer etc.).

I HNPCC-familier påvises mutationer i MMR-generne og betegnelsen Lynch-familier er som nævnt genintroduceret for familier med en identificeret sygdomsdisponerende mutation. Aktuelt kendes 250 danske Lynch-familier med en MMR-mutation (40 % i *MSH2*, 29 % i *MLH1* og 22 % i *MSH6*), hermed er frekvensen af *MSH6*-mutationer højere i Danmark end rapporteret fra andre lande (*Nilbert et al 2008 IIa*). Hos ca. 10 % af de familier, der er sat i kontrol, har man identificeret 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. Halvdelen af de danske Lynch-familier opfylder ikke Amsterdam-kriterierne, og disse kriterier bør ikke være begrænsende for, om mutationsanalyse skal udføres (*Bernstein and Bisgaard 2004 III*). I familier, hvor den tilgrundliggende mutation ikke kan identificeres, baseres beslutningen om screening på en vurdering af familiens stamtræ.

HNPCC-tumorer udviser ofte mikrosatellit instabilitet (MSI), > 90% i Lynch-familier sammenlignet med omkring 15 % af sporadiske KRC (*Jenkins et al 2007 IIb*, *Jensen et al 2008 IIb*). Effekten af adjuverende kemoterapi til patienter med MSI- eller HNPCC-tumores er kun analyseret i få studier og muligvis er tumor resistent overfor 5-FU baseret kemoterapi, men effekten af behandlingen er fortsat uafklaret (*Vasen et al 2007 IV*). Der er god overensstemmelse mellem MSI-analyse og immunohistokemisk (IHC) analyse for MMR-proteiner (*Engel et al 2006 IIb*, *Hampel et al 2005 IIb*). IHC for MMR-proteiner er en hurtig og billig analyse, der i Danmark efterhånden er implementeret på de fleste patologiske afdelinger til identificering af Lynch. Manglende ekspresion 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 et al 2007 IIb*). Hyppigst mangler MLH1-proteinet (10-15 % af alle KRC) men dette skyldes oftest hypermetylering i gens promotoren-region og kan afklares ved metylerings- eller alternativt BRAF V600E-analyse. Ved manglende ekspresion af MMR-proteiner bør patienten henvises til genetisk udredning. Råder man lokalt over tilstrækkeligt ekspertise på området, kan man ved negativ familieanamnese og manglende MLH1-protein alternativt selv foranledige metylerings- eller BRAF-analyse inden en evt. henvisning. Genetisk udredning for HNPCC foregår på de genetiske afdelinger i Aalborg, Århus, Vejle, Odense samt på HNPCC-registret, Hvidovre, hvor også det nationale register for HNPCC er placeret.

Det er relevant at tilbyde screening til HNPCC-patienter med KRC eller andre HNPCC-relaterede tumorer, deres 1. gradsslægtninge samt verificerede genbærere. Screeningsprogrammet omfatter koloskopi hvert andet år fra 25 årsalderen (dog først fra 45-årsalderen i *late onset* familier). Hermed kan

Arvelig tarmkræft

Forfattere: IB

Gælder fra: 12. November 2014

Gælder til: 25. Februar 2016

forekomsten af KRC reduceres med 62% og mortaliteten reduceres (*Jarvinen et al 2000 IIb*). Det er ikke nødvendigt, at Amsterdam-kriterierne er opfyldte for at opnå udbytte af screening (*Bernstein et al 2003 IIB*) og cost-effectiveness analyser viser, at udredning og screening er relevant *både* i familier med høj og moderat risiko. Udgifterne for et vundet leveår er meget beskedne og varierer mellem 4.000-12.000 kr alt efter familietype (*Olsen et al 2007 III*). Koloskopi er fortsat den anbefalede undersøgelsesmetode, som er CT-kolograf overlegen, specielt mhp diagnosticering af polypper under 10 mm (*Renkonen-Sinisalo et al 2007 IIb*).

Ved fund af KRC anbefales kolektomi med ileorektal anastomose ved koloncancer og proktokolektomi med ileoanal J-Pouch ved rektumcancer, under hensyntagen til patientens fysiologiske alder (*Bojesen et al 2007 IV*, *Van Dalen et al 2003 IIb*). Profylaktisk kirurgi hos patienter uden påvist neoplasia anbefales ikke generelt, men kan være relevant hos udvalgte genbærere, hvis ikke endoskopisk screening er mulig.

Gynækologisk undersøgelse med vaginal ultralydsscanning har været anbefalet til både Lynch og Amsterdam-positive familier. Nyere data har imidlertid vist, at risikoen for endometrie- og ovariecancer er forhøjet i Lynch familier, men ikke i de øvrige HNPCC-familier (*Boilesen et al 2008 IIb*, *Ketabi et al 2013 IIB*). Gynækologisk screening hvert andet år bør derfor tilbydes til Lynch patienter, men ikke til andre HNPCC-patienter.

Der er ikke evidens for generelt at anbefale gastroskopi til HNPCC-patienter, fraset enkelte familier med ophobning af ventrikel cancer (mindst 2 ventrikelcancer diagnosticeret efter 1960, hvor nyere ulcus-behandling forventes at være indført – 1 før 50 årsalderen) (*Bojesen et al 2007 IV*).

Flere studier rapporterer øget forekomst af urinvejscancer hos HNPCC-patienter, men der er sparsom viden om effekten af screening (*Bernstein et Myrhøj 2013*). Tidligere screening med urincytologi for øvre urothelcelle tumorer er uanvendelig pga. en detektionsrate på kun 0,1% og mange falsk positive resultater. Screening af urinvejene anbefales derfor ikke generelt i HNPCC familier, men kun i familier med 2 eller flere personer med ureter- eller pelvistumor – ca. 10 familier i Danmark. Programmet omfatter urincytologi, urinanalyse for blod og UL-scanning af nyrerne (*Myrholm et al 2008 IIb*).

Moderat risiko for arvelig KRC

Både miljø og arv spiller en rolle for udviklingen af KRC, og skandinaviske tvillingestudier viser, at arvelige faktorer er en medvirkende årsag til udvikling af formentlig 1/3 af alle KRC (*Lichtenstein et al 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, men stiger til 15-20 % i familier med to 1. gradsslægtninge med KRC (*Burt 2000 IV*, *Winawer et al 2003 IV*). Risiko for at få recidiv eller at dø af KRC er mindre, jo flere afficerede

Arvelig tarmkræft

Forfattere: IB

Gælder fra: 12. November 2014

Gælder til: 25. Februar 2016

familiemedlemmer, der er i familien (*Chan et al 2008 IIb*). En metaanalyse af 59 studier af risikoen for KRC hos individer med familiær disposition viser, at livstidsrisikoen for KRC hos en 50-årig stiger fra baggrundbefolkningens risiko på 1,8 % til 3,4%, hvis vedkommende har en slægtning med KRC, stigende til 6,9% hvis to eller flere slægtninge har KRC (*Butterworth et al 2006*)

Der er klar evidens for gevinst ved screening i HNPCC-familier, også selvom Amsterdam-kriterierne ikke er opfyldte. Udbyttet ved screening i familier med moderat risiko for KRC er mindre evident og det er fortsat uklart, hvem der skal screenes, fra hvilken alder og med hvilke intervaller. Start omkring 45-årsalderen er formentligt sufficient (*Dove-Edwin et al 2005 IIb*). I

Storbritannien defineres familier som højrisikogruppe, 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 screeningsanbefalingerne mere liberale og anbefales i familier med én KRC-patient under 60 år og familier med to KRC i samme gren af familien (*Winawer et al 2003 IV*).

Her i landet anbefales screening af 1. grads slægtninge 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 hvert 5. år med start 10 år før diagnosealder for yngste KRC-person, dog senest fra 50-årsalderen. I HNPCC-register regi arbejdes der aktuelt i en multidisciplinær arbejdsgruppe med revidering af retningslinjer for moderat risiko-familier og evt. ændringer forventes at foreligge medio 2014.

HNPCC-registret

HNPCC-registret har siden 1991 fungeret som nationalt register for familier med arvelig kolorektal cancer og fik i 1995 status som et offentligt register. Region Hovedstaden er registeransvarlig myndighed, og Hvidovre Hospital er systemansvarlig. Registret har forankring i DCCG.

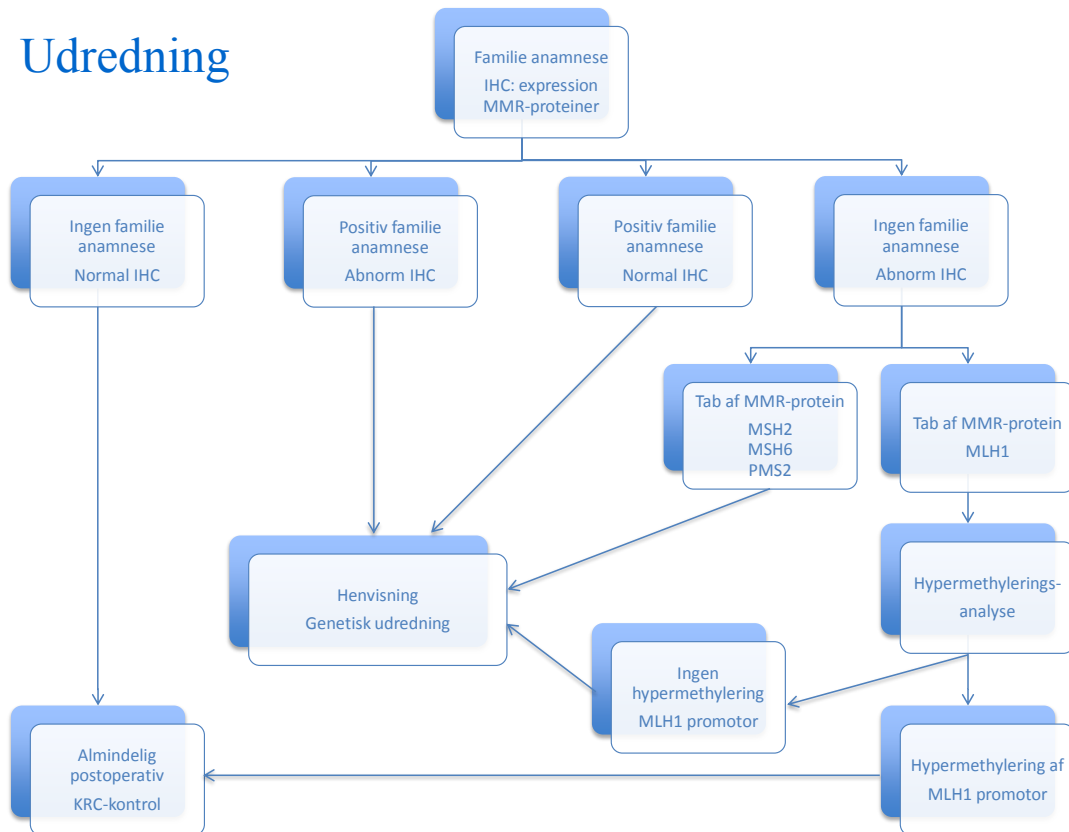
Antallet af registrerede familier er stigende, og >2.500 familier er anbefalet kontrol omfattende ca. 20.000 risikopersoner. Indberetning til registret er desværre mangelfuld og er hidtil sket ved fremsendelse af journal kopi med dataindtastning på registret. Siden 2004 har HNPCC-registret derfor i samarbejde med 13 danske pilotafdelinger været del af EU-projektet – INFOBIOMED – med det formål at udvikle og implementere et elektronisk indberetnings system. 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 til 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: 38 62 24 70, Mail: hnpcc-registret@regionh.dk, Hjemmeside: www.hnpcc.dk

Familie typer

HNPCC Høj Risiko Uden screening - Livstidsrisiko KRC: 40-80%	Mutation – Lynch familier Påvist genfejl
	Amsterdam I Tre familiemedlemmer med KRC i to generationer og en < 50 år og 1. gradsslægning til de andre to og FAP udelukket
	Amsterdam II KRC kan erstattes med cancer i endometriet, øvre urinveje eller tyndtarme
	HNPCC – sandsynlig To KRC i lille familier, en < 50 år To KRC og en med adenom (svær dysplasi) eller HNPCC-relateret cancer Tre KRC i lille familie, en < 50 år, IKKE 1. gradsslægninge
Moderat Risiko Uden screening - Livstidsrisiko KRC: 15-20%	HNPCC – Late onset Som Amsterdam I, ingen < 50 år
	En KRC < 50 år To KRC ingen < 50 år

Udredning



DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Arvelig tarmkræft		
Forfattere: IB	Gælder fra: 12. November 2014	Gælder til: 25. Februar 2016

Screeningsprogrammer ved arvelig disposition til KRC excl. FAP

Risikopersoner omfatter afficerede og deres 1. gradsslægtinge, dvs. direkte beslægtede

Program	Organ	Undersøgelse	Tidspunkt
Lynch Familier	Colon-rectum Endometrium <i>Andre organer*</i>	Koloskopi GU + vaginal UL	Hvert 2. år fra 25. år
Amsterdam Amsterdam lignende familier	Colon-rectum	Koloskopi	Hvert 2. år fra 25. år
Late onset familier	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 ventrikeltumorer (gastroskopi med biopsi).*

Familier adenomatøs polypose

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 kolorektal cancer 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 2003 IIb, Bülow 2013 IV). Registret rummer data vedr. de godt 200 danske familier og koordinerer profylaktisk molekylærgenetisk og klinisk undersøgelse af risikopersoner (1^o slægtinge 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 cancer, mange rektale polypper eller en aggressiv geno- eller fænotype i familien, medens alle andre kan behandles med kolektomi og ileorektal anastomose. Sidstnævnte følges på grund af risiko for rectumcancer livslangt med regelmæssig sigmoideoskopi og evt. polypektomi (Bülow et al 2008 III). Desuden anbefales profylaktisk gastroduodenoskopi hos alle afficerede > 25 år på grund af duodenale adenomer og risikoen for duodenal cancer (Bülow et al 2012 IIb). Polyposeregistret har udgivet en patientbrochure (Bülow 2007 IV) samt

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Arvelig tarmkræft		
Forfattere: IB	Gælder fra: 12. November 2014	Gælder til: 25. Februar 2016

lægelige retningslinier for udredning, behandling og kontrol (*Bülow* 2012 IV).
Begge brochurer kan rekvireres i registret på tlf. 3862 2236, og vedr.
detaljeret information for både læger og patienter om FAP henvises til
Polyposeregistrets hjemmeside www.polypose.dk

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Litteraturliste – Arvelig tarmkræft		
Forfattere: IB	Gælder fra: 17. november 2014	Gælder til: 25. februar 2016

Barrow E, Alduaij W, Robinson L, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, Hill J, Evans D. Colorectal cancer in HNPCC: cumulative lifetime incidence, survival and tumour distribution. A report of 121 families with proven mutations. Clin Genet 2008.

Bernstein, I and Bisgaard, M. L. Årsrapport 2003, HNPCC-registret. 1-42. Ref Type: Report 2004.

Bernstein IT, Bisgaard ML, Myrholm T. Prevention of colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Ugeskr Laeger 2003; 165:221-225.

Bernstein IT, Myrholm T. Surveillance for urinary tract cancer in Lynch Syndrome. Familial Cancer 2013 May 23 [Epub ahead of print] PMID:23700068

Boilesen AEB, Bisgaard ML, Bernstein I. Risk of Gynecologic Cancers in HNPCC-families. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 2008;87:1129-1135

Bojesen, SE., Bernstein I., Gerdes AM., Hartlev M., Koch L., Lindorff-Larsen K., Olsen K., Wille-Jørgensen P., and Hansen MS. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Denmark - a health technology assessment. Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for health technology assessment, 2007, 1-154. Ref Type: Report 2007.

Brixen L, Bernstein I, Bülow S, Ehrnrooth E. The survival of patients with Stage III Colon Cancer is improved in HNPCC compared with sporadic cases. A Danish registry based study. Colorectal Dis. 2013; Jan, DOI:10.1111/codi.12150

Bülow S. Familiær adenomatøs polypose. Resultater fra Polyposeregistret gennem 25 år. Ugeskr Læger 2004; 166: 2668-70.

Bülow S, Familiær adenomatøs polypose. Ugeskr Læger 2013; 175: 1335-9.

Bülow S, Bülow C, Björk J, Järvinen H, Vasen HFA, Christensen IJ. Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option in selected patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 2008; 51: 1318-23.

Bülow S, Christensen IJ, Højten H, Björk J, Elmberg M, Järvinen H, Lepistö A, Nieuwenhuis M, Vasen H. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. Colorectal Dis 2012; 14: 947-52.

Bülow S. FAP. Familiær adenomatøs polypose. Information for polyposepatienter og deres familie. Eds: Holten I, Munk TB, Olsen T. 3. Udgave. Kræftens Bekæmpelse, 2007, og www.cancer.dk

Bülow S. Familiær adenomatøs polypose. FAP. Vejledende retningslinier for diagnose, behandling og kontrol. Polyposeregistret, Hvidovre Hospital & Danish Colorectal Cancer Group. 4. Udgave. Hvidovre Hospital, 2012.

Burt RW. Colon cancer screening. Gastroenterology 2000;119:837-853.

Chan JA, Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Thomas J, Schaefer P, Whittom R, Hantel A, Goldberg RM, Warren RS, Bertagnolli M, Fuchs CS. Association of family history with cancer recurrence and survival among patients with stage III colon cancer. Jama 2008; 299:2515-2523.

Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. BMJ 2005; 331:1047-1052.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Litteraturliste – Arvelig tarmkræft		
Forfattere: IB	Gælder fra: 17. november 2014	Gælder til: 25. februar 2016

Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. *Gut* 2002;51Suppl 5:V17-V20.

Engel C, Forberg J, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Plaschke J, Kloor M, Poremba C, Pox CP, Ruschoff J, Keller G, Dietmaier W, Rummele P, Friedrichs N, Mangold E, Buettner R, Schackert HK, Kienle P, Stemmler S, Moeslein G, Loeffler M. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2006;118:115-122.

Ewald J, Rodrigue CM, Mourra N, Lefevre JH, Flejou JF, Tiret E, Gespach C, Parc YR. Immunohistochemical staining for mismatch repair proteins, and its relevance in the diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Br J Surg* 2007;94:1020-1027.

Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, Nakagawa H, Sotamaa K, Prior TW, Westman J, Panescu J, Fix D, Lockman J, Comeras I, De La CA. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851-1860.

Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, De La CA, Mecklin JP. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829-834.

Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, Waring PM, Ruzkiewicz AR, Pollett AF, Redston M, Barker MA, Baron JA, Casey GR, Dowty JG, Giles GG, Limburg P, Newcomb P, Young JP, Walsh MD, Thibodeau SN, Lindor NM, LeMarchand L, Gallinger S, Haile RW, Potter JD, Hopper JL, Jass JR. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007;133:48-56.

Jensen LH, Lindebjerg J, Byriel L, Kolvraa S, Cruger DG. Strategy in clinical practice for classification of unselected colorectal tumours based on mismatch repair deficiency. *Colorectal Dis* 2008;10:490-497.

Katballe N. Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer in West Denmark. Prospective Population-based studies. PhD thesis 2001;1-104.

Ketabi Z, Gerdes AM, Mosgaard BJ, Ladelund S, Bernstein I. Result of surveillance in Families with Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Abstrakt Årsmøde HNPPC-registret 2012

Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer - analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.

Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, Gallinger S, Bapat B, Aronson M, Hopper J, Jass J, LeMarchand L, Grove J, Potter J, Newcomb P, Terdiman JP, Conrad P, Moslein G, Goldberg R, Ziogas A, Anton-Culver H, De Andrade M, Siegmund K, Thibodeau SN, Boardman LA, Seminara D. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *Jama* 2005;293:1979-1985.

Lynch HT, De La CA. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-932.

Myrhoj T, Andersen MB, Bernstein I. Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Fam Cancer* 2008.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Litteraturliste – Arvelig tarmkræft		
Forfattere: IB	Gælder fra: 17. november 2014	Gælder til: 25. februar 2016

Myrholm T, Bisgaard ML, Bernstein I, Svendsen LB, Sondergaard JO, Bülow S. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: Clinical features and survival: results from the danish HNPCC register. *Scand J Gastroenterol* 1997;32: 572-576.

Nilbert M, Wikman FP, Hansen TV, Krarup HB, Orntoft TF, Nielsen FC, Sunde L, Gerdes AM, Cruger D, Timshel S, Bisgaard ML, Bernstein I, Okkels H. Major contribution from recurrent alterations and MSH6 mutations in the Danish Lynch syndrome population. *Fam Cancer* 2008.

Olsen KR, Bojesen SE, Gerdes AM, Lindorff-Larsen K, Bernstein IT. Cost-effectiveness of surveillance programs for families at high and moderate risk of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23:89-95.

Renkonen-Sinisalo L, Kivisaari A, Kivisaari L, Sarna S, Jarvinen HJ. Utility of computed tomographic colonography in surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Fam Cancer* 2007;6:135-140.

Salovaara R, Loukola A, Kristo P, Kaariainen H, Ahtola H, Eskelinen M, Harkonen N, Julkunen R, Kangas E, Ojala S, Tulikoura J, Valkamo E, Jarvinen H, Mecklin JP, Aaltonen LA, De La CA. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2193-2200.

Van Dalen R, Church J, McGannon E, Fay S, Burke C, Clark B. Patterns of surgery in patients belonging to amsterdam-positive families. *Dis Colon Rectum* 2003;46:617-620.

Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Mecklin JP, Moller P, Nagengast F, Parc Y, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007; 44:353-362.

Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-1456.

Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling IM, Genuardi M, Heinimann K, Hes FJ, Hodgson SV, Karagiannis JA, Laloo F, Lindblom A, Mecklin JP, Møller P, Myrholm T, Nagengast FM, Parc Y, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Sijmons RH, Tejpar S, Thomas HJ, Rahner N, Wijnen JT, Järvinen HJ, Möslein G; (the Mallorca group). Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013 Jun;62(6):812-23.

Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Jarvinen HJ, Myrholm T, Sunde L, Wijnen JT, Lynch HT. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123:444-449.

Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmann C. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560.